

*Study smart with*

**Student Consult**



**GUYTON AND HALL  
TEXTBOOK OF MEDICAL  
PHYSIOLOGY**

THIRTEENTH EDITION

**JOHN E. HALL**

ELSEVIER

<b>UNIT I</b>			
<b>Introduction to Physiology: The Cell and General Physiology</b>			
<b>CHAPTER 1</b>			
Functional Organization of the Human Body and Control of the "Internal Environment"	3	Apoptosis—Programmed Cell Death	40
Cells as the Living Units of the Body	3	Cancer	40
Extracellular Fluid—The "Internal Environment"	3		
"Homeostatic" Mechanisms of the Major Functional Systems	4		
Control Systems of the Body	6		
Summary—Automaticity of the Body	9		
<b>CHAPTER 2</b>			
The Cell and Its Functions	11		
Organization of the Cell	11		
Physical Structure of the Cell	12		
Comparison of the Animal Cell with Precellular Forms of Life	17		
Functional Systems of the Cell	18		
Locomotion of Cells	23		
<b>CHAPTER 3</b>			
Genetic Control of Protein Synthesis, Cell Function, and Cell Reproduction	27		
Genes in the Cell Nucleus	27		
The DNA Code in the Cell Nucleus Is Transferred to an RNA Code in the Cell	30		
Cytoplasm—The Process of Transcription	35		
Synthesis of Other Substances in the Cell	35		
Control of Gene Function and Biochemical Activity in Cells	35		
The DNA-Genetic System Also Controls Cell Reproduction	37		
Cell Differentiation	39		
<b>UNIT II</b>			
<b>Membrane Physiology, Nerve, and Muscle</b>			
<b>CHAPTER 4</b>			
Transport of Substances Through Cell Membranes	45		
The Lipid Barrier of the Cell Membrane, and Cell Membrane Transport Proteins	45		
Diffusion	46		
"Active Transport" of Substances Through Membranes	52		
<b>CHAPTER 5</b>			
Membrane Potentials and Action Potentials	57		
Basic Physics of Membrane Potentials	57		
Measuring the Membrane Potential	58		
Resting Membrane Potential of Nerves	59		
Nerve Action Potential	60		
Roles of Other Ions During the Action Potential	64		
Propagation of the Action Potential	64		
Re-establishing Sodium and Potassium Ionic Gradients After Action Potentials Are Completed—Importance of Energy	65		
Metabolism	66		
Plateau in Some Action Potentials	66		
Rhythmicity of Some Excitable Tissues—Repetitive Discharge	66		
Special Characteristics of Signal Transmission in Nerve Trunks	67		
Excitation—The Process of Eliciting the Action Potential	68		
Recording Membrane Potentials and Action Potentials	69		

<b>CHAPTER 6</b>		<b>CHAPTER 11</b>	
Contraction of Skeletal Muscle	71	The Normal Electrocardiogram	121
Physiologic Anatomy of Skeletal Muscle	71	Characteristics of the Normal Electrocardiogram	121
General Mechanism of Muscle Contraction	73	Methods for Recording Electrocardiograms	123
Molecular Mechanism of Muscle Contraction	74	Flow of Current Around the Heart during the Cardiac Cycle	123
Energetics of Muscle Contraction	78	Electrocardiographic Leads	124
Characteristics of Whole Muscle Contraction	79		
<b>CHAPTER 7</b>		<b>CHAPTER 12</b>	
Excitation of Skeletal Muscle: Neuromuscular Transmission and Excitation-Contraction Coupling	83	Electrocardiographic Interpretation of Cardiac Muscle and Coronary Blood Flow Abnormalities: Vectorial Analysis	129
Transmission of Impulses from Nerve Endings to Skeletal Muscle Fibers: The Neuromuscular Junction	83	Principles of Vectorial Analysis of Electrocardiograms	129
Molecular Biology of Acetylcholine Formation and Release	86	Vectorial Analysis of the Normal Electrocardiogram	131
Drugs That Enhance or Block Transmission at the Neuromuscular Junction	86	Mean Electrical Axis of the Ventricular QRS—and Its Significance	134
Myasthenia Gravis Causes Muscle Paralysis	86	Conditions That Cause Abnormal Voltages of the QRS Complex	137
Muscle Action Potential	87	Prolonged and Bizarre Patterns of the QRS Complex	137
Excitation-Contraction Coupling	88	Current of Injury	138
<b>CHAPTER 8</b>		Abnormalities in the T Wave	141
Excitation and Contraction of Smooth Muscle	91		
Contraction of Smooth Muscle	91	<b>CHAPTER 13</b>	
Nervous and Hormonal Control of Smooth Muscle Contraction	94	Cardiac Arrhythmias and Their Electrocardiographic Interpretation	143
		Abnormal Sinus Rhythms	143
<b>UNIT III</b>		Abnormal Rhythms That Result from Block of Heart Signals Within the Intracardiac Conduction Pathways	144
<b>The Heart</b>		Premature Contractions	146
<b>CHAPTER 9</b>		Paroxysmal Tachycardia	148
Cardiac Muscle; The Heart as a Pump and Function of the Heart Valves	101	Ventricular Fibrillation	149
Physiology of Cardiac Muscle	101	Atrial Fibrillation	151
Cardiac Cycle	104	Atrial Flutter	152
Relationship of the Heart Sounds to Heart Pumping	107	Cardiac Arrest	153
Work Output of the Heart	107		
Chemical Energy Required for Cardiac Contraction: Oxygen Utilization by the Heart	109	<b>UNIT IV</b>	
Regulation of Heart Pumping	110	<b>The Circulation</b>	
<b>CHAPTER 10</b>			
Rhythymical Excitation of the Heart	115	<b>CHAPTER 14</b>	
Specialized Excitatory and Conductive System of the Heart	115	Overview of the Circulation; Biophysics of Pressure, Flow, and Resistance	157
Control of Excitation and Conduction in the Heart	118	Physical Characteristics of the Circulation	157
		Basic Principles of Circulatory Function	158
		Interrelationships of Pressure, Flow, and Resistance	159

<b>CHAPTER 15</b>	<b>CHAPTER 20</b>		
Vascular Distensibility and Functions of the Arterial and Venous Systems	167	Cardiac Output, Venous Return, and Their Regulation	229
Vascular Distensibility	167	Normal Values for Cardiac Output at Rest and During Activity	229
Arterial Pressure Pulsations	168	Control of Cardiac Output by Venous Return—Role of the Frank-Starling Mechanism of the Heart	229
Veins and Their Functions	171	Pathologically High or Low Cardiac Outputs	232
<b>CHAPTER 16</b>	<b>Methods for Measuring Cardiac Output</b>		240
The Microcirculation and Lymphatic System: Capillary Fluid Exchange, Interstitial Fluid, and Lymph Flow	177	<b>CHAPTER 21</b>	
Structure of the Microcirculation and Capillary System	177	Muscle Blood Flow and Cardiac Output During Exercise; the Coronary Circulation and Ischemic Heart Disease	243
Flow of Blood in the Capillaries—Vasomotion	178	Blood Flow Regulation in Skeletal Muscle at Rest and During Exercise	243
Exchange of Water, Nutrients, and Other Substances Between the Blood and Interstitial Fluid	179	Coronary Circulation	246
Interstitial and Interstitial Fluid	180	<b>CHAPTER 22</b>	
Fluid Filtration Across Capillaries Is Determined by Hydrostatic and Colloid Osmotic Pressures, as Well as Capillary Filtration Coefficient	181	Cardiac Failure	255
Lymphatic System	186	Circulatory Dynamics in Cardiac Failure	255
<b>CHAPTER 17</b>	Unilateral Left Heart Failure		259
Local and Humoral Control of Tissue Blood Flow	191	Low-Output Cardiac Failure—Cardiogenic Shock	259
Local Control of Blood Flow in Response to Tissue Needs	191	Edema in Patients with Cardiac Failure	259
Mechanisms of Blood Flow Control	191	Cardiac Reserve	261
Humoral Control of the Circulation	199	<b>CHAPTER 23</b>	
<b>CHAPTER 18:</b>	Heart Valves and Heart Sounds; Valvular and Congenital Heart Defects		265
Nervous Regulation of the Circulation, and Rapid Control of Arterial Pressure	201	Heart Sounds	265
Nervous Regulation of the Circulation	201	Abnormal Circulatory Dynamics in Valvular Heart Disease	268
Role of the Nervous System in Rapid Control of Arterial Pressure	204	Abnormal Circulatory Dynamics in Congenital Heart Defects	269
Special Features of Nervous Control of Arterial Pressure	209	Use of Extracorporeal Circulation During Cardiac Surgery	271
<b>CHAPTER 19</b>	Hypertrophy of the Heart in Valvular and Congenital Heart Disease		272
Role of the Kidneys in Long-Term Control of Arterial Pressure and in Hypertension: The Integrated System for Arterial Pressure Regulation	213	<b>CHAPTER 24</b>	
Renal-Body Fluid System for Arterial Pressure Control	213	Circulatory Shock and Its Treatment	273
The Renin-Angiotensin System: Its Role in Arterial Pressure Control	220	Physiologic Causes of Shock	273
Summary of the Integrated, Multifaceted System for Arterial Pressure Regulation	226	Shock Caused by Hypovolemia—Hemorrhagic Shock	274
		Neurogenic Shock—Increased Vascular Capacity	279
		Anaphylactic Shock and Histamine Shock	280
		Septic Shock	280

<b>Physiology of Treatment in Shock</b>	280	<b>Abnormalities of Micturition</b>	310
<b>Circulatory Arrest</b>	281	<b>Urine Formation Results from Glomerular Filtration, Tubular Reabsorption, and Tubular Secretion</b>	310
<b>UNITY</b>			
<b>The Body Fluids and Kidneys</b>			
<b>CHAPTER 25</b>			
<b>The Body Fluid Compartments: Extracellular and Intracellular Fluids; Edema</b>	285	<b>Glomerular Filtration—The First Step in Urine Formation</b>	312
<b>Fluid Intake and Output Are Balanced During Steady-State Conditions</b>	285	<b>Determinants of the GFR</b>	314
<b>Body Fluid Compartments</b>	286	<b>Renal Blood Flow</b>	316
<b>Extracellular Fluid Compartment</b>	287	<b>Physiologic Control of Glomerular Filtration and Renal Blood Flow</b>	317
<b>Blood Volume</b>	287	<b>Autoregulation of GFR and Renal Blood Flow</b>	319
<b>Constituents of Extracellular and Intracellular Fluids</b>	287	<b>CHAPTER 27</b>	
<b>Measurement of Fluid Volumes in the Different Body Fluid Compartments—the Indicator-Dilution Principle</b>	287	<b>Urine Formation by the Kidneys: II. Tubular Reabsorption and Secretion</b>	323
<b>Determination of Volumes of Specific Body Fluid Compartments</b>	289	<b>Renal Tubular Reabsorption and Secretion</b>	323
<b>Regulation of Fluid Exchange and Osmotic Equilibrium Between Intracellular and Extracellular Fluid</b>	290	<b>Tubular Reabsorption Includes Passive and Active Mechanisms</b>	323
<b>Basic Principles of Osmosis and Osmotic Pressure</b>	290	<b>Reabsorption and Secretion Along Different Parts of the Nephron</b>	329
<b>Osmotic Equilibrium Is Maintained Between Intracellular and Extracellular Fluids</b>	291	<b>Regulation of Tubular Reabsorption</b>	334
<b>Volume and Osmolality of Extracellular and Intracellular Fluids in Abnormal States</b>	292	<b>Use of Clearance Methods to Quantify Kidney Function</b>	340
<b>Glucose and Other Solutions Administered for Nutritive Purposes</b>	294	<b>CHAPTER 28</b>	
<b>Clinical Abnormalities of Fluid Volume Regulation: Hyponatremia and Hypernatremia</b>	294	<b>Urine Concentration and Dilution; Regulation of Extracellular Fluid Osmolarity and Sodium Concentration</b>	345
<b>Edema: Excess Fluid in the Tissues</b>	296	<b>Kidneys Excrete Excess Water by Forming Dilute Urine</b>	345
<b>Fluids in the "Potential Spaces" of the Body</b>	300	<b>Kidneys Conserve Water by Excreting Concentrated Urine</b>	346
<b>CHAPTER 26</b>		<b>Quantifying Renal Urine Concentration and Dilution: "Free Water" and Osmolar Clearances</b>	346
<b>Urine Formation by the Kidneys: I. Glomerular Filtration, Renal Blood Flow, and Their Control</b>	303	<b>Disorders of Urinary Concentrating Ability</b>	354
<b>Multiple Functions of the Kidneys</b>	303	<b>Control of Extracellular Fluid Osmolarity and Sodium Concentration</b>	354
<b>Physiologic Anatomy of the Kidneys</b>	304	<b>Osmoreceptor-ADH Feedback System</b>	355
<b>Micturition</b>	307	<b>Importance of Thirst in Controlling Extracellular Fluid Osmolarity and Sodium Concentration</b>	357
<b>Physiologic Anatomy of the Bladder</b>	307	<b>Salt-Appetite Mechanism for Controlling Extracellular Fluid Sodium Concentration and Volume</b>	360
<b>Transport of Urine from the Kidney Through the Ureters and into the Bladder</b>	308	<b>CHAPTER 29</b>	
<b>Filling of the Bladder and Bladder Wall Tone; the Cystometrogram</b>	309	<b>Renal Regulation of Potassium, Calcium, Phosphate, and Magnesium; Integration of Renal Mechanisms for Control of Blood Volume and Extracellular Fluid Volume</b>	361
<b>Micturition Reflex</b>	309	<b>Regulation of Extracellular Fluid Potassium Concentration and Potassium Excretion</b>	361

Control of Renal Calcium Excretion and Extracellular Calcium Ion Concentration	367	<b>CHAPTER 31</b>	
Control of Renal Magnesium Excretion and Extracellular Magnesium Ion Concentration	369	Diuretics, Kidney Diseases	397
Integration of Renal Mechanisms for Control of Extracellular Fluid	370	Diuretics and Their Mechanisms of Action	397
Importance of Pressure Natriuresis and Pressure Diuresis in Maintaining Body Sodium and Fluid Balance	371	Kidney Diseases	399
Distribution of Extracellular Fluid Between the Interstitial Spaces and Vascular System	373	Acute Renal Failure	399
Nervous and Hormonal Factors Increase the Effectiveness of Renal–Body Fluid Feedback Control	373	Chronic Renal Failure: An Irreversible Decrease in the Number of Functional Nephrons	401
Integrated Responses to Changes in Sodium Intake	376	Specific Tubular Disorders	408
Conditions That Cause Large Increases in Blood Volume and Extracellular Fluid Volume	376	Treatment of Renal Failure by Transplantation or by Dialysis with an Artificial Kidney	409
Conditions That Cause Large Increases in Extracellular Fluid Volume but with Normal Blood Volume	377		
<b>CHAPTER 30</b>		<b>UNIT VI</b>	
Acid-Base Regulation	379	<b>Blood Cells, Immunity, and Blood Coagulation</b>	
H <sup>+</sup> Concentration Is Precisely Regulated	379	<b>CHAPTER 32</b>	
Acids and Bases—Their Definitions and Meanings	379	Red Blood Cells, Anemia, and Polycythemia	413
Defending Against Changes in H <sup>+</sup> Concentration: Buffers, Lungs, and Kidneys	380	Red Blood Cells (Erythrocytes)	413
Buffering of H <sup>+</sup> in the Body Fluids	380	Anemias	420
Bicarbonate Buffer System	381	Polycythemia	421
Phosphate Buffer System	383	<b>CHAPTER 33</b>	
Proteins Are Important Intracellular Buffers	383	Resistance of the Body to Infection:	
Respiratory Regulation of Acid-Base Balance	384	I. Leukocytes, Granulocytes, the Monocyte- Macrophage System, and Inflammation	423
Renal Control of Acid-Base Balance	385	Leukocytes (White Blood Cells)	423
Secretion of H <sup>+</sup> and Reabsorption of HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> by the Renal Tubules	386	Neutrophils and Macrophages Defend Against Infections	425
Combination of Excess H <sup>+</sup> with Phosphate and Ammonia Buffers in the Tubule Generates "New" HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	388	Monocyte-Macrophage Cell System (Reticuloendothelial System)	426
Quantifying Renal Acid-Base Excretion	389	Inflammation: Role of Neutrophils and Macrophages	428
Renal Correction of Acidosis—Increased Excretion of H <sup>+</sup> and Addition of HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> to the Extracellular Fluid	391	Eosinophils	430
Renal Correction of Alkalosis—Decreased Tubular Secretion of H <sup>+</sup> and Increased Excretion of HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	391	Basophils	431
Clinical Causes of Acid-Base Disorders	392	Leukopenia	431
Treatment of Acidosis or Alkalosis	393	Leukemias	431
Clinical Measurements and Analysis of Acid-Base Disorders	393	<b>CHAPTER 34</b>	
		Resistance of the Body to Infection:	
		II. Immunity and Allergy Innate Immunity	433
		Acquired (Adaptive) Immunity	433
		Allergy and Hypersensitivity	443
		<b>CHAPTER 35</b>	
		Blood Types; Transfusion; Tissue and Organ Transplantation	445
		Antigenicity Causes Immune Reactions of Blood	445
		O-A-B Blood Types	445
		Rh Blood Types	447
		Transplantation of Tissues and Organs	449

<b>CHAPTER 36</b>	<b>CHAPTER 40</b>	
Hemostasis and Blood Coagulation	Transport of Oxygen and Carbon Dioxide in Blood and Tissue Fluids	495
Events in Hemostasis	Transport of Oxygen from the Lungs to the Body Tissues	495
Vascular Constriction	Transport of Carbon Dioxide in the Blood	502
Mechanism of Blood Coagulation	Respiratory Exchange Ratio	504
Conditions That Cause Excessive Bleeding in Humans	<b>CHAPTER 41</b>	
	Regulation of Respiration	505
Thromboembolic Conditions in the Human Being	Respiratory Center	505
Anticoagulants for Clinical Use	Chemical Control of Respiration	507
Blood Coagulation Tests	Peripheral Chemoreceptor System for Control of Respiratory Activity—Role of Oxygen in Respiratory Control	508
<b>UNIT VII</b>	Regulation of Respiration During Exercise	510
<b>Respiration</b>	Other Factors That Affect Respiration	512
<b>CHAPTER 37</b>	<b>CHAPTER 42</b>	
Pulmonary Ventilation	Respiratory Insufficiency—Pathophysiology, Diagnosis, Oxygen Therapy	515
Mechanics of Pulmonary Ventilation	Useful Methods for Studying Respiratory Abnormalities	515
Pulmonary Volumes and Capacities	Pathophysiology of Specific Pulmonary Abnormalities	517
Minute Respiratory Volume Equals Respiratory Rate Times Tidal Volume	Hypoxia and Oxygen Therapy	520
Alveolar Ventilation	Hypercapnia—Excess Carbon Dioxide in the Body Fluids	522
Functions of the Respiratory Passageways	Artificial Respiration	522
<b>CHAPTER 38</b>	<b>UNIT VIII</b>	
Pulmonary Circulation, Pulmonary Edema, Pleural Fluid	Aviation, Space, and Deep-Sea Diving Physiology	
Physiologic Anatomy of the Pulmonary Circulatory System	<b>CHAPTER 43</b>	
Pressures in the Pulmonary System	Aviation, High-Altitude, and Space Physiology	527
Blood Volume of the Lungs	Effects of Low Oxygen Pressure on the Body	527
Blood Flow Through the Lungs and Its Distribution	Effects of Acceleratory Forces on the Body in Aviation and Space Physiology	531
Effect of Hydrostatic Pressure Gradients in the Lungs on Regional Pulmonary Blood Flow	"Artificial Climate" in the Sealed Spacecraft	533
Pulmonary Capillary Dynamics	Weightlessness in Space	533
Fluid in the Pleural Cavity	<b>CHAPTER 44</b>	
<b>CHAPTER 39</b>	Physiology of Deep-Sea Diving and Other Hyperbaric Conditions	535
Physical Principles of Gas Exchange; Diffusion of Oxygen and Carbon Dioxide Through the Respiratory Membrane	Effect of High Partial Pressures of Individual Gases on the Body	535
Physics of Gas Diffusion and Gas Partial Pressures	Scuba (Self-Contained Underwater Breathing Apparatus) Diving	539
Compositions of Alveolar Air and Atmospheric Air Are Different	Special Physiologic Problems in Submarines	540
Diffusion of Gases Through the Respiratory Membrane	Hyperbaric Oxygen Therapy	540
Effect of the Ventilation-Perfusion Ratio on Alveolar Gas Concentration		

<b>UNIT IX</b>																																																																																																							
<b>The Nervous System: A. General Principles and Sensory Physiology</b>																																																																																																							
<b>CHAPTER 45</b>																																																																																																							
Organization of the Nervous System, Basic Functions of Synapses, and Neurotransmitters	543	Pain Receptors and Their Stimulation	583																																																																																																				
General Design of the Nervous System	543	Dual Pathways for Transmission of Pain Signals into the Central Nervous System	584																																																																																																				
Major Levels of Central Nervous System Function	545	Pain Suppression ("Analgesia") System in the Brain and Spinal Cord	586																																																																																																				
Comparison of the Nervous System with a Computer	546	Referred Pain	588																																																																																																				
Central Nervous System Synapses	546	Visceral Pain	588																																																																																																				
Some Special Characteristics of Synaptic Transmission	557	Some Clinical Abnormalities of Pain and Other Somatic Sensations	590																																																																																																				
<b>CHAPTER 46</b>		Headache	590																																																																																																				
Sensory Receptors, Neuronal Circuits for Processing Information	559	Thermal Sensations	592																																																																																																				
Types of Sensory Receptors and the Stimuli They Detect	559																																																																																																						
Transduction of Sensory Stimuli into Nerve Impulses	560	<b>UNIT X</b>																																																																																																					
Nerve Fibers That Transmit Different Types of Signals and Their Physiologic Classification	563	<b>The Nervous System: B. The Special Senses</b>																																																																																																					
Transmission of Signals of Different Intensity in Nerve Tracts—Spatial and Temporal Summation	564	CHAPTER 49		Transmission and Processing of Signals in Neuronal Pools	564	The Eye: I. Optics of Vision	597	Instability and Stability of Neuronal Circuits	569	Physical Principles of Optics	597	<b>CHAPTER 47</b>		Optics of the Eye	600	Somatic Sensations: I. General Organization, the Tactile and Position Senses	571	Ophthalmoscope	605	Classification of Somatic Senses	571	Fluid System of the Eye—Intraocular Fluid	606	Detection and Transmission of Tactile Sensations	571	<b>CHAPTER 50</b>		Sensory Pathways for Transmitting Somatic Signals into the Central Nervous System	573	The Eye: II. Receptor and Neural Function of the Retina	609	Transmission in the Dorsal Column—Medial Lemniscal System	573	Anatomy and Function of the Structural Elements of the Retina	609	Transmission of Less Critical Sensory Signals in the Anterolateral Pathway	580	Photochemistry of Vision	611	Some Special Aspects of Somatosensory Function	581	Color Vision	615	<b>CHAPTER 48</b>		Neural Function of the Retina	616	Somatic Sensations: II. Pain, Headache, and Thermal Sensations	583	<b>CHAPTER 51</b>		Types of Pain and Their Qualities—Fast Pain and Slow Pain	583	The Eye: III. Central Neurophysiology of Vision	623			Visual Pathways	623			Organization and Function of the Visual Cortex	624			Neuronal Patterns of Stimulation During Analysis of the Visual Image	626			Fields of Vision; Perimetry	627			Eye Movements and Their Control	627			Autonomic Control of Accommodation and Pupillary Aperture	631			<b>CHAPTER 52:</b>				The Sense of Hearing	633			Tympanic Membrane and the Ossicular System	633			Cochlea	634			Central Auditory Mechanisms	639			Hearing Abnormalities	642
CHAPTER 49																																																																																																							
Transmission and Processing of Signals in Neuronal Pools	564	The Eye: I. Optics of Vision	597																																																																																																				
Instability and Stability of Neuronal Circuits	569	Physical Principles of Optics	597																																																																																																				
<b>CHAPTER 47</b>		Optics of the Eye	600																																																																																																				
Somatic Sensations: I. General Organization, the Tactile and Position Senses	571	Ophthalmoscope	605																																																																																																				
Classification of Somatic Senses	571	Fluid System of the Eye—Intraocular Fluid	606																																																																																																				
Detection and Transmission of Tactile Sensations	571	<b>CHAPTER 50</b>																																																																																																					
Sensory Pathways for Transmitting Somatic Signals into the Central Nervous System	573	The Eye: II. Receptor and Neural Function of the Retina	609																																																																																																				
Transmission in the Dorsal Column—Medial Lemniscal System	573	Anatomy and Function of the Structural Elements of the Retina	609																																																																																																				
Transmission of Less Critical Sensory Signals in the Anterolateral Pathway	580	Photochemistry of Vision	611																																																																																																				
Some Special Aspects of Somatosensory Function	581	Color Vision	615																																																																																																				
<b>CHAPTER 48</b>		Neural Function of the Retina	616																																																																																																				
Somatic Sensations: II. Pain, Headache, and Thermal Sensations	583	<b>CHAPTER 51</b>																																																																																																					
Types of Pain and Their Qualities—Fast Pain and Slow Pain	583	The Eye: III. Central Neurophysiology of Vision	623																																																																																																				
		Visual Pathways	623																																																																																																				
		Organization and Function of the Visual Cortex	624																																																																																																				
		Neuronal Patterns of Stimulation During Analysis of the Visual Image	626																																																																																																				
		Fields of Vision; Perimetry	627																																																																																																				
		Eye Movements and Their Control	627																																																																																																				
		Autonomic Control of Accommodation and Pupillary Aperture	631																																																																																																				
		<b>CHAPTER 52:</b>																																																																																																					
		The Sense of Hearing	633																																																																																																				
		Tympanic Membrane and the Ossicular System	633																																																																																																				
		Cochlea	634																																																																																																				
		Central Auditory Mechanisms	639																																																																																																				
		Hearing Abnormalities	642																																																																																																				

**Contents**

<b>CHAPTER 53</b>		
The Chemical Senses—Taste and Smell	645	Function of the Brain in Communication—Language Input and Language Output
Sense of Taste	645	Function of the Corpus Callosum and Anterior Commissure to Transfer Thoughts, Memories, Training, and Other Information Between the Two Cerebral Hemispheres
Sense of Smell	648	Thoughts, Consciousness, and Memory
<b>UNIT XI</b>		
<b>The Nervous System: C. Motor and Integrative Neurophysiology</b>		
<b>CHAPTER 54</b>		
Motor Functions of the Spinal Cord; the Cord Reflexes	655	Hypothalamus
Organization of the Spinal Cord for Motor Functions	655	Activating-Driving Systems of the Brain
Muscle Sensory Receptors—Muscle Spindles and Golgi Tendon Organs—and Their Roles in Muscle Control	657	Limbic System
Flexor Reflex and the Withdrawal Reflexes	661	Functional Anatomy of the Limbic System; Key Position of the Hypothalamus
Crossed Extensor Reflex	663	Hypothalamus, a Major Control Headquarters for the Limbic System
Reciprocal Inhibition and Reciprocal Innervation	663	Specific Functions of Other Parts of the Limbic System
Reflexes of Posture and Locomotion	663	
Scratch Reflex	664	
Spinal Cord Reflexes That Cause Muscle Spasm	664	
Autonomic Reflexes in the Spinal Cord	665	
Spinal Cord Transection and Spinal Shock	665	
<b>CHAPTER 55</b>		
Cortical and Brain Stem Control of Motor Function	667	CHAPTER 59
Motor Cortex and Corticospinal Tract	667	States of Brain Activity—Sleep, Brain Waves, Epilepsy, Psychoses
Role of the Brain Stem in Controlling Motor Function	673	Sleep
Vestibular Sensations and Maintenance of Equilibrium	674	Epilepsy
Functions of Brain Stem Nuclei in Controlling Subconscious, Stereotyped Movements	678	Psychotic Behavior and Dementia—Roles of Specific Neurotransmitter Systems
<b>CHAPTER 56</b>		Schizophrenia—Possible Exaggerated Function of Part of the Dopamine System
Contributions of the Cerebellum and Basal Ganglia to Overall Motor Control	681	<b>CHAPTER 60</b>
Cerebellum and Its Motor Functions	681	The Autonomic Nervous System and the Adrenal Medulla
Basal Ganglia—Their Motor Functions	689	General Organization of the Autonomic Nervous System
Integration of the Many Parts of the Total Motor Control System	694	Basic Characteristics of Sympathetic and Parasympathetic Function
<b>CHAPTER 57</b>		Autonomic Reflexes
Cerebral Cortex, Intellectual Functions of the Brain, Learning, and Memory	697	Stimulation of Discrete Organs in Some Instances and Mass Stimulation in Other Instances by the Sympathetic and Parasympathetic Systems
Physiologic Anatomy of the Cerebral Cortex	697	Pharmacology of the Autonomic Nervous System
Functions of Specific Cortical Areas	698	
<b>CHAPTER 58</b>		
		CHAPTER 61
		Cerebral Blood Flow, Cerebrospinal Fluid, and Brain Metabolism
		Cerebral Blood Flow
		Cerebrospinal Fluid System
		Brain Metabolism

<b>UNIT XII</b>			
<b>Gastrointestinal Physiology</b>			
<hr/>			
<b>CHAPTER 62</b>			
General Principles of Gastrointestinal Function—Motility, Nervous Control, and Blood Circulation	753	Disorders of the Stomach	799
General Principles of Gastrointestinal Motility	753	Disorders of the Small Intestine	801
Neural Control of Gastrointestinal Function—Enteric Nervous System	755	Disorders of the Large Intestine	802
Functional Types of Movements in the Gastrointestinal Tract	759	General Disorders of the Gastrointestinal Tract	803
Gastrointestinal Blood Flow—"Splanchnic Circulation"	759		
<b>CHAPTER 63</b>		<b>UNIT XIII</b>	
Propulsion and Mixing of Food in the Alimentary Tract	763	<b>Metabolism and Temperature Regulation</b>	
Ingestion of Food	763	<b>CHAPTER 67</b>	
Motor Functions of the Stomach	765	Metabolism of Carbohydrates, and Formation of Adenosine Triphosphate	809
Movements of the Small Intestine	768	Central Role of Glucose in Carbohydrate Metabolism	810
Movements of the Colon	770	Transport of Glucose Through the Cell Membrane	810
Other Autonomic Reflexes That Affect Bowel Activity	772	Glycogen Is Stored in Liver and Muscle	811
		Release of Energy from Glucose by the Glycolytic Pathway	812
		Release of Energy from Glucose by the Pentose Phosphate Pathway	816
		Formation of Carbohydrates from Proteins and Fats—"Gluconeogenesis"	817
		Blood Glucose	817
<b>CHAPTER 64</b>		<b>CHAPTER 68</b>	
Secretory Functions of the Alimentary Tract	773	Lipid Metabolism	819
General Principles of Alimentary Tract Secretion	773	Transport of Lipids in the Body Fluids	819
Secretion of Saliva	775	Fat Deposits	821
Esophageal Secretion	776	Use of Triglycerides for Energy: Formation of Adenosine Triphosphate	822
Gastric Secretion	777	Regulation of Energy Release from Triglycerides	825
Pancreatic Secretion	780	Phospholipids and Cholesterol	826
Secretion of Bile by the Liver; Functions of the Biliary Tree	783	Atherosclerosis	827
Secretions of the Small Intestine	786		
Secretion of Mucus by the Large Intestine	787	<b>CHAPTER 69</b>	
<b>CHAPTER 65</b>		Protein Metabolism	831
Digestion and Absorption in the Gastrointestinal Tract	789	Basic Properties	831
Digestion of the Various Foods by Hydrolysis	789	Transport and Storage of Amino Acids	831
Basic Principles of Gastrointestinal Absorption	793	Functional Roles of the Plasma Proteins	833
Absorption in the Small Intestine	794	Hormonal Regulation of Protein Metabolism	835
Absorption in the Large Intestine: Formation of Feces	797		
<b>CHAPTER 66</b>		<b>CHAPTER 70</b>	
Physiology of Gastrointestinal Disorders	799	The Liver as an Organ	837
Disorders of Swallowing and of the Esophagus	799	Physiologic Anatomy of the Liver	837
		Hepatic Vascular and Lymph Systems	837
		Metabolic Functions of the Liver	839
		Measurement of Bilirubin in the Bile as a Clinical Diagnostic Tool	840

<b>CHAPTER 71</b>		<b>CHAPTER 75</b>	
Dietary Balances; Regulation of Feeding;		Pituitary Hormones and Their Control by the	895
Obesity and Starvation; Vitamins and		Hypothalamus	
Minerals	843	Pituitary Gland and Its Relation to the	
Energy Intake and Output Are Balanced Under		Hypothalamus	895
Steady-State Conditions	843	Hypothalamus Controls Pituitary Secretion	897
Dietary Balances	843	Physiological Functions of Growth Hormone	898
Regulation of Food Intake and Energy		Posterior Pituitary Gland and Its Relation to	
Storage	845	the Hypothalamus	904
Obesity	850	<b>CHAPTER 76</b>	
Inanition, Anorexia, and Cachexia	851	Thyroid Metabolic Hormones	907
Starvation	852	Synthesis and Secretion of the Thyroid	
Vitamins	852	Metabolic Hormones	907
Mineral Metabolism	855	Physiological Functions of the Thyroid	
<b>CHAPTER 72</b>		Hormones	
Energetics and Metabolic Rate	859	Regulation of Thyroid Hormone Secretion	910
Adenosine Triphosphate (ATP) Functions as		Diseases of the Thyroid	914
an "Energy Currency" in Metabolism	859	<b>CHAPTER 77</b>	916
Control of Energy Release in the Cell	861	Adrenocortical Hormones	921
Metabolic Rate	862	Synthesis and Secretion of Adrenocortical	
Energy Metabolism—Factors That Influence		Hormones	921
Energy Output	863	Functions of the Mineralocorticoids—	
<b>CHAPTER 73</b>		Aldosterone	924
Body Temperature Regulation,		Functions of the Glucocorticoids	928
and Fever	867	Adrenal Androgens	934
Normal Body Temperatures	867	Abnormalities of Adrenocortical Secretion	934
Body Temperature Is Controlled by		<b>CHAPTER 78</b>	
Balancing Heat Production and		Insulin, Glucagon, and Diabetes Mellitus	939
Heat Loss	867	Insulin and Its Metabolic Effects	939
Regulation of Body Temperature—		Glucagon and Its Functions	947
Role of the Hypothalamus	871	Somatostatin Inhibits Glucagon and Insulin	
Abnormalities of Body Temperature		Secretion	949
Regulation	875	Summary of Blood Glucose Regulation	949
		Diabetes Mellitus	950
<b>UNIT XIV</b>		<b>CHAPTER 79</b>	
<b>Endocrinology and Reproduction</b>		Parathyroid Hormone, Calcitonin, Calcium	
<b>CHAPTER 74</b>		and Phosphate Metabolism, Vitamin D, Bone,	
Introduction to Endocrinology	881	and Teeth	955
Coordination of Body Functions by Chemical		Overview of Calcium and	
Messengers	881	Phosphate Regulation in the Extracellular	
Chemical Structure and Synthesis of		Fluid and Plasma	955
Hormones	881	Bone and Its Relation to Extracellular Calcium	
Hormone Secretion, Transport, and Clearance		and Phosphate	957
from the Blood	884	Vitamin D	960
Mechanisms of Action of Hormones	886	Parathyroid Hormone	962
Measurement of Hormone Concentrations		Calcitonin	966
in the Blood	891	Summary of Control of Calcium Ion	
		Concentration	966



# Chức năng các cơ quan trong cơ thể người và sự kiểm soát nội môi

Sinh lý học là ngành khoa học nghiên cứu hoạt động chức năng của cơ thể, tìm cách giải thích vai trò của các yếu tố vật lý, hóa học về nguồn gốc, sự phát triển và sự tiến hóa của sự sống ở những sinh vật đơn giản nhất có cấu tạo đơn bào như virus đến những sinh vật có cấu tạo phức tạp như con người. Vì thế sinh lý học được chia thành nhiều chuyên ngành khác nhau như sinh lý học virus, sinh lý học vi khuẩn, sinh lý học thực vật, sinh lý học động vật sinh lý học con người và rất nhiều các chuyên ngành nhỏ khác.

**SINH LÝ HỌC NGƯỜI:** Sinh lý học người chuyên tìm cách giải thích về những đặc trưng nổi bật và cấu tạo của cơ thể con người để tạo ra một sự sống. Trên thực tế, sự tồn tại của loài người là nhờ một hệ thống kiểm soát phức tạp. Cảm giác đói làm chúng ta tìm kiếm thức ăn, sợ hãi khiến chúng ta tìm chỗ trốn khi lạnh chúng ta tìm nơi ấm hơn. Hay khi cần sức mạnh tập thể, chúng ta cần đến bạn bè. Trong tự nhiên, chúng ta nhìn, cảm nhận, và những hiểu biết chúng phối hợp một cách tự động với nhau. Nhờ các thuộc tính loài trên cho phép chúng ta tồn tại trước những thay đổi của môi trường, nếu không điều đó sẽ không làm thay đổi cuộc đời

## TẾ BÀO LÀ MỘT ĐƠN VỊ CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CƠ BẢN CỦA CƠ THỂ

-Đơn vị sống cơ bản của cơ thể là tế bào. Mỗi cơ quan là tập hợp của vô số tế bào, những tế bào này liên kết với nhau nhờ những cấu trúc liên tế bào.

Trong cơ thể có nhiều loại tế bào khác nhau, mỗi loại tế bào có những đặc trưng riêng của nó. Những đặc điểm ấy gọi là đặc trưng riêng của sự sống. Các đặc tính này bao gồm:

+ quá trình chuyển hóa vật chất trong tế bào: đây là quá trình gồm nhiều giai đoạn từ tiêu hóa, hô hấp, chuyển hóa vật chất và đến giai đoạn bài tiết. Các hoạt động tiêu hóa, hô hấp bài tiết là sự trao đổi giữa cơ thể và môi trường, còn quá trình chuyển hóa cơ bản xảy ra trong tế bào.

+ đặc tính chịu kích thích: khả năng đáp ứng với các tác nhân kích thích. Là sự biểu hiện của sự sống và tồn tại sự sống.

+ Đặc tính sinh sản: hầu hết các tế bào khi già, chết, hoặc bị hủy hoại thì các tế bào con có khả năng tách tách ra các tế bào mới cho đến khi bổ sung được số lượng phù hợp. Nhờ đặc tính này mà cơ thể có thể tồn tại và phát triển được.

Tế bào chỉ có thể sống, phát triển và thực hiện các chức năng của nó trong môi trường tập trung của oxygen, glucose, các ion, amino acid, chất béo và các chất cần thiết khác trong một môi trường mà người ta quen gọi là dịch ngoại bào hay dịch kẽ (tức là nội môi).

## DỊCH NGOẠI BÀO - MÔI TRƯỜNG TRONG CƠ THỂ

Khoảng 60% cơ thể người trưởng thành là dịch.

Hầu hết lượng dịch đó ở trong tế bào và được gọi là dịch nội bào.

Còn lại khoảng 1/3 tổng dịch cơ thể nằm ngoài tế bào và được gọi là dịch ngoại bào.

Dịch ngoại bào được vận chuyển khắp cơ thể nhờ hệ thống tuần hoàn mà chủ yếu là máu.

Dịch ngoại bào và máu luôn có quá trình trao đổi qua lại với nhau nhờ quá trình khuếch tán dịch và chất tan qua thành các mao mạch.

Trong dịch ngoại bào chứa các ion và các chất dinh dưỡng cần thiết cho cơ thể và là môi trường sống cho tất cả các tế bào trong cơ thể.

Đó cũng chính là lí do tại sao dịch ngoại bào được gọi là môi trường bên trong của cơ thể hay còn gọi là môi trường.

Sự khác biệt cơ bản giữa nội bào và ngoại bào:

Ngoại bào chứa nhiều Na, Cl, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và các chất dinh dưỡng cần thiết như oxy, glucose, acid béo.

Nó cũng chứa CO<sub>2</sub>, được vận chuyển từ tế bào đến phổi để đào thải ra ngoài môi trường.

Những sản phẩm không cần thiết khác cũng được bài xuất bằng đường nước tiểu và phân.

Dịch nội bào có sự khác biệt quan trọng với dịch ngoại bào  
Ví dụ như dịch nội bào có chứa phần lớn K, Mg, và PO<sub>4</sub> thay vì Na và Cl được tìm thấy ở ngoại bào.

Cơ chế vận chuyển qua lại các ion qua màng tế bào để duy trì sự hằng định như vậy là rất quan trọng và sẽ trình bày ở chương tiếp theo.

## SỰ HẰNG ĐỊNH NỘI MÔI

Vào năm 1929 Nhà sinh lý học người Mỹ Walter Cannon( 1871-1945 ) đưa ra thuật ngữ **cân bằng nội môi ( homeostasis )** để mô tả sự duy trì liên tục nồng độ của các chất trong dịch ngoại bào. Thực tế, tất cả các cơ quan và mô đều có chung chức năng thực hiện giúp cơ thể duy trì liên tục trạng thái này. Chẳng hạn như, phổi cung cấp ôxi đến dịch ngoại bào để cung cấp ôxi cho tế bào, thận duy trì nồng độ các ion trong máu, và hệ dạ dày-ruột non cung cấp chất dinh dưỡng. Các ion, chất dinh dưỡng, chất thải, và các thành phần khác của cơ thể thường được kiểm soát trong khoảng giá trị, chứ không phải là một hằng số. Tuy vào từng thành phần, phạm vi này có thể thay đổi khác nhau. Ví dụ: Biến thiên của nồng độ ion H<sup>+</sup> trong máu chẳng hạn, thường ít hơn 5 nmol mỗi lít. Nồng độ Natri trong máu cũng được kiểm soát chặt chẽ, bình thường cũng chỉ thay đổi một vài mmol /lít, ngay cả khi ta hấp thu một lượng muối Natri tương đối lớn. Tuy nhiên, biến thiên này của nồng độ ion Natri được tính toán lớn hơn gấp 1 triệu lần so với của ion hiđrô. Quá trình duy trì nồng độ của Natri và hyđrô , cũng như cho hầu hết các ion khác, các chất dinh dưỡng, và chất trong cơ thể khác ở khoảng cho phép, giúp tế bào, mô, và các cơ quan thực hiện chức năng bình thường của cơ thể, bất chấp sự biến đổi của ngoại cảnh và các thương tổn và bệnh tật.

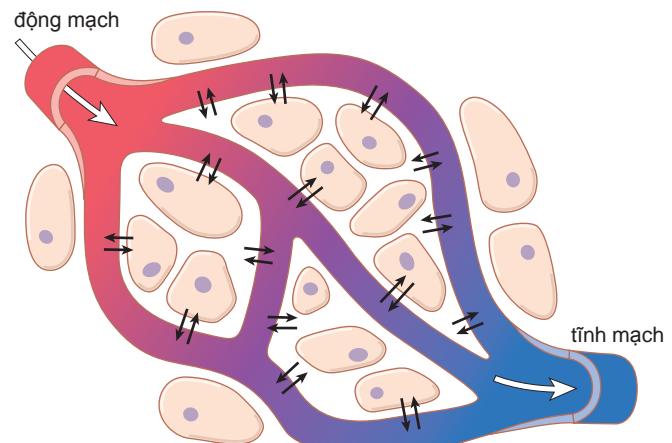
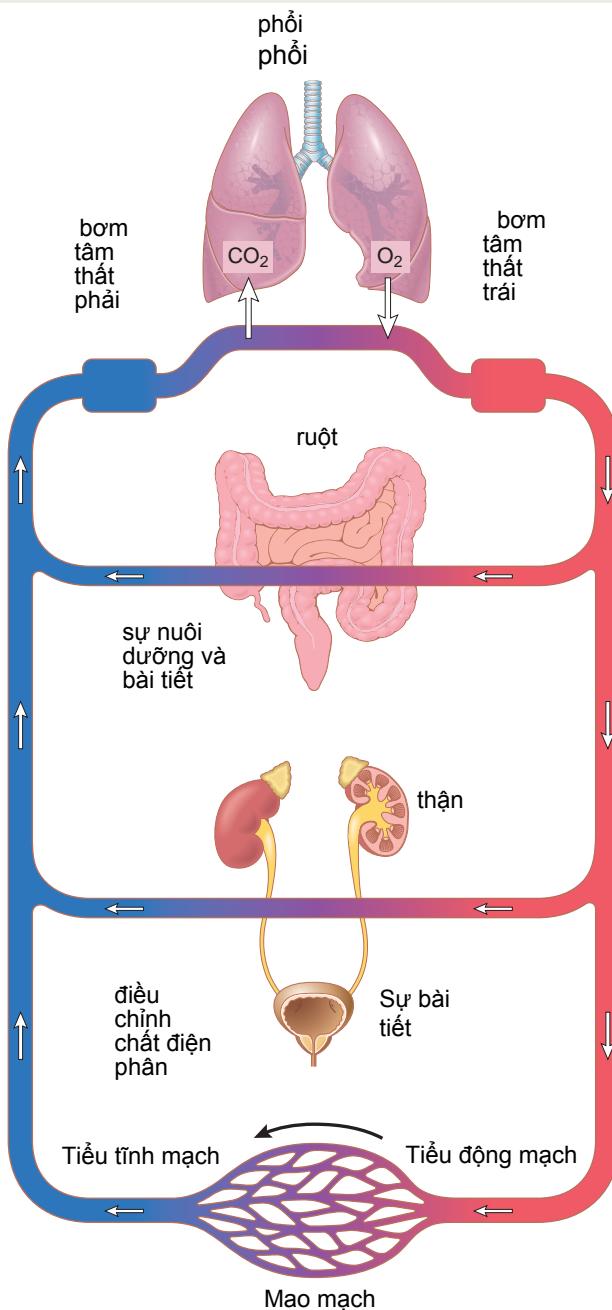
Chức năng bình thường của cơ thể đòi hỏi tác động phối hợp cùng nhau của tế bào, các mô, các cơ quan, hệ thần kinh trung ương, các hormone để duy trì nội môi và thể trạng của cơ thể. Bệnh lí thường được xem là trạng thái rối loạn cân bằng nội môi. Tuy nhiên thậm chí cả trong tình trạng bệnh lí thì các cơ chế điều hòa nội môi vẫn tiếp tục hoạt động và duy trì chức năng của cơ thể thông qua một chuỗi phản ứng bù trừ phức tạp. Trong nhiều trường hợp thì chính sự bù trừ này sẽ làm cho nhiều chức năng đã bị rối loạn về mức bình thường. Khi đó rất khó để nhận ra nguyên nhân cơ bản của bệnh trong cơ thể.

Chẳng hạn như, bệnh làm giảm khả năng bài tiết nước, muối của thận có thể dẫn đến chứng cao huyết áp. Sự bù trừ của cơ thể làm sự bài tiết trở về bình thường và tạo ra sự cân bằng giữa hấp thu và bài tiết của thận. Cân bằng này rất cần thiết để duy trì sự sống, nhưng nếu kéo dài tình trạng huyết áp cao có thể gây hư tổn nhiều cơ quan, trong đó có thận, thậm chí còn chúng tăng huyết áp và suy thận trầm trọng hơn. Do đó, bù trừ hằng tính nội môi diễn ra ngay sau các thương tổn, bệnh lí, hay chính tác động của môi trường đến cơ thể có thể đại diện cho "sự đánh đổi" cần thiết để duy trì các chức năng sống của cơ thể hưng trong thời gian dài sau đó có thể dẫn đến những bất thường của cơ thể. Môn sinh lý bệnh sẽ trả lời về sự biến đổi các quá trình sinh lí khi cơ thể bị bệnh.

## VẬN CHUYỂN DỊCH NGOẠI BÀO VÀ TRỘN LẦN MÁU TRONG HỆ TUẦN HOÀN

Dịch ngoại bào được vận chuyển trong qua cơ thể qua 2 giai đoạn. Giai đoạn đầu tiên là chuyển động trong các mạch máu của cơ thể, và thứ hai là chuyển động qua lại giữa các mao mạch máu và khoảng gian bào.

Hình 1-1 cho thấy toàn bộ vòng tuần hoàn của máu trong cơ thể. Tất cả các máu trong hệ tuần hoàn đi qua toàn bộ vòng tuần hoàn trung bình 1 lần/phút khi cơ thể nghỉ ngơi và khi người hoạt động sẽ là 6 lần /phút.Khi máu đi qua các mao mạch máu, có sự trao đổi liên tục của dịch ngoại bào xảy ra giữa phần huyết tương của máu và dịch nội bào. Quá trình này được minh họa trong hình 1-2. Thành của các mao mạch cho thấm qua hầu hết các phân tử trong huyết tương của máu,ngoại trừ thành phần protein huyết tương, có thể do kích thước của chúng quá lớn để đi qua các mao mạch. Vì vậy,phần lớn lượng dịch và các thành phần hòa tan trong đó khuếch tán qua lại giữa máu và khoảng kẽ và được thể hiện bằng các mũi tên trong hình. Quá trình khuếch tán này là chuyển động động học của các phân tử trong cả huyết tương và dịch nội bào. Đó là các phân tử chất lỏng và các chất tan được liên tục di chuyển hỗn loạn theo mọi hướng ở cả huyết tương và dịch nội bào tương tự như qua các mao mạch. Rất nhiều các phân tử có kích thước lớn hơn 50 micromet trên các mao mạch đảm bảo sự khuếch tán của hầu hết các chất từ mao mạch vào các tế bào trong vòng vài giây. Như vậy, dịch ngoại bào có ở khắp mọi nơi trong cơ thể, ở cả huyết tương và dịch nội bào- luôn luôn có các thành phần trao đổi qua lại với nhau để duy trì sự hằng định nội môi trong cơ thể.



enzym tiêu hóa, chúng được chuyển thành sản phẩm mà cơ thể có khả năng hấp thu. Nhờ hệ tiêu hóa, cơ thể có khả năng tiếp nhận đầy đủ các chất sinh dưỡng như Glucose, acid béo, acid amin, các ion và các vitamin.

**Gan và các cơ quan liên quan thực hiện chức năng chuyên hóa cơ bản.** Không phải tất cả các chất dinh dưỡng được hấp thụ từ đường ống tiêu hóa đều được các tế bào sử dụng ngay. Gan có nhiệm vụ thay đổi thành phần hóa học của khá nhiều chất này thành những dạng thích hợp hơn cho tế bào sử dụng. Gan cũng là nơi tổng hợp một số chất khi tế bào không sử dụng hết thành dạng dự trữ cho cơ thể và ngược lại nó cũng có khả năng phân giải chúng để cung cấp cho tế bào khi cần thiết.

**Hệ cơ xương.** Làm thế nào để hệ cơ xương góp phần tạo nên sự hằng định nội môi? Câu trả lời là rất đơn giản: hệ thống cơ vân giúp cơ thể vận động tìm kiếm thức ăn, chế biến thức ăn. Hệ thống cơ trơn giúp cho việc tiếp nhận, vận chuyển các chất khí, chất dinh dưỡng từ bên ngoài vào trong cơ thể và từ cơ thể thải ra ngoài.

## SỰ ĐÀO THẢI CÁC SẢN PHẨM CỦA QUÁ TRÌNH CHUYỂN HÓA

**Phổi.** Cùng một thời điểm, tế bào máu nhận khí oxit trong phổi, và CO<sub>2</sub> được giải phóng từ máu vào phế nang; sự chuyển dịch không khí vào và ra khỏi phổi đem theo CO<sub>2</sub> ra ngoài môi trường. Khi có rối loạn chức năng thông khí phổi sẽ ảnh hưởng đến cả sự thu nhận O<sub>2</sub> và đào thải CO<sub>2</sub>. Đây là những yếu tố ảnh hưởng đến hằng tính nội môi.

**-Thận.** Máu sau khi qua thận đã được loại bỏ các sản phẩm không cần thiết cho cơ thể hoặc cần thiết nhưng vượt quá nhu cầu của cơ thể. Chúng gồm các sản phẩm cuối cùng của quá trình trao đổi chất nội bào, như urê và axit uric. Ngược lại thận cũng tái hấp thu các chất cần thiết cho cơ thể khi nồng độ của chúng dưới ngưỡng bình thường.

## NGUỒN GỐC CỦA CHẤT DINH DƯỠNG TRONG DỊCH NGOẠI BÀO

**Hệ hô hấp.** Hình 1.1 mỗi lần máu đi qua cơ thể, nó cũng chảy qua phổi. Máu nhận oxit từ phế nang, sau đó mang oxit đến cho các tế bào và mô trong cơ thể. Màng phế nang phổi chỉ dày là 0.4 đến 2.0 micromet, và oxit nhanh chóng khuếch tán qua màng này vào máu. Tần thương hoặc rối loạn của hệ hô hấp sẽ dẫn đến rối loạn hoạt động của cơ thể vì Oxi không chỉ là nguyên liệu cho quá trình thiêu đốt vật chất mà còn là một trong những yếu tố tham gia duy trì hằng tính nội môi.

**Hệ tiêu hóa.** Thức ăn được cung cấp từ bên ngoài vào cơ thể được vận chuyển trong đường ống tiêu hóa từ miệng đến đại tràng. Trong quá trình này, thức ăn sẽ được nghiền nhỏ qua các tác động cơ học và nhờ hệ thống

**Hệ thống tiêu hóa.** Sau khi thức ăn được tiếp nhận, hệ tiêu hóa sẽ biến đổi thành những chất mà cơ thể có thể hấp thu được, những sản phẩm còn lại mà cơ thể không thể sử dụng được như các chất xơ, xác các vi khuẩn đường ruột, dịch tiêu hóa,... sẽ được đào thải ra ngoài theo phân.  
-Nhờ ba quá trình trên mà thành phần nội môi được đổi mới không ngừng.

## ĐIỀU HÒA CHỨC NĂNG CƠ THỂ

### Hệ thần kinh.

Hệ thần kinh gồm ba bộ phận chính : đường hướng tâm nhận cảm giác, hệ thần kinh trung ương, và đường dẫn truyền li tâm-vận động . Các thụ cảm thể cảm giác tiếp nhận các thông tin về trạng thái của cơ thể hoặc trạng thái của môi trường xung quanh. Chẳng hạn như, thụ cảm ở da giúp ta sẽ nhận cảm với bất kì kích thích nào tác động lên da. Mắt và tai đều là cơ quan cảm giác, mắt cho ta hình ảnh về các sự vật xung quanh, tai ai giúp ta cảm nhận được các tín hiệu âm thanh . Hệ thần kinh trung ương gồm não và tủy sống. Não chứa có chức năng chứa đựng thông tin, tạo ra suy nghĩ, và thành lập các phản ứng để cơ thể thực hiện phản ứng lại với những kích thích. Tín hiệu thích hợp sau đó được truyền theo sợi li tâm của hệ thần kinh để thực hiện các hoạt động theo mong muốn của một người. Phần rất quan trọng của hệ thần kinh được gọi là hệ thần kinh tự chủ. Nó hoạt động một cách tự động và tham gia kiểm soát nhiều chức năng của các cơ quan nội tạng, trong đó có hoạt động co bóp của tim, nhu động của dạ dày - ruột, và hoạt động bài tiết của các tuyến trong cơ thể.

### Hệ thống các hoocmôn.

Tám tuyến nội tiết chính trong cơ thể, ngoài ra còn có các cơ quan, các mô chúng cùng bài tiết các chất hóa học gọi là hoóc-môn. Hoóc -môn được vận chuyển trong máu để đến khắp nơi trong cơ thể nhằm giúp điều hòa chức năng tế bào đích. Chẳng hạn như, hoóc-môn tuyến giáp tăng phản ứng của hầu hết phản ứng hóa học trong tế bào, do đó giúp tăng nhịp độ hoạt động cơ thể. Hormon Insulin của tuyến tụy nội tiết làm tăng quá trình thoái hoá glucose ở tế bào do vậy có tác dụng hạ đường huyết. Hormones vỏ thượng thận kiểm soát nồng độ các ion Kali và Natri và quá trình chuyển hóa protein ; hormone tuyến cận giáp điều hòa nồng độ Canxi và photphat trong máu. Do đó hoóc-môn là một phần rất quan trọng trong điều chỉnh bằng con đường thể dịch. Hệ thần kinh kiểm soát hoạt động của các cấu trúc cơ và chức năng vận động của cơ thể, trong khi Hormon kiểm soát chức năng chuyển hóa của cơ thể. Tuy nhiên hormon và hệ thần kinh thường phối hợp cùng nhau để kiểm soát và duy trì toàn bộ hệ cơ quan của cơ thể.

## SỰ BẢO VỆ CƠ THỂ

### Hệ miễn dịch.

Hệ miễn dịch bao gồm bạch cầu, tế bào mô có nguồn gốc từ bạch cầu, tuyến ức, hạch bạch huyết, và mạch bạch huyết. Chúng bảo vệ cơ thể khỏi các mầm bệnh như là vi khuẩn, vi rút, ký sinh trùng, và nấm. Hệ miễn dịch có các vai trò quan trọng là: ( 1 ) phân biệt tế bào của cơ thể với tế bào và các chất lạ thường  
( 2 ) phá hủy chúng nhờ đại thực bào hoặc tạo ra các lympho bào và protein đặc hiệu ( chẳng hạn như kháng thể ) hoặc làm vô hiệu hóa các kháng nguyên.

### Da.

Da chiếm khoảng 12-15 % trọng lượng cơ thể. Da và các thành phần phụ thuộc ( bao gồm tóc, móng, tuyến, và cấu trúc khác ) bao bọc, đệm đỡ, và bảo vệ mô và cơ quan nằm sâu trong cơ thể, tạo ra ranh giới giữa môi trường trong cơ thể điều nhiệt. Cân bằng thân nhiệt cũng là một yếu tố quan trọng của hằng tính nội môi. thông qua việc bài tiết mồ hôi mà da có thể tham gia điều hòa thân nhiệt, ngoài ra một số ion như Na+, hay chì cũng được bài tiết qua da và niêm mạc.

## TÁI SẢN XUẤT

thông thường quá trình tái sản xuất không được xem có vai trò với sự cân bằng nội môi. tuy nhiên, quá trình này gián tiếp giúp quá trình cân bằng nội môi bằng cách tạo ra các cấu trúc sống mới để thay thế các cấu trúc đang bị lão hóa và chết. Sự giải thích nghe có vẻ như một sự chấp nhận quá trình này cũng là hiện tượng cân bằng nội môi, nhưng đó là minh họa rõ ràng nhất. Suy cho cùng, thực chất tất cả cấu trúc cơ thể được tổ chức sao cho chúng giúp duy trì sự tự động và liên tục của sống.

## HỆ THỐNG ĐIỀU HÒA CỦA CƠ THỂ

Cơ thể người có hàng ngàn hệ thống điều hòa. Phức tạp nhất trong số đó là hệ điều hòa hoạt động di truyền trong tất cả tế bào, giúp kiểm soát các chức năng nội bào và ngoại bào( Hiện tượng này sẽ được đề cập trong chương 3 ). Nhiều hệ điều hòa có trong từng cơ quan nhất định để điều hòa hoạt động chức năng của chính cơ quan đó; các hệ thống điều hòa khác trong cơ thể lại kiểm soát mối liên hệ giữa các cơ quan với nhau

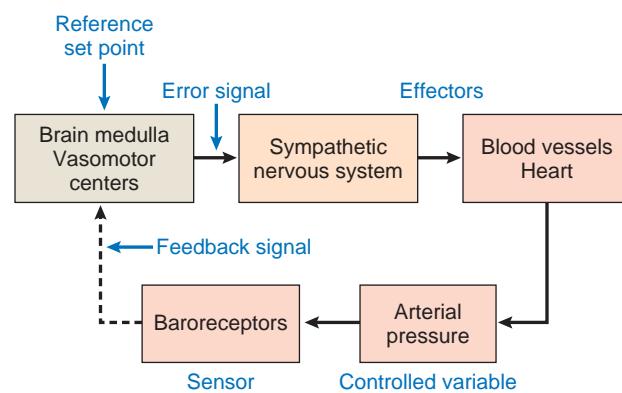
Ví dụ, hệ hô hấp và hệ thần kinh cùng phối hợp kiểm soát nồng độ CO<sub>2</sub> dịch ngoại tế bào. Tụy, gan, thận kiểm soát nồng độ glucose máu, nồng độ các ion H<sup>+</sup>, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, photphat,...vv trong dịch ngoại bào.

## VÍ DỤ VỀ CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA

Sự điều chỉnh nồng độ Ôxi và CO<sub>2</sub> trong dịch ngoại bào. Vì ôxi là một trong những chất thiết yếu cho hầu hết các phản ứng hóa học trong tế bào. Vì vậy cơ thể có sự điều hòa đặc biệt để duy trì ổn định nồng độ ôxi trong dịch ngoại bào. Cơ chế này dựa trên các đặc điểm hóa học đặc trưng của Hb. Khi máu đi qua phổi, tại đó nồng độ của O<sub>2</sub> rất cao nên Hb sẽ kết hợp ngay với O<sub>2</sub> và được vận chuyển đến mô. Tại các mô cơ quan nếu như nồng độ ôxi cao thì hemoglobin sẽ không giải phóng O<sub>2</sub>. Còn nếu như nồng độ O<sub>2</sub> thấp thì Hb sẽ giải phóng ôxi cho dịch kẽ để lập lại sự cân bằng nồng độ O<sub>2</sub> cho tế bào. Sự điều tiết này được gọi là chức năng đệm ôxi của Hb. Nồng độ CO<sub>2</sub> trong dịch ngoại bào được kiểm soát theo nhiều cách khác nhau. CO<sub>2</sub> là sản phẩm chính cuối cùng của các phản ứng oxi hóa khử trong tế bào. Nếu tất cả lượng khí CO<sub>2</sub> tạo thành không được thải ra ngoài mà ứ đọng lại trong dịch kẽ thì tự nó sẽ có tác dụng làm ngừng tất cả các phản ứng cung cấp năng lượng cho tế bào. Thật may mắn là khi nồng độ CO<sub>2</sub> trong máu cao hơn mức bình thường sẽ kích thích trung khu hô hấp ở hành não, làm cho người thở nhanh và sâu. Chính sự thở nhanh và sâu này làm tăng đào thải CO<sub>2</sub> và nồng độ của CO<sub>2</sub> nhanh chóng được đào thải khỏi máu và dịch mô. Quá trình này tiếp tục cho đến khi nồng độ CO<sub>2</sub> bình thường trở lại.

### Sự điều hòa huyết áp động mạch.

Có rất nhiều hệ thống góp phần tạo nên sự ổn định của huyết áp động mạch. Một trong số này, là cơ chế điều hòa một cách đơn giản và hiệu quả các Baroreceptor.. (Hình 1-3). Ở nơi động mạch cảnh gốc chia nhánh và quai động mạch chủ, có nhiều thụ thể thần kinh nhận cảm về sự thay đổi áp lực lòng mạch được gọi là baroreceptor. Khi huyết áp động mạch tăng cao, các thụ cảm này bị kích thích sẽ gửi hàng loạt xung thần kinh đến trung khu vận mạch ở hành não. Khi này, xung động thần kinh từ trung khu vận mạch truyền đến hệ thống thần kinh giao cảm chi phối cho tim và mạch máu sẽ giảm so với ban đầu. Điều này sẽ giảm hoạt động co bóp của tim cũng như giãn mạch máu ngoại vi, các thụ cảm này không bị kích thích nữa, nhờ đó đưa huyết áp động mạch về giá trị bình thường.



**Figure 1-3.** Negative feedback control of arterial pressure by the baroreceptor system. Signals from the sensor (baroreceptors) are sent to medulla of the brain, where they are compared with a reference set point. When arterial pressure increases above normal, this abnormal pressure increases nerve impulses from the baroreceptors to the medulla of the brain, where the input signals are compared with the set point, generating an error signal that leads to decreased sympathetic nervous system activity. Decreased sympathetic activity causes dilation of blood vessels and reduced pumping activity of the heart, which return arterial pressure toward normal.

Ngược lại, giảm huyết áp động mạch dưới mức bình thường, các thụ thể không còn bị kích thích nữa, không còn các xung động lên trung khu vận mạch không nên chúng quay trở lại trạng thái bình thường. Hệ quả là gây co mạch và tăng co bóp tim và huyết áp sẽ trở lại bình thường.

### Giá trị bình thường và các đặc trưng vật lý nổi bật của các chất có trong dịch ngoại bào.

Bảng 1.1. chỉ ra các thành phần quan trọng và tính chất vật lý nổi bật của dịch ngoại bào, cùng với giá trị khoảng giới hạn bình thường và giới hạn sinh tồn. Lưu ý về khoảng chuẩn đối với mỗi một giá trị. Giá trị ngoài khoảng này thường do bệnh lí, tổn thương, hay những tác động lớn của môi trường. Và điều đáng quan tâm là giá trị ngoài khoảng bình thường đều có thể gây chết. Chẳng hạn như, khi tăng thân nhiệt chỉ 11°F ( 7°C ) so với bình thường dẫn đến chu trình xấu versus tăng quá trình trao đổi chất nội bào làm phá huỷ tế bào. Cũng lưu ý về phạm vi thay đổi pH trong cơ thể là pH= 7,40.5, trong đó 7,4 là pH bình thường của cơ thể. Yếu tố quan trọng khác nữa là nồng độ ion Kali. Bất cứ khi nào nồng độ K<sup>+</sup> giảm xuống dưới 1/3 bình thường, cơ thể người có thể bị liệt do sự dẫn truyền tín hiệu thần kinh trong neuron bị ức chế. Ngược lại, nếu nồng độ ion Kali tăng từ hai lần trở lên so với bình thường thì hoạt động của cơ tim sẽ bị ảnh hưởng nghiêm trọng. Bên cạnh đó, khi nồng độ ion Ca<sup>++</sup> giảm xuống dưới một nửa giá trị bình thường thì cơ thể chúng ta có thể phải chịu đựng

Bảng 1-1. Những thành phần quan trọng và các đặc trưng vật lý của dịch ngoại bào

	Giá trị bình thường	Phạm vi thông thường	Khoảng giới hạn sinh tồn	Đơn vị
O <sub>2</sub> (trong tĩnh mạch)	40	35-45	10-1000	mm Hg
CO <sub>2</sub> (trong tĩnh mạch)	45	35-45	5-80	mm Hg
Na <sup>+</sup>	142	138-146	115-175	mmol/L
K <sup>+</sup>	4.2	3.8-5.0	1.5-9.0	mmol/L
Ca <sup>2+</sup>	1.2	1.0-1.4	0.5-2.0	mmol/L
Cl <sup>-</sup>	106	103-112	70-130	mmol/L
CO <sub>3</sub> <sup>2-</sup>	24	24-32	8-45	mmol/L
Glucose	90	75-95	20-1500	mg/dl
Nhiệt độ cơ thể	98.4 (37.0)	98-98.8 (37.0)	65-110 (18.3-43.3)	°F (°C)
Acid-base	7.4	7.3-7.5	6.9-8.0	pH

sự co rút các cơ trên toàn bộ cơ thể như khi bị bệnh uốn ván vì sự phát sinh tự phát các xung động quá mức của các sợi thần kinh ngoại biên. Khi nồng độ glucose trong máu của một người giảm xuống chỉ còn một nửa mức bình thường sẽ có biểu hiện hung phấn tinh thần quá mức và thậm chí còn có cả co giật.

Những ví dụ này nêu đưa ra một sự đánh giá giá trị cực độ và thậm chí sự cần thiết của chúng đối với các hệ thống điều hòa để giúp cơ thể con người hoạt động khỏe mạnh. Khi thiếu đi bất kì một trong số chúng cũng sẽ làm cơ thể rối loạn nghiêm trọng hoặc thậm chí dẫn đến tử vong.

## CÁC ĐẶC TRƯNG CỦA CÁC HỆ THỐNG ĐIỀU HÒA

Các ví dụ về cơ chế điều hòa cân bằng nội môi đã đề cập trên chỉ là một phần rất ít trong số hàng ngàn cơ chế trong cơ thể, tất cả đều có những đặc điểm chung và được giải thích ở phần dưới đây.

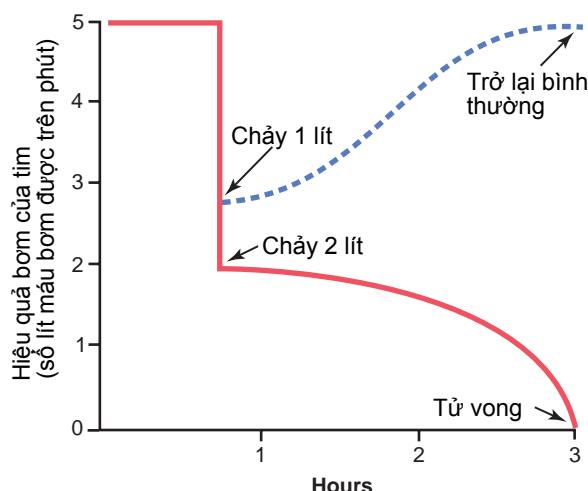
**Điều hòa ngược âm tính:** là kiểu điều hòa có tác dụng làm tăng nồng độ của một chất hoặc tăng hoạt động của cơ quan khi nồng độ của chất hoặc cơ quan đó đang giảm và ngược lại sẽ giảm nếu nó đang tăng. Phần lớn các hệ thống điều hòa của cơ thể hoạt động dựa theo kiểu điều hòa ngược âm tính. Như trong trường hợp điều hòa nồng độ CO<sub>2</sub>, nồng độ cao CO<sub>2</sub> ở dịch ngoại bào làm tăng thông khí phổi sẽ làm giảm nồng độ CO<sub>2</sub> ở dịch ngoại bào vì phổi được đào thải một lượng lớn CO<sub>2</sub> ra môi trường. Nói cách khác, nồng độ CO<sub>2</sub> cao dẫn đến các hoạt động chống lại nguyên nhân gây ra nó nhằm giảm nồng độ CO<sub>2</sub>. Ngược lại, nồng độ CO<sub>2</sub> giảm xuống quá thấp cũng sẽ dẫn đến phản ứng chống lại tác nhân kích thích và kết quả làm tăng nồng độ CO<sub>2</sub>. Bên cạnh đó, hoạt động điều hòa huyết áp động mạch cũng tuân theo cơ chế điều hòa ngược âm tính. Khi huyết áp cao tăng sẽ có một loạt phản ứng làm giảm nhịp và sức co bóp của tim để đưa huyết áp về bình thường. Ngược lại khi huyết áp hạ lại có phản xạ làm tim đập nhanh, co mạch để tăng huyết áp trở lại.

Như vậy nói chung, nếu một yếu tố nào đó quá tăng hoặc quá giảm, hệ thống điều khiển sẽ thực hiện cơ chế điều hòa ngược âm tính sẽ đưa nó trở về giá trị bình thường nhờ hàng loạt các biến đổi trong cơ thể, cũng vì thế mà hằng tính nội môi luôn được giữ ổn định.

## HIỆU QUẢ CỦA HỆ THỐNG ĐIỀU HÒA

Mức độ hoạt động của một hệ thống điều hòa duy trì các điều kiện hằng định được xác định bởi hiệu suất của điều hòa ngược âm tính, tuy nhiên hiệu suất của quá trình này thường không đạt 100%. Ví dụ, nếu đưa một lượng máu đủ lớn vào một người mà hệ thống thụ cảm điều hòa về áp lực không hoạt động thì trị số huyết áp động mạch bình thường là 100mmHg sẽ tăng lên 175mmHg. Nhưng nếu hệ thống thụ cảm điều hòa áp lực này hoạt động thì lúc này huyết áp chỉ tăng lên 125mmHg. Như vậy, quá trình điều hòa ngược đãi một 'điều chỉnh' giảm huyết áp đi một lượng là 50mmHg, từ 175mmHg xuống 125mmHg hay mức tăng huyết áp chỉ còn 25mmHg, được gọi là 'giá trị sai lệch'. Hiệu quả điều hòa của hệ thống được tính theo công thức sau :

Hiệu quả điều hòa = C/E. Trong đó C là giá trị điều chỉnh. E là giá trị sai lệch. Theo như ví dụ nêu trên thì C=-50mmHg và E=+25mmHg. Do đó, hiệu quả của hệ thống thụ cảm điều hòa huyết áp động mạch ở người đó là -2. Hiệu quả của một số hệ thống điều hòa sinh lý lớn hơn của các hệ thống cảm giác. Ví dụ, hệ thống điều hòa nhiệt độ bên trong cơ thể hiện ở một thời tiết lạnh vừa phải là khoảng -33. Do đó có thể thấy rằng hệ thống điều hòa nhiệt độ hoạt động hiệu quả hơn so với hệ thống điều hòa thụ cảm áp suất.



Hình 1-4. Hồi phục nhịp tim nhờ điều hòa ngược âm tính sau khi vòng tuần hoàn bị mất đi 1l máu.. Cái chết gây ra bởi điều hòa ngược dương tính khi 2l máu bị lấy ra

#### **Điều hòa ngược dương tính đôi khi có thể gây ra các quá trình có hại và tử vong.**

Tại sao hầu hết các hệ thống điều hòa của cơ thể hoạt động bằng điều hòa ngược âm tính nhiều hơn điều hòa ngược dương tính? Nếu xem xét sự tự nhiên của điều hòa ngược dương tính, rõ ràng điều hòa ngược dương tính dẫn đến sự mất ổn định chức năng hơn là ổn định và trong một số trường hợp, có thể gây tử vong.

Hình 1-4 là một trường hợp tử vong gây ra bởi điều hòa ngược dương tính. Hình ảnh mô tả hiệu quả co bóp của tim, cho thấy trái tim của người khỏe mạnh bơm khoảng 5l máu/phút. Nếu một người đột nhiên mất 2l, lượng máu trong cơ thể giảm xuống thấp đến mức không đủ máu để nhát bóp của tim còn hiệu quả. Hậu quả là huyết áp động mạch giảm và lượng máu qua động mạch vành đến nuôi dưỡng cơ tim bị suy giảm. Lâu dài sẽ dẫn đến tim bị mệt mỏi, nặng hơn là giảm nhịp tim và giảm lượng máu chảy trong các mạch và cuối cùng dẫn đến suy tim, chu trình cứ lặp lại cho đến khi gây tử vong. Nói cách khác, tác nhân kích thích phát sinh ra gây nhiều phản ứng tăng cường lẫn nhau gọi là điều hòa ngược dương tính.

Điều hòa ngược dương tính biết đến nhiều hơn là 'chỉ số xấu', tuy nhiên trong cơ thể bình thường các trường hợp điều hòa ngược dương tính rất ít khi gây hại cho cơ thể vì cơ chế này chỉ diễn ra trong một giới hạn nào đó thì sự điều hòa ngược âm tính lại xuất hiện để tạo lại sự cân bằng nội môi. Ví dụ, nếu người đã nói đến ở ví dụ trước chỉ mất 1l hay 2l máu, cơ chế điều hòa ngược âm tính điều hòa cung lượng tim và huyết áp động mạch thông thường có thể cân bằng với điều hòa ngược dương tính và người đó có thể hồi phục trở lại.

**Điều hòa ngược dương tính đôi khi có lợi** Trong cơ thể bình thường, sự điều hòa ngược dương tính rất có ý nghĩa cho cơ thể. Sự hình thành cục máu đông là một ví dụ về tác dụng của nó. Khi một mạch máu bị đứt thì cục máu đông sẽ được hình thành, các enzym hay các yếu tố đông máu được hoạt hóa trong cục máu đông đó. Các enzym này lại sẽ hoạt hóa các enzym khác, dẫn đến cục máu đông sẽ được hình thành nhiều hơn.. quá trình này tiếp tục cho đến khi lỗ thủng của mạch máu được bị kín và sự chảy máu không xảy ra nữa. Trong nhiều trường hợp cơ thể mất kiểm soát với quá trình trên dẫn tới hình thành các cục máu đông không mong muốn.. thực tế, điều này gây ra phần lớn các cơn đau tim, điều mà có thể bị gây ra bởi bởi sự hình thành cục máu đông trên bề mặt mảng xơ vữa trong động mạch vành và tiếp tục phát triển đến khi động mạch bị tắc nghẽn hoàn toàn.

Sô thai cũng là một trường hợp có sự góp mặt của điều hòa ngược dương tính. Khi các cơn co bóp tử cung trở nên đủ lớn để đẩy đầu thai nhi qua cổ tử cung. Sự căng cổ tử cung truyền tín hiệu về thân tử cung làm cơ tử cung co bóp mạnh hơn. tử cung co bóp càng mạnh làm căng cơ ở cổ tử cung lại tạo thêm co bóp của thân tử cung hơn.

Khi co bóp này đủ mạnh, em bé sẽ được ra đời. nếu quá trình chưa đủ mnh, sự co bóp sẽ mất, và vài ngày sau đó chúng sẽ trở lại.

Một lợi ích quan trọng khác của điều hòa ngược dương tính là phát sinh các tín hiệu thần kinh. Đó là, khi kích thích vào màng tế bào của các sợi thần kinh gây ra sự di chuyển ion  $\text{Na}^+$  qua các kênh  $\text{Na}^+$  từ bên ngoài màng vào bên trong của các sợi thần kinh. và chính quá trình này làm thay đổi điện thế màng của sợi thần kinh, tiếp nữa làm mở thêm các kênh Natri. Càng nhiều sự thay đổi điện thế màng càng mở thêm các kênh, tiếp tục như vậy thì từ một kích thích nhỏ làm bùng nổ ion  $\text{Na}^+$  xâm nhập vào bên trong sợi thần kinh, gây ra điện thế hoạt động đủ lớn của dây thần kinh. Điện thế hoạt động này lại gây ra một điện trường đủ mạnh để tăng thêm sự di chuyển của các ion cả bên ngoài và bên trong sợi thần kinh, và phát sinh thêm điện thế hoạt động. Quá trình này sẽ tiếp diễn cho đến khi tín hiệu thần kinh được truyền đi đến tận cùng.

Trong mỗi trường hợp mà điều hòa ngược dương tính có ích thì điều hòa ngược dương tính là một phần của toàn bộ quá trình điều hòa ngược âm tính. ví dụ, trường hợp tạo cục máu đông, sự điều hòa ngược dương tính chỉ là một phần trong điều hòa ngược âm tính để duy trì dòng máu bình thường. cả hai đều gây các tín hiệu truyền theo các sợi thần kinh tham gia vào hàng ngàn các cơ chế điều hòa theo con đường thần kinh

#### **Càng nhiều hệ thống điều hòa phức tạp- điều khiển thích nghi**

Sau chủ đề này, khi chúng ta nghiên cứu hệ thống thần kinh, ta có thể thấy có rất nhiều các cơ chế kiểm soát nối liền với nhau. Số ít là các hệ thống phản ứng đơn giản tương tự những cơ chế đã bàn luận còn phần lớn lại rất phức tạp. Ví dụ, một số cử động của cơ thể xảy ra

quá nhanh không đủ thời gian để các tín hiệu thần kinh truyền từ các cơ quan ngoại biên của cơ thể đến não sau đó từ não quay trở lại để điều khiển các cử động cơ quan. Do đó, não bộ sử dụng một nguyên tắc gọi là phát động điều khiển để tạo ra sự co cơ cần thiết. Đó là, các tín hiệu thần kinh cảm giác từ các cơ quan di chuyển truyền về cho não bộ biết các chuyển động có chính xác hay không. Nếu không, não bộ sẽ chỉnh sửa các tín hiệu truyền đến các cơ trong cử động tiếp theo. Sau đó, nếu sự điều chỉnh vẫn cần thiết, quá trình sẽ thực hiện lại trong các cử động tiếp theo. Quá trình này gọi là điều khiển thích nghi.. Điều khiển thích nghi xét trên một mặt nào đó có tác dụng làm chậm các feedback âm tính. Theo đó, có thể thấy các hệ thống điều khiển phản hồi của cơ thể phức tạp như thế nào và ảnh hưởng của nó là rất quan trọng đối với sự sống của con người. Do đó, những thông tin được đề cập trong đề tài này sẽ là nền tảng trong thảo luận về các cơ chế hình thành sự sống.

## KẾT LUẬN - SỰ TỰ ĐỘNG CỦA CƠ THỂ

Tóm lại, cơ thể là một tập hợp hàng nghìn tỷ tế bào, chúng cấu thành nên cấu trúc chức năng khác nhau gọi là các cơ quan, và hệ thống cơ quan. Như vậy đơn vị cấu tạo của cơ thể chính là tế bào. Mỗi tế bào, mỗi cơ quan có chức năng và đặc tính riêng biệt nhưng chúng đều có quan hệ chặt chẽ với nhau trong một cơ thể thống nhất để đảm bảo cho sự tồn tại và phát triển của cơ thể, thông qua việc duy trì hằng tính nội môi- điều kiện cho tế bào hoạt động, tồn tại và phát triển. Các tế bào trong cơ thể không tiếp xúc trực tiếp với môi trường xung quanh mà thông qua trung gian là nội môi, cũng chính là môi trường sống đồng nhất của tế bào. Các tế bào luôn có quá trình chuyển hóa vật chất để tồn tại và chính quá trình chuyển hóa đó đã làm biến đổi nội môi. Hơn nữa cơ thể cũng luôn phải chịu những tác động của môi trường bên ngoài và để cơ thể thích nghi với điều này, các tế bào, mô, cơ quan cũng phải luôn thay đổi.

Và cũng chính những thay đổi ấy tạo nên sự cân bằng nội môi. Khi hằng tính nội môi thay đổi, các tế bào đều sẽ bị ảnh hưởng, và tùy vào mức độ của sự thay đổi có thể dẫn đến bệnh lí thậm chí tử vong.

## Bibliography

- Adolph EF: Physiological adaptations: hypertrophies and superfunctions. Am Sci 60:608, 1972.
- Bernard C: Lectures on the Phenomena of Life Common to Animals and Plants. Springfield, IL: Charles C Thomas, 1974.
- Cannon WB: Organization for physiological homeostasis. Physiol Rev 9(3):399, 1929.
- Chien S: Mechanotransduction and endothelial cell homeostasis: the wisdom of the cell. Am J Physiol Heart Circ Physiol 292:H1209, 2007.
- Csete ME, Doyle JC: Reverse engineering of biological complexity. Science 295:1664, 2002.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol. 289:R633, 2005.
- Dickinson MH, Farley CT, Full RJ, et al: How animals move: an integrative view. Science 288:100, 2000.
- Eckel-Mahan K, Sassone-Corsi P: Metabolism and the circadian clock converge. Physiol Rev 93:107, 2013.
- Gao Q, Horvath TL: Neuronal control of energy homeostasis. FEBS Lett 582:132, 2008.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Herman MA, Kahn BB: Glucose transport and sensing in the maintenance of glucose homeostasis and metabolic harmony. J Clin Invest 116:1767, 2006.
- Krahe R, Gabbiani F: Burst firing in sensory systems. Nat Rev Neurosci 5:13, 2004.
- Orgel LE: The origin of life on the earth. Sci Am 271:76, 1994.
- Sekirov I, Russell SL, Antunes LC, Finlay BB: Gut microbiota in health and disease. Physiol Rev 90:859, 2010.
- Smith HW: From Fish to Philosopher. New York: Doubleday, 1961.
- Srinivasan MV: Honeybees as a model for the study of visually guided flight, navigation, and biologically inspired robotics. Physiol Rev 91:413, 2011.
- Tjian R: Molecular machines that control genes. Sci Am 272:54, 1995.

## Chương 2: Tế bào và chức năng của tế bào

Mỗi một trong số 100 triệu tỷ tế bào của cơ thể là một cấu trúc sống mà có thể tồn tại trong vài tháng hoặc vài năm, với điều kiện là nó được cung cấp những chất dinh dưỡng thích hợp. Tế bào là đơn vị cấu trúc của cơ thể, cung cấp cấu trúc cho mô và cơ quan của cơ thể, tiêu hóa chất dinh dưỡng và biến chúng thành năng lượng, và thực hiện những chức năng riêng biệt. Tế bào cũng chứa mã di truyền của cơ thể, chúng kiểm soát những chất được tổng hợp bởi tế bào và cho phép tế bào tạo ra bản sao của nó.

Để hiểu được chức năng của các cơ quan và các cấu trúc khác của cơ thể, đầu tiên chúng ta cần hiểu được những cấu trúc cơ bản của tế bào và chức năng của những bộ phận cấu thành nên nó.

### Cấu tạo tế bào

Một tế bào điển hình, như đã được nhìn dưới kính hiển vi quang học, được trình bày ở hình 2-1. 2 phần chính của tế bào là nhân và tế bào chất. Nhân tế bào được ngăn cách với tế bào chất bởi màng nhân, và tế bào chất ngăn cách với dịch xung quanh bởi màng tế bào, hay còn gọi là màng plasma.

Những chất khác nhau tạo nên tế bào được gọi chung là nguyên sinh chất. Nguyên sinh chất chủ yếu bao gồm 5 chất cơ bản: nước, chất điện giải, protein, lipid và carbohydrate.

Nước. Môi trường dịch chủ yếu trong tế bào là nước, nó có mặt ở hầu hết các tế bào, trừ tế bào mỡ, chiếm 70-85% tế bào. Rất nhiều chất hóa học của tế bào tan trong nước. Một số chất khác lơ lửng trong nước như những hạt rắn. Những phản ứng hóa học xảy ra ở giữa những chất hòa tan hoặc trên bề mặt của các hạt lơ lửng hoặc trên các màng.

Ion. Những ion quan trọng trong tế bào bao gồm kali, magie, phosphate, sulfat, bicarbonate, và một lượng nhỏ hơn natri, clo và calci. Những ion này sẽ được bàn kỹ hơn ở chương 4, về mối quan hệ giữa dịch nội bào và dịch ngoại bào.

Những ion này cung cấp thành phần hóa học vô cơ cho phản ứng tế bào và cần thiết cho quá trình hoạt động của một số cơ chế kiểm soát của tế bào. Ví dụ, những ion hoạt động tại màng tế bào là cần thiết cho sự truyền xung điện hóa tại tế bào thần kinh và sợi cơ.

Protein. Sau nước, chất có nhiều nhất trong hầu hết các tế bào là protein, thông thường chiếm từ 10-20% tế bào. Protein có thể chia thành 2 loại: protein cấu trúc và protein chức năng.

Protein cấu trúc hiện diện trong tế bào dưới dạng các sợi dài được trùng hợp từ những phân tử protein riêng biệt. Tác dụng nổi bật của những sợi trong tế bào là cấu thành nên những sợi vi quản tạo nên khung xương của những bào quan như vi nhung mao, sợi trực thần kinh, thoi phân bào của những tế bào đang trong thời kỳ phân bào, và những ống dạng sợi mỏng giữ những phân của tế bào chất và nhân sinh chất lại với nhau trong những ngăn riêng của chúng. Những protein dạng sợi được tìm thấy ngoài tế bào, đặc biệt nhất là trong những sợi collagen và elastin ở những mô liên kết và ở thành mạch, gân, dây chằng.

Protein chức năng là loại protein hoàn toàn khác biệt và thường bao gồm tổ hợp những phân tử ở dạng ống-cầu. Những protein này chủ yếu là những enzym của tế bào, và khác với những protein

dạng sợi, thường di động trong dịch tế bào. Mặc dù, nhiều trong số chúng bám vào các cấu trúc dạng màng trong tế bào. Những enzym tiếp xúc trực tiếp với những chất khác trong dịch nội bào và xúc tác cho những phản ứng hóa học trong tế bào. Ví dụ, phản ứng hóa học phân hủy glucose thành những thành phần cấu tạo của nó sau đó kết hợp với oxy để tạo thành CO<sub>2</sub> và nước cùng lúc đó cung cấp năng lượng cho tế bào được xúc tác bởi một chuỗi enzym.

**Lipid.** Lipid là những kiểu chất được nhóm lại với nhau vì tính chất tan trong dung môi béo. Những phân tử lipid đặc biệt quan trọng là phospholipid và cholesterol, những chất chỉ chiếm tổng cộng 2% tế bào. Sự quan trọng của phospholipid và cholesterol là chúng phần lớn không tan trong nước và do đó được dùng để tạo nên màng tế bào và các màng trong tế bào để phân cách các ngăn khác nhau của tế bào.

Một vài tế bào chứa một lượng lớn triglyceride, cũng được gọi là chất béo trung tính. Trong tế bào mỡ, triglyceride thường chiếm một lượng lớn khoảng 95% tế bào. Mỡ được tích trữ ở những tế bào này tượng trưng cho nhà kho chứa chất dinh dưỡng chính của cơ thể mà sau đó có thể được sử dụng để cung cấp năng lượng khi nào cơ thể cần.

**Carbohydrat.** Carbohydrat có ít chức năng cấu trúc trong tế bào ngoại trừ phân tử glycoprotein, nhưng chúng đóng vai trò chính trong dinh dưỡng của tế bào. Hầu hết tế bào của cơ thể người không chứa một lượng lớn carbohydrate, chúng thường chiếm trung bình 1% tế bào nhưng có thể lên đến 3% ở tế bào cơ, đôi khi là 6% ở tế bào gan. Dù sao, carbohydrate ở dạng glucose hòa tan thường xuất hiện trong dịch ngoại bào do đó chúng sẵn sàng cung cấp cho tế bào. Ngoài ra, một lượng nhỏ glucose chứa trong tế bào dưới dạng glycogen, một dạng polymer không tan của glucose, có thể thủy phân để đáp ứng nhu cầu năng lượng của tế bào.

### Cấu trúc tế bào

Tế bào chứa rất nhiều cấu trúc, gọi là các bào quan. Tính chất tự nhiên của các bào quan cũng quan trọng như các cấu trúc hóa học của tế bào cho chức năng tế bào. Ví dụ, không có một trong số các bào quan, như là ti thể, hơn 95% năng lượng tế bào giải phóng từ chất dinh dưỡng sẽ biến mất ngay lập tức. những bào quan quan trọng nhất và những cấu trúc khác được trình bày ở hình 2-2.

### Cấu trúc màng của tế bào

Hầu hết bào quan của tế bào được che phủ bởi màng bao gồm lipid và protein. Những màng này gồm màng tế bào, màng nhân, màng luar nội sinh chất, màng ti thể, lysosome, và bộ máy golgi.

Thành phần lipid của màng tạo nên một hàng rào cản trở sự di chuyển của nước và những chất tan trong nước từ một ngăn của tế bào sang những ngăn khác vì nước không tan trong lipid. Tuy nhiên, những phân tử protein trên màng xuyên qua màng tế bào, tạo nên một con đường cho các chất có thể đi qua. Ngoài ra, nhiều protein màng là enzyme xúc tác cho những phản ứng hóa học khác nhau.

### Màng tế bào

Màng tế bào (cũng được gọi là màng plasma) bao phủ tế bào và là một màng mỏng, mềm dẻo, linh hoạt, chỉ dày 7,5-10 nm. Chúng được cấu tạo bởi gần như toàn bộ là lipid và protein. Khoảng 55% protein, 25% phospholipid, 13% cholesterol, 4% lipid khác, 3% carbohydrate.

Hàng rào lipid màng tế bào ngăn cản sự xâm nhập của những chất tan trong nước. Hình 2-3 trình bày cấu trúc màng tế bào. Cấu trúc cơ bản của nó là lớp lipid kép, là một màng mỏng, gồm 2 lớp lipid, mỗi lớp chỉ có bề dày một phân tử, trên bề mặt của toàn bộ tế bào. Rải rác trên lớp lipid là những phân tử protein lớn.

Lớp lipid kép tạo nên bởi 3 loại lipid chính: phospholipid, sphingolipid, và cholesterol. Phospholipid là thành phần chiếm số lượng lớn nhất. Một phần của phân tử phospholipid tan trong nước, đó là đầu ưa nước. Đầu còn lại tan trong mỡ, là đầu kỵ nước. Đầu phosphate là đầu ưa nước và đầu acid béo là đầu kỵ nước.

Vì đầu kỵ nước của phân tử phospholipid bị đài bởi nước nhưng hút lẫn nhau, chúng có xu hướng tự nhiên là gắn với nhau ở giữa màng, như hình 2-3. Đầu phosphate ưa nước, do đó, tạo thành 2 mặt của màng tế bào hoàn chỉnh, với dịch nội bào ở trong màng và dịch ngoại bào ở mặt ngoài.

Lớp lipid ở giữa màng không thấm với những chất tan trong nước như ion, đường, urea. Ngược lại, chất tan trong mỡ như oxy, CO<sub>2</sub>, rượu có thể xâm nhập qua phần này của màng một cách dễ dàng.

Sphingolipid, có nguồn gốc từ sphingosine, cũng có nhóm ưa nước và nhóm kỵ nước, chiếm một lượng nhỏ màng tế bào, đặc biệt là tế bào thần kinh. Những phân tử sphingolipid phức tạp trên màng được cho là có một vài chức năng, bao gồm bảo vệ khỏi những yếu tố môi trường có hại, truyền tín hiệu, và là vị trí bám của protein ngoại bào.

Phân tử cholesterol màng cũng là lipid vì nhân steroid của nó cũng tan trong mỡ.

Những phân tử này, như là tan trong lớp kép của màng. Chúng chủ yếu giúp xác định tính thấm của màng với những thành phần tan trong nước của dịch cơ thể. Cholesterol cũng kiểm soát độ chắc lỏng của màng.

Protein xâm nhập màng và protein ngoại biên.

Hình 2-3 cũng cho thấy những khói hình cầu nổi lên trên bề mặt màng lipid. Những protein màng này chủ yếu là glycoprotein. Có 2 loại protein màng: protein xâm nhập màng xâm nhập qua toàn bộ màng và protein ngoại biên chỉ gắn vào một mặt của màng và không xâm nhập qua màng.

Nhiều protein xâm nhập tạo thành những cấu trúc kẽm xâm nhập qua màng, nơi mà phân tử nước và những chất tan trong nước, đặc biệt là ion, có thể khuếch tán giữa dịch ngoại bào và nội bào. Những protein kẽm cũng có tính chọn lọc, do đó ưu tiên khuếch tán một số chất hơn những chất khác.

Những protein xâm nhập màng khác hoạt động như những protein mang để vận chuyển các chất không thể khuếch tán qua lớp lipid kép. Đôi khi những protein mang này có thể vận chuyển các

chất ngược chiều gradient nồng độ, được gọi là vận chuyển tích cực. Một số khác hoạt động như những enzyme.

Protein xuyên màng có thể hoạt động như một receptor cho những chất tan trong nước, như những hormone peptide, những chất không thể dễ dàng đi qua màng tế bào. Tác động qua lại của receptor màng với những gốc kết hợp riêng biệt tạo nên sự thay đổi cấu tạo của receptor. Quá trình này hoạt hóa enzyme ở phần nội bào của protein, hoặc gây ra sự tác động giữa receptor và protein trong bào tương, hoạt động như tín hiệu thứ hai, chuyển tiếp thông tin từ phần ngoại bào của receptor vào phần trong của tế bào. Theo cách này, protein xuyên màng bắc cầu qua màng tế bào tạo nên một phương tiện vận chuyển thông tin về môi trường vào trong tế bào.

Protein ngoại biên thường gắn với protein xuyên màng. Những protein này hầu hết có chức năng như enzyme hoặc như bộ kiểm soát việc vận chuyển các chất qua kẽm của màng.

### Carbohydrat màng-Glycocalyx

Carbohydrat màng được tìm thấy gần như không thay đổi trong tổ hợp với protein hoặc lipid dưới dạng glycoprotein hoặc glycolipid. Sự thật là hầu hết protein xuyên màng là glycoprotein, và khoảng một phần mười lipid màng là glycolipid. Phần "glyco" của những phân tử này gần như lồi ra không thay đổi ở phía ngoài tế bào, treo lủng lẳng ra ngoài từ bề mặt tế bào. Nhiều carbohydrate khác gọi là proteoglycan-chủ yếu là carbohydrate gắn vào một nhân protein nhỏ-gắn lỏng lẻo vào mặt ngoài tế bào. Do đó toàn bộ mặt ngoài tế bào có một lớp áo carbohydrate lỏng lẻo gọi là glycocalyx.

Những nửa carbohydrate gắn vào mặt ngoài tế bào có một vài chức năng:

1. Nhiều trong số chúng tích điện âm, làm cho hầu hết các tế bào có toàn bộ mặt ngoài tích điện âm do đó đẩy những vật tích điện âm khác.
2. Lớp glycocalyx của một số tế bào gắn với lớp glycocalyx của các tế bào khác do đó gắn một tế bào với tế bào khác
3. Nhiều phân tử carbohydrate hoạt động như một receptor cho những hormone gắn vào, như insulin, khi gắn vào, phức hợp hoạt hóa protein gắn ở trong màng, sau đó hoạt hóa một chuỗi các enzyme nội bào.
4. Một số carbohydrate tham gia vào phản ứng miễn dịch, được thảo luận ở chương 5.

### Tế bào chất và bào quan.

Tế bào chất chứa đầy những hạt lớn nhỏ và bào quan. Phần đông như thạch của tế bào chất mà ở đó các hạt rải rác được gọi là dịch bào tương và chứa chủ yếu là protein, điện giải và glucose.

Rải rác trong tế bào chất là những giọt mỡ trung tính, hạt glycogen, ribosome, các túi bài tiết và 5 bào quan đặc biệt quan trọng: lưới nội sinh chất, bộ máy golgi, ty thể, lysosome, và peroxisome.

### Lưới nội sinh chất

Hình 2-2 trình bày mạng lưới hệ thống hình ống và phẳng trong bào tương, đó là lưới nội sinh chất. Cơ quan này giúp xử lý các phân tử tạo thành bởi tế bào và chuyển chúng tới những nơi

riêng biệt bên trong hoặc bên ngoài tế bào. Những túi và những ống này nối liền với nhau. Ngoài ra, thành của chúng được tạo nên bởi màng lipid kép chứa một lượng lớn protein, giống như màng tế bào. Tổng diện tích của cấu trúc này trong một số tế bào ví dụ như tế bào gan có thể gấp 30 đến 40 lần diện tích màng tế bào.

Cấu trúc chi tiết của những phần nhỏ của lưới nội chất được trình bày ở hình 2-4. Khoảng không bên trong các ống và túi được lấp đầy bởi endoplasmic matrix, một môi trường loãng khác với dịch ở bào tương phía ngoài lưới nội chất. Kính hiển vi điện tử cho thấy khoảng không phía trong lưới nội chất nối liền với khoảng không giữa 2 màng của màng nhân.

Những chất được tạo thành ở một số phần của tế bào đi vào khoảng không trong lưới nội chất và sau đó được gửi tới những nơi khác của tế bào. Như vậy, diện tích rộng lớn của mạng lưới này và nhiều hệ thống enzyme gắn trên màng của nó cung cấp bộ máy chính cho chức năng chuyển hóa của tế bào.

Ribosome và lưới nội chất hạt.

Gắn với mặt ngoài của nhiều lưới nội chất là một số lượng lớn những hạt nhỏ gọi là ribosome. Nơi những hạt này có mặt, lưới nội chất được gọi là lưới nội chất hạt. Ribosome bao gồm hỗn hợp RNA và protein, và chức năng của nó là tổng hợp protein mới trong tế bào, như được trình bày ở chương này và chương 3.

Lưới nội chất trơn.

Là những phần của lưới nội chất không gắn ribosome. Phần này được gọi là lưới nội chất không hạt hoặc trơn. Chức năng của lưới nội chất trơn là tổng hợp lipid và một số chức năng khác được thúc đẩy bởi enzyme.

Bộ máy golgi.

Bộ máy golgi, được trình bày ở hình 2-5, có mối quan hệ mật thiết với lưới nội chất. Nó có màng giống như của lưới nội chất trơn. Bộ máy golgi thông thường bao gồm 4 hoặc nhiều hơn các lớp mỏng, phẳng, chứa các túi nằm cạnh một phía của nhân tế bào. Bộ máy này phát triển ở những tế bào bài tiết, chúng nằm ở phía của tế bào mà từ đó các chất tiết được đẩy ra ngoài.

Chức năng của bộ máy golgi có mối quan hệ với lưới nội chất. Như hình 2-5, những hạt vận chuyển nhỏ (cũng gọi là túi lưới nội chất) tiếp tục tách ra từ lưới nội chất và ngay sau đó hòa vào bộ máy golgi. Theo cách này, những chất trong túi lưới nội chất được vận chuyển từ lưới nội chất đến bộ máy golgi. Những chất được vận chuyển sau đó được xử lý trong bộ máy golgi để tạo thành lysosome, túi tiết, và nhiều thành phần khác của tế bào chất được trình bày trong chương này.

Lysosome

Lysosome, trình bày ở hình 2-2, là bào quan dạng túi, được tạo thành bởi bộ máy golgi và phân tán vào khắp tế bào chất. Lysosome cung cấp hệ thống tiêu hóa nội bào cho phép tế bào tiêu hóa những cấu trúc có hại cho tế bào, thức ăn đã được ăn bởi tế bào và những chất không mong muốn như vi khuẩn. Lysosome khác nhau ở những loại tế bào khác nhau, nhưng chúng thường

có đường kính 250-750 nm. Chúng được bao quanh bởi một màng lipid kép đặc trưng và được lấp đầy bởi một lượng lớn những hạt nhỏ có đường kính 5-8 nm, là những protein tập hợp của 40 loại enzyme tiêu hóa khác nhau. Enzyme thủy phân có khả năng tách các hợp chất thành 2 hoặc nhiều phần bằng cách kết hợp hydro từ phân tử nước với một phần của hợp chất và gắn phần hydroxyl của phân tử nước với phần còn lại của hợp chất. Ví dụ, protein bị thủy phân thành các amino acid, glycogen bị thủy phân để tạo thành glucose, lipid bị thủy phân để tạo thành acid béo và glycerol.

Các enzyme thủy phân tập trung nhiều ở lysosome. Thông thường, màng lysosome ngăn cản những enzyme thủy phân kết hợp với những chất khác trong tế bào và do đó ngăn cản hoạt động tiêu hóa của chúng. Tuy nhiên, một vài tình trạng của tế bào làm phá hủy màng của lysosome, cho phép giải phóng các enzyme tiêu hóa. Những enzyme này sau đó tách những chất hữu cơ thành những chất nhỏ hơn, có khả năng khuếch tán cao như amino acid và glucose. Một số chức năng của lysosome được thảo luận sau đây trong chương này.

### Peroxisome

Peroxisome giống với lysosome, nhưng chúng khác biệt trong 2 điểm quan trọng. Thứ nhất, chúng được cho là được hình thành bằng cách tái tạo lại (hoặc có thể này chồi ra từ lưỡi nội chất trơn) hơn là từ bộ máy golgi. Hai là, nó chứa nhiều enzyme oxidase hơn là hydrolase. Một vài enzyme oxidase có khả năng kết hợp oxy với hydro lấy từ các chất hóa học khác nhau trong tế bào để tạo thành hydro peroxide ( $H_2O_2$ ). Hydro peroxide là một chất oxy hóa mạnh và được dùng kết hợp với catalase, một enzyme oxy hóa khác có mặt với số lượng lớn ở peroxisome, để oxy hóa những chất có thể gây độc cho tế bào. Ví dụ, khoảng một nửa số rượu một người uống vào được giải độc thành acetaldehyde bởi peroxisome của tế bào gan theo cách này. Chức năng chính của peroxisome là chuyển hóa những acid béo chuỗi dài.

### Túi tiết

Một trong những chức năng quan trọng của tế bào là tiết ra những chất hóa học đặc biệt. Gần như tất cả các chất tiết được hình thành bởi lưỡi nội chất và bộ máy golgi và sau đó được giải phóng từ bộ máy golgi vào bào tương dưới dạng các túi được gọi là túi tiết hoặc hạt tiết. Hình 2-6 trình bày túi tiết điển hình bên trong tế bào tụy, những túi này chứa tiền enzyme (những enzyme chưa được hoạt hóa). Những tiền enzyme sau đó được tiết ra ngoài màng tế bào vào óng tụy từ đó vào trong tá tràng, nơi chúng được hoạt hóa và thực hiện chức năng tiêu hóa thức ăn trong hệ tiêu hóa.

### Ty thể

Ty thể, trình bày ở hình 2-2 và 2-7, được gọi là nhà máy năng lượng của tế bào. Không có chúng, tế bào không có khả năng lấy năng lượng từ chất dinh dưỡng, và về cơ bản tất cả chức năng của tế bào sẽ dừng lại.

Ty thể xuất hiện ở mọi nơi trong bào tương, nhưng số lượng ty thể trong tế bào thay đổi từ dưới 100 tới vài nghìn, phụ thuộc vào nhu cầu năng lượng của tế bào. Tế bào cơ tim, ví dụ, sử dụng một lượng lớn năng lượng nên có một lượng ty thể lớn hơn nhiều so với tế bào mỡ, tế bào thực hiện ít hoạt động và sử dụng ít năng lượng. Hơn nữa, ty thể tập trung ở phần của tế bào mà phần

đó chịu trách nhiệm chính trong chuyển hóa năng lượng. Chúng cũng biến đổi nhiều về kích thước và hình dạng. Một số ty thể có đường kính chỉ vài nanomet và có hình cầu, trong khi một số kéo dài và có đường kính 1 micromet, dài 7 micromet, một số khác thì phân nhánh hoặc mảnh như sợi chỉ.

Cấu trúc cơ bản của ty thể, như hình 2-7, bao gồm 2 màng lipid kép, màng ngoài và màng trong. Màng trong có nhiều phần lộn vào trong tạo nên những ngăn hoặc ống nhỏ gọi là mào mà trên đó enzyme oxy hóa gắn vào. Mào ty thể tạo nên một diện tích lớn cho các phản ứng hóa học xảy ra.Thêm vào đó, khoang trong ty thể được lấp đầy bởi ma trận chứa một lượng lớn enzyme phân hủy cần thiết để lấy năng lượng từ chất dinh dưỡng. Những enzyme này hoạt động kết hợp với enzyme oxy hóa trên mào ty thể để oxy hóa chất dinh dưỡng, do đó tạo nên CO<sub>2</sub> và nước cùng lúc đó giải phóng năng lượng. Năng lượng được phóng thích được sử dụng để tổng hợp một chất giàu năng lượng gọi là adenosine triphosphate (ATP). ATP sau đó ATP được vận chuyển ra ngoài ty thể và khuếch tán khắp tế bào để giải phóng năng lượng của nó bất cứ nơi nào cần để thực hiện chức năng tế bào. Cấu trúc hóa học chi tiết của ATP được tạo bởi ty thể được cung cấp ở chương 68, nhưng một vài chức năng cơ bản của ATP trong tế bào được giới thiệu dưới đây trong chương này.

Ty thể là có khả năng tự sao chép, có nghĩa là một ty thể có thể tạo ra ty thể thứ hai, thứ ba, và hơn nữa, ở bất cứ nơi nào có yêu cầu của tế bào về một lượng lớn ATP. Thật vậy, ty thể chứa DNA tương tự như DNA trong nhân tế bào. Ở chương 3, chúng ta sẽ thấy DNA là thành phần hóa học cơ bản của nhân kiểm soát sự tái tạo của tế bào. DNA của ty thể đóng vai trò tương tự, kiểm soát sự tái tạo của ty thể. Tế bào phải đối mặt với nhu cầu năng lượng tăng cao- khi điều đó xay ra, ví dụ ở hệ cơ xương khi thực hiện những bài tập lặp đi lặp lại-có thể tăng mật độ ty thể để đáp ứng nhu cầu năng lượng.

#### Bộ khung xương tế bào-cấu trúc dạng ống và dạng sợi

Bộ khung xương tế bào là một mạng lưới những protein dạng sợi sắp xếp lại thành sợi hoặc ống. Cấu trúc này khởi đầu từ những phân tử protein tổng hợp bởi ribosome trong bào tương. Những phân tử này sau đó trùng hợp lại để tạo thành các sợi. Ví dụ, một lượng lớn sợi actin thường xuyên được tìm thấy ở vùng ngoài của bào tương, được gọi là ngoại bào tương, để hình thành độ mềm dẻo cho màng tế bào. Ngoài ra, trong tế bào cơ, sợi actin và myosin tạo thành bộ máy co rút đặc biệt là cơ sở cho sự co cơ, như được thảo luận trong chương 6.

Một loại sợi cứng đặc biệt gồm những phân tử dạng ống trùng hợp lại được sử dụng ở tất cả các tế bào để tạo nên những cấu trúc dạng ống vững chắc, gọi là ống vi tiêu quản. Hình 2-8 trình bày ống vi tiêu quản điển hình ở phần đuôi tinh trùng.

Một ví dụ nữa về ống vi tiêu quản là cấu trúc xương ống ở trung tâm của vi nhung mao tỏa ra ngoài từ tế bào chất đến đỉnh của các vi nhung mao. Cấu trúc này được thảo luận sau ở chương này và được minh họa ở hình 2-18. Ngoài ra, cả trung thể và thoi phân bào của các tế bào đang phân chia cũng gồm những vi tiêu quản.

Như vậy, chức năng cơ bản của các vi tiêu quản là hoạt động như một khung xương tế bào, cung cấp những cấu trúc vững chắc cho tế bào. Bộ khung xương tế bào không những xác định hình

dạng tế bào mà còn tham gia vào sự phân chia tế bào, cho phép tế bào di chuyển, và cung cấp một hệ thống như đường ray để điều khiển sự di chuyển của các bào quan trong tế bào.

### Nhân tế bào

Nhân tế bào, là trung tâm điều khiển của tế bào, gửi tín hiệu đến tế bào để phát triển và trưởng thành, để tái tạo, hoặc chết. Nhân tế bào chứa một lượng lớn DNA, bao gồm những gene. Gene quyết định tính đặc trưng của protein tế bào, bao gồm protein cấu trúc, cũng như enzyme nội bào kiểm soát hoạt động của bào tương và nhân.

Gene cũng kiểm soát và đẩy mạnh sự sinh sản của tế bào. Gene đầu tiên sao chép để tạo thành 2 bộ gene, sau đó tế bào chia ra bằng một quá trình đặc biệt gọi là sự phân bào để tạo thành 2 tế bào con, mỗi một trong số chúng nhận một trong 2 bộ gene. Tất cả các hoạt động của nhân tế bào được bàn luận chi tiết ở chương 3.

Không may, sự xuất hiện của nhân tế bào dưới kính hiển vi không cung cấp bất cứ manh mối nào về cơ chế nhân tế bào thực hiện hoạt động điều khiển của nó. Hình 2-9 cho thấy nhân tế bào trong kỳ trung gian dưới kính hiển vi quang học(khoảng thời gian giữa 2 lần phân bào), cho thấy chất nhiễm sắc nhuộm màu tối khắp nhân sinh chất. Trong khi phân bào, chất nhiễm sắc tạo nên một cấu trúc nhiễm sắc thể, có thể dễ dàng nhận thấy dưới kính hiển vi quang học, như được mô tả ở chương 3.

### Màng nhân

Màng nhân, cũng được gọi là vỏ nhân, là 2 màng kép, một màng ở bên trong cái còn lại. Màng bên ngoài tiếp với lối nội chất của bào tương, và khoảng không ở giữa 2 màng cũng tiếp nối với khoảng không trong lối nội chất, như hình 2-9.

Màng nhân bị xuyên thủng bởi hàng nghìn lỗ nhân. Những phân tử protein phức tạp gắn vào cạnh của lỗ do đó vùng trung tâm của lỗ chỉ có đường kính 9 nm. Dù vậy lỗ đủ lớn để những phân tử có trọng lượng 44000 có thể đi qua dễ dàng.

### Hạch nhân và sự hình thành ribosome.

Nhân của hầu hết tế bào chứa một hoặc nhiều cấu trúc bắt màu gọi là hạch nhân. Hạch nhân, không như hầu hết các bào quan khác được nhắc đến ở đây, không có một màng giới hạn nào. Thay vào đó, đó đơn giản là sự tập trung của một số lượng lớn RNA và những loại protein như tìm thấy ở ribosome. Hạch nhân trở nên lớn hơn khi tế bào tích cực tổng hợp protein.

Sự hình thành hạch nhân (và ribosome ở bào tương ngoài nhân) bắt đầu ở trong nhân tế bào. Đầu tiên, những gene DNA riêng biệt của nhiễm sắc thể tổng hợp trên RNA. Một số RNA được tổng hợp được chứa ở hạch nhân, nhưng hầu hết chúng được vận chuyển ra ngoài qua các lỗ nhân tới bào tương. Tại đây, chúng được kết hợp với những protein đặc biệt để tạo thành ribosome trưởng thành đóng vai trò chủ yếu tổng hợp protein bào tương, như được thảo luận rõ hơn ở chương 3.

So sánh tế bào động vật với những dạng sống dưới tế bào.

Tế bào là một tổ chức phức tạp đòi hỏi hàng trăm triệu năm để phát triển sau dạng sống sóm nhất, một tổ chức giống như virus bây giờ, xuất hiện đầu tiên trên trái đất. Hình 2-10 cho thấy

mối quan hệ giữa kích thước của virus nhỏ nhất từng được biết với virus lớn nhất, rickettsia, vi khuẩn và tế bào có nhân, cho thấy tế bào có đường kính gấp khoảng 1000 lần virus nhỏ nhất do đó có thể tích gấp 1 tỷ lần. Tương ứng với đó, chức năng và tổ chức của tế bào phức tạp hơn rất nhiều so với virus.

Bản chất cấu tạo của virus là acid nucleic được bọc bởi lớp áo protein. Acid nucleic này được cấu tạo bởi những thành phần cơ bản (DNA hoặc RNA) giống như của tế bào động vật có vú, và chúng có khả năng tự sinh sản trong những điều kiện thuận lợi. Do đó virus truyền lại vật chất di truyền của nó từ thế hệ này đến thế hệ khác và do đó cấu trúc đó sống theo một cách giống như tế bào và con người đang sống.

Những chất hóa học bên cạnh acid nucleic và những protein đơn giản trở thành những phần của sinh vật, và những chức năng chuyên biệt bắt đầu phát triển ở nhiều phần khác nhau của virus. Một màng bao bọc bên ngoài virus, và bên trong màng, xuất hiện dịch. Những chất hóa học đặc biệt sau đó phát triển bên trong dịch để thực hiện những chức năng riêng, nhiều protein enzyme xuất hiện có khả năng xúc tác các phản ứng hóa học, như vậy quyết định hoạt động của sinh vật.

Ở bậc tiếp theo của sự sống, đặc biệt là rickettsia và vi khuẩn, các bào quan phát triển bên trong sinh vật, tượng trưng cho sự tập hợp những cấu trúc hóa học thực hiện chức năng theo một cách có hiệu quả hơn là phân tán các chất khắp dịch tế bào.

Cuối cùng, ở tế bào có nhân, các bào quan phát triển phức tạp hơn nữa, và bào quan quan trọng nhất là nhân. Nhân tế bào phân biệt loại tế bào này với những dạng sống thấp hơn nó, nhân tế bào cung cấp một trung tâm điều khiển tất cả hoạt động của tế bào, và chúng chuẩn bị cho sự sinh sản các thế hệ mới, mỗi tế bào mới có gần như chính xác cấu trúc của tổ tiên nó.

Hệ thống chức năng của tế bào.

Trong phần còn lại của chương này, chúng ta thảo luận một vài chức năng của tế bào mà làm cho chúng trở thành một tổ chức sống.

Sự ăn của tế bào-sự thực bào

Nếu tế bào muốn sống, phát triển và sinh sản, chúng phải kiểm thức ăn và những chất khác từ môi trường xung quanh. Hầu hết các chất đi qua màng tế bào bằng sự khuếch tán và vận chuyển tích cực.

Sự khuếch tán bao gồm sự di chuyển đơn giản qua màng tế bào bởi sự di chuyển tự do của các phân tử chất, các chất di chuyển qua các lỗ màng hoặc qua lớp lipid kép với những chất tan trong mỡ.

Vận chuyển tích cực bao gồm sự vận chuyển các chất qua màng bởi các protein cấu trúc xuyên qua màng. Cơ chế vận chuyển tích cực rất quan trọng với chức năng của tế bào và được thể hiện chi tiết ở chương 4.

Những hạt rất lớn đi vào trong tế bào bằng một chức năng đặc biệt của màng tế bào gọi là sự nhập bào. Hình thức chính của sự nhập bào là ảm bào và thực bào. Ảm bào nghĩa là sự ăn các hạt

nhỏ tạo thành các túi dịch ngoại bào và các hạt cấu thành vào trong bào tương. Thực bào nghĩa là ăn các hạt lớn như vi khuẩn, tế bào nguyên vẹn hoặc một phần những mô thoái hóa.

#### Sự ảm bào.

Ảm bào xảy ra liên tục trên màng của hầu hết các tế bào, nhưng chúng đặc biệt nhanh ở một số tế bào. Ví dụ, nó xảy ra rất nhanh ở đại thực bào, khoảng 3% màng của đại thực bào chìm vào thành các túi mỗi phút. Mặc dù vậy, các túi ảm bào rất nhỏ-thường có đường kính 100-200 nm-hầu hết trong số chúng chỉ được nhìn thấy dưới kính hiển vi điện tử.

Ảm bào là cách duy nhất để các phân tử lớn nhất, như hầu hết protein, có thể đi vào tế bào. Trên thực tế, tốc độ ảm bào tăng lên khi những đại phân tử gắn vào màng tế bào.

Hình 2-11 giải thích các bước của sự ảm bào, cho thấy 3 phân tử protein gắn vào màng. Những phân tử này thường gắn vào những receptor đặc biệt trên bề mặt màng đặc trưng cho từng loại protein được hấp thụ. Những receptor này thường tập trung ở những hố trên màng tế bào, gọi là coated pits. Ở bên trong màng tế bào những hố này là một mạng lưới những protein dạng sợi gọi là clathrin, giống như những protein khác, có thể bao gồm những sợi co như actin và myosin. Một khi phân tử protein gắn với receptor, tính chất bề mặt của màng thay đổi theo cách toàn bộ hố lõm vào trong và những protein dạng sợi xung quanh hố tạo thành hàng rào bao chặt lấy những protein gắn, cũng như bao lấy một lượng nhỏ dịch ngoại bào. Ngay lập tức sau đó, phần lõm vào của màng tách ra từ bề mặt tế bào, tạo thành túi ảm bào đi vào trong bào tương.

Điều gì là nguyên nhân làm cho màng tế bào lõm vào để tạo thành các túi ảm bào đến nay còn chưa rõ. Quá trình này yêu cầu năng lượng bên trong tế bào, được cung cấp bởi ATP, phân tử giàu năng lượng được thảo luận sau này. Quá trình này cũng yêu cầu sự có mặt của ion calci của dịch ngoại bào, thứ phản ứng với những protein co bên dưới các hố để tạo ra lực tách các túi ra khỏi màng tế bào.

#### Sự thực bào.

Sự thực bào xảy ra rất giống với sự ảm bào, ngoại trừ chúng bao gồm những hạt lớn hơn phân tử. Chỉ một vài tế bào nào đó có khả năng thực bào, đặc biệt nhất là đại thực bào mô và một số tế bào bạch cầu.

Sự thực bào bắt đầu khi các hạt như vi khuẩn, tế bào chết, hoặc các mảnh vụn mô gắn với các receptor của thực bào. Trong trường hợp đó là vi khuẩn, mỗi vi khuẩn thường đã gắn với một kháng thể riêng biệt, và đó là kháng thể gắn với receptor của thực bào, kéo theo vi khuẩn cùng với nó. Sự làm trung gian này của kháng thể gọi là sự opsonin hóa, được thảo luận ở chương 34 và 35.

Sự thực bào xảy ra theo những bước sau:

1. Receptor màng tế bào gắn với phôi tử trên bề mặt các hạt.
2. Bờ của màng xung quanh điểm gắn lộn ra ngoài trong một phần giây để bao xung quanh toàn bộ hạt, sau đó ngày càng nhiều receptor màng gắn với phôi tử của hạt. Tất cả xảy ra đột ngột theo cách như khóa kéo để tạo thành túi thực bào.

3. Actin và những sợi co khác trong bào tương bao quanh túi thực bào và co lại quanh bờ ngoài của nó, đẩy túi thực bào vào bên trong.
4. Các protein co sau đó bó chặt lấy các túi để hoàn thành việc tách các túi thực bào ra khỏi màng tế bào, để lajic ác túi bên trong tế bào theo cách mà các túi ấm bào được thực hiện.

Các chất trong túi ấm bào và thực bào được tiêu hóa bởi lysosome

Gần như ngay lập tức sau khi túi ấm bào và thực bào xuất hiện bên trong tế bào, một hoă nhiều lysosome gắn vào túi và giải phóng các enzyme thủy phân vào trong túi, như hình 2-12. Như vậy, túi tiêu hóa được hình thành bên trong bào tương nơi mà các enzyme bắt đầu thủy phân protein, carbohydrate, lipid, và những chất khác trong túi. Sản phẩm tiêu hóa là những phân tử nhỏ như acid amin, glucose, phosphate, và nhiều chất khác có thể khuếch tán qua màng túi bào trong bào tương. Phần còn lại của túi tiêu hóa, gọi là phần dư, chứa những chất khó tiêu hóa. Trong đa số các trường hợp, phần dư cuối cùng được thải ra qua màng tế bào bằng quá trình gọi là sự xuất bào, về bản chất ngược lại với quá trình nhập bào.

Như vậy, túi ấm bào và thực bào bao gồm lysosome có thể được gọi là cơ quan tiêu hóa của tế bào.

Sự thoái hóa của mô và sự phân hủy của tế bào bị tổn hại.

Các mô của cơ thể thường thoái hóa thành kích thước nhỏ hơn. Ví dụ, sự thoái hóa xảy ra ở tử cung sau khi mang thai, ở cơ sau một thời gian dài ít vận động, và ở tuyến vú sau thời kỳ cho con bú. Lysosome chịu trách nhiệm lớn trong sự thoái hóa này.

Một vai trò nữa của lysosome là loại bỏ những tế bào bị tổn hại hoặc những phần mô bị tổn thương. Những yếu tố có hại cho tế bào-nóng, lạnh, chấn thương, chất hóa học, hoặc những yếu tố khác-làm vỡ lysosome. Sự giải phóng enzyme thủy phân ngay lập tức bắt đầu tiêu hóa những chất hữu cơ xung quanh. Nếu tổn thương nhỏ, chỉ một phần tế bào bị loại bỏ và tế bào sau đó được sửa chữa. Nếu tổn thương nghiêm trọng, toàn bộ tế bào bị tiêu hóa, quá trình này gọi là sự tự phân. Theo cách này, tế bào bị loại bỏ hoàn toàn và một tế bào mới cùng loại được sinh ra bên cạnh tế bào cũ thay thế cho nó.

Lysosome cũng bao gồm những tác nhân diệt khuẩn có thể diệt những vi khuẩn đã được thực bào trước khi nó gây tổn thương tế bào. Những tác nhân này bao gồm lysozyme- phân hủy màng vi khuẩn, lysoferrin-gắn sắt và các chất khác trước khi chúng thúc đẩy sự phát triển của vi khuẩn, acid ở pH 5.0-hoạt hóa enzyme thủy phân và ức chế sự chuyển hóa của vi khuẩn.

Tái tạo các bào quan-sự tự tiêu.

Lysosome đóng vai trò chìa khóa trong quá trình tự tiêu, theo nghĩa đen là “ăn bản thân mình”. Sự tự tiêu là quá trình mà bằng cách đó những bào quan cũ và protein lớn giáng cấp và tái tạo (hình 2-13). Những bào quan không còn sử dụng được được chuyển tới lysosome bởi một cấu trúc màng kép gọi là autophagosome được hình thành ở phần bào tan. Sự lõm vào của màng lysosome và sự hình thành các túi tiêu hóa cung cấp một cách nữa để vận chuyển các chất vào trong khoang của lysosome. Một khi ở bên trong lysosome, các bào quan bị tiêu hóa và các chất dinh dưỡng được tái sử dụng bởi tế bào. Sự tự tiêu góp phần vào sự quay vòng của các thành

phân bào tương và đó là cơ chế chìa khóa cho sự phát triển của mô, sự sống của tế bào khi chất dinh dưỡng khan hiếm, và để duy trì hằng định nội môi. Ở tế bào gan, ví dụ, trung bình ty thể chỉ có đời sống kéo dài 10 ngày trước khi nó bị phá hủy.

Sự tổng hợp các cấu trúc tế bào bởi lưới nội chất và bộ máy golgi.

Chức năng của lưới nội chất.

Sự rỗng lớn của lưới nội chất và bộ máy golgi ở các tế bào bài tiết đã được nhấn mạnh. Những cấu trúc này được hình thành chủ yếu bởi màng lipid kép tương tự như màng tế bào, và thành của chúng chứa nhiều enzyme xúc tác cho sự tổng hợp nhiều chất cần thiết cho tế bào.

Đa số sự tổng hợp bắt đầu ở lưới nội chất. Sản phẩm hình thành sau đó được chuyển tới bộ máy golgi, nơi chúng được xử lý trước khi được giải phóng ra bào tương. Đầu tiên, dù sao, chúng ta hãy ghi nhớ những sản phẩm cụ thể được tổng hợp ở từng phần của lưới nội chất và bộ máy golgi.

Protein được tạo thành bởi lưới nội chất hạt.

Phần hạt của lưới nội chất đặc trưng bởi số lượng lớn ribosome gắn trên mặt ngoài của màng lưới nội chất. Như được thảo luận ở chương 3, phân tử protein được tổng hợp tại ribosome. Ribosome chuyển một số protein được tổng hợp trực tiếp tới phần bào tan, nhưng nó cũng gửi một phần lớn qua thành của lưới nội chất vào bên trong các túi và ống lưới nội chất.

Sự tổng hợp lipid của lưới nội chất trơn.

Lưới nội chất cũng tổng hợp lipid, đặc biệt là phospholipid và cholesterol. Những lipid này nhanh chóng sáp nhập vào lớp lipid kép của lưới nội chất, vì thế làm cho lưới nội chất trở nên lớn hơn. Quá trình này xảy ra chủ yếu ở phần trơn của lưới nội chất.

Những chức năng khác của lưới nội chất.

Những chức năng quan trọng khác của lưới nội chất, đặc biệt là lưới nội chất trơn bào gồm:

1. Nó cung cấp enzyme điều khiển quá trình phân hủy glycogen khi tế bào sử dụng glycogen để sinh năng lượng.
2. Nó cung cấp một số lượng lớn enzyme có khả năng khử độc các chất, ví dụ như thuốc, có thể gây hại cho tế bào. Thực hiện quá trình khử độc bằng sự đồng vón, oxy hóa, thủy phân, kết hợp với acid glycuronic, và bằng những cách khác.

Chức năng của bộ máy golgi.

Chức năng tổng hợp của bộ máy golgi.

Mặc dù chức năng chính của bộ máy golgi là cung cấp một quá trình xử lý các chất đã được tổng hợp bởi lưới nội chất, nó cũng có khả năng tổng hợp những carbohydrate không thể tổng hợp bởi lưới nội chất. Điều này đặc biệt đúng với những dạng polymer saccharide lớn gắn với một lượng nhỏ protein, ví dụ quan trọng là acid hyaluronic và chondroitin sulfate.

Một vài trong số rất nhiều chức năng của hyaluronic acid và chondroitin sulfate trong cơ thể là: (1) chúng là thành phần chính của proteoglycan bài tiết trong chất nhầy và nhiều tuyến ngoại tiết khác, (2) nó là thành phần chính của chất nền, hoặc phần không sợi của lưới ngoại bào, bên ngoài tế bào trong khoảng kẽ, hoạt động như vật lấp chỗ trống giữa sợi collagen và tế bào, (3) nó là thành phần chính của chất hữu cơ trong cả sụn và xương, và (4) chúng đóng vai trò quan trọng trong hoạt động của tế bào, bao gồm sự di chuyển và sự phát triển.

Sự bài tiết của bộ máy golgi.

Hình 2-14 tóm tắt những chức năng chính của lưới nội chất và bộ máy golgi. Những chất được tổng hợp ở lưới nội chất, đặc biệt là protein, được vận chuyển qua các ống tới phần lưới nội chất tron nằm bên cạnh bộ máy golgi. Tại đây, các túi vận chuyển nhỏ bao gồm một phần nhỏ vỏ của lưới nội chất tron tách ra và khuếch tán vào lớp sâu nhất của bộ máy golgi. Trong các túi này là protein đã được tổng hợp và các sản phẩm khác của lưới nội chất.

Những túi vận chuyển ngay sau đó hòa vào bộ máy golgi và đổ các chất của nó vào trong các khoang của bộ máy golgi. Tại đây, các gốc carbohydrate được thêm vào sự bài tiết. Như vậy, một chức năng quan trọng của bộ máy golgi là chứa đựng những sản phẩm của lưới nội chất trong những gói với mật độ cao. Như những chất tiết được vận chuyển tới màng ngoài cùng của bộ máy golgi, các gói này được chuyển đi. Cuối cùng, các gói lớn và nhỏ liên tục tách ra khỏi bộ máy golgi, đem theo chúng là những gói chất tiết, và lần lượt, các túi khuếch tán khắp tế bào.

Ví dụ phía dưới cho thấy một quan điểm về thời gian của các quá trình: khi tế bào tuyển tám trong amino acid phóng xạ, một dạng protein phóng xạ có thể được tìm thấy ở lưới nội chất hạt sau 3-5 phút. Trong vòng 20 phút, protein mới đã xuất hiện ở bộ máy golgi, và trong 1-2 giờ, protein được tiết ra ở bề mặt tế bào.

Những loại túi được hình thành ở bộ máy golgi-túi tiết và lysosome.

Ở những tế bào bài tiết ở mức độ cao, những túi được tạo thành ở bộ máy golgi chủ yếu là những túi tiết chứa protein và sẽ được bài tiết ra ở màng tế bào. Các túi tiết đầu tiên sẽ được khuếch tán tới màng tế bào, hòa vào màng và tổng những chất của nó ra ngoài theo một cơ chế gọi là sự xuất bào. Sự xuất bào, trong đa số các trường hợp, được kích thích bởi ion calci trong tế bào, ion calci ảnh hưởng qua lại với màng của túi tiết theo một vài cách nào nó chưa biết, làm cho chúng hòa lẫn với màng tế bào, tiếp theo là xuất bào- là sự mở ra của màng tế bào ở mặt ngoài, và đây các chất ra ngoài. Tuy nhiên, một vài túi được sử dụng riêng ở trong tế bào.

Tác dụng của các túi trong tế bào để bổ sung cho màng tế bào.

Một vài túi trong tế bào được tạo bởi bộ máy golgi hòa vào màng tế bào hoặc màng của các cấu trúc trong tế bào như ty thể và thậm chí là lưới nội chất. Sự hòa màng này làm các màng trở nên lớn hơn và bằng cách ấy bổ sung cho các màng như chúng đã được sử dụng. Ví dụ, màng tế bào mỏng rất nhiều mỗi khi chúng tạo thành các túi ẩm bào và thực bào, và màng các túi của bộ máy golgi liên tục bổ sung cho màng tế bào.

Tóm lại, hệ thống màng của luar nội chất và bộ máy golgi đại diện cho một cơ quan chuyên hóa với mức độ cao có khả năng tạo nên các cấu trúc mới, như là các chất tiết được bài tiết bởi tế bào.

Ty thể lấy năng lượng từ chất dinh dưỡng.

Các chất chính từ mà từ đó tế bào tạo ra năng lượng là thức ăn phản ứng với oxy- carbohydrate, chất béo, và protein. Trong cơ thể người, về cơ bản tất cả carbohydrate được chuyển thành glucose bởi hệ thống tiêu hóa và gan trước khi đi đến các tế bào khác. Tương tự, protein được chuyển thành amino acid và chất béo được chuyển thành các acid béo. Hình 2-15 cho thấy oxy và thức ăn-glucose, acid béo, và amino acid-tất cả đi vào trong tế bào. Trong tế bào, thức ăn phản ứng với oxy, dưới sự tác động của enzyme điều khiển phản ứng và năng lượng được giải phóng theo một sự điều khiển riêng. Chi tiết của tất cả quá trình tiêu hóa và chứng năng chuyển hóa được cung cấp ở chương 63 và 73.

Tóm lại, hầu như tất cả phản ứng oxy hóa xảy ra trong ty thể, và năng lượng được sử dụng để tạo nên một chất giàu năng lượng là ATP. Sau đó, ATP, không phải là thức ăn, được sử dụng khắp tế bào để tạo ra năng lượng trong hầu hết mọi hoạt động chuyển hóa trong tế bào.

Chức năng đặc trưng của ATP.

ATP là một nucleotide bao gồm (1) base nitro adenine, (2) đường 5 ribose, và (3) 3 gốc phosphate. 2 gốc phosphate cuối cùng nối với phần còn lại của phân tử bởi liên kết phosphate giàu năng lượng, được biểu hiện trong liên kết hóa học bởi dấu ~. Trong điều kiện vật lý và hóa học của cơ thể, mỗi liên kết hóa học chứa năng lượng khoảng 12000 calo trong một mol ATP, lớn hơn rất nhiều lần năng lượng trung bình chứa trong các liên kết hóa học, vì vậy nó được gọi là liên kết giàu năng lượng. Hơn nữa, liên kết phosphate giàu năng lượng rất dễ bị phân hủy do đó nó có thể bị tách ra ngay khi được yêu cầu ở bất cứ nơi nào để đẩy mạnh các phản ứng trong tế bào.

Khi ATP giải phóng năng lượng, gốc acid phosphoric tách ra và adenosine diphosphate(ADP) được tạo thành. Năng lượng giải phóng ra được dùng cho nhiều chức năng khác nhau của tế bào, như tổng hợp chất và co cơ.

Để tổng hợp lại ATP mà tế bào đã sử dụng, năng lượng nhận được từ chất dinh dưỡng kết hợp ADP và acid phosphoric để tạo thành ATP, và toàn bộ quá trình này được lặp đi lặp lại. Vì lý do đó, ATP được gọi là đồng tiền năng lượng của tế bào vì nó có thể liên tục được tiêu đi và kiểm lại, sự luân chuyển diễn ra chỉ trong vòng vài phút.

Quá trình hóa học hình thành ATP-vai trò của ty thể.

Trong lúc đi vào tế bào, glucose được đưa tới enzyme trong bào tương để chuyển thành acid pyruvic( quá trình gọi là glycolysis). Một lượng nhỏ ADP được chuyển thành ATP bởi năng lượng giải phóng từ quá trình này, nhưng lượng năng lượng này chỉ chiếm ít hơn 5% tổng năng lượng chuyển hóa của tế bào.

Khoảng 95% ATP của tế bào được tổng hợp tại ty thể. Acid pyruvic lấy từ carbohydrate, acid béo lấy từ lipid, và amino acid lấy từ protein cuối cùng được chuyển thành acetyl-coenzym A(CoA) trong ma trận ty thể. Chất này, được phân hủy thêm nữa (với mục đích lấy năng lượng của nó) bởi một chuỗi các enzyme trong ty thể, trải qua một chuỗi các phản ứng phân hủy nối tiếp gọi là chu trình acid citric hoặc chu trình kreb. Những phản ứng hóa học này rất quan trọng và được giải thích cụ thể trong chương 68.

Trong chu trình acid citric, acetyl-CoA được tách thành nhiều phần, hydro và carbon dioxide. Carbon dioxide khuếch tán ra khỏi ty thể và sau đó ra khỏi tế bào, cuối cùng thải ra khỏi cơ thể qua phổi.

Nguyên tử hydro, ngược lại, tác động trở lại cơ thể, chúng kết hợp với oxy, cũng được khuếch tán vào trong ty thể. Phức hợp này giải phóng rất nhiều năng lượng, được sử dụng bởi ty thể để chuyển một lượng lớn ADP thành ATP. Quá trình phản ứng này rất phức tạp, yêu cầu sự tham gia của nhiều enzyme của toàn bộ các ngăn màng ty thể lồi vào trong ty thể. Ban đầu, phải loại bỏ electron ra khỏi nguyên tử hydro, tạo thành ion hydro. Sau đó kết hợp ion hydro với oxy để tạo thành nước và giải phóng một lượng rất lớn năng lượng tới những protein hình cầu lớn mà lồi vào trong ty thể như những cái nút. Quá trình này gọi là ATP synthetase. Cuối cùng, enzyme ATP synthetase sử dụng năng lượng từ ion hydro để chuyển ADP thành ATP. ATP mới hình thành được chuyển ta khỏi ty thể đến tất cả các phần của bào tương và nhân sinh chất, nơi mà năng lượng cần thiết để thực hiện các chức năng của tế bào.

Tất cả quá trình tạo thành ATP được gọi là chemiosmotic mechanism của sự tổng hợp ATP. Chi tiết về quá trình này được trình bày ở chương 68 và chi tiết về chức năng chuyển hóa của ATP được trình bày từ chương 68 đến 72.

Sử dụng ATP cho các chức năng của tế bào.

Năng lượng từ ATP được sử dụng cho 3 chức năng chính của tế bào: (1) vận chuyển chất qua các màng của tế bào, (2) tổng hợp các hợp chất hóa học khắp tế bào, (3) vận động. Những chức năng này của ATP được minh họa trong ví dụ ở hình 2-16: (1) để cung cấp năng lượng cho sự vận chuyển natri qua màng tế bào, (2) tổng hợp protein tại ribosome, (3) cung cấp năng lượng cho sự co cơ.

Ngoài việc màng tế bào vận chuyển natri, năng lượng từ ATP còn được sử dụng để vận chuyển ion kali, calci, magie, phosphate, clo, urate, hydro, và rất nhiều ion và các chất khác. Sự vận chuyển các chất của màng tế bào là rất quan trọng với chức năng của tế bào, một số tế bào, ví dụ như tế bào ống thận, sử dụng đến 80% ATP chỉ cho mục đích này.

Ngoài việc tổng hợp protein, tế bào cũng tổng hợp phospholipid, cholesterol, purin, pyrimidine, và rất nhiều chất khác. Sự tổng hợp bất kỳ chất nào cũng yêu cầu năng lượng. Ví dụ, một phân tử protein riêng lẻ có thể bao gồm hàng nghìn amino acid gắn với nhau bằng cầu nối peptide. Sự hình thành của mỗi liên kết này đều yêu cầu năng lượng từ sự bẻ gãy 4 liên kết giàu năng lượng, vì vậy, hàng nghìn phân tử ATP phải giải phóng năng lượng để hình thành một phân tử protein.

Thực tế là, một vài tế bào sử dụng đến 75% ATP chỉ để tổng hợp những chất hóa học, đặc biệt là phân tử protein, điều này cũng đúng trong thời kỳ phát triển của tế bào.

Tác dụng chính cuối cùng của ATP là cung cấp năng lượng cho một số tế bào đặc biệt để thực hiện chức năng vận động. Chúng ta thấy trong chương 6 là mỗi lần co của sợi cơ yêu cầu một lượng rất lớn năng lượng ATP. Các tế bào khác nhau thực hiện chức năng vận động theo những cách khác nhau, đặc biệt là vận động theo kiểu vi nhung mao và kiểu amip, được mô tả ở phía sau. Nguồn gốc năng lượng cho tất cả các kiểu vận động là ATP.

Tóm lại, ATP luôn sẵn sàng để giải phóng năng lượng ngay lập tức ở gần như bất cứ nơi nào trong tế bào cần năng lượng. Để thay thế ATP sử dụng bởi tế bào, những phản ứng hóa học chậm hơn nhiều bê gãy carbohydrate, chất béo, và protein và sử dụng năng lượng từ quá trình đó để tạo nên ATP mới. Hơn 95% ATP được tạo thành bởi ty thể, đó là lý do ty thể được gọi là nhà máy năng lượng của tế bào.

### Sự vận động của tế bào.

Những kiểu vận động rõ ràng nhất của tế bào xảy ra trong cơ thể là của tế bào cơ xương, cơ tim, và cơ trơn, những phần chiếm tới 50% trọng lượng cơ thể. Chức năng của những tế bào này được thảo luận ở chương 6 và chương 9. 2 kiểu vận động khác – vận động kiểu amib và nhung mao – xảy ra ở những tế bào khác.

### Chuyển động kiểu amib

Chuyển động kiểu amib là vận động của toàn bộ tế bào trong môi trường xung quanh, như là sự chuyển động của tế bào bạch cầu trong mô. Nó có tên như vậy dựa trên sự thật là amib cũng chuyển động theo cách này, và amib cung cấp những công cụ rất tốt cho việc nghiên cứu hiện tượng này.

Một cách điển hình, sự chuyển động của amib bắt đầu bằng sự thò ra của chân giả từ một đầu của tế bào. Chân giả lôi ra xa thân tế bào và tự nó đi đến những vùng khác trong mô, sau đó phần còn lại của tế bào được kéo đến vị trí của chân giả. Hình 2-17 minh họa cho quá trình này, cho thấy một tế bào hình thon dài, tay phải của tế bào kết thúc bằng việc thò ra một chân giả. Màng tế bào ở đầu này liên tục di chuyển, sau đó màng ở tay trái tế bào liên tục di theo tạo nên sự di chuyển của tế bào.

### Cơ chế của chuyển động kiểu amib.

Hình 2-17 trình bày nguyên lý chung của chuyển động kiểu nhung mao, về cơ bản, nó là kết quả của việc liên tục hình thành màng tế bào mới ở đầu chân giả và liên tục hấp thụ của màng ở phần giữa và phía sau của tế bào. 2 yếu tố khác ảnh hưởng tới sự chuyển động tới phía trước của tế bào. Yếu tố đầu tiên là sự gắn của chân giả vào những mô xung quanh do đó chúng được cố định ở phía trước, trong khi phần còn lại của tế bào được kéo tới điểm gắn. Sự gắn này là kết quả của receptor ở phía trong các túi xuất bào. Khi các túi này trở thành một phần của chân giả, chúng

mở ra do đó các phân tử trong được lộn ra ngoài và các receptor lồi ra ngoài tế bào và gắn vào các phôi tử ở mô xung quanh.

Ở đầu đối diện của tế bào, receptor tách khỏi điểm bám của nó và tạo thành các túi ẩm bào mới. Sau đó, trong tế bào, các túi này chảy tới đầu chân giả, ở đó chúng được sử dụng để tạo thành các màng chân giả mới.

Yếu tố cần thiết thứ hai của sự chuyển động là cung cấp năng lượng cần thiết để kéo tế bào về phía chân giả. Trong bào tương của tất cả tế bào là một lượng lớn protein actin. Hầu hết actin là một dạng phân tử đơn không thể chuyển động được, tuy nhiên, những phân tử này trùng hợp lại với nhau để tạo thành một mạng lưới sợi, và mạng lưới này co lại được khi chúng gắn với myosin. Toàn bộ quá trình này được cung cấp năng lượng bởi ATP. Cơ chế này xảy ra ở chân giả khi tế bào di chuyển, ở đó mạng lưới các sợi actin được hình thành trong các chân giả lớn. Sự co lại cũng xảy ra trong ngoại bào tương của tế bào, nơi mạng lưới actin hình thành từ trước đã xuất hiện bên dưới màng tế bào.

Những loại tế bào vận động kiểu amib.

Những tế bào phổ biến nhất vận động theo kiểu amib trong cơ thể người là tế bào bạch cầu khi chúng rời khỏi máu vào các mô để tạo thành đại thực bào mô. Những loại tế bào khác cũng có thể di chuyển theo kiểu amib trong hoàn cảnh thích hợp. Ví dụ, các nguyên bào sợi di chuyển tới vùng bị tổn thương giúp sửa chữa tổn thương, và ngay cả các tế bào mầm của da, mặc dù thông thường hoàn toàn không có chân, di chuyển tới vùng da bị cắt để sửa chữa. Cuối cùng, sự vận động của tế bào đặc biệt quan trọng trong sự phát triển của phôi và thai sau sự thụ tinh của trứng. Ví dụ, tế bào phôi phải di chuyển một quãng đường dài từ nơi chúng được thụ tinh tới một khu vực khác trong khi có sự phát triển của những cấu trúc đặc biệt.

Kiểm soát vận động kiểu amib-hóa hướng động.

Yếu tố khởi đầu quan trọng nhất của chuyển động kiểu amib là một quá trình gọi là hóa hướng động, là kết quả của sự xuất hiện các chất hóa học nào đó trong mô. Bất cứ chất hóa học nào gây ra sự hóa hướng động được gọi là chất hóa hướng động. Hầu hết tế bào chuyển động kiểu amib tới nguồn hóa hướng động-là chuyển động từ nơi có nồng độ thấp tới nơi có nồng độ cao-được gọi là hóa hướng động dương tính(positive). Một vài tế bào chuyển động rời ra nguồn chất hóa hướng động, gọi là hóa hướng động âm tính(negative).

Nhưng làm thế nào sự hóa hướng động kiểm soát được hướng của sự chuyển động? Mặc dù câu trả lời là không rõ ràng, chúng ta biết là phần tế bào gần nhất với các chất hóa hướng động phát triển màng tế bào làm lồi ra các chân giả.

Lông chuyển và chuyển động kiểu lông chuyển.

Loại chuyển động thứ hai của tế bào, chuyển động kiểu lông chuyển, là chuyển động như roi của vi nhung mao trên bề mặt tế bào. Kiểu chuyển động này xảy ra chủ yếu ở 2 nơi trong cơ thể người: ở bề mặt của biểu mô đường hô hấp và mặt trong của ống dẫn trứng của cơ quan sinh sản.

Ở khoang mũi và đường hô hấp dưới, chuyển động kiểu roi của vi nhung mao làm cho lớp chất nhầy chuyển động với tốc độ khoảng 1cm/phút tới họng, bằng cách này làm sạch đường hô hấp. Tại ống dẫn trứng, vi nhung mao tạo nên sự chuyển chậm chạp của dịch vòi trứng tới khoang tử cung, chuyển động này của dịch vận chuyển trứng từ buồng trứng tới tử cung.

Như hình 2-18, vi nhung mao xuất hiện dưới dạng một sợi nhọn, thẳng hoặc cong, lồi ra khoảng 2-4 micrometer từ bề mặt tế bào. Thường có rất nhiều vi nhung mao lồi ra từ một tế bào-ví dụ, khoảng 200 lông trên bề mặt mỗi tế bào biểu mô đường hô hấp. Vi nhung mao được tạo ra bởi sự lồi ra của màng tế bào, và nó được hỗ trợ bởi 11 ống vi quản-9 ống kép nằm quanh chu vi của vi nhung mao và 2 ống đơn ở trung tâm, như được minh họa trên mặt cắt ngang ở hình 2-18. Mỗi vi nhung mao là phần lồi ra của một cấu trúc nằm ngay bên dưới màng tế bào, được gọi là thân của vi nhung mao.

Phần đuôi của tinh trùng cũng giống như vi nhung mao, trên thực tế, nó cũng có cùng cấu trúc và cùng cơ chế co. Đuôi tinh trùng, tuy vậy, dài hơn nhiều và chuyển động theo song hình sin thay cho chuyển động kiểu roi.

Ở hình 2-18, sự chuyển động của vi nhung mao được trình bày. Vi nhung mao chuyển động nhanh với tần số 10-20 lần mỗi giây, uốn cong rõ ràng ở nơi nó lồi ra khỏi bề mặt tế bào. Sau đó chúng chuyển động từ từ về vị trí ban đầu của nó. Sự chuyển động đột ngột về phía trước như roi đầy lớp dịch gần sát tế bào đi cùng chiều với chuyển động của vi nhung mao, sự chuyển động chậm chạp về vị trí ban đầu của vi nhung mao gần như không ảnh hưởng tới lớp dịch. Kết quả là, lớp dịch liên tục bị đẩy đi cùng chiều với chiều chuyển động nhanh. Vì hầu hết tế bào có một lượng lớn vi nhung mao trên bề mặt và bởi vì tất cả vi nhung mao chuyển động cùng chiều, nên nó làm lớp dịch chuyển động từ một nơi trên bề mặt tới một nơi khác.

Cơ chế của chuyển động kiểu vi nhung mao.

Mặc dù không phải tất cả khía cạnh của chuyển động kiểu vi nhung mao được biết, chúng ta nhận thấy những điều sau: đầu tiên, 9 ống kép và 2 ống đơn đều nối với nhau bằng một phức hợp protein nối ngang, tất cả phức hợp ống và protein nối này được gọi là sợi trực. Thứ hai, ngay cả sau khi loại bỏ màng và phá hủy những yếu tố bên cạnh sợi trực, vi nhung mao vẫn có thể di động trong những điều kiện thích hợp. Thứ ba, 2 điều kiện cần thiết cho sự vận động của sợi trực sau khi loại bỏ những cấu trúc khác của vi nhung mao là: (1) sự có sẵn của ATP và (2) điều kiện ion thích hợp, đặc biệt là nồng độ thích hợp magie và calci. Thứ tư, trong chuyển động về phía trước của vi nhung mao, những ống kép ở cạnh trước trượt ra ngoài tới đầu của vi nhung mao, trong khi những ống ở phía sau nằm nguyên tại vị trí. Thứ năm, những protein cánh tay bao gồm protein dynein, có enzyme hoạt hóa ATP(ATPase), nhô ra từ mỗi ống kép tới những ống kép liền kề.

Từ những thông tin cơ bản này, có thể xác định rằng năng lượng được giải phóng từ ATP trong sự tiếp xúc với cánh tay ATPase dynein làm cho đầu cánh tay bò rất nhanh dọc theo bề mặt những ống kép liền kề. Nếu những ống phía trước bò ra ngoài, trong khi những ống phía sau đứng nguyên tại chỗ, sự bẻ cong xảy ra.

Cách mà những vi nhung mao được kiểm soát vẫn chưa được hiểu. Vì nhung mao ở một vài tế bào bất thường về di truyền không có 2 ống đơn ở trung tâm, và những lông này không chuyển động được. Do đó, người ta cho rằng có một số tín hiệu nào đó, có thể là tín hiệu điện hóa, được truyền dọc theo 2 ống trung tâm này để hoạt hóa cánh tay dynein.

## CHƯƠNG 3. KIỂM SOÁT GEN TỔNG HỢP PROTEIN, CHỨC NĂNG TẾ BÀO, VÀ TÁI SẢN XUẤT TẾ BÀO.

Hầu như mọi người đều biết về gen, nó nằm trong nhân của tất cả các tế bào trong cơ thể, kiểm soát di truyền từ cha mẹ sang đời con, nhưng nhiều người không nhận ra rằng những gen này cũng kiểm soát các chức năng thay đổi từng ngày của các tế bào cơ thể. Các gen kiểm soát chức năng tế bào bằng cách xác định chất nào được tổng hợp trong tế bào, các cấu trúc, enzyme, nhưng chất hóa học.

**Hình 3-1** cho thấy sơ đồ chung của kiểm soát gen. Mỗi gen, nó gồm có *axit deoxyribonucleic* (ADN), kiểm soát sự hình thành của một acid nucleic, đó là *axit ribonucleic* (RNA); RNA này sau đó phổ biến khắp nơi trong tế bào để kiểm soát sự hình thành của một loại protein đặc hiệu. Toàn bộ quá trình, bắt đầu từ *phiên mã* của mã di truyền trong nhân đến *dịch mã* của RNA và sự hình thành của protein trong tế bào chất, thì thường được gọi là *biểu hiện gen*.

Bởi vì có khoảng 30.000 gen khác nhau trong mỗi tế bào, nó có thể tạo thành một số lượng lớn các protein tế bào khác nhau. Trên thực tế, các phân tử RNA phiên mã từ cùng đoạn của DNA (tức là, cùng một gen) có thể được xử lý bằng nhiều cách bởi tế bào, dẫn đến phiên bản thay thế khác nhau các protein. Tổng số protein khác nhau được sản xuất bởi các loại tế bào khác nhau trong cơ thể người được ước tính có ít nhất 100.000.

Một số các protein trong tế bào là *protein cấu trúc*, nó kết hợp với những phân tử lipid khác và carbohydrate, hình thành nên cấu trúc khác nhau của các bào quan trong tế bào đã được thảo luận trong Chương 2. Tuy nhiên, phần lớn các protein là *enzyme* xúc tác các phản ứng hóa học khác nhau trong tế bào. Ví dụ, các enzym thúc đẩy các phản ứng oxy hóa nhằm cung cấp năng lượng cho tế bào, cùng với sự tổng hợp của các chất hóa học trong tế bào, chẳng hạn như lipid, glycogen, và adenosine triphosphate (ATP).

### GEN TRONG NHÂN TẾ BÀO KIỂM SOÁT TỔNG HỢP PROTEIN

Trong nhân tế bào, một số lượng lớn các gen được gắn vào cuối trong phân tử xoắn kép cực kỳ dài của ADN có trọng lượng phân tử đo lên đến hàng tỷ. Một đoạn rất ngắn của một phân tử đó được thể hiện trong **hình 3-2**. Phân tử này bao gồm một số hợp chất hóa học đơn giản gắn với nhau theo một mô hình được lặp đi lặp lại, các đặc điểm đó được giải thích trong các đoạn tiếp theo.

#### Cấu trúc cơ bản của DNA

**Hình 3-3** cho thấy các hợp chất hóa học cơ bản liên quan đến sự hình thành của DNA. Các hợp chất này bao gồm: (1) *axit photphoric*, (2) một đường tên là *deoxyribose*, và (3) bốn *bazơ nitơ* (hai purin, *adenine* và *guanine*; và hai pyrimidine, *thymine* và *cytosine*). Axit photphoric và deoxyribose hình thành nên hai sợi xoắn, đó là xương sống của phân tử DNA, các bazơ nitơ nằm giữa hai sợi và kết nối chúng lại với nhau, như minh họa trong **hình 3-6**.

## Nucleotides

Giai đoạn đầu tiên của sự hình thành DNA là kết hợp một phân tử axit photphoric, một phân tử deoxyribose, và một trong bốn bazơ để hình thành một axit nucleotide. Do đó bốn nucleotide riêng biệt được hình thành, mỗi nucleotide cho một trong bốn bazơ: *deoxyadenylic*, *deoxythymidylic*, *deoxyguanylic*, và *axit deoxycytidylic*. **Hình 3-4** cho thấy cấu trúc hóa học của axit deoxyadenylic, và **hình 3-5** cho thấy ký hiệu đơn giản cho bốn nucleotide hình thành DNA.

### Các nucleotide được sắp xếp để hình thành hai sợi DNA bằng liên kết lỏng lẻo với nhau

**Hình 3-6** cho thấy cách thức mà số lượng lớn nucleotide liên kết với nhau để tạo thành hai sợi DNA. Hai sợi lần lượt liên kết lỏng lẻo với nhau bởi các liên kết ngang yếu (weak cross-linkages), như minh họa trong **hình 3-6** bởi các đường nét đứt ở giữa. Lưu ý rằng xương sống của mỗi sợi DNA được tạo ra xen kẽ các phân tử axit photphoric và phân tử deoxyribose. Ké đến, các bazơ purine và pyrimidine được gắn với các phân tử deoxyribose. Sau đó, bằng *liên kết hydro* lỏng lẻo (đường nét đứt) giữa các purine và pyrimidine, hai sợi DNA tương ứng được liên kết với nhau.

Lưu ý các chú ý sau đây, tuy nhiên:

1. Mỗi *adenine* (bazơ purine) của một sợi luôn liên kết với *thymine* (bazơ pyrimidin) của sợi còn lại.
2. Mỗi *guanine* (bazơ purine) của một sợi luôn liên kết với *cytosine* (bazơ pyrimidin) của sợi còn lại.

Do đó, trong **hình 3-6**, trình tự các cặp bazơ nitơ bổ sung là CG, CG, GC, TA, CG, TA, GC, AT và AT. Bởi vì sự lỏng lẻo của các liên kết hydro, hai sợi có thể tách nhau ra, và chúng làm như vậy nhiều lần trong quá trình thực hiện chức năng của chúng trong tế bào.

Để đưa DNA của **Hình 3-6** vào đúng vị trí vật lý thích hợp của nó, chỉ một khả năng là cảm biến hai đầu và xoắn chúng lại thành một đường xoắn ốc. Mười cặp nucleotide có mặt đầy đủ trong một vòng xoắn của phân tử DNA, như trong **hình 3-2**.

## MÃ DI TRUYỀN

Tầm quan trọng DNA nằm trong khả năng kiểm soát sự hình thành của protein trong tế bào, mà nó hoàn thành bằng cách thức của một *mã di truyền*. Đó là, khi hai sợi của một phân tử DNA được tách ra, các bazơ purine và pyrimidine nhô ra ở mặt bên của mỗi sợi DNA được tiếp xúc, được thể hiện bằng sợi ở hàng đầu trong **hình 3-7**. Đó là những bazơ nhô ra hình thành mã di truyền.

Mã di truyền bao gồm những "bộ ba" liên tiếp của các bazơ - đó là, mỗi ba bazơ kế tiếp là *một mã*. Các bộ ba cuối cùng liên tiếp kiểm soát trình tự các axit amin trong phân tử protein được tổng hợp trong tế bào. Lưu ý trong **hình 3-6** rằng sợi ở hàng đầu của DNA, đọc từ trái sang phải,

có mã di truyền GGC, AGA, CTT, với những bộ ba bị tách khỏi nhau bằng các mũi tên. Như chúng ta quan sát mã di truyền này thông qua **hình 3-7** và **3-8**, chúng ta thấy rằng, ba bộ ba tương ứng sẽ có quy định vị trí lần lượt cho ba axit amin, proline, serine, và axit glutamic, trong một phân tử mới được hình thành của protein.

## BỘ MÃ DNA TRONG NHÂN TẾ BÀO ĐƯỢC CHUYỂN THÀNH MÃ RNA TRONG TẾ BÀO CHẤT - QUÁ TRÌNH PHIÊN MÃ

Bởi vì DNA nằm trong nhân tế bào, nhưng hầu hết các chức năng của tế bào được thực hiện trong tế bào chất, nên phải có một số phương tiện cho những gen DNA của nhân kiểm soát các phản ứng hóa học trong tế bào chất. Việc kiểm soát này đạt được thông qua trung gian của một loại axit nucleic, RNA, sự hình thành của nó được điều khiển bởi DNA của nhân tế bào. Vì vậy, như thể hiện trong **hình 3-7**, các mã được chuyển giao cho RNA trong một quá trình gọi là phiên mã. RNA, theo tuần tự, khuếch tán từ nhân thông qua lỗ nhân vào ngăn tế bào chất, nơi mà nó điều khiển tổng hợp protein.

## RNA ĐƯỢC TỔNG HỢP TRONG NHÂN TỪ KHUÔN CỦA DNA

Trong tổng hợp RNA, hai sợi của phân tử ADN tách ra tạm thời; một trong hai sợi được sử dụng như là một khuôn mẫu để tổng hợp một phân tử RNA. Các mã bộ ba trong DNA là nguyên nhân của sự hình thành các bộ ba bổ sung (gọi là codon) trong RNA. Những codon, lần lượt, sẽ kiểm soát trình tự các axit amin trong protein được tổng hợp trong tế bào chất của tế bào.

**Cấu trúc cơ bản của RNA.** Cấu trúc cơ bản của RNA gần như giống nhau với cấu trúc cơ bản của DNA, trừ hai sự khác biệt. Đầu tiên, đường deoxyribose không được sử dụng trong việc hình thành RNA. Ở vị trí đó là một đường mà có thành phần khác deoxyribose, ribose, có chứa thêm một ion OH- nối vào cấu trúc vòng ribose. Thứ hai, thymine được thay thế bằng một pyrimidine, uracil.

**Tổng hợp những nucleotide của RNA.** Các cấu trúc cơ bản của RNA tổng hợp nên các nucleotide RNA, đúng như mô tả tổng hợp DNA trước đây. Một lần nữa, bốn nucleotide riêng biệt được sử dụng cho sự hình thành của RNA. Các nucleotide chứa các bazơ adenine, guanine, cytosine và uracil. Lưu ý rằng các bazơ này là những bazơ tương tự như trong DNA, ngoại trừ uracil trong RNA thay thế thymine trong DNA.

**Sự hoạt hóa của nucleotide RNA.** Bước tiếp theo trong quá trình tổng hợp RNA là "sự kích hoạt" các nucleotide RNA bởi một enzyme, RNA polymerase. Kích hoạt này xảy ra bằng cách thêm hai gốc phosphate để mỗi nucleotide để tạo thành triphosphate (thể hiện trong hình 3-7 bởi hai nucleotide RNA ở bên phải trong quá trình hình thành chuỗi RNA). Hai phosphate cuối cùng được kết hợp với các nucleotide bằng liên kết phosphate cao năng có nguồn gốc từ ATP trong tế bào.

Kết quả của quá trình kích hoạt này là một lượng lớn năng lượng ATP được tạo ra cho mỗi nucleotide. Năng lượng này được sử dụng để thúc đẩy các phản ứng hóa học thêm mỗi nucleotide RNA mới vào cuối của chuỗi RNA đang được tạo thành.

## KIỂM SOÁT CHỨC NĂNG GEN VÀ HOẠT ĐỘNG SINH HÓA TRONG TẾ BÀO

Từ cuộc thảo luận của chúng ta cho đến nay, rõ ràng rằng các gen kiểm soát cả chức năng vật lý và hóa học của tế bào. Tuy nhiên, mức độ kích hoạt của các gen tương ứng cũng phải được kiểm soát; nếu không, một số bộ phận của tế bào có thể lớn quá khổ hoặc một số phản ứng hóa học có thể bị tăng cường cho đến khi chúng giết chết tế bào. Mỗi tế bào có cơ chế kiểm soát phản hồi bên trong cơ thể mạnh mà vẫn giữ cho các hoạt động chức năng khác nhau của tế bào trong bước với nhau. Đối với mỗi gen (khoảng 30.000 gen trong tất cả), ít nhất một cơ chế phản hồi như vậy tồn tại.

Về cơ bản có hai phương pháp mà các hoạt động sinh hóa trong tế bào được điều khiển: (1) quy định di truyền, trong đó mức độ kích hoạt của các gen và sự hình thành của các sản phẩm gen được tự kiểm soát, và (2) quy định enzyme, trong đó mức độ hoạt động của các enzyme đã được hình thành trong tế bào bị kiểm soát.

### ĐIỀU HÒA GEN

Điều hòa gen, hay điều hòa biểu hiện gen, bao gồm toàn bộ quá trình từ phiên mã của mã gen trong nhân đến sự hình thành của các protein trong tế bào chất. Điều hòa biểu hiện gen cung cấp cho tất cả các sinh vật khả năng đáp ứng với những thay đổi trong môi trường của chúng. Ở động vật có nhiều loại tế bào, mô, cơ quan khác nhau, các điều hòa biểu hiện gen khác nhau cũng cho phép nhiều loại tế bào khác nhau trong cơ thể thực hiện các chức năng chuyên biệt của chúng. Mặc dù một tế bào cơ tim chứa mã di truyền tương tự như một tế bào biểu mô ống thận, nhiều gen được biểu hiện trong các tế bào tim mà không được biểu hiện trong các tế bào ống thận. Tiêu chí đánh giá cuối cùng của gen "biểu hiện" là liệu có hay không (và bao nhiêu) sản phẩm gen (protein) được sản xuất vì các protein thực hiện chức năng tế bào quy định bởi các gen. Điều hòa biểu hiện gen có thể xảy ra tại bất kỳ thời điểm nào trên con đường phiên mã, xử lý RNA, và dịch mã.

**Các Promoter điều hòa biểu hiện gen.** Sự tổng hợp các protein tế bào là một quá trình phức tạp mà bắt đầu với sự phiên mã của DNA thành RNA. Sự phiên mã của DNA được điều khiển bởi các yếu tố điều hòa được tìm thấy trong các promoter của gen (**Hình 3-13**). Trong tế bào

eukaryote (tế bào nhân chuẩn), bao gồm tất cả các động vật có vú, các promoter trung tâm (basal promoter) bao gồm một chuỗi bảy base (TATAAAA) được gọi là TATA box, vị trí gắn với TATA-binding protein (TBP - protein liên kết TATA) và một số yếu tố phiên mã quan trọng khác được gọi là phức hợp TFIID (transcription factor IID - yếu tố phiên mã IID). Ngoài các phức hợp TFIID, vùng này là nơi TFIIB (transcription factor IIB) liên kết với cả DNA và RNA polymerase 2 để tạo điều kiện phiên mã DNA thành RNA. Promoter trung tâm này được tìm thấy trong tất cả các PCG (protein-coding gene - gen mã hóa protein), và polymerase phải liên kết với promoter trung tâm này trước khi nó có thể bắt đầu đi đọc theo sợi DNA để tổng hợp RNA. Các promoter ở vị trí thượng lưu xa hơn về phía vùng bắt đầu phiên mã và chứa một số các vùng liên kết với các yếu tố phiên mã dương, chúng có thể ảnh hưởng đến phiên mã thông qua tương tác giữa các liên kết protein với các promoter trung tâm. Cấu trúc và các vùng liên kết với các yếu tố phiên mã trong các promoter thượng lưu (upstream promotor) thay đổi từng gen để làm tăng các mô hình biểu hiện khác nhau của các gen trong các mô khác nhau.

Phiên mã của gen ở sinh vật nhân chuẩn cũng bị ảnh hưởng bởi các chất enhancer, đó là vùng của DNA có thể ràng buộc các yếu tố phiên mã. Các chất enhancer có thể được đặt một khoảng cách rất lớn từ các gene mà họ hành động hoặc thậm chí trên một nhiễm sắc thể khác nhau. Họ cũng có thể được đặt một trong hai phía thượng lưu hoặc hạ lưu của các gen mà chúng điều chỉnh. Mặc dù các enhancer có thể được đặt cách xa gen mục tiêu của họ, họ có thể là tương đối gần khi DNA được cuộn trong hạt nhân. Người ta ước tính rằng có khoảng 110.000 các trình tự gen Enhancer trong hệ gen của con người.

Trong tổ chức của nhiễm sắc thể, điều quan trọng là để tách các gen hoạt động đang được phiên mã với gen bị kiềm hãm. Sự tách biệt này có thể là một thách thức vì nhiều gen có thể được đặt gần nhau trên nhiễm sắc thể. Sự tách biệt này đạt được nhờ insulator nhiễm sắc thể. Các insulator là các trình tự gen cung cấp sự cản trở để một gen đặc hiệu là cô lập, chống lại sự ảnh hưởng phiên mã từ gen xung quanh. Insulator có thể thay đổi rất nhiều trong chuỗi DNA của chúng và các protein liên kết với chúng. Một phương pháp mà insulator có thể được biến đổi là methyl hóa DNA, đó là trường hợp đôi với các gen yếu tố tăng trưởng giống Insulin 2 (IGF-2 gen) ở động vật có vú. Alen của người mẹ có một insulator giữa enhancer (trình tự tăng cường) và promoter của gen cho phép liên kết của một chất ức chế phiên mã. Tuy nhiên, trình tự DNA của cha được methyl hóa như là sự ức chế phiên mã không thể liên kết với các insulator và gen IGF-2 được biểu hiện từ các bản sao cha của gen.

## BIỆT HÓA TẾ BÀO

Một đặc điểm đặc biệt của tế bào tăng trưởng và tế bào phân chia là tế bào biệt hóa, chúng có liên quan đến những thay đổi trong lý tính và thuộc tính chức năng của các tế bào khi chúng sản sinh ra nhanh trong phôi để hình thành các cấu trúc và bộ phận khác nhau của cơ thể. Sau đây là mô tả thử nghiệm đặc biệt thú vị giúp giải thích quá trình này.

Khi nhân từ tế bào niêm mạc đường ruột của éch được mổ và cấy vào tế bào trứng éch mà nhân của tế bào trứng đã được loại bỏ, kết quả thường là sự hình thành con éch bình thường. Thí nghiệm này cho thấy rằng ngay cả tế bào niêm mạc ruột, một tế bào biệt hóa cao, vẫn chưa đựng tất cả các thông tin di truyền cần thiết cho sự phát triển của các cấu trúc cần cho cơ thể éch.

Do vậy, điều đó trở nên rõ ràng rằng kết quả sự biệt hóa không phải do mất gen mà do ức chế có chọn lọc của những gen hoạt hóa khác nhau. Trên thực tế, điện tử micrographs gợi ý rằng một số phân đoạn của vòng xoắn DNA được quấn xung quanh lõi histone trở nên rất đặc rằng họ không còn tháo dây để cuốn để tạo thành các phân tử RNA. Một lời giải thích cho kịch bản này là như sau: nó đã được coi là các tế bào bộ gen bắt đầu từ một giai đoạn của tế bào khác biệt để sản xuất một quy định protein mãi mãi sau khi represses một lựa chọn nhóm các gen. Do đó, gen kiểm chế không bao giờ thực hiện chức năng một lần nữa. Không quan tâm vào cơ chế, tế bào trưởng thành của người sản xuất tối đa khoảng 8.000 - 10.000 protein chứ không phải theo tiềm năng là 30,000 hoặc điều đó sẽ được sản xuất nếu tất cả các gen hoạt động.

Thí nghiệm phôi học cho thấy rằng một số tế bào trong một phôi kiểm soát sự biệt hóa của các tế bào lân cận. Ví dụ, dây sống trung phôi bì ban đầu được gọi là tổ chức sơ khai của phôi bởi vì nó tập trung hình thành trong khu vực phần còn lại của sự phát triển phôi. Nó có sự khác biệt vào một trục trung bì có chứa segmentally sắp xếp somites và, như là kết quả của inductions trong mô xung quanh, nguyên nhân hình thành cơ bản tất cả các bộ phận của cơ thể.

Một ví dụ về sự cảm ứng xảy ra khi các nước mắt đang phát triển tiếp xúc với ngoại bì của người đứng đầu và gây ra các ngoại bì dày lên thành một ống kính

tám đó gấp vào trong để tạo thành các ống kính của mắt. Do đó, một phần lớn của phôi phát triển như một kết quả của cảm ứng, một bộ phận của cơ thể ảnh hưởng đến một bộ phận khác, và bộ phận này vẫn còn tác động đến các bộ phận khác nữa.

Như vậy, mặc dù sự hiểu biết về tế bào biệt hóa vẫn còn mơ hồ, chúng ta có kiến thức của nhiều cơ chế kiểm soát mà sự biệt hóa có thể xảy ra.

## APOPTOSIS—TẾ BÀO CHẾT THEO CHƯƠNG TRÌNH

100 nghìn tỷ tế bào của cơ thể đều là thành viên của một cộng đồng có tổ chức cao, trong đó tổng số lượng tế bào được quy định không chỉ bằng cách kiểm soát tỷ lệ phân chia tế bào mà còn bằng cách kiểm soát tỉ lệ của tế bào chết. Khi các tế bào không còn cần thiết hoặc trở thành một mối đe dọa cho sinh vật, nó sẽ trải qua một sự tự chết *tế bào chết theo chương trình*, hay apoptosis. Quá trình này liên quan đến một đợt li giải protein đặc hiệu gây ra làm cho tế bào co lại và ngưng tụ, tháo rời khung tế bào của nó, và làm thay đổi bề mặt tế bào, vì vậy mà thực bào lân cận, chẳng hạn như một đại thực bào, có thể gắn vào màng tế bào và tiêu hóa tế bào.

Trái ngược với cái chết được lập trình, các tế bào chết bởi kết quả của một chấn thương cấp tính thường trương phồng lên và vỡ ra do mất tính toàn vẹn của màng tế bào, một quá trình này được

gọi là hoại tử tế bào. Tế bào hoại tử có thể làm tràn các thành phần trong tế bào, gây ra phản ứng viêm và tổn thương đến các tế bào lân cận. Tuy nhiên, apoptosis, là một sự chết tế bào có lập trình, kết quả của phân giải và thực bào của các tế bào trước khi xảy bất kì sự rò rỉ các thành phần của nó, và các tế bào lân cận thường vẫn khỏe mạnh.

Apoptosis được bắt đầu bởi kích hoạt của một tập hợp các protease gọi *caspases*, đó là các enzym được tổng hợp và được tích trữ trong tế bào dưới dạng không hoạt động *procaspases*. Cơ chế hoạt hóa của caspases rất phức tạp, nhưng khi được kích hoạt, các enzyme sẽ tách ra và kích hoạt những procaspases khác, gây ra một dòng thác nhanh chóng phá vỡ protein trong tế bào. Các tế bào do đó dỡ bỏ bản thân, và những thành phần còn lại của nó nhanh chóng bị tiêu hóa bởi các thực bào lân cận.

Một số tiền to lớn của quá trình apoptosis xảy ra trong các mô đang được tu sửa trong phát triển. Ngay cả ở người trưởng thành, tỷ lệ tế bào chết mỗi giờ trong các mô như ruột và tuy xương và được thay thế bằng tế bào mới. Lập trình chết tế bào, tuy nhiên, thường là sự cân bằng sự hình thành các tế bào mới ở người trưởng thành khỏe mạnh. Nếu không, các mô của cơ thể sẽ co lại hoặc phát triển quá mức. Các nghiên cứu gần đây cho thấy những bất thường của quá trình apoptosis có thể đóng một vai trò quan trọng trong các bệnh thoái hóa thần kinh như bệnh Alzheimer, cũng như trong các bệnh ung thư và các rối loạn tự miễn dịch. Một số loại thuốc đã được sử dụng thành công cho điều trị hóa xuất hiện để tạo ra apoptosis trong các tế bào ung thư.

## TẾ BÀO UNG THƯ

Ung thư được gây ra trong hầu hết các trường hợp bằng đột biến hoặc một số kích hoạt bất thường của gen kiểm soát tăng trưởng và phân chia tế bào. Gen tiền đột biến ung thư là những gen bình thường mã hóa cho nhiều protein khác nhau mà điều khiển sự kết dính, tăng trưởng và sự nhìn. Nếu bị đột biến hoặc kích hoạt quá mức, gen tiền ung thư có khả năng gây ung thư. Nhiều khoảng 100 gen ung thư khác nhau đã được phát hiện ra trong ung thư ở người.

Ngoài ra có mặt trong tất cả các tế bào là những gen chống ung thư, còn được gọi là gen diệt khối u, ngăn chặn các hoạt động của gen đặc hiệu ung thư. Do đó, nếu bị mất hoặc làm bất hoạt gen chống ung thư có thể cho phép gen ung thư hoạt động dẫn đến ung thư.

Bởi một vài lý do, chỉ một phần nhỏ của tế bào trong cơ thể bị đột biến thì bắt cứ lúc nào dẫn đến ung thư. Đầu tiên, hầu hết các tế bào bị đột biến ít có khả năng sống sót hơn tế bào bình thường, và chúng chết một cách dễ dàng. Thứ hai, chỉ có một vài trong số các tế bào đột biến sống sót trở thành ung thư bởi vì hầu hết ngay cả tế bào đột biến vẫn có phản hồi bình thường của kiểm soát ngăn chặn tăng trưởng quá mức. Thứ ba, các tế bào có nguy cơ ung thư thường bị phá hủy bởi hệ thống miễn dịch của cơ thể trước khi chúng phát triển thành ung thư. Hầu hết các tế bào đột biến có hình dạng protein khác thường với tế bào sinh trưởng của chúng bởi vì những gen của chúng bị biến đổi và các protein đó hoạt hóa miễn dịch của cơ thể, khiến nó tạo ra các kháng thể hay các tế bào lympho phản ứng chống lại các tế bào ung thư, tiêu diệt chúng. Ở những người có hệ miễn dịch bị ức chế, chẳng hạn như những người sử dụng thuốc immunosuppressant sau khi cấy

ghép thận hoặc tim, khả năng ung thư sẽ tăng và nhân lên gấp 5 lần. Thứ tư, sự hiện diện đồng thời của một số yếu tố kích hoạt gen ung thư khác thì thường cần thiết để gây ra ung thư. Ví dụ, một trong những gen có thể thúc đẩy nhanh chóng sinh sản của một dòng tế bào, nhưng không xảy ra ung thư vì một đột biến không cùng một lúc để hình thành nên sự cần thiết cho những mạch máu.

Cái gì đã gây ra sự thay đổi gen? Xét rằng hàng nghìn tỷ tế bào mới được hình thành mỗi năm ở người, một câu hỏi hay hơn có thể được hỏi tại sao tất cả chúng ta không phát triển hàng triệu hay hàng tỷ tế bào đột biến ung thư. Câu trả lời ... DNA trong các sợi NST được nhân rộng trong mỗi tế bào trước khi nguyên phân có thể xảy ra, cùng với quá trình đọc và sửa chữa như cắt và sửa chữa những sợi DNA bất thường trước khi quá trình nguyên phân được tiến hành. Mặc dù có những sự phòng ngừa trước, có lẽ một tế bào được hình thành trong vài triệu vẫn có ý nghĩa đột biến tiêu biểu.

Vì vậy, một cơ hội là tất cả những gì cần thiết cho đột biến diễn ra, vì vậy chúng ta có thể giả sử rằng một số lượng lớn ung thư chỉ đơn thuần là một kết quả không may mắn xảy ra. Tuy nhiên, xác suất của đột biến tăng lên rất nhiều khi một người tiếp xúc với một số hóa chất, vật lý hay yếu tố sinh học, bao gồm những điều sau đây:

1. Như nhiều người đã biết đến bức xạ ion hóa, chẳng hạn như X-Quang, tia gamma, hạt bức xạ từ chất phóng xạ, và thậm chí ánh sáng tia cực tím, có thể dẫn đến cá thể đó bị ung thư. Ion hình thành trong mô tế bào dưới tác động của các bức xạ thì ánh hưởng cao và có thể đứt gãy sợi DNA, gây ra nhiều đột biến.
2. Các chất hóa học của một số loại nào đó cũng có xu hướng cao cho việc gây đột biến. Được phát hiện thời gian dài trước đó nhiều thuốc nhuộm dẫn xuất của anilin có khả năng gây ra ung thư, và do đó người lao động trong nhà máy hóa chất sản xuất chúng, nếu không được bảo vệ, thì đặc biệt sẽ dẫn đến ung thư. Các chất hóa học có thể gây đột biến được gọi là các chất sinh ung thư. Các chất sinh ung thư hiện nay mà gây ra số ca tử vong lớn nhất thì nằm trong những người hút thuốc lá. Những chất sinh ung thư gây ra khoảng một phần tư của tất cả các bệnh ung thư tử vong.
3. Các chất kích thích vật lý cũng có thể dẫn đến ung thư, chẳng hạn như việc tiếp tục mài mòn các thành ruột bởi một số loại thức ăn. Những hư hại ở các mô dẫn đến nguyên phân nhanh chóng để thay thế của các tế bào. Sự phân bào càng nhanh chóng, cơ hội sẽ lớn hơn cho các đột biến.
4. Ở nhiều gia đình, có một mạnh mẽ di truyền xu hướng đến ung thư. Kết quả của chiều hướng di truyền đó từ thực tế là hầu hết các bệnh ung thư không yêu cầu một đột biến nhưng cần hai hay nhiều đột biến trước khi ung thư xảy ra. Trong gia đình được đặc biệt predisposed để ung thư, điều đó giả sử rằng một hoặc nhiều ung thư gen đã đột biến trong bộ gen thừa kế. Vì vậy, đến nay ít các đột biến phải diễn ra trong những thành viên gia đình trước khi một ung thư bắt đầu để phát triển.

5. Trong thí nghiệm ở nhiều động vật, một số loại virus có thể gây ra một số loại ung thư, bao gồm bệnh bạch cầu. Hiện tượng này thường xảy ra một trong hai cách. Trong trường hợp DNA virus, sợi DNA của virus có thể chèn trực tiếp chính nó vào một trong những nhiễm sắc thể, do đó gây đột biến dẫn đến ung thư. Trong trường hợp của RNA virus, một trong số được virus mang theo với nó là một enzyme được gọi là yếu tố phiên mã ngược là nguyên nhân DNA được sao chép từ RNA. Các DNA được sao chép sau đó chèn chính nó vào bộ gen các tế bào động vật, dẫn đến ung thư.

**Đặc tính xâm lấn của tế bào ung thư.** Các sự khác biệt lớn giữa một tế bào ung thư và một bình thường tế bào như sau:

1. Tế bào ung thư không chú ý đến giới hạn tăng trưởng tế bào, bởi vì các tế bào này có lẽ không yêu cầu tất cả các yếu tố tăng trưởng cần thiết để gây ra sự phát triển của tế bào bình thường.
2. Tế bào ung thư thường ít chất kết dính với nhau hơn là tế bào bình thường. Do đó, nó có xu hướng đi lang thang thông qua các mô, nhập vào dòng máu, và được vận chuyển đi khắp cơ thể, nơi chúng tạo nên nguồn gốc phát sinh cho nhiều ung thư mới phát triển.
3. Một số bệnh ung thư cũng sản xuất angiogenic yếu tố hình thành nhiều mạch máu mới để phát triển ung thư, do đó cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho ung thư tăng trưởng.

**Tại sao tế bào ung thư lại giết chết tế bào bình thường?** Câu trả lời cho câu hỏi về lý do trên thường là đơn giản. Những mô ung thư cạnh tranh với những mô bình thường các chất dinh dưỡng. Vì tế bào ung thư tiếp tục sinh sản vô thời hạn, với số lượng nhân từng ngày, tế bào ung thư sớm có nhu cầu cơ bản tất cả các chất dinh dưỡng có sẵn của cơ thể hoặc một phần thiết yếu trong cơ thể. Do đó, những mô bình thường dần dần duy trì cái chết dinh dưỡng.

## Bibliography

Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.

Ameres SL, Zamore PD: Diversifying microRNA sequence and function. Nat Rev Mol Cell Biol 14:475, 2013.

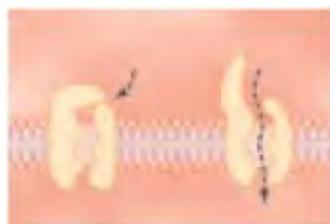
Armanios M: Telomeres and age-related disease: how telomere biology informs clinical paradigms. J Clin Invest 123:996, 2013.

Bickmore WA, van Steensel B: Genome architecture: domain organization of interphase chromosomes. Cell 152:1270, 2013.

Cairns BR: The logic of chromatin architecture and remodelling at promoters. Nature 461:193, 2009.

- Castel SE, Martienssen RA: RNA interference in the nucleus: roles for small RNAs in transcription, epigenetics and beyond. *Nat Rev Genet* 14:100, 2013.
- Clift D, Schuh M: Restarting life: fertilization and the transition from meiosis to mitosis. *Nat Rev Mol Cell Biol* 14:549, 2013.
- Dawson MA, Kouzarides T, Huntly BJ: Targeting epigenetic readers in cancer. *N Engl J Med* 367:647, 2012.
- Frazer KA, Murray SS, Schork NJ, Topol EJ: Human genetic variation and its contribution to complex traits. *Nat Rev Genet* 10:241, 2009.
- Fuda NJ, Ardehali MB, Lis JT: Defining mechanisms that regulate RNA polymerase II transcription in vivo. *Nature* 461:186, 2009.
- Hoeijmakers JH: DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med* 361:1475, 2009.
- Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE: Cell death. *N Engl J Med* 361:1570, 2009.
- Kim N, Jinks-Robertson S: Transcription as a source of genome instability. *Nat Rev Genet* 13:204, 2012.
- Kong J, Lasko P: Translational control in cellular and developmental processes. *Nat Rev Genet* 13:383, 2012.
- Müller-McNicoll M, Neugebauer KM: How cells get the message: dynamic assembly and function of mRNA-protein complexes. *Nat Rev Genet* 14:275, 2013.
- Papamichos-Chronakis M, Peterson CL: Chromatin and the genome integrity network. *Nat Rev Genet* 14:62, 2013.
- Sayed D, Abdellatif M: MicroRNAs in development and disease. *Physiol Rev* 91:827, 2011.
- Smith ZD, Meissner A: DNA methylation: roles in mammalian development. *Nat Rev Genet* 14:204, 2013.
- Zhu H, Belcher M, van der Harst P: Healthy aging and disease: role for telomere biology? *Clin Sci (Lond)* 120:427, 2011.

## CHƯƠNG 4: VẬN CHUYỂN CÁC CHẤT QUA MÀNG TẾ BÀO



	EXTRACELLULAR FLUID	INTRACELLULAR FLUID
$\text{Na}^+$	142 mEq/L	10 mEq/L
$\text{K}^+$	4 mEq/L	140 mEq/L
$\text{Ca}^{++}$	2.4 mEq/L	0.0001 mEq/L
$\text{Mg}^{++}$	1.2 mEq/L	58 mEq/L
$\text{Cl}^-$	103 mEq/L	4 mEq/L
$\text{HCO}_3^-$	28 mEq/L	10 mEq/L
Phosphates	4 mEq/L	75 mEq/L
$\text{SO}_4^{=}$	1 mEq/L	2 mEq/L
Glucose	90 mg/dl	0 to 20 mg/dl
Amino acids	30 mg/dl	200 mg/dl ?
Cholesterol Phospholipids Neutral fat		0.5 g/dl ----- 2 to 95 g/dl
$\text{PO}_2$	35 mm Hg	20 mm Hg ?
$\text{PCO}_2$	46 mm Hg	50 mm Hg ?
pH	7.4	7.0
Proteins	2 g/dl (5 mEq/L)	16 g/dl (40 mEq/L)

Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition  
 Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 4-1 Chemical compositions of extracellular and intracellular fluids.

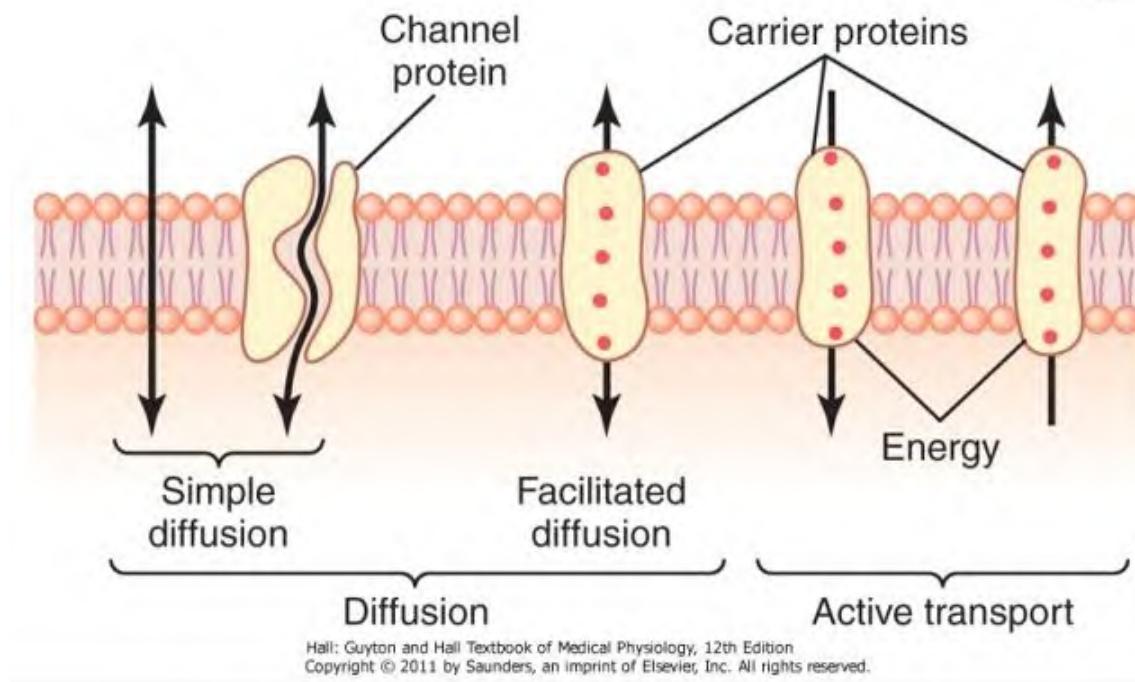
Hình trên cho thấy nồng độ tương tự nhau của những chất điện giải và một số chất quan trọng khác có trong dịch ngoại bào và bào tương. Một điểm quan trọng cần nhớ là dịch ngoại bào chứa nhiều  $\text{Na}^+$ , chỉ chứa một lượng nhỏ  $\text{K}^+$ . Và bào tương thì ngược lại. Cũng như vậy, dịch ngoại bào chứa nhiều  $\text{Cl}^-$ , trong khi đó bên trong chứa rất ít. Những nồng độ của phosphat và protein trong bào tương rất cao hơn hẳn ở ngoại bào. Những điều khác biệt này là cực kỳ quan trọng đối với sự sống của tế bào. Mục đích của chương này là giải thích làm thế nào mang lại sự sự khác biệt này, bởi các cơ chế vận chuyển của màng tế bào.

## **1. Hàng rào chắn lipid của màng tế bào và các protein mang trên màng tế bào**

Cấu trúc màng tế bào là lớp đôi phospholipid, nhưng có chứa một số lượng lớn phân tử protein trong lipid, và rất nhiều trong số chúng thâm nhập và xuyên màng. Lớp màng lipid thì không trộn lẫn với bào tương hay dịch ngoại bào. Vì vậy, nó cấu tạo để chắn không cho sự di chuyển qua lại màng của phân tử nước và các phân tử tan trong nước. Nhưng cũng vì vậy mà chúng cho phép các phân tử có cấu tạo không phân cực (tức là có chung một đặc điểm là các liên kết hóa học không phân cực điện) đi qua màng tế bào một cách tự do.

Các phân tử protein trong màng tế bào các toàn bộ các tính chất của một chất vận chuyển. Cấu trúc phân tử của chúng làm gián đoạn tính liên tục của màng bào tương, tạo sự thay đổi cấu trúc vượt qua màng tế bào. Hầu hết chúng là những protein xuyên màng, có thể có chức năng như một protein vận chuyển. Những protein chức năng khác, một số có vùng ưa nước và cho phép sự di chuyển tự do của nước, cũng như sự chọn lọc ion hay phân tử, chúng được gọi là các kênh protein. Số khác, được gọi là protein mang, kết dính với phân tử hay ion để làm nhiệm vụ vận chuyển; sự thay đổi hình thể phân tử protein và cho phép các chất đi qua khe hở của protein để qua lại màng. Cá hai loại, kênh protein và protein mang thường có tính chọn lọc cao đối với từng loại phân tử hay ion.

## **2. Sự khuếch tán chống lại quá trình vận chuyển tích cực**



Có 2 cách vận chuyển các chất qua màng, cả trực tiếp qua màng cũng như thông qua protein xuyên màng: khuếch tán(diffusion) và vận chuyển chủ động hay còn gọi là vận chuyển tích cực (active transport).

Mặc dù có nhiều sự khác biệt của những cơ chế cơ bản, khuếch tán có nghĩa là sự di chuyển ngẫu nhiên của phân tử chất, cũng có thể vượt qua khoảng giữa các phân tử hoặc kết hợp với protein mang. Năng lượng của quá trình này là động năng của các chất.

Sự tương phản, vận chuyển chủ động nghĩa là di chuyển của chất hay ion qua màng nhờ việc gắn với protein mang bằng cách protein mang gây ra sự di chuyển các chất ngược với thang nồng độ, như là từ nơi có nồng độ thấp tới nơi có nồng độ cao. Sự di chuyển này đòi hỏi phải có nguồn năng lượng khác bên cạnh động năng của phân tử.

### 3. Sự khuếch tán dễ

Sự khuếch tán qua màng tế bào được chia thành hai dạng được gọi là khuếch tán đơn giản (*simple diffusion*) và khuếch tán được làm dễ (*facilitated diffusion*).

Khuếch tán đơn giản nghĩa là động lực di chuyển của phân tử or ion xảy ra khi màng tế bào mở hay chúng vượt qua giữa các gian phân tử không có bất kỳ ảnh hưởng từ các protein mang. Tỷ lệ khuếch tán được xác định bởi số lượng các chất có hiệu lực, vận tốc của động lực chuyển động, và số lượng kích cỡ mở của màng

tế bào mà phân tử hay ion có thể vượt qua.

Khuếch tán được làm dễ cần đến sự giúp đỡ của protein mang. Protein mang giúp một phân tử hay ion đi qua màng bởi liên kết hóa học với chúng.

Giống như hình trên, khuếch tán đơn giản có thể xảy ra theo 2 cách: (1) vượt qua các kẽ hở của màng lipid nếu các chất hòa tan trong lipid; (2) vượt qua các protein vận chuyển khi các phân tử đó hòa tan trong nước không thể đi qua màng trực tiếp.

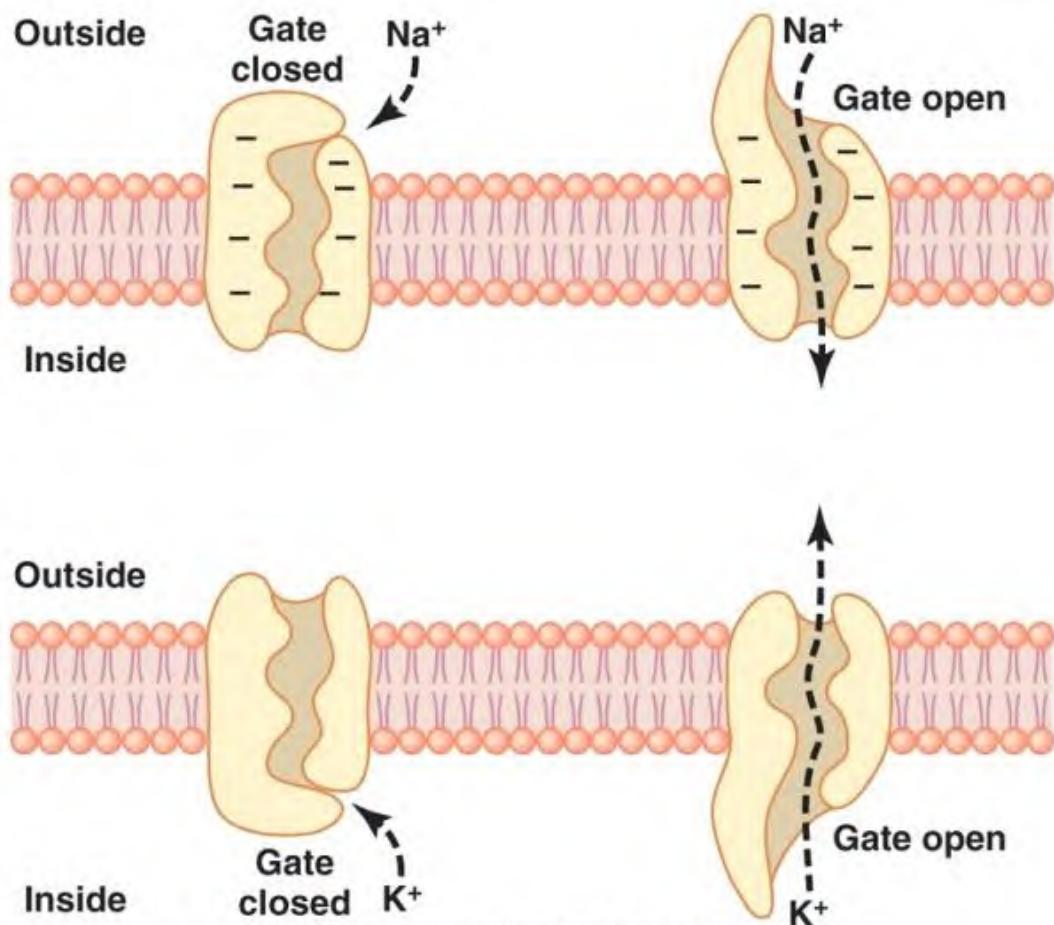
Khuếch tán của các chất tan trong lipid qua màng tế bào: một nhân tố quan trọng xác định một chất khuếch tán nhanh qua màng lipid bằng cơ chế nào đó là xác định chất đó tan trong lipid hay không. Ví dụ, lipid hòa tan được oxygen, nitrogen, CO<sub>2</sub>, và alcohols rất cao, vì vậy nên chúng có thể đi qua màng tế bào trực tiếp.

Khuếch tán của nước và các phân tử không tan trong lipid qua các kênh protein: mặc dù nước không thể tồn được trong lipid, nhưng nó vượt qua màng bằng các kênh của phân tử protein. Sự nhanh chóng đi qua màng tế bào của nước là một sự đáng kinh ngạc, ví dụ, tổng lượng nước khuếch tán qua màng tế bào hồng cầu trong mỗi giây là 100 lần thể tích của hồng cầu. Những chất không tan trong lipid khác cũng có thể đi qua các kênh protein trong một vài cách như nước nếu chúng hòa tan và đủ nhỏ. Tuy nhiên, khi chúng là những chất có cấu tạo lớn hơn sự thâm nhập cũng không còn nhanh chóng nữa. Ví dụ, đường kính của phân tử ure chỉ lớn hơn 20% của nước nhưng chúng lại đi qua màng tế bào bằng 1/1000 lần của nước.

Khuếch tán qua lỗ protein và kênh protein, sự chọn lọc của kênh: Bằng kỹ thuật điện toán hình ảnh 3D người ta đã cho thấy các lỗ hay kênh protein có lối mòn dạng hình ống cho các phân tử đi qua. Các chất có thể khuếch tán đơn giản qua những lỗ này. Những cái lỗ như vậy được tạo thành từ toàn bộ protein màng bằng cách mở các ống xuyên màng và chúng luôn luôn mở. Tuy nhiên đường kính của các lỗ này lại có sự chọn lọc với các phân tử. Ví dụ, kênh aquaporin hay còn gọi là kênh nước, cho phép nước đi qua nhanh chóng nhưng lại chặn những phân tử khác. Có ít nhất 13 loại kênh aquaporin khác nhau được tìm thấy trên màng tế bào của cơ thể người.

Kênh protein có sự khác biệt ở 2 nhân tố quan trọng: (1) chúng thường có tính thâm schọn lọc cao và (2) nhiều kênh có thể đóng mở bởi tín hiệu có liên quan, như tín hiệu điện thế (voltage-gated channels) hay liên kết hóa học (ligand-gated channels).

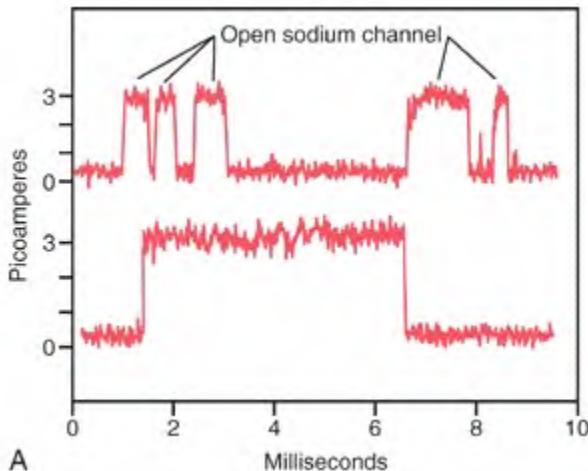
Tính chọn lọc của kênh protein: nhiều kênh protein có tính chọn lọc cao với 1 hay nhiều ion đặc biệt. Điều này là kết quả của nhiều nhân tố: đường kính, sự sắp xếp hình dạng đặc thù, tự nhiên của chênh lệch điện hay liên kết hóa học bề mặt.



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 4-5 Transport of sodium and potassium ions through protein channels. Also shown are conformational changes in the protein molecules to open or close "gates" guarding the channels.

Kênh protein hoạt hóa nhờ tín hiệu: có nghĩa là kênh protein bị điều khiển bởi tín hiệu mà kênh nhận được. Ví dụ như kênh Na và K như trên.



Cơ chế đóng mở được điều khiển bởi 2 cách chủ yếu:

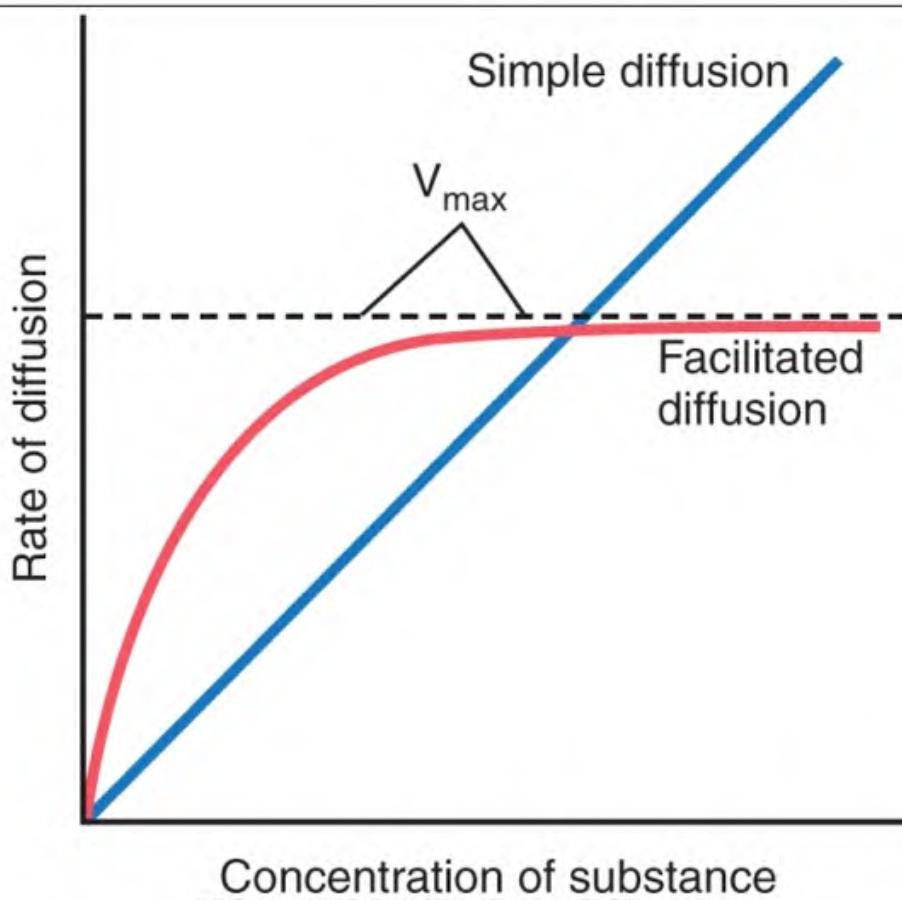
- Voltage gating: kênh protein có những vùng chứa điện tích rất lớn, khi điện thế giữa hai bên màng tế bào thay đổi bất thường cơ chế sẽ làm cho những iên kết hóa học biến đổi cấu trúc trong không gian, làm cho mở kênh do thay đổi điện thế.
- Chemical(ligand) gating: một vài kênh protein hướng ligand được mở khi liên kết với những chất hóa học(ligand).

Tình trạng mở chống lại tình trạng đóng: nhìn vào hình dưới ta thấy rằng khi mở thì các kênh mở tối đa, tất cả cùng mở và lúc đóng thì chúng đóng tất cả; điều này được gọi theo 1 cơ chế chung là tất cả các kênh hướng điện thế hoạt động "tất cả hay không có gì"(all or none).

Khuếch tán được làm dễ

Khuếch tán được làm dễ cũng được gọi là khuếch tán cần vật mang trung gian bởi vì một chất được vận chuyển trong cách khuếch tán qua màng sử dụng protein mang đặc biệt để giúp đỡ.

Khuếch tán được làm dễ khác với khuếch tán đơn giản ở những điểm: mặc dù tỷ lệ khuếch tán đơn giản đi qua các kênh mở tăng tỷ lệ với nồng độ của chất khuếch tán, trong khi khuếch tán được làm dễ gắn liền với nồng độ tối đa, gọi là  $V_{max}$  khi nồng độ tăng lên. Điều khác biệt này được minh chứng rõ nhất ở hình dưới

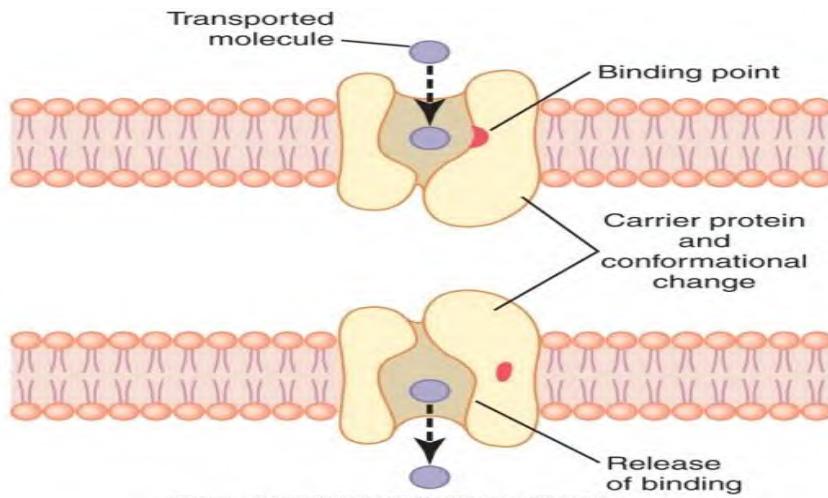


### Concentration of substance

Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 4-7 Effect of concentration of a substance on rate of diffusion through a membrane by simple diffusion and facilitated diffusion. This shows that facilitated diffusion approaches a maximum rate called the  $V_{max}$ .

Vậy câu hỏi đặt ra là điều gì giới hạn khuếch tán được làm đẽ?



Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.  
Figure 4-8 Postulated mechanism for facilitated diffusion.

page

Câu trả lời là: việc khuếch tán được làm dễ phụ thuộc hoàn toàn vào số lượng của các kênh protein, khi một phân tử gắn vào một vùng tín hiệu(receptor) của protein mang, làm chúng thay đổi cấu hình và cho chất này đi qua. Khi nồng độ các chất tăng lên làm khả năng gắn kết các chất vào kênh tăng lên và làm tăng khả năng khuếch tán, nhưng ở đây vẫn có những khoảng dừng, chính là lúc mà tất cả các kênh protein đã gắn phân tử thì lúc này là vận tốc tối đa mà chúng có thể khuếch tán được, nếu nồng độ tăng nhiều thì cũng không mang lại hệ quả gây tăng tốc độ khuếch tán.

Trong hầu hết các chất đi qua màng tế bào theo cơ chế khuếch tán được làm dễ thì quang trọng nhất là glucose và hầu hết acid amins. Trong trường hợp của glucose, có ít nhất 5 loại kênh glucose được tìm thấy trong nhiều mô. Một vài trong số chúng cũng có thể cho các monosaccharid khác có cấu trúc tương tự đi qua, bao gồm cả galactose và fructose. Một kênh quan trọng là GLUT4, hoạt hóa bởi insulin, gây tăng khuếch tán glucose nhiều lên gấp 10 tới 20 lần khi mô bị kích thích bởi insulin. Điều này là cơ chế cơ bản mà insulin điều hòa nồng độ glucose trong máu.

Sự thẩm thấu chọn lọc của màng tế bào- Khuếch tán thực của nước

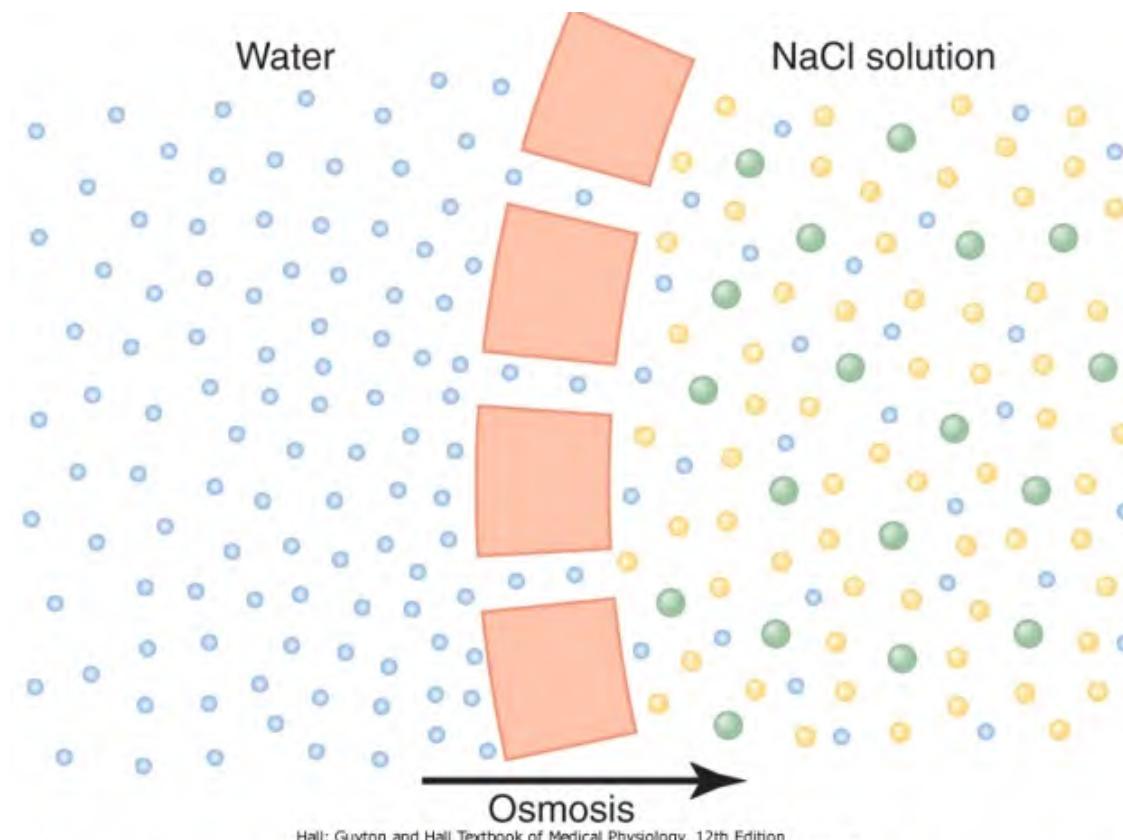


Figure 4-10 Osmosis at a cell membrane when a sodium chloride solution is placed on one side of the membrane and water is placed on the other side.

Chất nhiều nhất khuếch tán qua màng tế bào chính là nước. Nước được khuếch tán từ nơi có thể nước cao đến nơi có thể nước thấp, hay có thể nói từ nơi có nồng độ chất thấp tới nơi có nồng độ chất hòa tan cao. Và sự khuếch tán nước trong những điều kiện như vậy gọi là sự thẩm thấu(osmosis). Tính thẩm thấu thể hiện khả năng thẩm thấu với nước của màng tế bào (osmotic).

Áp suất thẩm thấu(osmotic pressure): như hình trên, nếu sự thẩm thấu bị chặn lại, làm ngừng lại hay đảo ngược. Áp suất chính xác để ngăn chặn sự thẩm thấu chính là áp suất thẩm thấu của một dung dịch.

"Osmalality" - osmole: để làm rõ nồng độ của dung dịch trong giới hạn của số hạt, một đơn vị được gọi là osmole được sử dụng. 1 osmole là 1 gam phân tử của gây ra thẩm thấu, vì vậy 180 gam glucose sẽ tương đương 1 osmole vì glucose không phân hủy thành các ion khác. Nhưng nếu một phân tử trong dung dịch phân tách thành 2 ion, thì 1 gam phân tử của nó được tính là 2 osmole. Ví dụ khác, dung dịch NaCl có 58,5gam NaCl thì sẽ có 2osmoles.

Quan hệ giữa osmolality với osmotic pressure: ở nhiệt độ 37, nồng độ của 1 osmole trên lít sẽ gây ra 19300mmHg áp suất thẩm thấu. Cũng như vậy, nếu dung dịch có nồng độ osmole là 1miliosmole sẽ tạo ra áp suất thẩm thấu 19,3mmHg.

#### 4. Vận chuyển chủ động các chất qua màng tế bào(Active Transport)

Cùng một thời gian, nồng độ cao của các chất được đòi hỏi phải duy trì bên trong tế bào trong khi đó nồng độ bên ngoài lại rất thấp. Điều này hoàn toàn là sự thật, một ví dụ như tế bào luôn phải giữ nồng độ K bên trong tế bào cao hơn rất nhiều so với bên ngoài và ngược lại nồng độ Na bên trong thấp hơn bên ngoài. Chính vì vậy cần có một cơ chế để duy trì một điều như vậy, và điều đó được thực hiện nhờ vào vận chuyển tích cực, tế bào chủ động lấy những chất hay ion cần thiết cho mình mặc dù bên ngoài nồng độ của các chất này là rất ít. Tức là đã đi ngược lại thang nồng độ.

Có nhiều chất khác nhau được vận chuyển tích cực qua màng bao gồm Na, K, Ca, H, I, ure, một vài đường khác và hầu hết các acid amins.

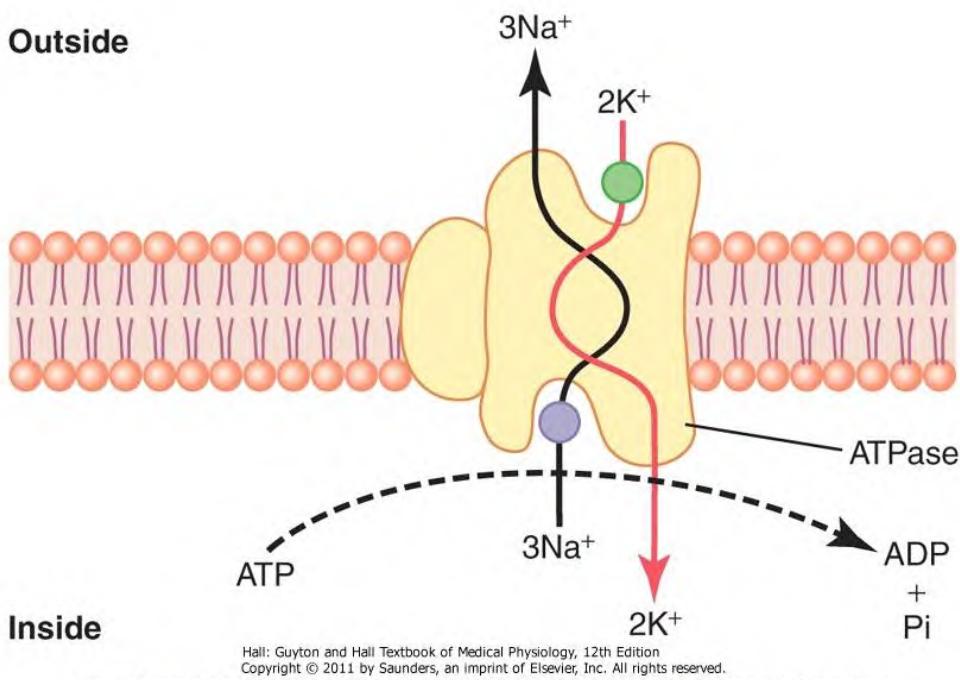
Vận chuyển tích cực nguyên phát và thứ phát:

Vận chuyển tích cực được chia thành hai dạng theo nguồn năng lượng được dùng để gây ra sự vận chuyển đó là: vận chuyển tích cực nguyên phát và thứ phát.

Trong vận chuyển tích cực nguyên phát, năng lượng được sử dụng trực tiếp từ việc bẻ gãy phân tử ATP hay của một vài hợp chất chứa liên kết phosphate cao năng

lượng. Trong vận chuyển tích cực thứ phát, năng lượng nhận thứ phát nhận được từ những năng lược được dự trữ ở dạng nồng độ ion khác nhau giữa hai bên màng tế bào, nguồn gốc của sự chênh lệch là từ vận chuyển tích cực nguyên phát. Cả 2 ví dụ, vận chuyển phụ thuộc vào protein mang xuyên màng, đều là khuếch tán được làm dễ. Tuy nhiên, vận chuyển tích cực, chứ năng của protein mang khác với chất mang trong khuếch tán được làm dễ vì nó có khả năng truyền năng lượng tới chất được vận chuyển để di chuyển ngược chiều gradient điện hóa(electrochemical gradient).

Vận chuyển chủ động nguyên phát:



Các chất được vận chuyển bằng cơ chế chủ động nguyên phát: Na, K, Ca, H, Cl, và một vài ion khác

Cơ chế vận chuyển chủ động được nghiên cứu đến chi tiết nhất là bơm Na-K, vận chuyển Na ra ngoài tế bào, và K từ ngoài vào bên trong. Bơm này có trách nhiệm duy trì nồng độ Na và K khác nhau giữa hai bên màng tế bào, thiết lập điện thế âm bên trong màng tế bào và điện thế dương bên ngoài tế bào.

Ở hình trên, Protein mang là tổ hợp của 2 tiểu phần: tiểu phần lớn α và và tiểu phần nhỏ hơn β. Tiểu phần lớn có 3 receptor để gắn Na và có 2 để gắn K, bên trong phần chia của protein này gần vị trí gắn Na có ATPase hoạt động.

Cơ chế: khi 2 ion K gắn vào bên ngoài của protein mang có 3 ion Na gắn vào bên

trong, chức năng của ATPase bắt đầu hoạt động. Nó cắt 1 liên kết phosphat cao năng của ATP biến thành ADP và 1 phosphat, điều này giúp thay đổi cấu hình của bơm và giúp đưa 3Na ra bên ngoài và 2K vào trong tế bào. Và cũng giống như những enzym khác, Bơm Na-K-ATPase cũng có thể tạo ATP từ ADP và phosphat khi thang điện hóa của Na và K chênh lệch ở 2 bên màng đủ lớn để thăng lại quá trình bình thường của bơm.

Một chức năng quan trọng của bơm này là điều hòa thể tích tế bào: nếu không có chức năng của bơm này thì mọi tế bào cơ thể sẽ giãn nở thể tích cho đến khi nổ tung. Trong tế bào có rất nhiều protein và các phân tử khác không thể thoát ra ngoài tế bào, điều đó thì tăng áp suất thẩm thấu của tế bào và làm hút nước vào bên trong tế bào, nhưng khi có cơ chế của bơm này thì lượng ion dương mất đi trong mỗi lần bơm cao hơn 1 phân tử nên cũng làm giảm áp suất thẩm thấu cản dịch nội bào. Nếu tế bào bắt đầu lấy nước và giãn nở vì bất kì lí do gì, thì bơm Na-K tự động hoạt động mạnh hơn, bơm nhiều ion tra bên ngoài từ đó kéo nước theo và duy trì thể tích tế bào.

Vận chuyển tích cực nguyên phát của ion Ca: ion Ca được duy trì với nồng độ rất thấp trong nội bào, nồng độ bên trong thấp hơn khoảng 1000 lần bên ngoài. Vì vậy cần có 2 quá trình vận chuyển chủ động nguyên phát. Một ở trong màng tế bào và bơm Ca đưa ra ngoài tế bào. Bơm khác nữa ở bên trong tế bào của các mạng lưới nội chất với tế bào cơ và mitochondria ở tất cả tế bào.

Vận chuyển chủ động nguyên phát của ion H: tại 2 nơi, mà quá trình vận chuyển ion H là quan trọng nhất đó là (1) dạ dày tuyến của dạ dày (2) và ống lợn xà và ống gòp của thận.

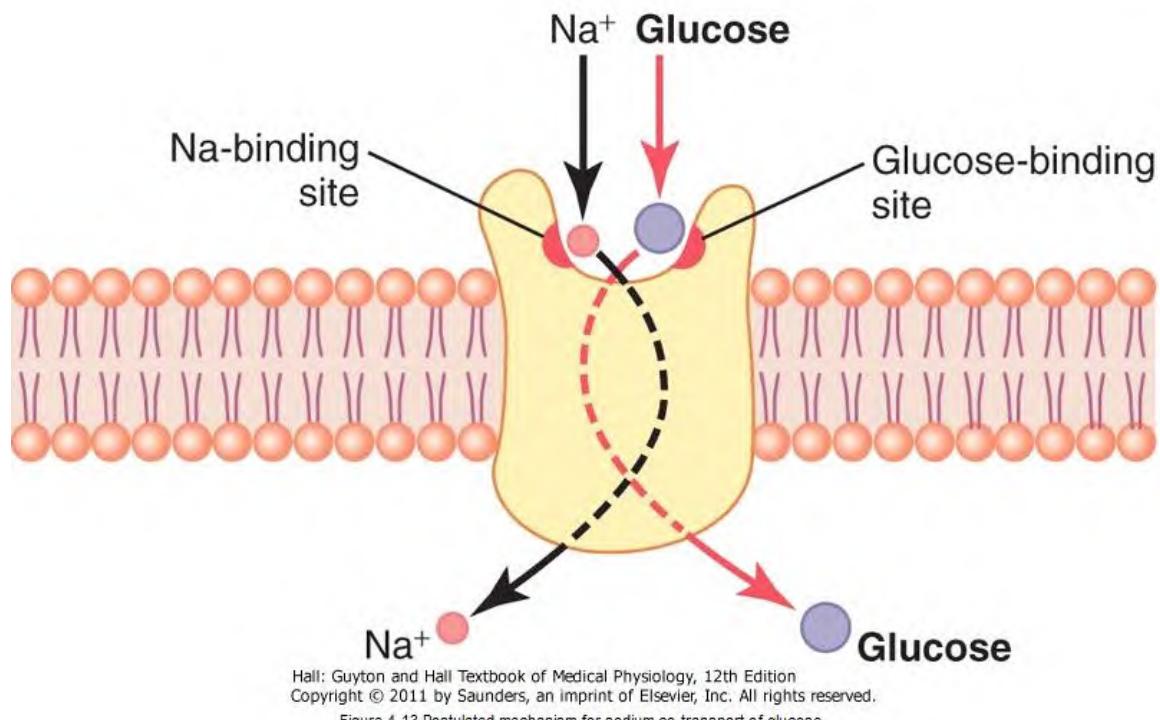
Ở dạ dày tuyến, nằm ở thành của tế bào đỉnh có quá trình vận chuyển chủ động nguyên phát. Trong việc tiết ra dịch vị, với ion H và Cl

Ở ống thận, số lượng lớn ion H được tiết từ máu vào nước tiểu mục đích thải trừ ion H cũng theo cơ chế vận chuyển chủ động nguyên phát

Vận chuyển chủ động thứ phát - đồng vận và đối vận

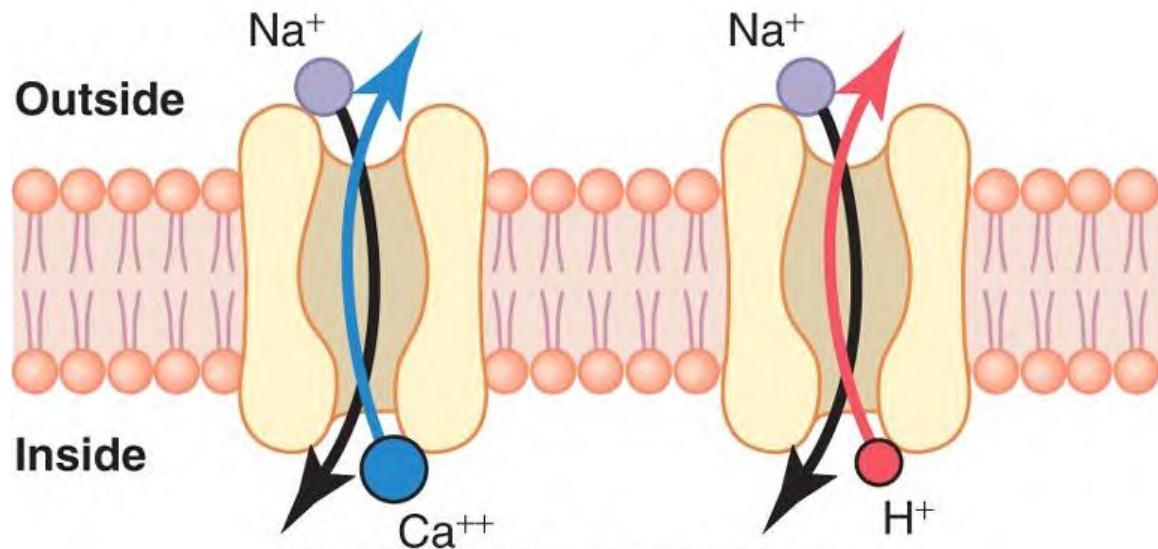
Khi Na được vận chuyển qua màng tế bào theo cơ chế vận chuyển chủ động nguyên phát làm cho nồng độ Na bên ngoài nhiều hơn rất nhều so với bên trong. Gradient nồng độ này tạo ra một dang năng lượng, và điều đó làm khuếch tán Na trở lại bên trong tế bào. Dưới tác động như vậy, Na khuếch tán và có thể kéo theo các chất khác đi cùng. Đó là cơ chế đồng vận chuyển và thuộc dạng vận chuyển tích cực thứ phát.

Trong đối vận, ion Na cố gắng khuếch tán vào bên trong tế bào vì nồng độ bên ngoài quá cao. Tuy nhiên, cùng lúc đó, có một chất cũng được vận chuyển từ trong ra ngoài. Vì vậy, ion Na gắn vào protein mang nơi tiếp nhận bên ngoài tế bào, trong khi đó thì chất đồng vận gắn vào vị trí bên trong của protein mang. Một khi cả hai được gắn kết, xuất hiện sự thay đổi về hình dạng protein, và năng lượng được giải phóng bởi ion Na di chuyển vào bên trong gây ra việc chất khác di chuyển ra bên ngoài.



Đồng vận của Glucose và một số acid amin với ion Na

Đối vận Na-Ca, Na-H: hai cơ chế đối vận quan trọng như hình dưới

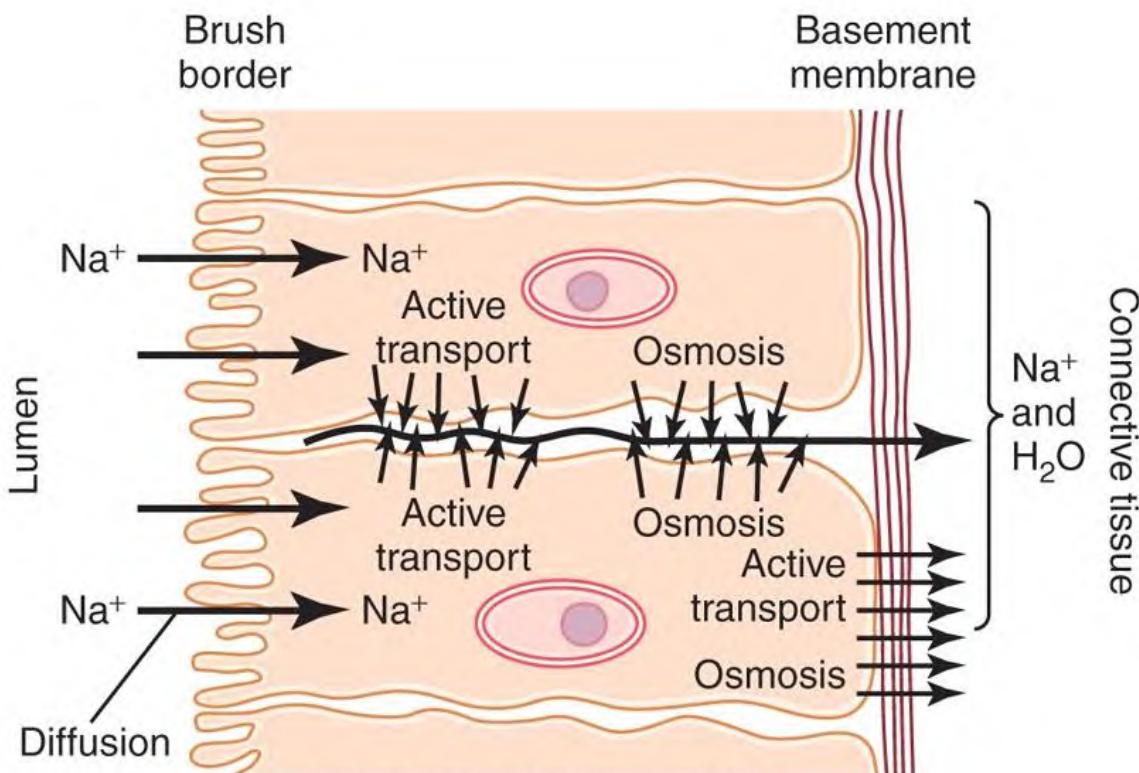


Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.  
Figure 4-14 Sodium counter-transport of calcium and hydrogen ions.

### Vận chuyển chủ động qua mảng tế bào(Cellular Sheets )

Tại những nơi của cơ thể, các chất có thể được vận chuyển bởi tất cả các con đường qua một mảng tế bào thay vào qua 1 màng tế bào đơn giản. Vận chuyển theo kiểu này xảy ra ở: (1)biểu mô ruột(intestinal epithelium), (2) biểu mô của óng thận, (biểu mô của tất cả các tuyến ngoại tiết, (4) biểu mô của gallbladder, (5) màng nhện của não(the choroid plexus of the brain ) và một số màng khác.

Cơ chế cơ bản vận chuyển một chất qua 1 mảng tế bào là (1) chủ động ở một bên mảng tế bào và(2) khuếch tán ở bên đối diện.

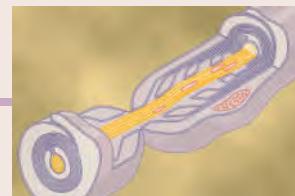


Hall: Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology, 12th Edition  
Copyright © 2011 by Saunders, an imprint of Elsevier, Inc. All rights reserved.

Figure 4-15 Basic mechanism of active transport across a layer of cells.

Hình trên mô tả cơ chế vận chuyển ion Na qua một biểu mô(ống tiêu hóa, ống thận hay gallbladder). Các tế bào biểu mô được liên kết chặt chẽ với nhau tại các cực bởi khoảng giữa của mỗi nối được gọi là các chỗ chạm nhẹ. Bờ bàn chải của bề mặt tiếp xúc(lumen) của tế bào thẩm được cả Na và nước. Vì vậy, Na và nước khuếch tán dễ dàng từ lumen vào bào tương. Và sau đó tại màng cơ sở và màng bên, Na được vận chuyển tích cực vào dịch kẽ của mô liên kết lân cận và mạch máu. Việc này gây ra chênh lệch nồng độ ion cao qua màng tế bào, nó gây thẩm thấu của nước tốt hơn. Vì vậy, vận chuyển chủ động Na tại bờ bàn chải của tế bào biểu mô, kết quả không chỉ Na mà còn mang theo nước.

Cơ chế này có ở hầu hết các dưỡng chất, ion, và chất khác được hấp thu vào máu từ ruột; nó cũng là cách một vài chất được tái hấp thu ở ống thận



## CHƯƠNG 5:

# Điện thế màng và điện thế hoạt động

Hầu như mọi tế bào của cơ thể đều có điện thế ở hai bên màng tế bào. Một số tế bào như tế bào thần kinh và tế bào cơ, sự hình thành những xung động điện hóa thay đổi một cách nhanh chóng ở màng, những xung động này truyền tín hiệu dọc theo màng. Một số tế bào khác như tế bào tuyến, đại thực bào, tế bào lông có những biến đổi điện thế màng có chức năng khác nhau.

Chương này ôn lại những cơ chế chính của việc hình thành điện thế màng lúc nghỉ và điện thế hoạt động của tế bào thần kinh và cơ.

### CƠ SỞ VẬT LÍ CỦA ĐIỆN THẾ MÀNG

#### ĐIỆN THẾ MÀNG ĐƯỢC TẠO RA BỞI NỒNG ĐỘ CÁC ION

##### Màng bán thấm có tính thấm chọn lọc

Trong hình 5- 1A, ở một sợi thần kinh, bên trong màng có nồng độ ion kali rất cao, ngoài màng nồng độ kali thấp. Giả sử lúc này màng trở nên rất thấm một loại ion là kali mà không thấm ion nào khác. Vì chênh lệch nồng độ cao giữa trong và ngoài tế bào, có một xu hướng các ion kali khuếch tán ra ngoài qua màng bán thấm, như vậy kali mang theo các điện tích dương ra ngoài màng, để lại các điện tích âm bên trong (vì các ion âm không khuếch tán qua màng cùng ion kali). Trong thời gian mili giây, chênh lệch điện thế giữa trong và ngoài màng tế bào gọi là điện thế khuếch tán, điện thế này đạt tới mức ngăn không cho kali ra ngoài màng tế bào nữa, tuy nồng độ kali bên trong vẫn cao hơn bên ngoài. Ở sợi thần kinh động vật có vú, sự chênh lệch điện thế là khoảng 94 mV, âm bên trong màng.

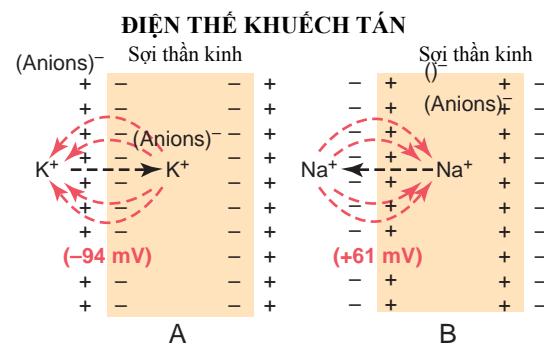
Trong hình 5- 1B, chỉ ra hiệu ứng tương tự hình 5.1 A. Nhưng lúc này là ion natri với nồng độ cao bên ngoài và nồng độ thấp bên trong màng tế bào. Những ion này cũng mang điện tích dương. Thời điểm này màng có tính thấm cao vs ion Na mà ko cho các ion khác thấm qua.

Sự khuếch tán của ion dương natri tạo điện thế màng trái dấu với với trường hợp ion kali như hình 5- 1A, tức là ngoài màng âm, trong màng dương. Trong vài mili giây, điện thế tăng vọt đủ ngăn không cho ion natri khuếch tán thêm vào nữa. Lúc này, ở sợi thần kinh động vật có vú điện thế là khoảng 61mV, điện tích dương ở bên trong màng.

Như vậy, ở cả 2 hình 5.1, chúng ta thấy rằng dưới điều kiện thích hợp sự chênh lệch nồng độ các ion qua màng bán thấm chọn lọc, tạo nên điện thế màng. Phần sau của chương này, chúng ta chỉ ra nhiều sự thay đổi điện thế màng quan sát được trong suốt quá trình truyền xung động thần kinh và cơ, là kết quả của sự xảy ra nhanh chóng của điện thế khuếch tán.

#### Phương trình Nernst mô tả tương quan giữa điện thế khuếch tán và hiệu nồng độ ion

Điện thế giữa hai bên màng, khi đạt giá trị vừa đủ để ngăn sự khuếch tán thực một ion qua màng gọi là điện thế Nernst đối với ion đó, một thuật ngữ đã được giới thiệu trong chương 4.



**Hình 5-1. A-** Sự hình thành điện thế khuếch tán qua màng tế bào sợi thần kinh bởi sự khuếch tán chọn lọc các ion kali từ bên trong màng ra ngoài

**B-** Sự hình thành điện thế khuếch tán qua màng tế bào sợi thần kinh khi chỉ có tính thấm với mình ion natri. Lưu ý rằng điện thế bên trong màng âm khi ion kali khuếch tán và dương khi ion natri khuếch tán do sự đổi ngược nhau về nồng độ của chúng ở 2 bên màng tế bào. [YhocData.com](http://YhocData.com)

Giá trị của điện thế N được quyết định bởi tỉ lệ nồng độ các ion đặc biệt hai bên màng, tỉ lệ nồng độ ion càng lớn thì xu thế khuếch tán ion càng mạnh và điện thế N càng cao đê ngăn cản sự khuếch tán thực tiếp tục xảy ra nữa. Phương trình sau gọi là phương trình N, có thể được dùng để tính toán điện thế N cho bất kì ion có hóa trị 1 nào ở điều kiện nhiệt độ cơ thể bình thường 98,6 độ F(37 độ C).

$$\text{EMF(millivolts)} = \pm \frac{61}{z} \times \log \frac{\text{nồng độ bên trong}}{\text{nồng độ bên ngoài}}$$

EMF: lực điện động, z: điện tích của ion vd: +1 đối với K<sup>+</sup>

Khi dùng phương trình này, ta luôn thừa nhận rằng điện thế ngoài màng tế bào bao giờ cũng bằng 0, và điện thế N là điện thế bên trong màng tế bào. Dấu của điện thế là (+) nếu ion khuếch tán từ trong ra ngoài màng tế bào là ion âm, và dấu của điện thế là âm khi ta có ion dương khuếch tán. Vì vậy với ví dụ trên khi nồng độ ion dương K<sup>+</sup> bên trong cao gấp 10 lần bên ngoài, thì log của 10 là 1, điện thế N sẽ được tính là 61mV bên trong màng.

#### **Phương trình Goldman được dùng để tính điện thế khuếch tán khi màng thấm nhiều ion khác nhau:**

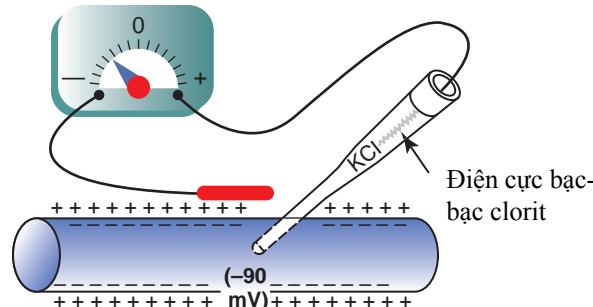
Khi màng thấm nhiều ion khác nhau thì điện thế khuếch tán phụ thuộc 3 yếu tố:

(1) dấu của điện tích ion, (2) tính thấm P của màng đối với mỗi ion và (3) nồng độ các ion(C) tương ứng bên trong(i) và bên ngoài màng(o). vì vậy phương trình sau gọi là Phương trình Goldman hay phương trình Phương trình Goldman- hoagkin Katz đưa ra cách tính điện thế bên trong màng tế bào khi có 2 ion dương hóa trị một là Na<sup>+</sup> và K<sup>+</sup> và một ion âm hóa trị một là Cl<sup>-</sup>

$$\text{EMF (millivolts)} = -61 \times \log \frac{C_{Na_i}P_{Na^+} + C_{K_i}P_{K^+} + C_{Cl_o}P_{Cl^-}}{C_{Na_o}P_{Na^+} + C_{K_o}P_{K^+} + C_{Cl_i}P_{Cl^-}}$$

Những điểm đáng chú ý của Phương trình Goldman là : thứ nhất: các ion Na, K và Cl đều rất quan trọng trong việc tạo điện thế màng ở dây thần kinh cũng như tế bào nơ ron trong hệ thần kinh trung ương. Sự chênh lệch nồng độ các ion này qua màng sẽ giúp xác định điện thế màng.

Thứ 2: mức độ quan trọng của mỗi ion trong việc tạo điện thế tỉ lệ với tính thấm của ion đó qua màng. Ví dụ nếu màng không thấm K<sup>+</sup> và Cl<sup>-</sup>, điện thế màng chỉ phụ thuộc chênh lệch nồng độ na và sẽ bằng đúng trị số phương trình Nernst đối với ion Na,



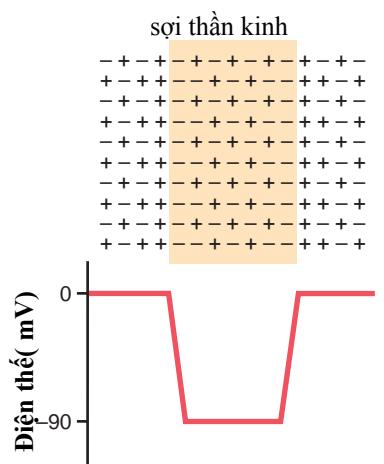
Hình 5-2: Đo điện thế màng sợi thần kinh dùng phương pháp pipet vi thể

Thứ 3: nếu nồng độ ion dương bên trong màng cao hơn bên ngoài màng sẽ tạo ra điện thế âm bên trong màng. Lí do của hiệu ứng này là quá nhiều ion dương sẽ khuếch tán ra ngoài, sự khuếch tán này sẽ mang theo điện tích dương ra bên ngoài để lại các ion âm không lọt màng, ở lại tạo điện thế âm trong màng. Hiệu ứng ngược lại xảy ra khi có một sự chênh lệch nồng độ ion âm. Ví dụ chênh lệch nồng độ ion clo ở bên ngoài và trong màng tạo ra âm bên trong màng vì sự khuếch tán quá mức ion clo mang điện tích âm vào bên trong, trong khi đó không có sự khuếch tán các ion dương ra ngoài.

Thứ 4: tính thấm của kênh natri và kali biến đổi cực nhanh khi có xung động thần kinh, trong khi tính thấm của ion kênh clo biến đổi chậm, cho nên tính thấm natri và kali có ý nghĩa chủ yếu đối với sự truyền đạt tín hiệu trên dây thần kinh, chủ đề này sẽ được nhắc đến trong phần còn lại của chương.

## **ĐO ĐIỆN THẾ MÀNG**

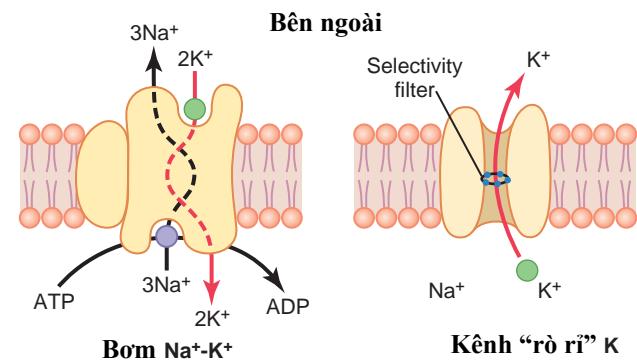
Phương pháp đo điện thế màng là đơn giản về mặt lý thuyết nhưng lại khó áp dụng trong thực tế vì kích thước của phần lớn các sợi rất nhỏ. Hình 5.2 chỉ ra một pi pét nhỏ cắm vào một dung dịch điện giải. pipet đâm xuyên qua màng tế bào vào bên trong của sợi. Một điện cực khác được gọi là điện cực trung tính, được đặt ở vị trí dịch ngoại bào, sự chênh lệch điện thế ở bên trong và ngoài màng được đo bởi một máy vôn kế thích hợp. Máy vôn kế này là một thiết bị điện tử có thể đo được điện thế nhỏ mặc dù trở kháng rất cao với dòng điện tích di chuyển qua đầu của micro pipet - có đường kính lumen nhỏ hơn 1 micro met và điện trở hơn 1000 m ôm. Để ghi lại nhanh sự biến đổi điện thế màng trong quá trình lan truyền xung động thần kinh, vi điện cực này được kết nối với một nghiệm dao động sẽ được giải thích trong chương sau.



**Hình 5-3:** Sự phân bố điện thế âm và dương ở dịch bên trong và dịch ngoại bào xung quanh một sợi thần kinh. Lưu ý sự phân bố thẳng hàng của điện thế âm bên trong, điện thế dương bên ngoài màng tế bào dọc theo sợi thần kinh.  
Hình vẽ phía dưới diễn tả sự thay đổi đột ngột của điện thế màng xảy ra ở 2 phía của màng tế bào sợi thần kinh.

Phản dưới của hình 5.3 chỉ ra điện thế được đo ở mỗi điểm bên trong hoặc gần màng tế bào sợi thần kinh, bắt đầu bên trái của hình và sang bên phải, nếu điện thế đo được bên ngoài màng tế bào thần kinh bằng không thì đó là điện thế của dịch ngoại bào. Sau đó điện thế đo được qua vôn kế thay đổi theo từng khu vực của tế bào (được gọi là lớp điện thế lưỡng cực), điện thế giảm đột ngột xuống -90mV. Chuyển đổi trung tâm của dây thần kinh, điện thế duy trì ở mức ổn định -90mV nhưng quay ngược lại mức 0 ngay khi nó đi qua màng ở phía đối diện dây thần kinh.

Để tạo ra một điện thế âm bên trong màng, chính các ion dương chỉ đủ phát triển lớp điện thế lưỡng cực ở màng phải được vận chuyển ra phía ngoài. Tất cả những ion duy trì bên trong sợi thần kinh có thể dương hoặc âm được chỉ ra ở phần trên của hình 5.3. Vì vậy, sự vận chuyển của một lượng rất nhỏ các ion qua màng có thể thiết lập nên điện thế nghi -90mv bên trong sợi thần kinh, điều này có nghĩa là chỉ khoảng 1/3000000 tới 1/100 000 000 lượng điện thế dương bên trong màng sợi thần kinh được vận chuyển. Ngoài ra, một số lượng nhỏ ngang bằng với lượng ion dương di chuyển từ bên ngoài vào bên trong sợi thần kinh có thể đảo ngược điện thế từ -90mv lên rất nhiều tới +35mv trong thời gian 1/10000 giây. Sự thay đổi vị trí nhanh chóng của các ion theo cách này tạo ra các tín hiệu thần kinh được thảo luận trong những phần tiếp theo của chương.



**Hình 5-4:** Đặc điểm chức năng của bơm Natri-Kali và của kênh “rò rỉ” kali. ADP- adenosine diphosphat, ATP- adenosine triphosphate. Kênh rò rỉ kali chỉ rò rỉ một lượng nhỏ ion natri đi qua tế bào và tính thẩm với ion natri cũng thấp hơn nhiều so với ion kali.

Ví dụ, điện thế bên trong dây thần kinh là âm hơn 90mV so với bên ngoài. Ở những phần tiếp theo, tính chất vận chuyển của màng tế bào thần kinh với ion natri, kali và những yếu tố xác định mức độ điện thế nghỉ sẽ được giải thích.

### Vận chuyển chủ động ion natri, kali qua màng- Bơm Natri-Kali.

Nhắc lại từ chương 4 rằng: tất cả tế bào trong cơ thể đều có một bơm Natri-Kali rất mạnh liên tục vận chuyển natri ra ngoài và kali vào trong tế bào, như được minh họa ở hình 5.4. Chú ý rằng đây là một bơm điện tích vì nhiều điện tích dương được bơm ra ngoài hơn vào trong( 3 na đi ra cho 2 k đi vào) để lại một sự hao hụt điện tích dương bên trong gây ra điện thế âm phía trong màng tế bào

Na( bên ngoài) 142 mEq/l

Na( bên trong) 14 mEq/l

K(bên ngoài) 4 mEq/l

K( bên trong) 140 mEq/l

Các tỉ lệ tương ứng của 2 ion bên trong và ngoài màng là:

Na trong/ngoài: 0,1

K trong/ngoài: 35

### ĐIỆN THẾ NGHỈ CỦA SỢI THẦN KINH

Điện thế nghỉ của những dây thần kinh lớn khi chúng không truyền tín hiệu thần kinh là khoảng -90mV.

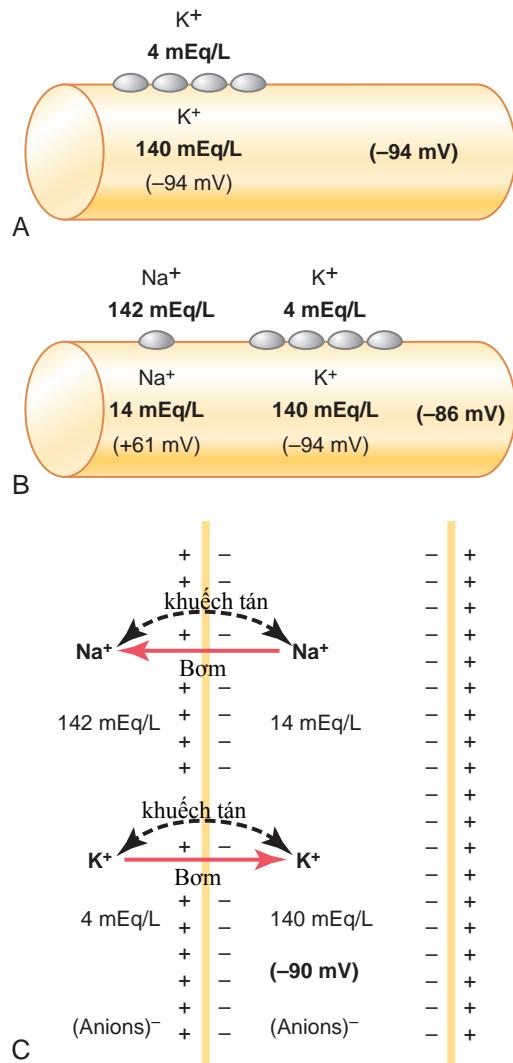
### Sự rò rỉ kali qua màng tế bào thần kinh

Phía bên phải hình 5.4 chỉ ra kênh protein (đôi khi gọi là kênh kali hoặc kênh rò rỉ kali) trong màng tế bào thần kinh mà qua đó K có thể bị rò rỉ ngay cả khi tế bào

bào đang nghỉ. Cấu trúc chính của kênh K<sup>+</sup> được mô tả trong chương 4, (hình 4.4) Những kênh K<sup>+</sup> này cũng có thể rò rỉ một lượng nhỏ na, nhưng đáng chú ý hơn là tính thẩm màng đối với K<sup>+</sup> cao hơn na khoảng 100 lần. Sự chênh lệch tính thẩm này sẽ được thảo luận sau là chìa khóa để xác định điện thế màng lúc nghỉ.

## NGUỒN GỐC CỦA ĐIỆN THẾ NGHỈ

Hình 5.5 chỉ ra những yếu tố quan trọng thiết lập nên điện thế màng, đó là:



**Sự đóng góp của sự khuếch tán kali:** Hình 5.5a, chúng ta giả định rằng chỉ có sự vận chuyển của mình ion kali được khuếch tán qua màng, được chứng minh bởi sự mở kênh kali bên trong và ngoài màng tế bào. Vì tỉ lệ nồng độ kali trong và ngoài màng rất cao, tới 35:1, theo phương trình Nernst, khuếch tán kali tạo điện thế là  $-61 \text{ mV} \times \log 35 = -94 \text{ mV}$ . Vì vậy nếu kali là ion duy nhất tạo ra điện thế nghỉ thì điện thế nghỉ bên trong sợi thần kinh sẽ là -94mV như được chỉ ra ở hình vẽ.

**Sự đóng góp của khuếch tán ion natri:** Hình 5.5b chỉ ra phần đóng góp thêm cho điện thế màng do khuếch tán natri, gây ra bởi sự khuếch tán natri qua sự rò rỉ kênh Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>. Tỉ lệ nồng độ với natri bên trong và ngoài màng là 0,1, do đó tính điện thế bên trong màng theo phương trình N là +61mV. Hơn nữa được chỉ ra ở hình 5.5b là điện thế khuếch tán kali là -94mV. Vậy chúng sẽ tác động lẫn nhau như thế nào? Và điện thế tổng hợp là gì? Câu hỏi này sẽ được trả lời bởi phương trình Goldman đã được mô tả từ trước. Bằng trực giác, có thể thấy rằng nếu màng có tính thẩm cao với kali nhưng chỉ có tính thẩm thấp với natri thì sẽ rất hợp lý nếu sự đóng góp của kali cho việc hình thành điện thế màng là nhiều hơn natri. Ở tế bào thần kinh bình thường, sự khuếch tán của kali gấp 100 lần natri. Dùng tỉ số này vào phương trình Goldman điện thế bên trong màng là -86mV, gần với điện thế khuếch tán kali được chỉ ra trong hình.

**Sự đóng góp của bơm Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>.** Trong hình 5.5c, bơm Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> được chỉ ra để cung cấp thêm sự đóng góp vào điện thế nghỉ. Hình này chứng minh việc bơm liên tục 3 ion natri ra bên ngoài màng xảy ra thì có 2 ion kali được bơm vào bên trong. Việc bơm nhiều ion natri hơn kali gây ra việc mất điện tích dương bên trong màng tế bào, tạo thêm một mức điện thế âm (khoảng -4mV) phía bên trong màng so với chỉ khuếch tán đơn thuần. Như vậy, như được chỉ ra ở hình 5.5c, điện thế màng được tạo bởi tất cả các yếu tố này tác động vào cùng 1 thời điểm là -90mV.

Tóm lại, sự khuếch tán đơn thuần kali và natri sẽ tạo ra điện thế màng khoảng -86mV, nó được tạo thành hầu hết bởi sự khuếch tán kali. Thêm vào đó -4mV được tạo ra do hoạt động bơm liên tục của bơm Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>, tạo nên điện thế màng -90mV

**Hình 5-5:** Sự hình thành điện thế nghỉ trong sợi thần kinh dưới 3 điều kiện:

- A: Khi điện thế màng tế bào được tạo ra bởi sự khuếch tán của mình ion kali.
- B: Khi điện thế màng tế bào được tạo ra sự khuếch tán của ion kali và natri.
- C: Khi điện thế màng tế bào được tạo ra sự khuếch tán của ion kali và natri, thêm vào đó là hoạt động của bơm Natri-Kali.

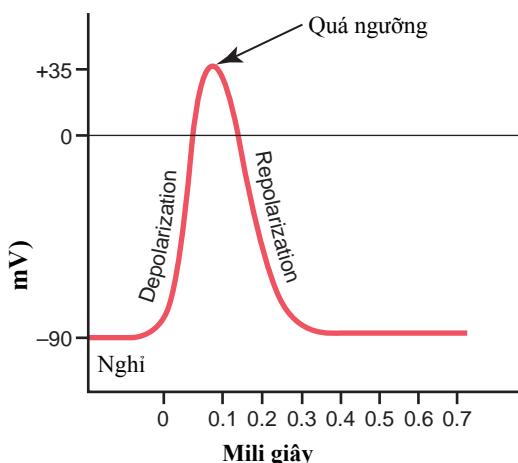
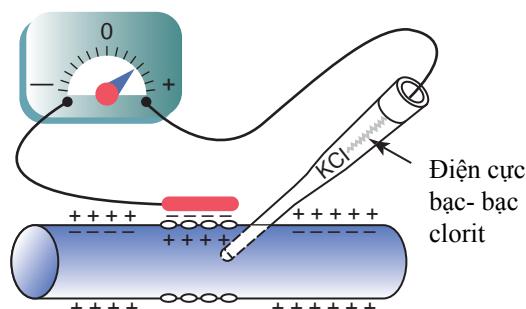
## ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG CỦA TẾ BÀO THẦN KINH

### ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG CỦA TẾ BÀO THẦN KINH

Điện thế hoạt động di chuyển dọc theo màng nơron truyền đạt các tín hiệu thần kinh. Mỗi điện thế hoạt động bắt đầu từ sự thay đổi đột ngột điện thế âm của màng thành điện thế dương và kết thúc với một tốc độ thay đổi nhanh chóng tương đương để trở lại điện thế âm. Để tạo ra những tín hiệu thần kinh, điện thế hoạt động di chuyển dọc theo tế bào sợi thần kinh cho tới điểm kết thúc của nó.

Phần trên của hình 5-6 chỉ ra sự thay đổi xảy ra ở màng trong suốt quá trình xuất hiện điện thế hoạt động với sự vận chuyển điện tích dương vào bên trong màng vào lúc bắt đầu và sau đó trả lại điện tích dương ra ngoài vào lúc kết thúc. Phần dưới của hình vẽ chỉ ra sự thay đổi tiếp theo của điện thế màng chỉ trong một vài phần vạn giây, chứng minh sự xuất hiện bùng nổ của điện thế hoạt động và sự quay lại trạng thái ban đầu cũng nhanh tương đương.

Những giai đoạn liên tiếp nhau của điện thế hoạt động



**Hình 5-6:** Điện thế hoạt động điện hình được ghi lại bởi phương pháp được chỉ ra phần trên của hình vẽ.

**Giai đoạn nghỉ:** Giai đoạn nghỉ là điện thế màng trước khi điện thế hoạt động xuất hiện. Người ta nói là màng ở trạng thái khử cực hóa trong suốt giai đoạn này bởi điện thế màng -90mV chứng minh điều đó

**Giai đoạn khử cực:** Vào thời điểm này, màng đột nhiên rất thấm với ion natri, cho phép một lượng lớn natri vào bên trong sợi trục nơron. Trạng thái cực hóa -90mV ngay lập tức bị mất bởi dòng natri mang điện tích dương tạo nên sự chuyển nhanh chóng điện thế sang phía điện thế dương. Hiện tượng này gọi là khử cực. Ở những sợi thần kinh lớn, quá nhiều natri di chuyển vào bên trong gây ra điện thế màng tăng quá đà qua mức 0 tới một giá trị dương nào đó. Ở một số tế bào thần kinh nhỏ hơn, cũng như những nơron của tế bào thần kinh trung ương, điện thế chỉ đo được gần tới mức không, chứ không vượt quá đà lên trị số dương.

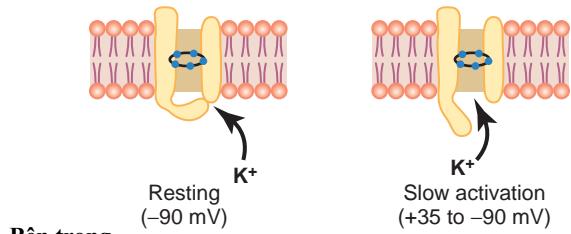
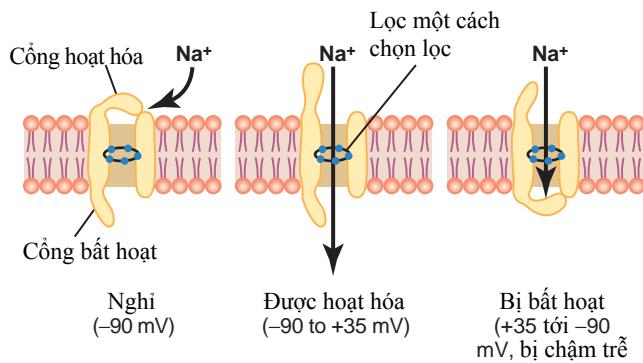
**Giai đoạn tái cực:** Ngay trong khoảnh khắc ngắn vài phần vạn giây sau khi màng tăng vọt tính thấm với natri, kênh natri bắt đầu đóng và kênh kali mở rộng hơn bình thường. Sau đó ion kali khuếch tán nhanh chóng ra ngoài tái tạo lại trạng thái cực hóa lúc nghỉ, do đó được gọi là giai đoạn tái cực.

Để giải thích đầy đủ hơn về các yếu tố gây ra quá trình khử cực và tái cực, chúng ta sẽ mô tả những đặc điểm của 2 loại kênh vận chuyển qua màng tế bào thần kinh: cổng điện thế natri và kênh kali.

### KÊNH CÓ CÁNH CỔNG ĐIỆN THẾ NATHRI VÀ KALI

Yếu tố cần thiết gây nên quá trình khử cực và tái cực của màng tế bào thần kinh trong suốt quá trình điện thế hoạt động là kênh có cánh cổng điện thế natri-dóng vai trò quan trọng trong việc tăng nhanh chóng hoạt động tái cực của màng tế bào. 2 kênh có cánh cổng điện thế này được thêm vào cùng với bom  $Na^+-K^+$  và kênh rò rỉ kali

**Hoạt hóa và khử hoạt kênh có cánh cổng điện thế natri.** Phần trên của hình 5-7 chỉ ra kênh có cánh cổng điện thế natri ở 3 giai đoạn riêng biệt. Kênh này có 2 cổng: một ở bên ngoài được gọi là cổng hoạt hóa và một cổng ở bên trong gọi là cổng bắt hoạt. Phía trên trái của hình vẽ thể hiện giai đoạn hai cổng này khi màng đang nghỉ, khi điện thế màng là -90mV. Ở giai đoạn này cổng hoạt hóa bị đóng lại, ngăn cản bắt kỉ dòng natri nào vào bên trong sợi thần kinh qua kênh natri.

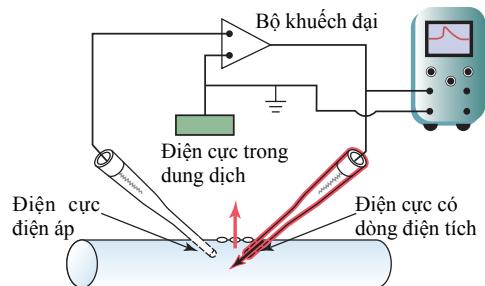


**Hình 5-7:** Đặc điểm của cánh cổng điện thế kênh natri (phía trên), cánh cổng điện thế kênh kali( phía dưới) và sự hoạt hóa chậm của kênh kali khi điện thế màng được thay đổi từ trạng thái nghỉ vs giá trị âm thành giá trị dương.

**Hoạt hóa kênh natri:** Khi điện thế màng trở nên ít âm hơn trong giai đoạn nghỉ, tăng dần từ -90mV về phía 0, khi lên tới trị số khoảng -70 đến -50mV thì điện thế đó tạo một sự biến đổi đột ngột hình dáng cổng hoạt hóa, cánh cổng này chuyển sang vị trí mở cửa, ion natri vào qua kênh vào trong tế bào vì tính thẩm của natri với màng tăng lên gấp 500-5000 lần.

**Khử hoạt kênh natri :** Phần trên hình 5-7 chỉ ra giai đoạn 3 của kênh natri. Sự tăng điện thế làm mở cổng hoạt hóa thì đồng thời cũng làm đóng cổng khử hoạt. Cổng khử hoạt được đóng trong vòng vài phần vạn giây sau khi cổng hoạt hóa được mở. Có điều là mở cổng hoạt hóa thì nhanh trong khi đóng cổng khử hoạt thì từ từ. Vì vậy sau khi kênh natri được mở và duy trì trong vài phần vạn giây, cổng khử hoạt đóng lại và ion natri không thể tràn vào bên trong màng tế bào. Ở điểm này, điện thế màng bắt đầu trở lại trạng thái lúc nghỉ. Đây gọi là quá trình tái cung.

Một đặc điểm đáng chú ý của quá trình hoạt động khử hoạt kênh natri là cổng khử hoạt không mở trở lại cho tới khi điện thế màng đã quay trở về hoặc gần tới mức điện thế nghỉ ban đầu. Do đó không thể có kênh natri mở trở lại mà không có sự tái cung của các sợi thần kinh



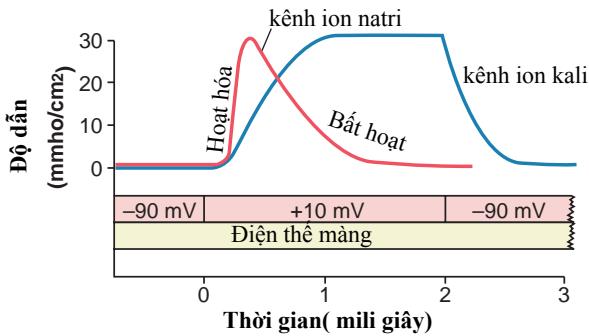
**Hình 5-8:** Phương pháp kẹp điện thế đo dòng ion qua các kênh đặc biệt

### Kênh có cánh cổng điện thế kali và sự hoạt hóa nó

Phần dưới hình 5-7 chỉ ra kênh có cánh cổng điện thế kali trong 2 giai đoạn : trong lúc nghỉ ( trái) và hướng về kết thúc điện thế hoạt động( phải). Trong suốt giai đoạn nghỉ, cổng kênh kali bị đóng, ion kali bị ngăn chặn đi qua kênh này ra bên ngoài,khi điện thế màng tăng dần từ -90mV về phía 0, khi lên tới trị số khoảng -70 đến -50mV thì điện thế đo tạo một sự biến đổi đột ngột hình dáng cổng hoạt hóa, cánh cổng này chuyển sang vị trí mở cửa,cho phép ion kali vào qua kênh ra ngoài tế bào. Tuy nhiên có một chút chậm trễ trong việc mở kênh kali, hầu như chúng chỉ mở khi kênh natri bắt đầu đóng lại do sự khử hoạt hóa. Vì vậy việc giảm lượng natri vào trong tế bào cùng với tốc độ của quá trình tái cung dẫn đến việc thiết lập lại điện thế màng trong thời gian vài phần vạn giây.

**“Phương pháp” kẹp điện thế’ nghiên cứu ảnh hưởng của điện áp lên việc mở và đóng cánh cổng điện thế.** Với các nghiên cứu ban đầu đã dẫn đến sự hiểu biết về các kênh natri và kali,các nhà khoa học Hodgkin và Huxley đã được nhận giải Nobel. Bản chất của những nghiên cứu này được trình bày trong hình 5-8 và 5-9.

Hình 5-8 cho thấy các phương pháp kẹp điện áp, đó là dùng để đo dòng chảy của các ion thông qua các kênh khác nhau. Trong việc sử dụng thiết bị này, hai điện cực được đưa vào các sợi thần kinh. Một trong những điện cực được sử dụng để đo điện thế màng, và cực còn lại được sử dụng để đo các dòng điện vào hoặc ra khỏi các sợi thần kinh. Thiết bị này được sử dụng theo cách sau: Các nhà khoa học quyết định mà điện áp để thiết lập bên trong các sợi thần kinh. Sau đó, phần điện tử của thiết bị được điều chỉnh để có điện áp mong muốn, tự động tiêm điện tích dương hay âm thông qua các điện cực hiện ở bất cứ tỷ lệ nào cần thiết để giữ điện áp đó bằng điện cực điện áp ở mức độ thiết lập bởi nhà điều hành. Khi điện thế màng được tăng đột ngột tăng bởi kẹp điện thế này từ -90 mV đến số không, các cánh cổng điện thế natri và kali mở và các ion natri và kali bắt đầu đổ qua các kênh.



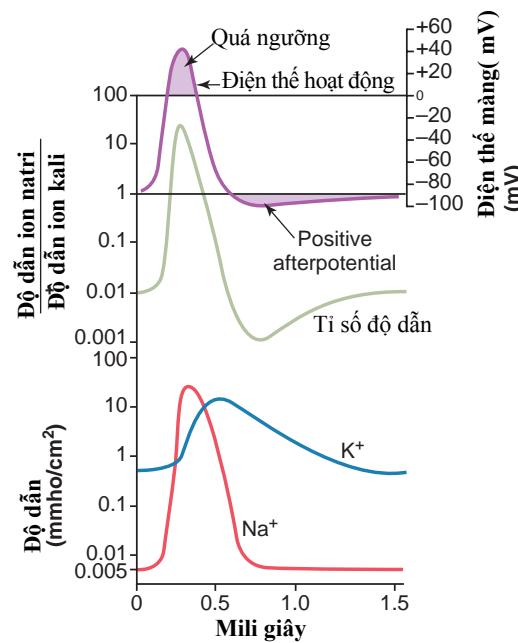
**Hình 5-9:** Những thay đổi điện hình trong độ dẫn của kênh ion natri và kali khi điện thế màng thay đổi đột ngột tăng từ giá trị bình thường là  $-90\text{ mV}$  lên tới  $+10\text{ mV}$  trong 2 mili giây. Hình vẽ này chỉ ra rằng những kênh natri mở (hoạt hóa) và đóng (bất hoạt) bước khi 2 mili giây kết thúc. Hình vẽ này chỉ ra kênh natri đang hoạt hóa và bất hoạt trước khi 2 mili giây kết thúc trong khi kênh kali chỉ mở (hoạt hóa), và tốc độ mở kênh này chậm hơn nhiều so với kênh natri.

m

Để cân bằng với ảnh hưởng của các dòng ion mong muốn thiết lập điện thế nội bào, dòng điện được tiêm tự động thông qua các điện cực của kẹp điện thế để duy trì điện áp nội bào ổn định cần thiết ở mức không. Để đạt được mức này, lượng tiêm vào phải bằng nhưng chiều đổi ngược với dòng chảy thông qua các kênh trên màng. Để đo dòng chảy hiện tại đang diễn ra tại mỗi thời điểm như thế nào, điện cực được nối với một nghiệm dao động ghi lại dòng chảy hiện tại, như đã chứng minh trên màn hình của nghiệm dao động trong hình 5-8. Cuối cùng, các nhà khoa học điều chỉnh nồng độ của các ion để khác hơn so với mức bình thường cả bên trong và bên ngoài các sợi thần kinh và lặp đi lặp lại nghiên cứu. Thí nghiệm này có thể được thực hiện dễ dàng khi sử dụng các sợi dây thần kinh lớn lấy từ một số vật không xương sống, đặc biệt là các sợi thần kinh mực ống không lồ, mà trong một số trường hợp đường kính lớn tới 1 mm. Khi natri là ion duy nhất thẩm vào dung dịch bên trong và bên ngoài sợi trực mực, kẹp điện thế chỉ đo dòng chảy thông qua các kênh natri. Tương tự với kênh kali.

Một phương pháp khác để nghiên cứu các dòng ion qua một loại kênh riêng biệt là để chặn một loại kênh tại một thời điểm. Ví dụ, các kênh natri có thể bị chặn bởi một chất độc gọi là tetrodotoxin khi nó được gắn vào bên ngoài của màng tế bào, nơi là vị trí các cửa hoạt hóa natri. Ngược lại, ion tetraethylammonium chặn các kênh kali khi nó được gắn vào bên trong các sợi thần kinh.

Hình 5-9 cho thấy thay đổi điện hình trong độ dẫn của cánh cổng điện thế kênh natri và kali khi thế màng đột nhiên thay đổi thông qua việc sử dụng kẹp điện thế từ  $-90\text{ mV}$  đến  $+10\text{ mV}$  và 2 mili giây sau đó, trở lại  $-90\text{ mV}$ . Lưu ý sự mở đột ngột của các kênh natri (giai đoạn kích hoạt) trong một phần nhỏ của một phần nghìn giây sau khi điện thế màng tăng lên đến giá trị dương. Tuy nhiên, trong một phần nghìn giây tiếp hoặc lâu hơn, các kênh natri tự động đóng lại (giai đoạn bất hoạt).



**Hình 5-10.** Những thay đổi độ dẫn của kênh natri và kali trong suốt quá trình có điện thế hoạt động. Độ dẫn của kênh natri cao gấp 4 lần kênh kali trong suốt giai đoạn sớm của điện thế hoạt động, trong khi đó độ dẫn của kênh kali tăng khoảng 30 lần trong các giai đoạn sau trong một thời gian ngắn sau đó. (Những đường cong này được cấu trúc từ những nguyên lý được xuất hiện trên giấy của Hodgkin và Huxley nhưng vận chuyển qua các sợi trực gân liền với điện thế hoạt động ở sợi thần kinh lớn của động vật có vú.

Lưu ý việc mở (kích hoạt) của kênh kali từ từ và đạt đến trạng thái mở đầy đủ chỉ sau khi các kênh natri đã gần như đóng hoàn toàn. Hơn nữa, một khi các kênh kali mở, chúng vẫn mở cho toàn bộ thời gian điện thế màng hoạt động và không đóng lại cho đến khi điện thế màng được giảm trở lại một giá trị âm.

## TÓM TẮT CÁC SỰ KIỆN GÂY RA ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Hình 5-10 tóm tắt các sự kiện liên tiếp xảy ra trong và ngay sau điện thế hoạt động. Phần đầu của hình vẽ cho thấy những thay đổi độ dẫn điện của màng cho các ion natri và kali. Trong giai đoạn nghỉ, trước khi điện thế hoạt động bắt đầu, tính thẩm với các ion kali cao hơn 50 đến 100 lần với ion natri. Sự chênh lệch này là do rò rỉ của các ion kali lớn hơn nhiều so với các ion natri qua các kênh rò rỉ. Tuy nhiên, vào lúc bắt đầu của điện thế hoạt động, các kênh natri ngay lập tức trở nên kích hoạt và cho phép tăng đến 5000 lần tính dẫn. Quá trình ngừng hoạt động sau đó đóng các kênh natri trong một phần nhỏ của một phần nghìn giây. Sự khởi đầu của điện thế hoạt động cũng làm cho công điện thế của kênh kali mở chậm hơn một phần nhỏ của một phần nghìn giây sau khi các kênh natri mở.

Vào cuối điện thế hoạt động, điện thế màng âm trở lại gây ra các kênh kali để đóng quay lại tình trạng ban đầu của chúng, nhưng một lần nữa, chỉ sau một phần nghìn giây bổ sung hoặc chậm trễ.

Phản giũa của Hình 5-10 cho thấy tỷ lệ tính dẫn natri và kali tại mỗi thời điểm trong điện thế hoạt động, và phía trên mô tả đây là điện thế hoạt động của chính nó. Trong phần đầu của điện thế hoạt động, tỷ lệ dẫn natri kali tăng hơn 1000 lần. Do đó, nhiều ion natri chảy vào bên trong sợi thần kinh hơn ion kali ra bên ngoài. Đây là những gì gây ra điện thế màng trở nên dương ở điểm khởi đầu điện thế hoạt động. Sau đó, các kênh natri bắt đầu đóng cửa và các kênh kali bắt đầu mở, và do đó tỷ lệ dẫn truyền thay đổi nhiều hơn trong việc tăng độ dẫn kali cao nhưng độ dẫn natri thấp. Sự thay đổi này cho phép hao hụt rất nhanh chóng mất các ion kali ra bên ngoài, nhưng hầu như không dòng chảy của các ion natri vào bên trong. Do đó, điện thế hoạt động nhanh chóng trở lại mức ban đầu của nó.

### Vai trò của các ion khác trong điện thế hoạt động

Như vậy cho đến thời điểm này, chúng ta đã chỉ xem xét vai trò của các ion natri và kali trong việc tạo ra điện thế hoạt động. Ít nhất là hai loại ion khác phải được xem xét: các anion âm và các ion canxi.

Ion mang điện tích âm bên trong sợi trực dày thần kinh. Bên trong sợi thần kinh rất nhiều các ion mang điện tích âm mà không thể đi qua các kênh trên màng. Chúng bao gồm các anion của các phân tử protein và nhiều hợp chất hữu cơ phosphate, các hợp chất sulfate, và vv. Bởi vì các ion này không thể ra khỏi bên trong các sợi thần kinh, bất kỳ sự thâm hụt của các ion dương bên trong màng đê lại một sự dư thừa của các anion âm không thâm này. Do đó, các ion âm không thâm chịu trách nhiệm cho các điện tích âm bên trong sợi dày thần kinh khi có sự thâm hụt dòng điện tích dương của các ion kali và ion dương khác.

**Ion Canxi:** Các màng của gần như tất cả các tế bào của cơ thể có một bom canxi tương tự như các bom natri, canxi cùng với (hoặc thay thế) natri trong một số tế bào gây ra hầu hết các điện thế hoạt động. Giống như các bom natri, bom canxi vận chuyển ion canxi từ nội bào ra ngoại bào qua màng tế bào (hoặc vào mạng lưới nội chất của tế bào), tạo ra một sự chênh lệch nồng độ ion canxi khoảng 10.000 lần. Quá trình này để lại nồng độ ion canxi bên trong nội bào khoảng 10-7 mol, trái ngược với một nồng độ bên ngoài khoảng 10-3 mol.

Ngoài ra, có những cánh cổng điện thế của kênh kênh canxi. Bởi vì nồng độ ion canxi trong dịch ngoại bào nhiều hơn 10.000 lần dịch nội bào, có một gradient khuếch tán lớn cho dòng ion canxi thụ động vào các tế bào. Các kênh này có tính thâm nhẹ với các ion natri và ion canxi, nhưng độ thâm của chúng với canxi lớn hơn na khoáng 1000 lần trong điều kiện sinh lý bình thường

Khi các kênh mở để đáp ứng với một kích thích làm phân cực màng tế bào, các ion canxi tràn vào bên trong tế bào.

Một chức năng quan trọng của cánh cổng điện thế canxi là góp phần vào giai đoạn khử cực của điện thế hoạt động trong một số tế bào. Tuy nhiên sự hoạt hóa của kênh canxi chậm, chậm gấp 10-20 lần kênh natri. Vì lý do này, kênh canxi được gọi là kênh chậm, trái ngược với kênh natri được gọi là kênh nhanh. Do đó, việc mở của các kênh canxi cung cấp một sự khử cực bền vững hơn, trong khi các kênh natri đóng một vai trò quan trọng trong thế hoạt động ban đầu.

Các kênh canxi rất nhiều trong cả hai cơ tim và cơ trơn. Trong thực tế, trong một số loại cơ trơn, các kênh natri nhanh hầu như không có mặt; Vì vậy, điện thế hoạt động được tạo ra gần như hoàn toàn bằng cách kích hoạt các kênh calci chậm.

Tăng thâm của kênh natri khi có một sự thâm hụt ion canxi. Nồng độ của các ion canxi trong dịch ngoại bào cũng có một ảnh hưởng sâu sắc đến mức điện thế mà tại đó các kênh natri trở nên kích hoạt. Khi có sự thâm hụt của các ion canxi, các kênh natri bị kích hoạt (mở) bằng một sự gia tăng nhỏ điện thế màng từ giá trị bình thường của nó, một giá trị rất âm. Do đó, các sợi thần kinh trở nên rất dễ bị kích động, đôi khi lặp lại kích thích nhiều lần mà không có sự kích thích hơn mức duy trì ở giai đoạn nghỉ. Trong thực tế, nồng độ ion canxi cần giảm chỉ có 50 phần trăm dưới mức bình thường trước khi tự phát xung xảy ra ở một số dây thần kinh ngoại biên, thường gây ra co cơ liên tục gọi là "tetany." Co cơ tetany đôi khi gây chết người vì co cứng các cơ hô hấp.

Cách các ion canxi có thể ảnh hưởng đến các kênh natri là như sau: Những ion xuất hiện liên kết với các bề mặt bên ngoài của các phân tử protein ở kênh natri. Các điện tích dương của các ion canxi trong lần lượt thay đổi trạng thái điện của protein ở kênh natri, do đó làm thay đổi mức điện thế cần thiết để mở kênh natri.

### SỰ PHÁT SINH ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Tính đến thời điểm này, chúng ta đã giải thích sự thay đổi tính thâm natri và kali qua màng tế bào, cũng như sự phát triển của điện thế hoạt động, nhưng chúng ta đã không giải thích sự phát sinh điện thế hoạt động

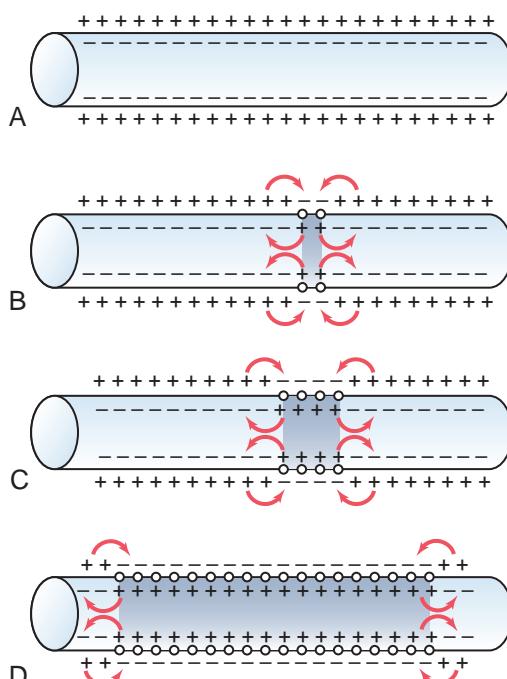
**Một vòng feedback dương mở kênh natri:** Đầu tiên, miễn là màng của các sợi thần kinh vẫn còn nguyên vẹn, không có điện thế hoạt động xảy ra trong các dây thần kinh bình thường. Tuy nhiên, nếu có một yếu tố nào đó làm tăng đôi chút điện thế màng từ -90mV hướng tới mức bằng không, điện thế tăng cao sẽ gây ra việc mở một số kênh natri có cổng điện thế. Điều này cho phép dòng chảy nhanh chóng vào trong của các ion natri, gây ra một sự gia tăng hơn nữa điện thế màng, dẫn đến việc mở cánh cổng điện thế và cho phép nhiều dòng natri vào trong tế bào dây thần kinh.

Quá trình này là một vòng feedback dương, một khi feedback đủ mạnh, quá trình tiếp tục cho đến khi tắt cả các cống điện thế được kích hoạt (mở). Sau đó, trong một phần nhỏ của một phần nghìn giây, điện thế màng tăng gây ra việc đóng cửa các kênh natri và mở cửa cửa các kênh kali, và điện thế hoạt động nhanh chóng kết thúc.

**Nguồn tạo điện thế hoạt động.** Một thế hoạt động sẽ không xảy ra cho đến khi sự gia tăng điện thế màng là đủ lớn để tạo ra feedback dương được mô tả ở đoạn trên. Điều này xảy ra khi số lượng của các ion natri vào dây thần kinh trở nên lớn hơn so với số lượng các ion kali ra ngoài. Một sự gia tăng đột ngột điện thế màng của 15-30 mV là cần thiết. Do đó, một sự gia tăng đột ngột trong thế màng trong một sợi dây thần kinh lớn từ -90 mV lên đến khoảng -65 mV thường gây ra sự phát triển bùng nổ của điện thế hoạt động. Mức -65 mV được cho là nguồn kích thích.

### SỰ LAN TRUYỀN ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Trong các đoạn trước, chúng ta đã thảo luận về điện thế hoạt động khi nó xảy ra tại một điểm trên màng. Tuy nhiên, một điện thế hoạt động tạo ra ở bất kỳ một điểm trên một màng thường kích thích phần liền kề của màng tế bào, dẫn đến hoạt động lan truyền điện thế hoạt động dọc theo màng. Cơ chế này được chứng tỏ trong hình 5-11.



**Hình 5-11.** Sự lan truyền của điện thế hoạt động theo các hướng dọc theo một sợi dẫn.

Hình 5-11A cho thấy một sợi dây thần kinh ở điều kiện nghỉ bình thường, và hình 5-11B cho thấy một sợi dây thần kinh đã được kích thích trong phần giữa của nó, phần giữa đột nhiên tăng tính thấm với natri. Các mũi tên hiển thị một “mạch điện tại chỗ” giữa vùng đang khử cực và phần màng ở vùng liền kề: điện tích dương được mang vào bên trong nhờ khuếch tán na trong suốt quá trình khử cực màng lan dọc đi vài mm ở cả 2 phía của lõi sợi trực thần kinh, điện thế dương của ion natri trong sợi trực sẽ di dọc theo sợi trực xa tới 1 đến 3 mm ở dây thần kinh lớn có myelin và làm phát sinh điện thế hoạt động ở vùng tiếp giáp. Vì vậy kênh natri ở những vùng mới này ngay lập tức được mở, như được chỉ ra trong hình 5-11C, D và lan truyền điện thế hoạt động một cách bùng nổ. Những khu vực này mới được phân cực vẫn còn sản xuất các mạch điện tại chỗ nhiều dòng chảy xa hơn dọc theo màng, khiến càng ngày càng khử cực nhiều hơn. Như vậy, quá trình khử cực di chuyển dọc theo toàn bộ chiều dài dây thần kinh. Sự lan truyền của quá trình khử cực dọc theo một dây thần kinh hoặc sợi cơ được gọi là một xung động thần kinh hay cơ.

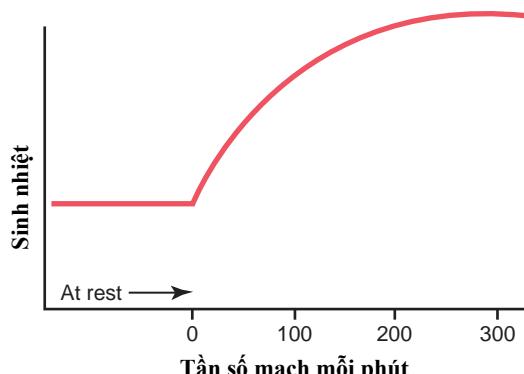
**Hướng lan truyền:** Như thể hiện trong hình 5-11, một màng dễ bị kích động không có dấu hiệu của sự lan truyền, nhưng điện thế hoạt động di chuyển theo tất cả các hướng từ vị trí kích thích, thậm chí dọc theo tất cả các nhánh của dây thần kinh cho đến khi toàn bộ màng đã phân cực.

**Định luật tất cả hoặc là không:** Khi một điện thế hoạt động đã được xuất hiện tại bất kỳ điểm nào trên màng của một sợi bình thường, quá trình khử cực đi qua toàn bộ màng nếu các điều kiện đều thỏa mãn, nhưng nó không được lan truyền nếu tất cả các điều kiện là không đúng. Nguyên tắc này được gọi là nguyên tắc tất cả hoặc không có gì, và nó áp dụng cho tất cả các mô có thể kích thích. Thỉnh thoảng, điện thế hoạt động đạt đến một điểm trên màng mà nó không tạo ra đủ điện thế để kích thích các khu vực kế tiếp của màng. Khi tình trạng này xảy ra, sự lan truyền của quá trình khử cực dừng lại. Do đó, để tiếp tục lan truyền một xung động xảy ra, tỷ số điện thế hoạt động và nguồn kích thích ở mọi lần phải lớn hơn 1. Yêu cầu “lớn hơn 1” được gọi là hệ số an toàn cho sự lan truyền.

### TÁI LẬP CHÊNH LỆCH NỒNG ĐỘ ION Natri VÀ KALI SAU KHI ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG KẾT THÚC

#### VẤN ĐỀ QUAN TRỌNG CỦA CHUYỂN HÓA NĂNG LƯỢNG

Việc lan truyền điện thế hoạt động theo chiều dài một sợi dây thần kinh làm giảm nhẹ sự chênh lệch nồng độ natri và kali bên trong và bên ngoài màng bởi vì các ion natri khuếch tán vào bên trong trong quá trình khử cực và kali khuếch tán ra bên ngoài trong quá trình tái cực.



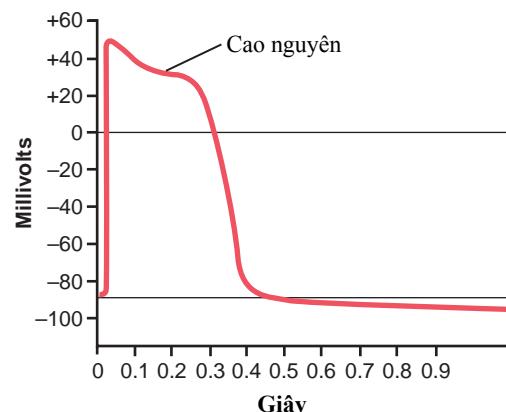
**Hình 5-12.** Sinh nhiệt trong một sợi thần kinh khi nghỉ và trong quá trình tăng tốc độ của kích thích.

. Đôi với một điện thế hoạt động đơn lẻ, tác động này ngắn đến nỗi mà không thể đo lường. Thực vậy, từ 100.000 đến 50 triệu xung có thể được truyền qua các sợi dây thần kinh lớn trước khi sự khác biệt nồng độ đạt tới điểm chấm dứt của điện thế hoạt động Mặc dù vậy, với thời gian, nó trở nên cần thiết để thiết lập lại sự chênh lệch nồng độ natri và kali ở màng, điều này đạt được bằng hoạt động của bơm  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  trong cùng một cách như mô tả trước đó để thiết lập điện thế nghỉ. Đó là, các ion natri đã khuếch tán vào bên trong các tế bào trong suốt quá trình điện thế hoạt động và các ion kali vừa khuếch tán ra ngoài phải được trả lại trạng thái ban đầu của chúng nhờ bơm  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$ . Vì bơm này đòi hỏi năng lượng để hoạt động, quá trình “nạp lại” của các sợi thần kinh là một quá trình trao đổi chất tích cực, sử dụng năng lượng có nguồn gốc từ hệ thống năng lượng adenosine triphosphate của tế bào. Hình 5-12 cho thấy các sợi thần kinh sản xuất tăng nhiệt trong quá trình nạp lại, đó là thước đo tiêu hao năng lượng khi các xung động thần kinh tăng tần số.

Một tính năng đặc biệt của  $\text{Na}^+ - \text{K}^+$  triphosphadenosinetase bơm là mức độ của các hoạt động được kích thích mạnh mẽ khi các ion natri dư thừa tích tụ bên trong màng tế bào. Trong thực tế, các hoạt động bơm tăng xấp xỉ tỷ lệ thuận với sức mạnh thứ ba của nồng độ natri trong tế bào này. Khi nồng độ natri nội bào tăng 10-20 mEq / L, các hoạt động của bơm không chỉ đơn thuần là tăng gấp đôi mà tăng khoảng tám lần. Vì vậy, thực sự rất dễ dàng để hiểu cách “nạp” quá trình của các sợi thần kinh có thể được thiết lập nhanh chóng vào chuyển động bất cứ khi nào tập trung những khác biệt của các ion natri và kali qua màng bắt đầu “giảm xuống.”

### DẠNG CAO NGUYÊN CỦA ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Trong một số trường hợp, màng bị kích thích đã không tái cực ngay lập tức sau khi khử cực; thay vào đó, điện thế màng duy trì ở dạng cao nguyên gần định của điện thế trong khoảng vài mili giây, và chỉ sau đó mười bắt đầu tái cực. Như được chỉ ra trong hình 5-13;



**Hình 5-13.** Điện thế hoạt động (mV) từ sợi Purkinje của tim, chỉ ra một đồ thị dạng cao nguyên

Có thể sẵn sàng nhìn thấy cao nguyên kéo dài suốt quá trình khử cực. Đây là loại điện thế hoạt động xảy ra trong sợi cơ tim, nơi cao nguyên kéo dài càng lâu 0,2-0,3 giây và gây co bóp của cơ tim kéo dài trong cùng khoảng thời gian dài này.

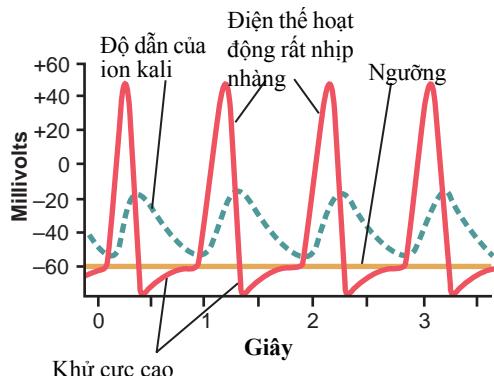
Nguyên nhân của cao nguyên là một sự kết hợp của nhiều yếu tố. Đầu tiên, trong cơ tim, hai loại kênh tưởng niệm đến quá trình khử cực: (1) các kênh na hoạt hóa, còn gọi là kênh nhanh chóng, và (2) các kênh canxi hoạt hóa natri điện áp kích hoạt (kênh canxi loại L)- mở chậm và do đó được gọi là kênh chậm. Mở kênh nhanh chóng gây ra sự tăng vọt của điện thế hoạt động, trong khi việc kéo dài thời gian mở của kênh calci-natri chậm chủ yếu là cho phép các ion canxi để nhập các chất xơ, điều này chịu trách nhiệm lớn cho phần cao nguyên của điện thế hoạt động.

Yếu tố thứ hai mà có thể là một phần tạo ra cao nguyên là các kênh cánh cổng điện thế kali mở chậm hơn bình thường, thường xuyên không phải mở nhiều cho đến khi kết thúc của cao nguyên. Yếu tố này làm trì hoãn sự trở lại của điện thế màng đối với giá trị âm bình thường -80 Đến -90 mV. Cao nguyên kết thúc khi các kênh canxi - kali đóng và thâm để kali tăng.

### TÍNH NHỊP ĐIỀU CỦA MỘT SỐ MÔ DỄ BỊ KÍCH SỰ PHÓNG ĐIỆN LẬP LẠI

Hoạt động phóng điện tự lặp đi lặp lại trong tim, trong hầu hết các cơ trơn, và trong rất nhiều các tế bào thần kinh của hệ thần kinh trung ương. Sự phóng điện nhịp nhàng gây ra (1) nhịp đập của tim, (2) nhu động nhịp nhàng của ruột, và (3) hoạt động thần kinh như điều khiển nhịp thở.

Ngoài ra, gần như tất cả các mô dễ bị kích thích khác có thể phóng điện lặp đi lặp lại nếu ngưỡng kích thích của các tế bào mô được giảm xuống một mức đủ thấp. Ví dụ, thậm chí với các sợi thần kinh lớn và các sợi cơ xương- thường rất ổn định, sự phóng điện lặp lại khi chúng được đặt trong một dung dịch có chứa các thuốc

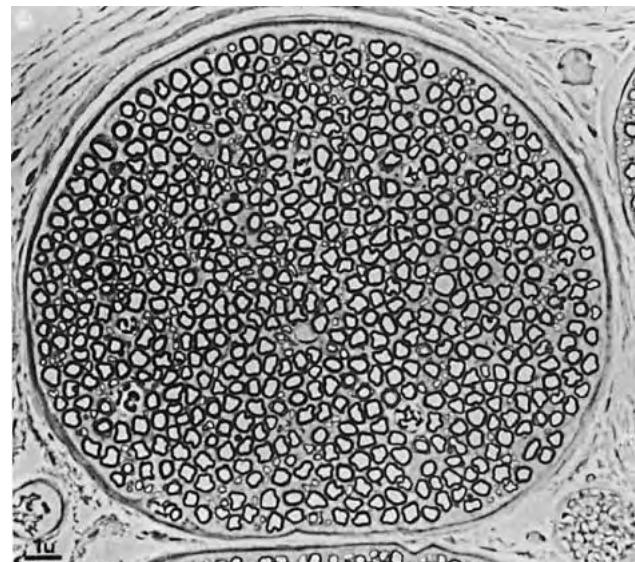


**Hình 5-14.** Điện thế hoạt động( mV) hoạt động nhịp nhàng tương tự như nhịp hoạt động của tim. Chú ý mối quan hệ của độ dốc ion kali và tới trạng thái khứ cực cao.

veratridine mà kích hoạt các kênh ion natri, hoặc khi nồng độ ion canxi giảm dưới một giá trị quan trọng, làm tăng tính thâm natri của màng tế bào.

**Quá trình lặp lại kích thích cần thiết cho nhịp tự động.** Đối với nhịp tự động xảy ra, các màng ngay cả trong trạng thái tự nhiên của nó phải thâm đủ các ion natri (hoặc ion canxi và natri qua các kênh calcium-natri chậm) để cho phép màng tự khứ cực Như vậy, Hình 5-14 cho thấy điện thế nghỉ ở trung tâm kiểm soát nhịp của tim chỉ là -60 đến -70 triệu livolts, mà không đủ điện thế âm để giữ cho các kênh natri và canxi hoàn toàn đóng. Do đó, trình tự sau đây xảy ra: (1) một số ion natri và canxi chảy vào bên trong; (2) hoạt động này làm tăng điện thế màng theo chiều dương, tiếp tục làm tăng tính thâm của màng; (3) vẫn còn nhiều ion chảy vào bên trong; và (4) tính thâm tăng nhiều hơn, và như vậy, cho đến khi một điện thế hoạt động được tạo ra. Sau đó, vào cuối điện thế hoạt động, màng tái cực. Sau khi một sự chậm trễ vài mili giây hoặc vài giây, kích thích tự động gây khứ cực một lần nữa và 1 điện thế hoạt động mới xảy ra một cách tự nhiên. Chu kỳ này tiếp tục hơn nhiều hơn và gây ra tự gây ra kích thích nhịp điệu của các mô dễ bị kích động.

Tại sao màng tế bào của trung tâm điều khiển tim không khứ cực ngay lập tức sau khi nó đã tái cực, chứ không phải trì hoãn gần một giây trước khi khởi đầu của điện thế hoạt động tiếp theo? Câu trả lời có thể được tìm thấy bằng cách quan sát các đường cong có nhãn “độ dốc của kali” trong hình 5-14. Đường cong này cho thấy vào cuối mỗi điện thế hoạt động, và tiếp tục trong một thời gian ngắn sau đó, màng càng trở nên thâm nhiều ion kali hơn. Các dòng chảy của các ion kali tăng lên mang số lượng lớn của các điện tích dương ra bên ngoài của màng tế bào, để lại một lượng đáng kể ion âm hơn trong tế bào xơ hơn trường hợp khác. Điều này tiếp tục trong gần một giây sau khi điện thế hoạt động kết thúc, do đó về các điện thế hoạt động gần với điện thế Nernst của kali. Trạng thái này, được gọi là tăng phân cực, cũng được hiển thị trong Hình 5-14.



**Hình 5-15.** Lát cắt ngang của thân một sợi thần kinh nhỏ có bao myelin và cá không có bao myelin

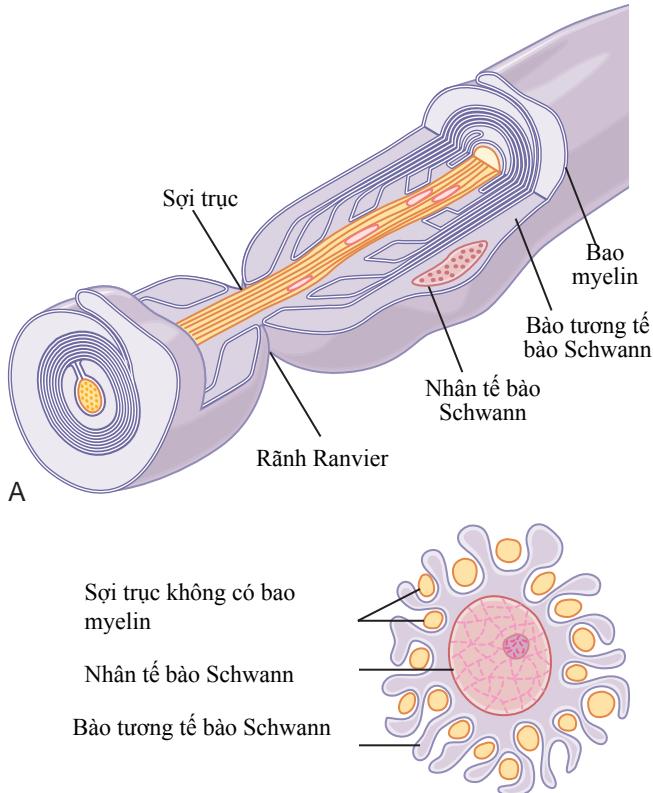
Khi tình trạng này tồn tại, sự lặp lại kích thích sẽ không xảy ra. Tuy nhiên, việc tăng độ dốc kali (và tình trạng tăng phân cực) biến mất, như thể hiện sau mỗi điện thế hoạt động được hoàn thành trong hình, do đó một lần nữa cho phép điện thế màng tăng lên đến ngưỡng cho sự kích thích. Sau đó, đột nhiên, một kết quả là có điện thế hoạt động mới và quá trình này xảy ra một lần nữa và một lần nữa.

### ĐẶC TRƯNG CỦA SỰ LAN TRUYỀN TÍN HIỆU TRÊN THÂN DÂY THẦN KINH

**Sợi thần kinh có myelin và không có bao myelin.** Hình 5-15 cho thấy một mặt cắt ngang của một dây thần kinh nhỏ điển hình, bộc lộ nhiều sợi thần kinh lớn chiếm phần lớn diện tích mặt cắt ngang. Tuy nhiên, một cái nhìn thận trọng hơn cho thấy nhiều sợi nhỏ hơn nằm giữa những sợi lớn. Các sợi lớn được bao bởi bao myelin, và những sợi nhỏ không được bao bởi myelin. Những thân dây thần kinh trung bình bao gồm những sợi không myelin gấp 2 lần sợi có myelin.

Hình 5-16 cho thấy một sợi myelin hóa điển hình. Lõi trung tâm của sợi là sợi trực, và màng tế bào của sợi trực là màng mà thực sự tiến hành điện thế hoạt động. Các sợi trực được gắn trung tâm của nó với chất sợi trực- một chất dính bên trong dịch nội bào. Xung quanh các sợi thần kinh là một vỏ bọc myelin thường là dày hơn nhiều so với các sợi trực của chính nó. Khoảng mỗi 1-3 mm dọc theo chiều dài của vỏ myelin là một *nút Ranvier*.

Các vỏ myelin được lắng đọng xung quanh sợi trực của tế bào Schwann theo cách thức sau đây: Các màng của một tế bào Schwann đầu tiên bao bọc các sợi thần kinh.

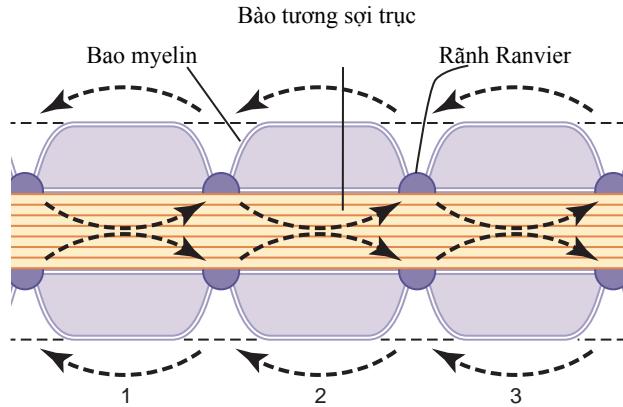


**Hình 5-16.** Chức năng của tế bào Schwann trong việc tách riêng biệt các sợi thần kinh

- A- Tế bào Schwann bọc quanh một sợi trục lớn để tạo thành vỏ myelin cho sợi thần kinh có myelin
- B. Sự bao bọc không đều của tế bào Schwann và tế bào chất của nó quanh sợi thần kinh không có myelin( được chỉ ra trong hình cắt dọc.

Các tế bào Schwann sau đó quay xung quanh trục thần kinh nhiều lần, đặt xuống nhiều lớp màng tế bào Schwann chứa hợp chất lipid là sphingomyelin. Chất này cách điện rất tốt, làm giảm dòng ion qua màng khoảng 5000 lần. Tại các điểm nối giữa mỗi hai tế bào Schwann tiếp dọc theo sợi trục, một khu vực không cách điện nhỏ chỉ 2-3 micromet chiều dài vẫn còn nơi các ion vẫn có thể chảy một cách dễ dàng thông qua các màng sợi trục giữa dịch ngoại bào và các chất lỏng bên trong nội bào sợi trục. Khu vực này được gọi là nút của Ranvier.

**Dẫn điện nhảy cóc từ nút này sang nút khác.** Mặc dù hầu như không có các ion có thể chảy qua các màng bọc myelin dày của dây thần kinh myelin, chúng có thể chảy một cách dễ dàng thông qua các nút Ranvier. Do đó, điện thế hoạt động chỉ xảy ra tại các nút. Điện thế hoạt động được dẫn truyền từ nút này tới nút tiếp, như thể hiện trong hình 5-17; này được gọi là Dẫn điện nhảy cóc. Đó là, dòng điện chảy qua xung quanh dịch ngoại bào bên ngoài vỏ myelin, cũng như thông qua các chất sợi trục bên trong từ nút tới nút, kích thích thành công nút tiếp theo. Do đó, các xung động thần kinh nhảy dọc theo sợi trục, đó là nguồn gốc của thuật ngữ “nhảy cóc”.



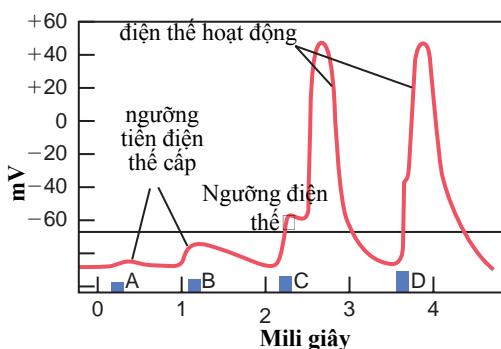
**Hình 5-17.** Hiệu tượng nhảy cóc qua các sợi trục có myelin. Dòng điện tích nhảy từ rãnh này đến rãnh khác theo mũi tên.

**Dẫn điện nhảy cóc** có giá trị vì hai lý do. Đầu tiên, bằng cách gây ra quá trình khử cực để nhảy đoạn dài dọc theo trục của sợi thần kinh, cơ chế này làm tăng vận tốc của dẫn truyền thần kinh trong sợi myelin nhiều như 5 đến 50 lần. Thứ hai, tiết kiệm năng lượng duy trì cho các sợi thần kinh bởi vì chỉ có các nút khử cực, cho phép ít hơn khoảng 100 lần mất mát của các ion natri không cần thiết, và do đó việc yêu cầu tiêu hao năng lượng ít cho việc tái thiết lập sự khác biệt nồng độ natri và kali trên màng sau một loạt các xung động thần kinh.

**Tốc độ dẫn truyền của các sợi thần kinh:** Vận tốc dẫn trong sợi thần kinh. Tốc độ lan truyền của điện thế hoạt động ở sợi thần kinh từ rất nhỏ 0,25 m / giây trong sợi không có myelin đến lớn như 100 m / giây (hơn chiều dài của một sân bóng đá trong 1 giây) trong sợi lớn có myelin.

### KÍCH THÍCH - QUÁ TRÌNH KHỞI ĐẦU CHO ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Về cơ bản, bất kỳ yếu tố nào gây ra các ion natri để bắt đầu khuếch tán vào bên trong qua màng tế bào với số lượng đủ có thể thiết lập tắt mở tự động các kênh natri. Việc hình thành mở tự động này có thể do rối loạn cơ học của màng tế bào, tác dụng hóa học trên màng, hoặc thông qua điện tích qua màng. Tất cả các phương pháp này được sử dụng tại các điểm khác nhau trong cơ thể để gọi ra điện thế hoạt động của những dây thần kinh hoặc cơ. áp lực hóa học để kích thích các tần cung thần kinh cảm giác ở da, chất dẫn truyền thần kinh để truyền tín hiệu từ một tế bào thần kinh lên não, và dòng điện để truyền tín hiệu giữa các tế bào cơ tim và ruột. Đối với mục đích tim hiểu quá trình kích thích, chúng ta hãy bắt đầu bằng việc thảo luận các nguyên tắc của kích thích điện.



**Hình 5-18.** Ảnh hưởng của kích thích làm tăng điện thế để tạo ra điện thế hoạt động. Lưu ý sự phát triển của ngưỡng tiền điện thế cấp khi kích thích còn thấp hơn ngưỡng cần để tạo ra điện thế hoạt động

**Kích thích của một sợi dây thần kinh bởi một điện cực kim loại tích điện âm.** Các phương tiện thường dùng để kích thích cho một dây thần kinh hay cơ trong phòng thí nghiệm là để gắn sát dòng điện lên bề mặt dây thần kinh hay cơ thông qua hai điện cực nhỏ, một tích điện âm và điện cực còn lại tích điện dương. Khi dòng điện được gắn vào theo cách này, các màng dễ bị kích động bị kích thích ở các điện cực âm.

Hiệu ứng này xảy ra vì các lý do sau: Hãy nhớ rằng điện thế hoạt động được khởi đầu bởi việc mở cánh cổng điện thế kênh natri. Hơn nữa, các kênh được mở ra bởi việc giảm điện thế nghỉ bình thường qua màng-dó là, dòng điện âm từ các điện cực làm giảm điện áp trên bên ngoài của màng đến một gần hơn giá trị tiêu cực với điện áp của các tiềm năng tiêu cực bên trong chất xơ. Hiệu ứng này làm giảm điện thế qua màng và cho phép các kênh natri để mở, tạo ra một điện thế hoạt động. Ngược lại, ở các điện cực dương, việc tiềm điện tích dương ở bên ngoài của các dây thần kinh làm tăng sự chênh lệch điện áp trên màng hơn là giảm bớt nó. Hiệu ứng này gây ra tình trạng phân cực quá mức, thực sự làm giảm kích thích của sợi thay vì gây ra một điện thế hoạt động.

**Ngưỡng kích thích và “điện thế tại chỗ cấp.”** Một kích thích điện âm yếu có thể không có khả năng kích thích một sợi. Tuy nhiên, khi điện áp của sự kích thích được tăng lên, tới một điểm mà tại đó sự kích thích không diễn ra. Hình 5-18 cho thấy những tác động của các kích thích liên tục với cường độ tăng dần. Một kích thích yếu tại điểm A gây ra điện thế màng thay đổi từ -90 đến -85 mV, nhưng sự thay đổi này là không đủ cho quá trình tái sinh tự động của điện thế hoạt động để phát triển. Tại điểm B, kích thích lớn hơn, nhưng cường độ vẫn là chưa đủ. Tuy nhiên, có kích thích làm rối loạn điện thế màng tại chỗ cho đến khi 1 mili giây hoặc hơn, sau khi cả hai kích thích yếu, chúng được gọi là *điện thế dưới ngưỡng cấp tính*.

Tại điểm C trong hình 5-18, các kích thích thậm chí còn mạnh hơn. Nay giờ các điện thế tại chỗ đã hầu như không đạt đến mức cần thiết để tạo ra một điện thế hoạt động, được gọi là các mức ngưỡng, nhưng điều này chỉ xảy ra sau một thời gian ngắn “thời gian tiềm ẩn.” Tại thời điểm D, các gói kích thích vẫn mạnh hơn, điện thế tại chỗ cấp tính mạnh mẽ hơn và điện thế hoạt động xuất hiện một ít sau một giai đoạn tiềm ẩn.

Như vậy, con số này chỉ ra rằng ngay cả một kích thích yếu gây ra một sự thay đổi điện thế tại chỗ ở màng, nhưng cường độ của điện thế tại chỗ phải tăng lên một ngưỡng trước khi điện thế hoạt động được thiết lập.

### "GIAI ĐOẠN TRỞ" SAU MỘT ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG, TRONG ĐÓ KHÔNG CÓ KÍCH THÍCH NÀO ĐƯỢC THIẾT LẬP

Một điện thế hoạt động mới không thể xảy ra trong sợi thần kinh dễ bị kích hoạt miễn là màng vẫn được phân cực từ điện thế hoạt động trước đó. Lý do cho sự hạn chế này là ngay sau khi điện thế hoạt động được bắt đầu, các kênh natri (hoặc kênh canxi, hoặc cả hai) trở nên bất hoạt và không có lượng tín hiệu kích thích áp dụng cho các kênh này vào thời điểm này sẽ mở cửa bất hoạt. Điều kiện duy nhất cho phép họ mở lại để điện thế màng trở lại gần mức điện thế màng lúc nghỉ ban đầu. Sau đó, trong một phần nhỏ của một giây, cánh cửa của các kênh ngừng hoạt động và điện thế hoạt động mới có thể được bắt đầu.

trong suốt giai đoạn này, một điện thế hoạt động thứ hai không thể được thiết lập, ngay cả với một kích thích mạnh, được gọi là giai đoạn trơ tuyệt đối. Giai đoạn này với các sợi thần kinh lớn có myelin là khoảng 1/2500 giây. Vì vậy, có thể dễ dàng tính toán rằng một dây thần kinh có thể truyền tối đa là khoảng 2500 xung mỗi giây.

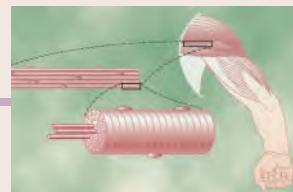
### Ức chế trạng thái kích thích- “Các chất ổn định” và gây mê vùng.

Ngược lại với các yếu tố làm tăng kích thích thần kinh, vẫn còn những yếu tố khác, được gọi là các yếu tố ổn định màng, có thể làm giảm kích thích. Ví dụ, nồng độ ion canxi dịch ngoại bào cao làm giảm tính thâm của màng các ion natri và đồng thời làm giảm tính kích thích. Do đó, các ion canxi được cho là một yếu tố “ổn định.”

**Gây mê vùng:** nằm trong các chất ổn định quan trọng nhất hay sử dụng trong lâm sàng bao gồm cả procain và tetracain. Hầu hết các chất này tác động trực tiếp vào cổng kích hoạt các kênh natri, làm cho nó khó mở rộng hơn, do đó làm giảm kích thích màng. Khi kích thích đã giảm xuống quá thấp đến ngưỡng kích thích (gọi là “hệ số an toàn”) được giảm xuống dưới 1,0, xung thần kinh không vượt qua cùng các dây thần kinh đã bị gây mê.

## Bibliography

- Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al: Molecular Biology of the Cell, 5th ed. New York: Garland Science, 2008.
- Bean BP: The action potential in mammalian central neurons. *Nat Rev Neurosci* 8:451, 2007.
- Biel M, Wahl-Schott C, Michalakis S, Zong X: Hyperpolarization-activated cation channels: from genes to function. *Physiol Rev* 89:847, 2009.
- Blaesse P, Airaksinen MS, Rivera C, Kaila K: Cation-chloride cotransporters and neuronal function. *Neuron* 61:820, 2009.
- Dai S, Hall DD, Hell JW: Supramolecular assemblies and localized regulation of voltage-gated ion channels. *Physiol Rev* 89:411, 2009.
- Debanne D, Campanac E, Bialowas A, et al: Axon physiology. *Physiol Rev* 91:555, 2011.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Dib-Hajj SD, Yang Y, Black JA, Waxman SG: The Na(V)1.7 sodium channel: from molecule to man. *Nat Rev Neurosci* 14:49, 2013.
- Hodgkin AL, Huxley AF: Quantitative description of membrane current and its application to conduction and excitation in nerve. *J Physiol (Lond)* 117:500, 1952.
- Kandel ER, Schwartz JH, Jessell TM: Principles of Neural Science, 5th ed. New York: McGraw-Hill, 2012.
- Kleber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Luján R, Maylie J, Adelman JP: New sites of action for GIRK and SK channels. *Nat Rev Neurosci* 10:475, 2009.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Perez-Reyes E: Molecular physiology of low-voltage-activated T-type calcium channels. *Physiol Rev* 83:117, 2003.
- Poliak S, Peles E: The local differentiation of myelinated axons at nodes of Ranvier. *Nat Rev Neurosci* 12:968, 2003.
- Rasband MN: The axon initial segment and the maintenance of neuronal polarity. *Nat Rev Neurosci* 11:552, 2010.
- Ross WN: Understanding calcium waves and sparks in central neurons. *Nat Rev Neurosci* 13:157, 2012.
- Schafer DP, Rasband MN: Glial regulation of the axonal membrane at nodes of Ranvier. *Curr Opin Neurobiol* 16:508, 2006.
- Vacher H, Mohapatra DP, Trimmer JS: Localization and targeting of voltage-dependent ion channels in mammalian central neurons. *Physiol Rev* 88:1407, 2008.



# Co bóp của cơ vân

Khoảng 40% của cơ thể là cơ vân, và có lẽ thêm 10% là cơ trơn và cơ tim. Một số nguyên tắc cơ bản của sự co bóp áp dụng cho tất cả các loại cơ. Trong chương này, chúng ta chủ yếu xem xét chức năng cơ vân; các chức năng chuyên biệt của cơ trơn được thảo luận trong Chương 8, và cơ tim được thảo luận trong Chương 9.

## GIẢI PHẪU SINH LÝ CỦA CƠ VÂN

### SỢI CƠ VÂN

**Hình 6-1** cho thấy tổ chức của cơ vân, biểu thị rằng tất cả các cơ vân là bao gồm của nhiều các sợi phạm vi từ 10 đến 80 $\mu\text{m}$  đường kính. Mỗi một sợi của các sợi được tạo thành từ các tiêu đơn vị kế tiếp nhô hơn, cũng được thể hiện trong **Hình 6-1** và được mô tả trong các phần tiếp theo.

Trong hầu hết các cơ vân, mỗi sợi kéo dài trên toàn bộ chiều dài của cơ. Ngoại trừ cho khoảng 2% của sợi, mỗi sợi thường được phân bố bởi chỉ một tận cùng thần kinh, nằm gần giữa của sợi.

**Màng sợi cơ vân là một màng mỏng bao quanh một sợi cơ vân.** Màng sợi cơ gồm có một màng tế bào thực sự, gọi là *màng sinh chất*, và một lớp áo bên ngoài tạo thành một lớp mỏng của polysaccharide quan trọng mà có chứa nhiều sợi collagen mỏng... Tại mỗi điểm cuối của sợi cơ, lớp bề mặt của màng sợi cơ này hợp nhất với một sợi gân. Các sợi gân lân lượt tập hợp thành các bó để tạo thành các gân cơ mà sau đó kết nối các cơ với xương.

**Các tơ cơ bao gồm các sợi Actin và Myosin.** Mỗi sợi cơ chứa vài trăm đến vài ngàn các tơ cơ, được minh họa trong hình mặt cắt ngang của **Hình 6-1C**. Mỗi tơ cơ (**Hình 6-1D** và **E**) bao gồm của khoảng 1500 các sợi myosin và 3000 các sợi actin kề nhau, đó là những phân tử protein lớn polyme hoá chịu trách nhiệm cho sự co cơ thực tế. Các sợi này có thể nhìn thấy trong chế độ xem theo chiều dọc trong ảnh chụp hiển vi điện tử của **Hình 6-2** và được trình bày trong sơ đồ

**Hình 6-1**, các phần của *E* thông qua *L*. Các sợi dày trong sơ đồ là *myosin*, và các sợi mỏng là *actin*.

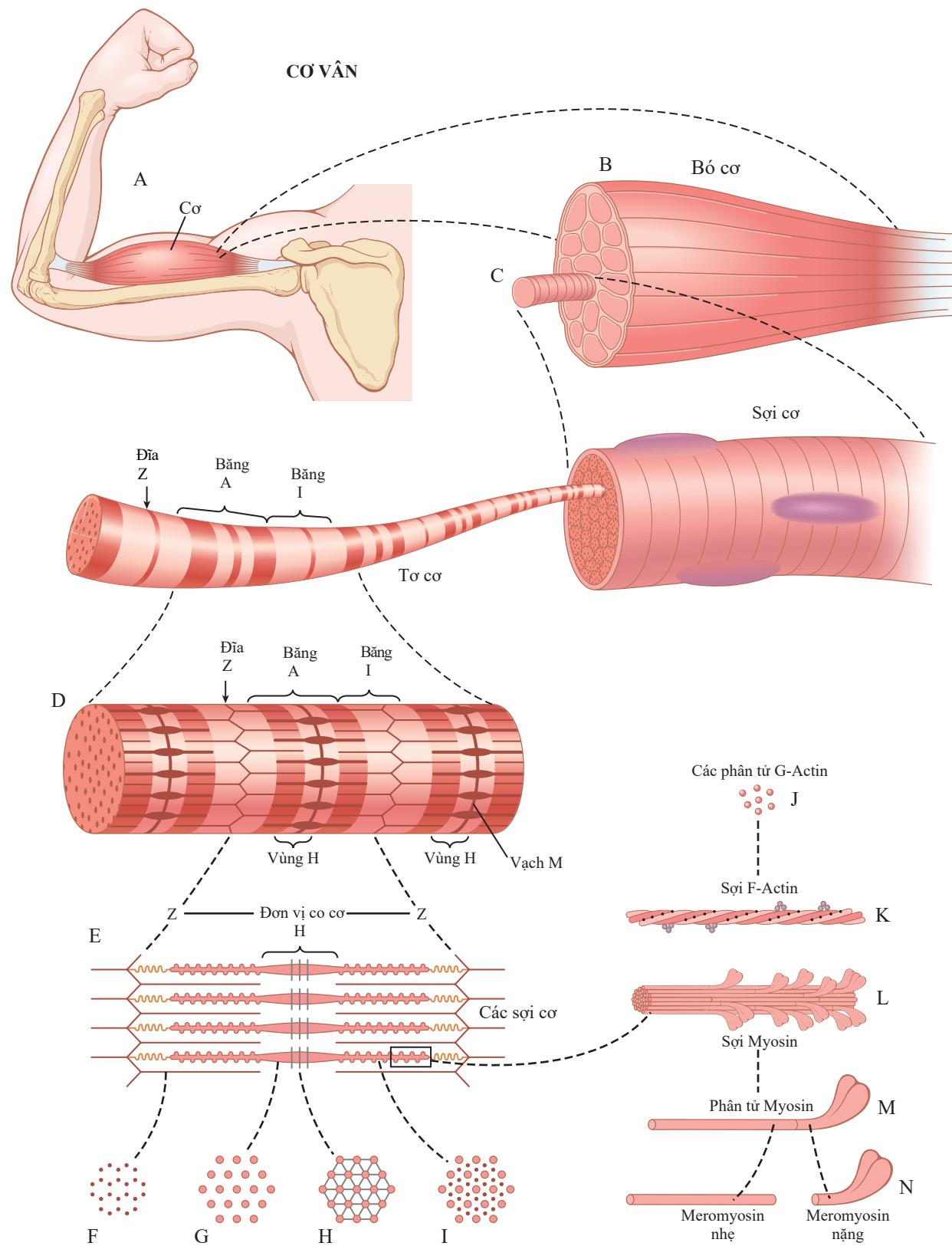
Chú thích trong **Hình 6-1E** rằng các sợi myosin và actin đan vào nhau một phần và do đó gây ra các tơ cơ có các dải sáng và tối xen kẽ, như minh họa trong

**Hình 6-2.** Các dải sáng chứa chỉ các sợi actin và được gọi là *các băng I* bởi vì chúng *đẳng hướng* với ánh sáng phân cực. Các dải tối chứa các sợi myosin, cũng như các đầu tận cùng của các sợi actin nối chúng chồng lên myosin, và được gọi là *các băng A* bởi vì chúng *dị hướng* với ánh sáng phân cực. Cũng lưu ý các chỗ nhỏ ra nhô từ các mặt của sợi myosin trong **Hình 6-1E** và **L**. Những chỗ nhô ra này là các *cầu nối chéo*. Chính sự tương tác giữa các cầu nối chéo này và các sợi actin mà gây ra sự co cơ.

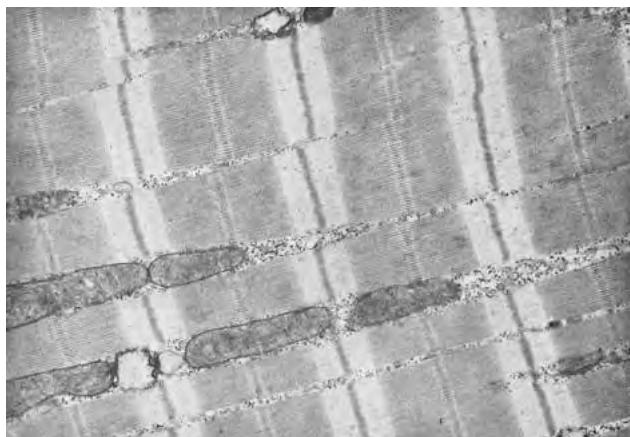
**Hình 6-1E** cũng cho thấy rằng các đầu tận cùng của các sợi actin được gắn vào một *đĩa Z*. Từ đĩa này, các sợi actin kéo dài ở cả hai hướng để đan vào với các sợi myosin. Đĩa Z, trong đó bao gồm các protein có dạng sợi khác nhau từ các sợi actin và myosin, đi ngang qua tơ cơ và cũng ngang từ tơ cơ đến tơ cơ, gắn các tơ cơ tất cả với nhau qua các hướng trên sợi cơ. Vì vậy, toàn bộ sợi cơ có các dải sáng và tối, cũng như các tơ cơ riêng lẻ. Những dải này làm cho cơ vân và cơ tim xuất hiện vân của chúng.

Một phần của tơ cơ (hoặc của toàn bộ sợi cơ) mà nằm giữa hai đĩa Z kế tiếp được gọi là một *đơn vị co cơ*. Khi sợi cơ đã co, như thể hiện ở dưới của **Hình 6-5**, chiều dài của đơn vị co cơ là khoảng 2 $\mu\text{m}$ . Ở chiều dài này, các sợi actin hoàn toàn chồng lên các sợi myosin, và các đầu của các sợi actin vừa mới bắt đầu chồng lên nhau. Được thảo luận sau, ở chiều dài này cơ có khả năng tạo ra lực co bóp lớn nhất của nó.

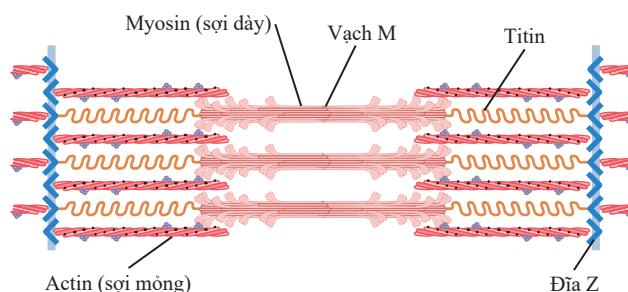
**Các phân tử sợi nhỏ Titin giữ các sợi Myosin và Actin tại chỗ.** Mỗi quan hệ gắn kết giữa các sợi myosin và actin được duy trì bởi một số lượng lớn các phân tử có dạng sợi của một loại protein được gọi là *titin* (**Hình 6-3**). Mỗi phân tử titin có trọng lượng phân tử khoảng 3 triệu, khiến cho nó một trong những phân tử protein lớn nhất trong cơ thể. Ngoài ra, bởi vì nó là



**Hình 6-1.** Tổ chức của cơ vân, từ tổng thể đến mức độ phân tử. F, G, H, và I là những mặt cắt ngang ở các mức biểu thị.



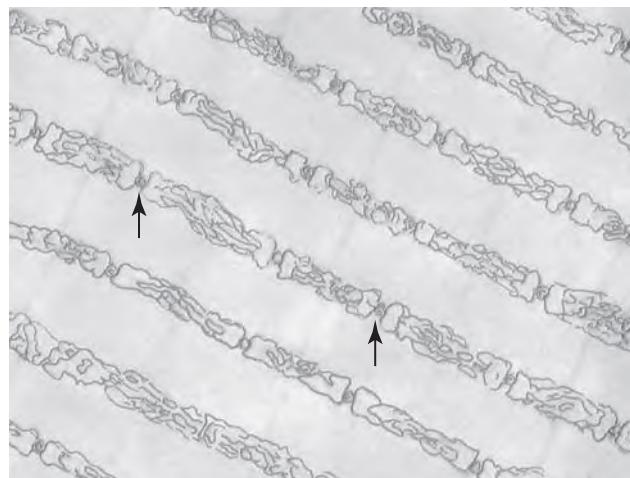
**Hình 6-2.** Một ảnh hiển vi điện tử của các tơ cơ cơ cho thấy việc tổ chức chi tiết của các sợi actin và myosin. Lưu ý thê nằm ở giữa các tơ cơ. (Từ Fawcett DW: *The Cell*. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)



**Hình 6-3.** Tổ chức của các protein trong một đơn vị co cơ. Mỗi phân tử titin kéo dài từ *đĩa Z* đến *vạch M*. Một phần của phân tử titin có liên quan chặt chẽ với sợi dày myosin, trong khi phần còn lại của phân tử là co giãn và thay đổi chiều dài như đơn vị co cơ co và giãn.

có dạng sợi, nó rất là *co giãn*. Những phân tử titin co giãn hoạt động như một khung mà giữ các sợi myosin và actin tại chỗ sao cho cơ chế co bóp của đơn vị co cơ sẽ làm việc. Một đầu của phân tử titin là *co giãn* và được gắn vào *đĩa Z*, hoạt động như một lò xo và thay đổi chiều dài như đơn vị co cơ co và giãn. Phần khác của phân tử titin buộc nó với sợi dày myosin. Phân tử titin cũng xuất hiện để hoạt động như một khuôn mẫu cho sự hình thành ban đầu các phân tử của các sợi co bóp của đơn vị co cơ, đặc biệt là các sợi myosin.

**Cơ tương là dịch nội bào giữa các tơ cơ.** Nhiều các tơ cơ của mỗi sợi cơ lơ lửng cạnh nhau trong sợi cơ. Không gian giữa các tơ cơ được lấp đầy với dịch trong nội bào gọi là *cơ tương*, có chứa một lượng lớn kali, magiê và phosphat, cộng với nhiều các enzyme protein. Cũng có mặt là số lượng to lớn của *ti thể* mà nằm song song với các tơ cơ. Các ty thể cung cấp cho sự co các tơ cơ với một lượng lớn năng lượng ở dưới dạng các adenosine triphosphate (ATP) được hình thành bởi ty thể.



**Hình 6-4.** Lưới cơ tương trong không gian ngoại bào giữa các tơ cơ, cho thấy một hệ thống theo chiều dọc song song với các tơ cơ. Ngoài ra thê hiện trong mặt cắt ngang là các vi quản T (các  $\square$  mũi  $\square$  tên) dẫn đến bên ngoài của màng sợi và rất quan trọng để dẫn các tín hiệu điện vào trong trung tâm của sợi cơ. (Từ Fawcett DW: *The Cell*. Philadelphia: WB Saunders, 1981.)

**Lưới cơ tương là một lưới nội bào tương chuyên biệt của cơ vân.** Cũng trong cơ tương xung quanh các tơ cơ của mỗi sợi cơ là một lưới rộng (**Hình 6-4**), được gọi là *lưới cơ tương*. Lưới này có một tổ chức đặc biệt mà vô cùng quan trọng trong việc điều tiết dự trữ, phát hành, và tái hấp thu canxi và do đó làm cơ co, như đã thảo luận trong Chương 7. Các loại của sợi cơ co nhanh có lưới cơ tương đặc biệt phong phú.

## CO CHẾ CHUNG CỦA SỰ CO CO

Sự khởi đầu và thực hiện của co cơ xảy ra theo các bước tuần tự sau đây.

1. Một điện thế hoạt động di chuyển dọc theo một dây thần kinh vận động đến kết thúc của nó trên sợi cơ.
2. Tại mỗi tận cùng, dây thần kinh tiết ra một lượng nhỏ của chất dẫn truyền thần kinh *acetylcholine*.
3. Acetylcholine hoạt động trên một khu vực cục bộ của màng sợi cơ để mở các kênh cation có “công acetylcholine” thông qua các phân tử protein lơ lửng trong màng.
4. Việc mở của các kênh có công acetylcholine cho phép lượng lớn các ion natri đến khuếch tán vào bên trong của màng sợi cơ. Hoạt động này gây ra một khứ cực cục bộ mà sẽ dẫn đến việc mở các kênh natri có công mở theo điện áp, khởi đầu một điện thế hoạt động ở màng.
5. Điện thế hoạt động di chuyển dọc theo màng sợi cơ trong cùng một cách mà các điện thế hoạt động di dọc theo các màng sợi thần kinh.
6. Điện thế hoạt động khử cực màng tế bào cơ, và nhiều hoạt động điện di chạy qua trung tâm

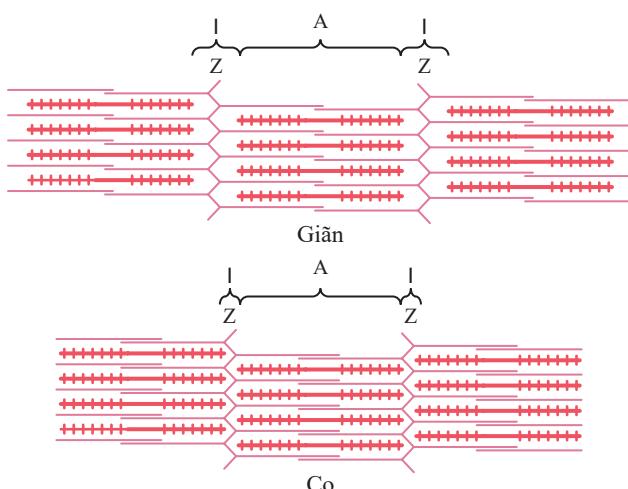
- của sợi cơ. Tại đây nó khiến lưới cơ tương giải phóng lượng lớn các ion canxi mà đã được dự trữ trong lưới này.
7. Các ion canxi khởi đầu lực hấp dẫn giữa các sợi actin và myosin, khiến chúng trượt dọc theo nhau, đó là quá trình co bóp.
  8. Sau một phần nhỏ của một giây, các ion canxi được bơm trở lại vào lưới cơ tương bởi một bom Ca ++ của màng và được dự trữ lại ở lưới cho đến khi một điện thế hoạt động cơ mới xuất hiện; loại bỏ các ion canxi từ các tơ cơ gây nên chấm dứt sự co cơ.

Bây giờ chúng ta mô tả cơ chế phân tử của quá trình co cơ.

## CƠ CHẾ PHÂN TỬ CỦA SỰ CO CƠ

**Co cơ xảy ra bởi một cơ chế sợi trượt.** **Hình 6-5** cho thấy cơ chế cơ bản của co cơ. Nó cho thấy trạng thái giãn của một đơn vị co cơ (ở trên) và trạng thái co (ở dưới). Trong trạng thái giãn, các đầu của các sợi actin kéo từ hai đĩa Z liên tiếp chỉ vừa đủ chồng lên nhau. Ngược lại, ở trạng thái co, các sợi actin này đã được kéo vào bên trong các sợi myosin, do đó hai đầu của chúng chồng lên nhau đến mức độ tối đa. Ngoài ra, các đĩa Z đã được kéo bởi các sợi actin đến tận đầu cuối của các sợi myosin. Như vậy, sự co cơ xảy ra bởi một *co cơ sợi trượt*.

Nhưng cái gì gây ra các sợi actin trượt vào bên trong các sợi myosin? Hoạt động này được gây ra bởi lực tạo ra từ sự tương tác của các cầu nối ngang từ các sợi myosin với các sợi actin. Dưới điều kiện nghỉ ngơi, các lực này bất hoạt, nhưng khi một



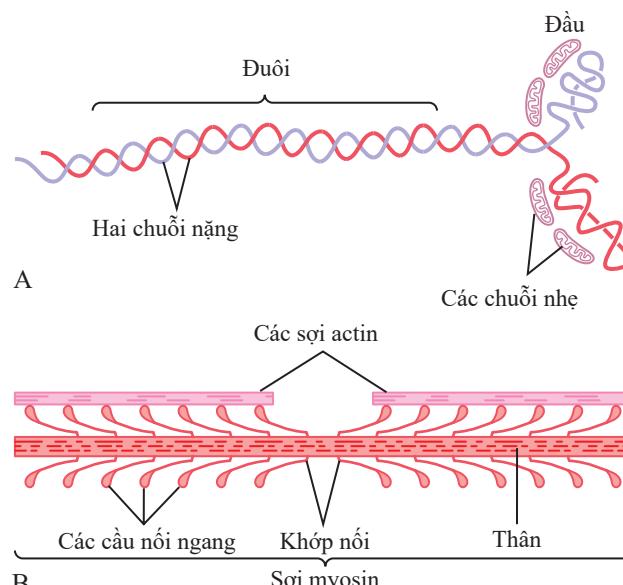
**Hình 6-5.** Các trạng thái giãn và co của một tơ cơ được hiển thị (ở trên cùng) sự trượt của các sợi actin (màu hồng) vào không gian giữa các sợi myosin (màu đỏ) và (ở dưới) sự kéo của các mảng Z vào với nhau.

điện thế hoạt động di chuyển dọc theo sợi cơ, điều này gây cho lưới cơ tương giải phóng lượng lớn các ion canxi một cách nhanh chóng từ quanh các tơ cơ. Các ion canxi lần lượt kích hoạt các lực giữa các sợi myosin và actin, và sự co bóp bắt đầu. Tuy nhiên, năng lượng là cần thiết cho quá trình co bóp được tiến hành. Năng lượng này đến từ liên kết cao năng trong phân tử ATP, mà được giáng hóa thành adenosine diphosphate (ADP) để giải phóng năng lượng. Trong các phần tiếp theo, chúng ta sẽ mô tả các quá trình phân tử của co bóp.

## ĐẶC ĐIỂM PHÂN TỬ CỦA CÁC SỢ CƠ BÓP

**Các sợi myosin là bao gồm của các phân tử myosin kép.** Mỗi một phân tử myosin, thể hiện trong **Hình 6-6A**, có trọng lượng phân tử khoảng 480.000. **Hình 6-6B** cho thấy tổ chức của nhiều phân tử để tạo thành một sợi myosin, cũng như sự tương tác của sợi này trên một mặt với các đầu tận của hai sợi actin.

Phân tử myosin (xem **Hình 6-6A**) bao gồm sáu chuỗi polypeptide - hai *chuỗi nặng*, mỗi chuỗi có trọng lượng phân tử khoảng 200.000, và bốn *chuỗi nhẹ* với trọng lượng phân tử khoảng 20.000 mỗi chuỗi. Hai chuỗi nặng quấn xoắn quanh nhau để tạo thành một chuỗi xoắn kép, được gọi là *đuôi* của phân tử myosin. Một đầu của mỗi chuỗi được gấp song phương thành một cấu trúc polypeptide hình cầu gọi là một *đầu myosin*. Như vậy, có hai đầu tự do ở một đầu của chuỗi xoắn kép phân tử myosin. Bốn chuỗi nhẹ cũng là một phần của đầu myosin, hai ở mỗi đầu. Các chuỗi nhẹ này



**Hình 6-6.** A, Phân tử myosin. B, Sự kết hợp của nhiều phân tử myosin tạo thành một sợi myosin. Cũng được thể hiện là hàng ngàn các cầu nối chéo myosin và sự tương tác giữa các đầu của các cầu nối chéo với các sợi actin liền kề.

giúp kiểm soát chức năng của đầu trong quá trình co cơ.

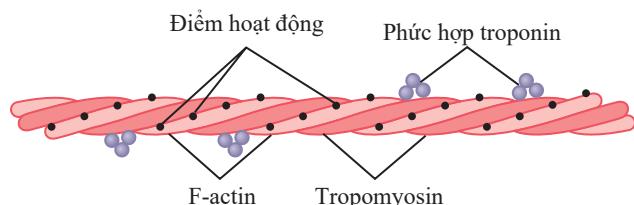
Sợi myosin được tạo thành từ 200 hoặc nhiều hơn các phân tử myosin riêng lẻ. Phần trung tâm của một trong các sợi này được thể hiện trong hình **Hình 6-6B**, sự xuất hiện các đuôi của các phân tử myosin bó lại với nhau để hình thành phần *thân* của sợi, trong khi nhiều đầu của các phân tử treo bên ngoài đến các bên của thân. Ngoài ra, một phần của thân của mỗi phân tử myosin treo đến bên cạnh cùng với đầu, do đó cấp một *nhánh* gửi tới đầu ngoài từ thân, như thể hiện trong hình. Các nhánh nhô ra và các đầu cùng nhau được gọi là các *cầu nối chéo*. Mỗi cầu nối chéo linh hoạt ở hai điểm gọi là *khớp nối-một* trong những nơi nhánh rời khỏi thân của sợi myosin, và khác nơi mà đầu gắn vào nhánh. Các nhánh có khớp nối cho phép các đầu được hoặc kéo dài ra ngoài từ thân của sợi myosin hoặc đưa lại gần tới thân. Các đầu có khớp nối lần lượt tham gia vào quá trình co bóp thực tế, như thảo luận trong các phần sau đây.

Tổng chiều dài của mỗi sợi myosin là không đổi - gần như chính xác 1,6 μm. Lưu ý, tuy nhiên, không có cầu nối ngang các đầu ở trung tâm của sợi myosin cho một khoảng cách khoảng 0,2 μm vì các nhánh có khớp nối kéo dài đi xa từ trung tâm.

Bây giờ, để hoàn thành bức tranh, sợi myosin xoắn lại do đó mỗi cặp liên tiếp của các cầu nối chéo có trực di dài từ cặp trước đó bằng 120 độ. Việc xoắn này đảm bảo rằng các cầu nối ngang kéo dài ở tất cả các hướng xung quanh sợi.

**Adenosine Triphosphatase hoạt động của đầu myosin.** Một đặc tính khác của đầu myosin mà cần thiết cho sự co cơ là nó có chức năng như một *enzyme adenosine triphosphatase (ATPase)*. Như giải thích sau, đặc tính này cho phép đầu tách ra ATP và sử dụng năng lượng có nguồn gốc từ liên kết cao năng phosphat của ATP để nạp năng lượng cho quá trình co bóp.

**Các sợi Actin bao gồm có actin, tropomyosin, và troponin.** Trụ cột của sợi actin là một *phân tử protein F-actin* sợi kép, được miêu tả bởi hai sợi màu sáng hơn trong **Hình 6-7**. Hai sợi được quấn trong một chuỗi xoắn theo cách tương tự như phân tử myosin.



**Hình 6-7.** Sợi actin, bao gồm của hai sợi xoắn của các phân tử *F-actin* và hai sợi của các phân tử *tropomyosin* mà ăn khớp trong các rãnh giữa các sợi actin. Kèm theo một đầu của mỗi phân tử tropomyosin là một phức hợp *troponin* mà khởi đầu sự co bóp.

Mỗi sợi của chuỗi xoắn kép F-actin bao gồm *các phân tử G-actin* polyme hóa, mỗi cái có một trọng lượng phân tử khoảng 42.000. Kèm theo mỗi một của các phân tử G-actin là một phân tử ADP. Các phân tử ADP này được tin là các điểm hoạt động trên các sợi actin mà cùng các cầu nối chéo của các sợi myosin tương tác để gây co cơ. Các điểm hoạt động trên hai sợi F-actin của chuỗi xoắn xen kẽ nhau, cho một điểm hoạt động trên toàn bộ sợi actin là khoảng 2,7 nm mỗi điểm.

Mỗi sợi actin dài khoảng 1 μm. Nền của các sợi actin được chèn mạnh vào trong các đĩa Z; các đầu của các sợi nhô ra ở cả hai chiều nằm trong không gian giữa các các phân tử myosin, như thể hiện trong **Hình 6-5**.

**Các phân tử Tropomyosin.** Sợi actin cũng chứa một loại protein khác, *tropomyosin*. Mỗi phân tử của tropomyosin có trọng lượng phân tử là 70.000 và chiều dài là 40 nm. Những phân tử này được quấn xoắn xung quanh các mặt của chuỗi xoắn F-actin. Ở trạng thái nghỉ, các phân tử tropomyosin nằm trên đầu của các điểm hoạt động của các sợi actin bởi vậy không thể xảy ra thu hút giữa các sợi actin và myosin để gây ra co bóp.

**Troponin và vai trò của nó trong sự co cơ.** Gắn không liên tục dọc theo hai bên của các phân tử tropomyosin là những phân tử protein bổ sung được gọi là *troponin*. Các phân tử protein này thực chất là phức hợp của ba tiểu đơn vị protein liên kết lỏng lẻo, mỗi một trong số đó đóng một vai trò đặc thù trong việc kiểm soát sự co cơ. Một trong những tiểu đơn vị (troponin I) có ái lực mạnh với actin, tiểu đơn vị khác (troponin T) với tropomyosin, và cái thứ ba (troponin C) với các ion canxi. Phức hợp này được cho là gắn tropomyosin với actin. Ái lực mạnh của troponin với các ion canxi được cho là khởi đầu quá trình co bóp, như được giải thích trong phần tiếp theo.

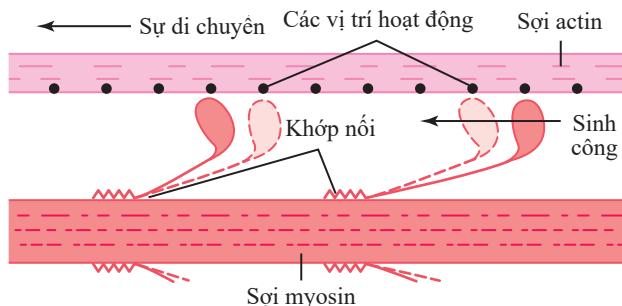
### Sự tương tác của một sợi myosin, hai sợi actin, và các ion canxi để gây ra co bóp

**Sự ức chế của sợi Actin bởi phức hợp Troponin - Tropomyosin.** Một actin sợi hoàn toàn không có sự hiện diện của phức hợp troponin-tropomyosin (nhưng có sự hiện diện của các ion magiê và ATP) liên kết ngay lập tức và mạnh với các đầu của các phân tử myosin. Sau đó, nếu phức hợp troponin-tropomyosin được thêm vào các sợi actin, sự liên kết giữa myosin và actin không diễn ra. Do đó, người ta tin rằng các điểm hoạt động trên sợi actin bình thường của cơ giãn là bị ức chế hoặc bị che phủ vị trí bởi phức hợp troponin-tropomyosin. Do đó, các điểm không thể gắn với các đầu của các sợi myosin để gây ra co bóp. Trước khi co bóp có thể xảy ra, tác dụng ức chế của chính phức hợp troponin-tropomyosin phải bị ức chế.

**Sự hoạt hóa của sợi Actin bởi các ion canxi.** Trong sự hiện diện của một lượng lớn của các ion canxi, tác dụng úc chế của troponin-tropomyosin trên các sợi actin chính nó lại bị úc chế. Cơ chế của sự úc chế này chưa được biết, nhưng có một giả thiết như sau: Khi các ion canxi kết hợp với troponin C, mỗi phân tử có thể liên kết mạnh với tối đa bốn ion canxi, phức hợp troponin được cho là trải qua một sự thay đổi về hình dạng mà trong một số cách kéo trên phân tử tropomyosin và di chuyển sâu hơn vào các rãnh giữa hai sợi actin. Hoạt động này “bộc lộ” các vị trí hoạt động của actin, do đó cho phép các vị trí hoạt động này thu hút các đầu của cầu nối chéo myosin và khiến sự co bóp được tiến hành. Mặc dù cơ chế này là giả thuyết, nó nhấn mạnh rằng mối quan hệ bình thường giữa phức hợp troponin-tropomyosin và actin bị thay đổi bởi các ion canxi, sinh ra một điều kiện mới dẫn đến sự co bóp.

**Sự tương tác của sợi Actin “hoạt hóa” và các cầu nối chéo Myosin—Lý thuyết “đi bộ dọc” của sự co bóp.** Ngay sau khi sợi actin được hoạt hóa bởi các ion canxi, đầu của các cầu nối chéo từ các sợi myosin trở nên thu hút với các vị trí hoạt động của sợi actin, và điều này, theo cách nào đó, khiến sự co bóp xảy ra. Mặc dù cách thức chính xác mà sự tương tác giữa các cầu nối chéo và actin gây ra sự co bóp vẫn còn phần nào là lý thuyết, một giả thuyết mà có bằng chứng đáng kể tồn tại là lý thuyết “đi bộ dọc” (hoặc “chốt cài”) của sự co bóp.

**Hình 6-8** chứng tỏ giả thiết cơ chế đi bộ dọc với sự co bóp. Hình cho thấy đầu của hai cầu nối chéo gắn vào và tách ra khỏi các vị trí hoạt động của một sợi actin. Khi một đầu gắn vào một vị trí hoạt động, sự liên kết này đồng thời gây ra những thay đổi sâu sắc trong năng lượng nội phân tử giữa đầu và nhánh cầu chéo của nó. Sự điều chỉnh mới của năng lượng làm cho đầu nghiêng về phía nhánh và kéo theo sợi actin cùng với nó. Sự nghiêng này của đầu được gọi là *sinh công* (power stroke). Ngay sau khi nghiêng, đầu sau đó tự động tách ra khỏi vị trí hoạt động. Tiếp theo, đầu trở lại hướng kéo dài của nó. Ở vị trí này, nó kết hợp với một vị trí hoạt động mới xa hơn xuống dọc theo sợi actin; đầu sau đó nghiêng một lần nữa để gây ra một sinh công mới,



**Hình 6-8.** Cơ chế “đi bộ dọc” cho sự co bóp của cơ.

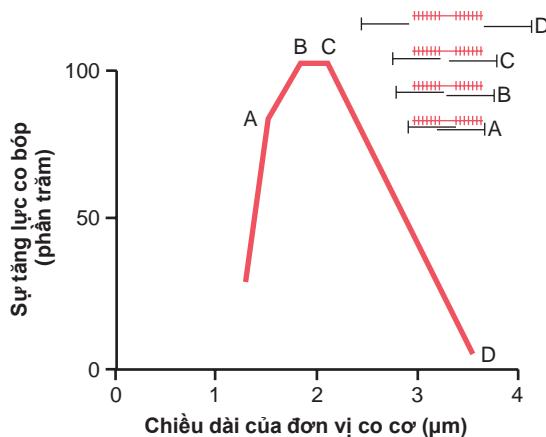
và sợi actin di chuyển thêm một bước. Do đó, đầu của các cầu chéo uốn cong trở lại và về phía trước và từng bước đi bộ dọc sợi actin, kéo hai đầu của hai sợi actin liên tiếp về phía trung tâm của sợi myosin.

Mỗi một của các cầu nối chéo được cho là hoạt động độc lập với tất cả các cầu nối khác, từng sự gắn và kéo trong một chu kỳ lặp đi lặp lại liên tục. Vì vậy, số cầu nối chéo tiếp xúc với sợi actin tại bất kỳ thời điểm nhất định nào càng lớn, lực của co bóp càng lớn.

#### ATP như nguồn năng lượng cho sự co bóp—Các sự kiện hóa học trong chuyển động của các đầu Myosin.

Khi một cơ co, làm việc được thực hiện và năng lượng là cần thiết. Một lượng lớn ATP được tách ra để tạo thành ADP trong suốt quá trình co bóp, và khối lượng công việc được thực hiện bởi cơ càng nhiều, lượng ATP được tách ra càng nhiều; hiện tượng này được gọi là *hiệu ứng Fenn*. Các sự kiện nối tiếp dưới đây được cho là phương pháp để hiệu ứng này xảy ra:

- Trước khi sự co bóp bắt đầu, đầu của các cầu chéo gắn với ATP. ATPase hoạt động của đầu myosin ngay lập tức sẽ tách ATP nhưng để lại sản phẩm tách, ADP cộng ion phosphate, liên kết với đầu. Trong trạng thái này, hình dáng của đầu bối vây mà nó mở rộng đường vuông góc về phía sợi actin nhưng vẫn chưa gắn vào actin.
- Khi phức hợp troponin-tropomyosin liên kết với các ion canxi, các vị trí hoạt động trên sợi actin được bộc lộ và các đầu myosin sau đó liên kết với các vị trí này, như thể hiện trong **Hình 6-8**.
- Sự liên kết giữa đầu của các cầu nối chéo và vị trí hoạt động của sợi actin gây ra một sự thay đổi về hình dạng tại đầu, khiến đầu nghiêng về phía nhánh của cầu nối chéo và thực hiện *sinh công* cho sự kéo sợi actin. Năng lượng mà kích hoạt sinh công là năng lượng đã được dự trữ, giống như một lò xo “vềnh lên”, bởi sự thay đổi về hình dạng mà đã xảy ra trong đầu khi phân tử ATP được tách ra trước đó.
- Một khi đầu của cầu nối nghiêng, sự giải phóng của ADP và ion phosphate mà trước đó gắn vào đầu được cho phép. Tại vị trí của giải phóng của ADP, một phân tử mới của ATP liên kết. Liên kết này của ATP mới gây ra tách rời của đầu khỏi actin.
- Sau khi đầu đã tách ra khỏi actin, phân tử mới của ATP được tách ra để bắt đầu cho chu kỳ tiếp theo, dẫn tới một sinh công mới. Đó là, năng lượng “vềnh lên” lần nữa để đầu trở về trạng thái vuông góc của nó, sẵn sàng để bắt đầu chu kỳ sinh công mới.
- Khi đầu vềnh lên (với năng lượng dự trữ của nó bắt nguồn từ ATP tách ra) liên kết với một vị trí hoạt động mới trên sợi actin, nó trở nên



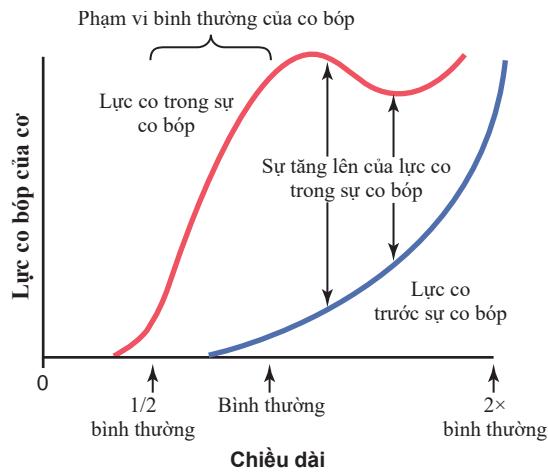
**Hình 6-9.** Một biểu đồ chiều dài-lực co bóp đầy đủ cho một đơn vị co cơ đơn co bóp, thể hiện cường độ tối đa của co bóp khi đơn vị co cơ có chiều dài 2,0–2,2 μm. Ở phía bên phải là các vị trí tương đối của các sợi actin và myosin ở các chiều dài khác nhau của đơn vị co cơ từ điểm A đến điểm D. (Đã sửa đổi từ Gordon AM, Huxley AF, Julian FJ: Biểu đồ chiều dài-lực co bóp của sợi cơ vân đơn ở động vật có xương sống. J Physiol 171: 28P, 1964.)

không vênh lên và một lần nữa thực hiện một sinh công mới.

Như vậy, quá trình được tiến hành hết lần này đến lần khác cho đến khi các sợi actin kéo màng Z gần sát với các đầu của các sợi myosin hoặc cho đến khi mức tải trên cơ trở nên quá lớn để có thêm sự kéo xảy ra.

### LƯỢNG SƠI ACTIN VÀ MYOSIN CHỒNG LÊN NHAU QUYẾT ĐỊNH SỰ TĂNG LỰC CO BÓP BỐI SỰ CO CƠ

**Hình 6-9** cho thấy ảnh hưởng của chiều dài đơn vị co cơ và lượng sợi myosin-actin chồng lên nhau trên kích hoạt sự tăng lực co bóp bởi một sợi co cơ. Bên phải là mức độ khác nhau của sự chồng lên nhau của các sợi myosin và actin ở các chiều dài khác nhau đơn vị co cơ. Tại điểm D trên biểu đồ, sợi actin đã được kéo hoàn toàn ra khỏi đầu của sợi myosin, không có actin-myosin chồng lên nhau. Tại điểm này, sự tăng lực co bóp bởi hoạt động cơ là bằng không. Sau đó, khi đơn vị co cơ rút ngắn và sợi actin bắt đầu chồng lên sợi myosin, lực co bóp tăng dần cho đến khi chiều dài đơn vị co cơ giảm đến khoảng 2,2 μm. Tại điểm này, sợi actin đã chồng lên tất cả các cầu nối chéo của sợi myosin nhưng vẫn chưa đạt đến trung tâm của sợi myosin. Với sự rút ngắn hơn nữa, đơn vị co cơ duy trì nguyên lực co bóp cho đến khi đạt đến điểm B, ở đây một đơn vị co cơ có chiều dài khoảng 2 μm. Tại điểm này, các đầu của hai sợi actin bắt đầu chồng lên nhau bên cạnh sự chồng lên các sợi myosin. Khi chiều dài đơn vị co cơ giảm từ 2 μm xuống khoảng 1,65 μm, tại điểm A, cường độ của co bóp giảm nhanh. Tại điểm này, hai đĩa Z của đơn vị co cơ tiếp xúc đầu của các sợi myosin. Sau đó,



**Hình 6-10.** Mối quan hệ của chiều dài cơ tới lực co bóp trong cơ ở cả trước và trong quá trình co cơ.

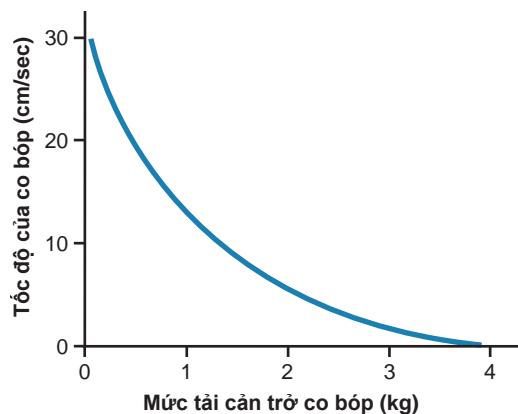
khi co bóp vẫn còn tiến hành với chiều dài đơn vị co cơ ngắn hơn, các đầu của các sợi myosin bị dùm lại và, như thể hiện trong hình, cường độ của co bóp tiến gần về không, nhưng đơn vị co cơ bây giờ đã co bóp đến chiều dài ngắn nhất của nó.

**Ảnh hưởng của chiều dài cơ trên lực co bóp trong cơ nguyên vẹn toàn bộ.** Đường cong phía trên của **Hình 6-10** là tương tự như trong **Hình 6-9**, nhưng đường cong trong **Hình 6-10** mô tả lực co bóp của cơ nguyên vẹn, toàn bộ cơ chứ không phải của một sợi cơ duy nhất. Toàn bộ cơ có một lượng lớn của mô liên kết ở trong nó; ngoài ra, các đơn vị co cơ trong các phần khác nhau của cơ không phải luôn luôn co bóp với cùng số lượng. Do đó, đường cong có chiều hơi khác so với các thể hiện cho sợi cơ riêng lẻ, nhưng nó thể hiện cùng một dạng tổng quát cho sườn dốc trong phạm vi bình thường của co bóp, như đã nêu trong **Hình 6-10**.

Lưu ý trong **Hình 6-10** rằng khi cơ ở chiều dài nghỉ bình thường của nó, đó là tại một đơn vị co cơ có chiều dài khoảng 2 μm, nó co vào lúc hoạt động với lực co bóp xấp xỉ tối đa. Tuy nhiên, sự tăng trong lực co bóp xảy ra trong suốt co bóp, gọi là *lực co bóp hoạt động*, giảm khi cơ bị kéo căng quá chiều dài bình thường của nó – đó là, đến một chiều dài của đơn vị co cơ lớn hơn khoảng 2,2 μm. Hiện tượng này được chứng minh bởi sự giảm chiều dài của mũi tên trong hình tại chiều dài lớn hơn cơ bình thường.

#### Sự liên quan của tốc độ của co bóp với mức tải

Một cơ vân co bóp nhanh chóng khi nó co mà không phải chong lại mức tải – đến một trạng thái co bóp đầy đủ trong khoảng trung bình 0,1s cho cơ. Khi mức tải được áp dụng, tốc độ của co bóp dần dần trở nên ít hơn khi tăng mức tải, như thể hiện trong **Hình 6-11**. Đó là, khi mức tải được tăng lên đến bằng với lực tối đa mà cơ có thể huy động, tốc độ của co bóp



Hình 6-11. Sự liên quan của mức tải đến tốc độ của co bóp trong một cơ vân với một mặt cắt ngang của 1 centimet vuông và một chiều dài 8 cm.

trở thành số không và co bóp không có kết quả, mặc dù có sự kích hoạt của sợi cơ.

Sự giảm tốc độ này của co bóp với mức tải gây ra bởi thực tế là một mức tải trên một cơ co bóp là một lực ngược lại mà đối kháng với lực co bóp gây ra bởi sự co cơ. Do đó, lực thực tế mà dùng được để gây ra tốc độ bị giảm ngắn lại vì lẽ đó.

Nồng độ của ATP trong sợi cơ, vào khoảng 4mmol, là đủ để duy trì đàm đủ sự co bóp cho nhiều nhất chỉ trong 1-2 giây. ATP bị tách ra để hình thành ADP, cái mà truyền năng lượng từ phân tử ATP tới bộ máy co bóp của sợi cơ. Sau đó, như đã mô tả ở Chương 2, ADP được tái phosphoryl hóa để hình thành ATP mới trong một phần nhỏ của một giây, điều này cho phép cơ tiếp tục sự co bóp của nó. Có ba nguồn năng lượng cho tái phosphoryl hóa này.

Nguồn thứ nhất của năng lượng mà được sử dụng để tái lập ATP là chất *phosphocreatine*, cái mà mang một liên kết phosphate cao năng tương tự như liên kết của ATP. Liên kết phosphate cao năng của phosphocreatine có một lượng năng lượng tự do cao hơn một chút so với mỗi một liên kết ATP, như được thảo luận chi tiết hơn trong Chương 68 và 73. Do đó, phosphocreatine ngay lập tức bị phân cắt, và năng lượng giải phóng của nó gây ra liên kết của một ion phosphate mới cho ADP để tái lập ATP. Tuy nhiên, tổng số lượng của phosphocreatine trong sợi cơ cũng là nhỏ - chỉ lớn như khoảng năm lần ATP. Vì vậy, nguồn năng lượng kết hợp của cả ATP dự trữ và phosphocreatine trong cơ có khả năng gây ra sự co cơ tối đa chỉ 5-8 giây.

Nguồn quan trọng thứ hai của năng lượng, được sử dụng để tái lập cả ATP và phosphocreatine, là “quá trình đường phân” của glycogen trước đó dự trữ trong các tế bào cơ. Enzyme nhanh chóng phân nhô glycogen thành acid pyruvic và acid lactic giải phóng năng lượng mà được sử dụng để chuyển đổi ADP thành ATP; ATP sau đó có thể được sử dụng trực tiếp để tiếp sức thêm cho sự co cơ và cũng để tái tạo dự trữ của phosphocreatine.

Sự quan trọng của cơ chế đường phân này gồm hai phần. Thứ nhất, các phản ứng phân hủy đường có thể xảy ra ngay cả trong điều kiện thiếu ôxy, bởi vậy sự co cơ có thể được duy trì trong nhiều giây và đôi khi lên đến hơn một phút, ngay cả khi sự cung cấp oxy từ máu là không có sẵn. Thứ hai, tốc độ hình thành của ATP bởi quá trình phân hủy đường là khoảng 2,5 lần nhanh như sự hình thành ATP ở đáp ứng của thực phẩm trong tế bào phản ứng với ôxy. Tuy nhiên, rất nhiều sản phẩm cuối cùng của quá trình đường phân tích luỹ trong các tế bào cơ làm cho quá trình đường phân cũng mất đi khả năng của nó để duy trì sự co cơ tối đa sau khoảng 1 phút.

Nguồn thứ ba và cuối cùng của năng lượng là quá trình *chuyển hóa oxy hóa*, có nghĩa là kết hợp ôxy với sản phẩm cuối cùng của quá trình đường phân và với các thức ăn khác nhau của tế bào để giải phóng ATP. Hơn 95% của tất cả năng lượng được sử dụng bởi các cơ bắp trong việc duy trì, sự co bóp dài hạn có nguồn gốc từ quá trình chuyển hóa oxy hóa. Loại thức ăn được tiêu thụ là carbohydrate, chất béo, và protein. Đối với cơ hoạt động rất lâu dài — trong khoảng thời gian nhiều giờ — cho đến nay tỷ lệ lớn nhất của năng lượng đến từ chất béo, nhưng trong khoảng thời gian từ 2 đến 4 giờ, nhiều như một nửa của năng lượng có thể đến từ carbohydrate dự trữ.

## NĂNG LƯỢNG CỦA SỰ CO BÓP CƠ

### HIỆU SUẤT HOẠT ĐỘNG TRONG SUỐT SỰ CO CƠ

Khi một cơ co bóp chống lại một mức tải, nó thực hiện *hoạt động*. Để thực hiện hoạt động có nghĩa là *năng lượng* được truyền từ cơ đến ngoài mức tải để nâng một vật lên một độ cao lớn hơn hoặc để vượt qua cản trở chuyển động.

Trong thuật ngữ toán học, hiệu suất hoạt động được xác định bằng phương trình sau:

$$W = L \times D$$

trong đó W là hiệu suất hoạt động, L là mức tải, và D là khoảng cách của chuyển động chống lại mức tải. Năng lượng cần thiết để thực hiện hoạt động được bắt nguồn từ các phản ứng hóa học trong các tế bào cơ trong khi co, như mô tả trong các phần sau.

### BA NGUỒN CỦA NĂNG LƯỢNG CHO SỰ CO CƠ

Hầu hết năng lượng cần thiết cho sự co cơ được sử dụng để vận hành cơ ché đi bộ dọc theo đó các cầu nối chéo kéo các sợi actin, nhưng một lượng nhỏ là cần thiết cho ((1) bom các ion canxi từ cơ tương vào lưỡi cơ tương sau khi co bóp kết thúc và (2) bom các ion natri và kali qua màng sợi cơ để duy trì một môi trường ion thích hợp cho sự lan truyền điện thế hoạt động của sợi cơ.

Cơ chế chi tiết của các quá trình năng lượng này được thảo luận trong Chương 67 đến 72. Ngoài ra, tầm quan trọng của các cơ chế khác nhau của giải phóng năng lượng trong quá trình thực hiện của các môn thể thao khác nhau được thảo luận trong Chương 84.

**Hiệu suất của sự co bóp cơ.** Hiệu suất của một động cơ hay một vận động được tính bằng tỷ lệ phần trăm của năng lượng đầu vào mà được chuyển đổi thành hoạt động thay vì nhiệt. Tỷ lệ phần trăm của năng lượng đầu vào cho cơ (năng lượng hóa học trong các chất dinh dưỡng) mà có thể được chuyển đổi thành hoạt động, thậm chí theo các điều kiện tốt nhất, là ít hơn 25%, với phần còn lại trở thành nhiệt. Lý do cho hiệu suất thấp này là khoảng một nửa năng lượng trong thực phẩm bị mất trong sự hình thành ATP, và thậm chí sau đó chỉ 40-45% của năng lượng trong bản thân ATP sau này có thể được chuyển đổi thành hoạt động.

Hiệu suất tối đa có thể được thực hiện khi chỉ co bóp cơ ở một tốc độ vừa phải. Nếu co bóp cơ chậm hoặc không có bất kỳ chuyển động nào, một lượng nhỏ của *nhiệt bảo dưỡng* được giải phóng ra trong co bóp, mặc dù rất ít hoặc không có hoạt động được thực hiện, qua đó làm giảm hiệu suất chuyển đổi tới ít dần bằng không. Ngược lại, nếu co bóp quá nhanh, tỷ lệ lớn của năng lượng được sử dụng để vượt qua ma sát nhót trong cơ của chính nó, và điều này cũng làm giảm hiệu suất của co bóp. Thông thường, hiệu suất tối đa được phát triển khi tốc độ của co bóp là khoảng 30% của mức tối đa.

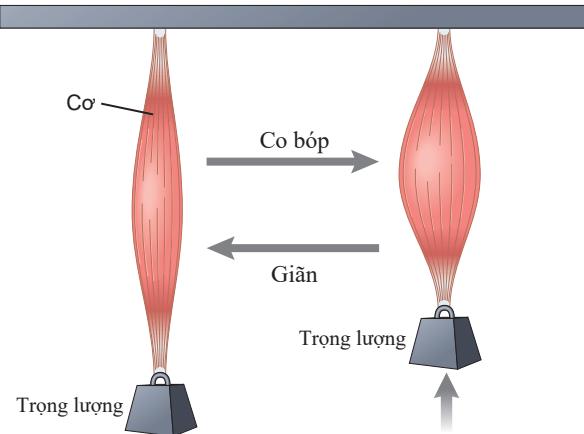
## ĐẶC ĐIỂM CỦA SỰ CO BÓP CƠ TOÀN BỘ

Nhiều đặc tính của sự co cơ có thể được chứng minh bằng gọi ra *co giật cơ* đơn độc. Điều này có thể được thực hiện bởi kích thích điện tức thời của thần kinh đến cơ hay bằng cách thông qua một kích thích điện ngắn thông qua chính cơ đó, hình thành nên một co bóp duy nhất, co bóp đột ngột kéo dài một phần nhỏ của một giây.

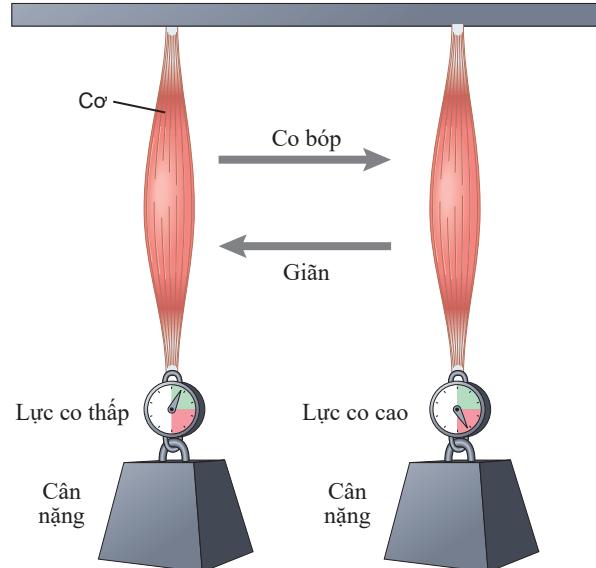
**Co bóp đẳng trương không rút ngắn cơ, trong khi co bóp đẳng trương rút ngắn cơ tại một sức căng không đổi.** Cơ co bóp được nói là *đẳng trương* khi cơ không bị rút ngắn trong suốt sự co bóp và là *đẳng trương* khi nó bị rút ngắn nhưng sức căng trên cơ vẫn không đổi trong suốt sự co bóp. Các hệ thống cho ghi lại hai loại của co cơ được thể hiện trong [Hình 6-12](#).

Trong hệ thống đẳng trương, cơ co bóp chống lại một bộ chuyển đổi lực mà không làm giảm chiều dài cơ, như thể hiện trong bảng phía dưới của [Hình 6-12](#). Trong hệ thống đẳng trương, cơ rút ngắn chống lại một mức tải cố định, mà được minh họa trong bảng trên cùng của hình, cho thấy một cơ đang nâng một trọng lượng. Các đặc điểm của co bóp đẳng trương phụ thuộc vào mức tải chống lại cái cơ co bóp, cũng như quán tính của mức tải. Tuy nhiên, hệ thống đẳng trương ghi lại những thay đổi trong lực của co cơ độc lập với

### Co bóp đẳng trương



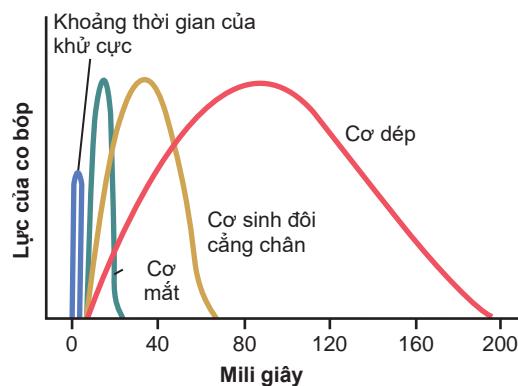
### Co bóp đẳng trương



**Hình 6-12.** Các hệ thống đẳng trương và đẳng trương cho ghi lại co bóp cơ. Co bóp đẳng trương xảy ra khi lực của sự co cơ lớn hơn mức tải và sức căng trên cơ vẫn không đổi trong suốt sự co bóp; khi cơ co bóp, nó rút ngắn và di chuyển mức tải. Co bóp đẳng trương xảy ra khi mức tải lớn hơn lực của sự co cơ; cơ tạo ra sức căng khi nó co, nhưng chiều dài tổng thể của cơ không thay đổi.

quán tính mức tải. Do đó, hệ thống đẳng trương thường được sử dụng khi so sánh đặc điểm chức năng của các loại cơ khác nhau.

**Đặc điểm của co giật đẳng trương ghi từ các cơ khác nhau.** Cơ thể người có nhiều kích thước của các cơ vân - từ cơ bàn đạp nhỏ trong tai giữa, đó được chỉ dài một vài mm và một mm hay như vậy trong đường kính, lên đến lớn là cơ tủy đầu, lớn đến mức bằng một nửa triệu lần cơ bàn đạp. Hơn nữa, các sợi có thể nhỏ đến mức  $10\mu\text{m}$  đường kính hoặc lớn đến  $80\mu\text{m}$ . Cuối cùng, năng lượng của sự co cơ thay đổi đáng kể từ một cơ đến cơ khác. Vì vậy, không có gì ngạc nhiên rằng



Hình 6-13. Khoảng thời gian của co bóp đẵng trường đối với các loại khác nhau của các cơ vân ở động vật có vú, cho thấy một thời kỳ tiềm ẩn giữa điện thế hoạt động (sự khử cực) và sự co cơ.

các đặc điểm cơ học của sự co cơ khác nhau giữa các cơ.

**Hình 6-13** cho thấy bản ghi của co bóp đẵng trường của ba loại cơ vân: một cơ mắt, trong đó có một khoảng thời gian của co bóp *đẵng trường* ít hơn 1/50 giây; cơ sinh đôi cẳng chân, trong đó có một khoảng thời gian của co bóp khoảng 1/15 giây; và cơ dép, trong đó có một khoảng thời gian của co bóp khoảng 1/5 giây. Điều thú vị là những khoảng thời gian này của sự co bóp là để thích ứng với chức năng của từng cơ. Chuyển động mắt phải cực kỳ nhanh chóng để duy trì sự cố định của mắt vào đối tượng cụ thể để cung cấp chính xác về thị giác. Cơ sinh đôi cẳng chân phải co bóp nhanh chóng vừa phải để cung cấp đủ tốc độ của chuyển động chân tay cho chạy và nhảy, và cơ dép có liên quan chủ yếu với co bóp chậm mà liên tục, hỗ trợ lâu dài cho cơ thể chống lại trọng lực.

**Các sợi cơ nhanh và chậm.** Như sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong Chương 85 về sinh lý học thể thao, mọi cơ bắp của cơ thể bao gồm của một hỗn hợp của cái gọi là các sợi cơ *nhanh* và *chậm*, với các sợi khác vẫn sắp xếp giữa hai thái cực này. Các cơ bắp mà phản ứng nhanh chóng, bao gồm các cơ trước xương chày, được cấu tạo chủ yếu từ các sợi “nhanh” với chỉ số lượng nhỏ của loại chậm. Ngược lại, các cơ như cơ dép mà đáp ứng chậm, nhưng với sự co bóp kéo dài được cấu tạo chủ yếu từ các sợi “chậm”. Sự khác biệt giữa hai loại sợi được mô tả trong các phần sau đây.

**Các sợi chậm (Loại 1, Cơ đỏ).** Sau đây là những đặc điểm của các sợi chậm:

1. Các sợi chậm thì nhỏ hơn các sợi nhanh.
2. Các sợi chậm cũng được phân bố bởi các sợi thần kinh nhỏ.
3. So với các sợi nhanh, các sợi chậm có một hệ thống mạch máu phong phú hơn và nhiều các mao mạch hơn để cung cấp thêm lượng oxy.
4. Các sợi chậm đã tăng lên rất nhiều số lượng của ty thể để hỗ trợ mức độ cao của quá trình chuyển hóa oxy hóa.

5. Các sợi chậm có chứa một lượng lớn của myoglobin, một loại protein có chứa sắt tương tự với hemoglobin trong các tế bào hồng cầu. Myoglobin kết hợp với oxy và dự trữ cho tới khi cần thiết, nó còn tăng đáng kể tốc độ vận chuyển oxy đến ty thể. Myoglobin cung cấp cho cơ chậm một sự xuất hiện màu đỏ và do đó có tên *cơ đỏ*.

**Các sợi nhanh (Loại II, Cơ trắng).** Sau đây là những đặc điểm của các sợi nhanh:

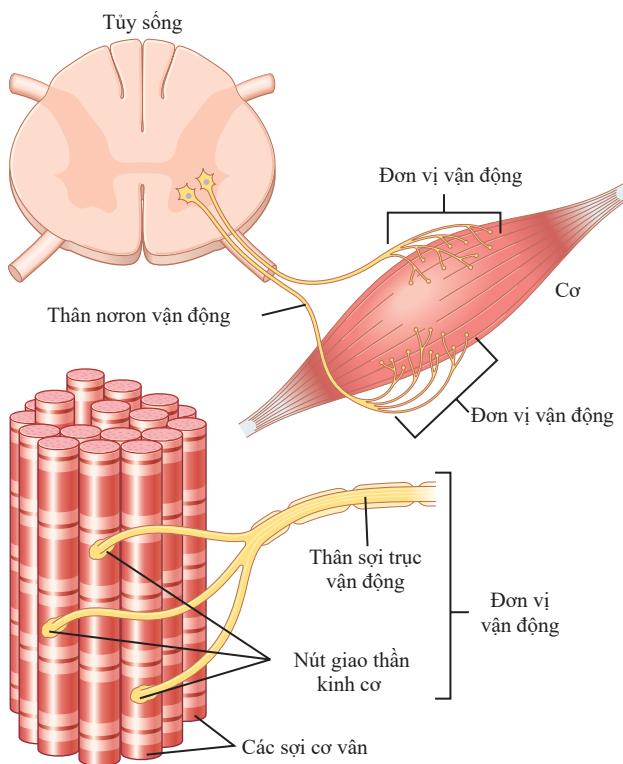
1. Các sợi nhanh lớn cho cường độ lớn của co bóp.
2. Một lưới cơ tương phong phú có mặt cho sự giải phóng nhanh chóng của các ion canxi để bắt đầu co bóp.
3. Một lượng lớn của các enzym phân giải đường có mặt để giải phóng năng lượng bằng quá trình đường phân.
4. Các sợi nhanh có nguồn cung máu ít phong phú hơn so với các sợi chậm vì quá trình chuyển hóa oxy hóa có tầm quan trọng là thứ yếu.
5. Các sợi nhanh có ty thể ít hơn so với các sợi chậm, cũng bởi vì quá trình chuyển hóa oxy hóa là thứ yếu. Một thiếu hụt của myoglobin màu đỏ trong cơ nhanh cho nó có tên *cơ trắng*.

## SỰ CO BÓP CƠ HỌC CỦA CƠ VÂN

**Đơn vị vận động—Tất cả các sợi cơ phân bố bởi một sợi thần kinh duy nhất.** Mỗi nơron vận động mà rời khỏi tủy sống được phân bố cho nhiều sợi cơ, với số lượng các sợi phân bố tùy thuộc vào loại cơ. Tất cả các sợi cơ phân bố bởi một sợi thần kinh duy nhất được gọi là *một đơn vị vận động* (**Hình 6-14**). Nhìn chung, các cơ nhỏ mà phản ứng nhanh chóng và có điều khiển chính xác phải được có các sợi thần kinh nhiều hơn cho ít các sợi cơ hơn (ví dụ, một vài như hai hoặc ba sợi cơ trên một đơn vị vận động ở một số của các cơ thanh quản). Ngược lại, các cơ lớn mà không đòi hỏi phải điều khiển tốt, chẳng hạn như cơ dép, có thể có vài trăm sợi cơ trong một đơn vị vận động. Một con số trung bình cho tất cả các cơ bắp của cơ thể là còn nghi vấn, nhưng một phỏng đoán tốt sẽ là khoảng 80-100 sợi cơ cho một đơn vị vận động.

Các sợi cơ ở mỗi đơn vị vận động không tụ lại tất cả trong cơ mà chồng lên các đơn vị vận động khác trong các vi bó của 3 đến 15 sợi. Sự cài vào nhau này cho phép các đơn vị vận động riêng biệt để co bóp hỗ trợ cho một số khác chứ không phải là các phân khúc hoàn toàn riêng biệt.

**Sự co cơ của lực khác nhau—Tổng lực.** *Tổng* có nghĩa là cộng với nhau của các co giật cơ riêng rẽ để tăng cường độ của co cơ tổng thể. *Tổng* diễn ra theo hai cách: (1) bằng cách tăng số lượng của các đơn vị vận động co bóp cùng một lúc, nó được gọi là *tổng nhiều sợi*, và (2) bằng cách tăng tần số của co bóp, được gọi là *tổng tần số* và có thể dẫn đến *co cứng cơ*.



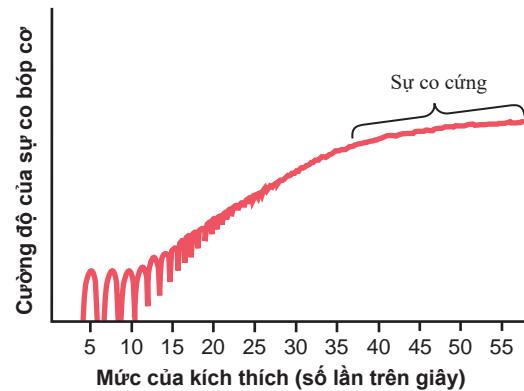
**Hình 6-14.** Một đơn vị vận động bao gồm một noron vận động và nhóm của các sợi cơ vận động phân bố. Một sợi trực vận động đơn có thể chia nhánh để phân bố cho một vài sợi cơ mà cùng chức năng với nhau như một nhóm. Mặc dù mỗi sợi cơ được phân bố bởi một noron vận động duy nhất, toàn bộ một cơ có thể nhận đầu vào từ hàng trăm noron vận động khác nhau.

**Tổng nhiều sợi.** Khi hệ thống thần kinh trung ương gửi một tín hiệu yếu để co bóp một cơ, các đơn vị vận động nhỏ hơn của cơ có thể được kích thích trong ưu tiên với các đơn vị vận động lớn hơn. Sau đó, khi cường độ của tín hiệu tăng, lớn hơn và các đơn vị vận động lớn hơn cũng bắt đầu được kích thích, với các đơn vị vận động lớn nhất thường có nhiều gấp 50 lần lực co bóp của các đơn vị nhỏ nhất. Hiện tượng này, được gọi là *nguyên lý kích thước*, rất quan trọng vì nó cho phép sự thay đổi từ từ lực của cơ trong khi co bóp yếu xảy ra trong các bước nhỏ, trong khi mà các bước trở nên dần dần lớn hơn khi một lượng lớn lực được yêu cầu.

Nguyên lý kích thước này xảy ra bởi vì các đơn vị vận động nhỏ hơn được điều khiển bởi các sợi thần kinh vận động nhỏ, và các noron vận động nhỏ trong tủy sống nhiều dễ bị kích thích hơn so với những noron lớn hơn, nên tất nhiên chúng bị kích thích đầu tiên.

Một tính năng khác quan trọng của tổng nhiều sợi là các đơn vị vận động khác nhau được điều khiển không đồng bộ bởi tủy sống; kết quả là, luân phiên co bóp giữa các đơn vị vận động sau một đơn vị khác, do đó cung cấp co bóp nhịp nhàng ngay cả ở các tần số thấp của tín hiệu thần kinh.

**Tần số tổng và sự co cứng.** **Hình 6-15** cho thấy các nguyên lý của tổng tần số và sự co cứng. Sự co thắt riêng lẻ xảy ra sau một co thắt khác



**Hình 6-15.** Tần số tổng và sự co cứng.

ở tần số thấp của kích thích được hiển thị bên trái. Sau đó, khi tần số tăng, đến một điểm khi nào mỗi co bóp mới xảy ra trước co bóp ở trước là nhiều hơn. Kết quả là, co bóp thứ hai thêm một phần cho co bóp đầu tiên, và do đó tổng cường độ co bóp tăng dần với sự tăng tần số. Khi tần số đạt đến một mức độ giới hạn, các co bóp liên tiếp cuối cùng trở nên quá nhanh đến nỗi chúng hợp nhất với nhau và cả sự co cơ xuất hiện là hoàn toàn nhịp nhàng và liên tục, như thể hiện trong hình. Quá trình này được gọi là *sự co cứng*. Ở một tần số cao hơn một chút, cường độ của co bóp đạt mức tối đa của nó, và do đó bất kỳ sự tăng lên thêm trong tần số vượt quá điểm này không có hiệu quả thêm trong việc tăng lực co bóp. Tetani xảy ra bởi vì đủ các ion canxi được duy trì trong cơ tương của cơ, thậm chí giữa các điện thế hoạt động, do đó trạng thái đầy đủ co bóp được duy trì mà không cho phép bất kỳ sự nghỉ ngoi nào giữa các điện thế hoạt động.

**Cường độ tối đa của co bóp.** Cường độ tối đa của co cứng cơ của một cơ hoạt động ở một chiều dài cơ bình thường trung bình giữa 3 và 4 kg cho mỗi cm vuông của cơ, hay 50 pound cho mỗi inch vuông. Bởi vì một cơ từ đầu có thể có đến 16 inch vuông của phần bụng cơ, nhiều như là 800 pound của sức căng có thể áp dụng cho gân bánh chè. Vì vậy, ta có thể dễ dàng hiểu được làm thế nào nó có thể cho cơ kéo các gân của chúng ra khỏi chỗ dính của chúng vào xương.

**Những thay đổi trong cường độ cơm lúc bắt đầu của co bóp-Hiệu ứng bậc thang (Treppe).** Khi một cơ bắt đầu co bóp sau một thời gian dài nghỉ ngoi, cường độ co bóp ban đầu của nó có thể ít hơn một nửa cường độ 10-50 co giật cơ của nó sau đó. Đó là, cường độ của co bóp tăng lên tới một cao nguyên, một hiện tượng gọi là *hiệu ứng bậc thang* hoặc *treppe*.

Mặc dù tất cả nguyên nhân có thể của hiệu ứng bậc thang chưa được biết, nó được cho là gây ra chủ yếu bởi sự tăng các ion canxi trong bào tương vì sự giải phóng của ngày càng nhiều các ion từ lưỡi cơ tương với mỗi điện thế hoạt động cơ liên tiếp

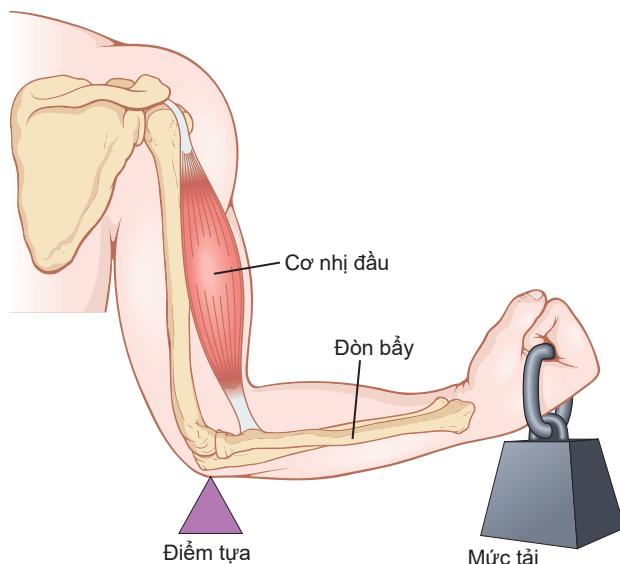
và thất bại của cơ tương để chiếm lại các ion ngay lập tức.

**Trương lực cơ vân.** Ngay cả khi lúc cơ nghỉ ngơi, một lượng nhất định của sức căng thường vẫn còn, mà được gọi là *trương lực cơ*. Vì các sợi cơ vân bình thường không co bóp mà không có một điện thế hoạt động để kích thích các sợi, trương lực cơ vân có kết quả hoàn toàn từ một tỷ lệ thấp của xung động thần kinh đến từ tủy sống. Các xung động thần kinh này, lần lượt, được kiểm soát một phần bởi các tín hiệu truyền từ não đến các nơron vận động thích hợp trước tủy sống và một phần bởi các tín hiệu có nguồn gốc trong *các thoi cơ* nằm trong chính cơ đó. Cả hai tín hiệu này được thảo luận trong quan hệ về *thoi cơ* và chức năng tủy sống trong Chương 55.

**Sự mỏi cơ.** Co bóp kéo dài và mạnh của một cơ dẫn đến trạng thái được nhiều người biết đến của sự mỏi cơ. Các nghiên cứu ở các vận động viên chỉ ra rằng sự mỏi cơ tăng lên theo tỷ lệ gần như trực tiếp với tỷ lệ cạn kiệt của glycogen trong cơ. Vì vậy, mệt mỏi có kết quả chủ yếu từ sự bất lực của co bóp và các quá trình trao đổi chất của các sợi cơ để tiếp tục cung cấp sản lượng đầu ra tương tự. Tuy nhiên, các thí nghiệm cũng cho thấy rằng truyền tải của tín hiệu thần kinh thông qua khớp thần kinh cơ, đã được thảo luận trong Chương 7, có thể giảm ít nhất là một lượng nhỏ sau khi hoạt động cơ kéo dài ở cường độ cao, do đó tiếp tục làm giảm bớt sự co cơ. Gián đoạn của lưu lượng máu qua một cơ co bóp dẫn đến sự mỏi cơ gần như hoàn toàn trong vòng 1 hoặc 2 phút vì sự mất mát cung cấp dinh dưỡng, đặc biệt là sự mất mát của oxy.

**Các hệ thống đòn bẩy của cơ thể.** Các cơ hoạt động bằng cách áp dụng sức căng tới các điểm của chúng mà bám vào xương, và các xương lần lượt hình thành các loại khác nhau của hệ thống đòn bẩy. **Hình 6-16** cho thấy hệ thống đòn bẩy kích hoạt bởi cơ nhị đầu để nâng tay. Nếu chúng ta giả định rằng một cơ nhị đầu lớn có diện tích mặt cắt ngang 6 inch vuông, lực tối đa của co bóp sẽ vào khoảng 300 pound. Khi căng tay vuông góc với cánh tay trên, gân bám của cơ nhị đầu là khoảng 2 inch phía trước với điểm tựa ở khuỷu tay, và tổng chiều dài của đòn bẩy căng tay khoảng 14 inch. Do đó, lượng của sức nâng của cơ nhị đầu ở tay sẽ chỉ là một phần bảy của 300 pound của lực cơ, hoặc khoảng 43 pound. Khi cánh tay hoàn toàn mở rộng, sự bám của cơ nhị đầu ít hơn nhiều so với 2 inch phía trước của điểm tựa, và lực mà bàn tay có thể đưa được về phía trước cũng ít hơn nhiều so với 43 pound.

Tóm lại, một phân tích của các hệ thống đòn bẩy của cơ thể phụ thuộc vào kiến thức về (1) điểm bám của cơ, (2) khoảng cách của nó từ điểm tựa của đòn bẩy, (3) chiều dài của cánh tay đòn bẩy, và (4) vị trí của đòn bẩy. Nhiều loại của chuyển động được yêu cầu trong cơ thể, một số trong đó cần cường độ rất lớn và những cái khác trong đó cần những khoảng cách lớn của chuyển động. Vì lý do này, có rất nhiều loại khác nhau của cơ; một số thì dài và co bóp một khoảng cách dài, và một số thì ngắn nhưng có



Hình 6-16. Hệ thống đòn bẩy kích hoạt bởi cơ nhị đầu.

diện tích mặt cắt ngang lớn và có thể cung cấp cường độ cực độ của co bóp trên khoảng cách ngắn. Nghiên cứu về các loại khác nhau của cơ, các hệ thống đòn bẩy, và chuyển động của chúng được gọi là *vận động học* và là một thành phần quan trọng của khoa học sinh lý giải phẫu người.

**Định vị** của một bộ phận cơ thể bằng co bóp của các cơ chủ vận và đối kháng trên các mặt đối diện của một khớp - **“Đồng kích hoạt”** của các cơ đối kháng. Hầu như tất cả các chuyển động cơ thể được gây ra bởi sự đồng thời của các cơ chủ vận và đối kháng trên các mặt đối diện của các khớp. Quá trình này được gọi là đồng kích hoạt của các cơ chủ vận và đối kháng, và nó được điều khiển bởi trung tâm điều khiển vận động của não và tủy sống.

Vị trí của mỗi phần riêng biệt của cơ thể, chẳng hạn như một cánh tay hoặc một chân, được xác định bởi mức độ liên quan của co bóp của bộ chủ vận và đối kháng của các cơ. Ví dụ như, chúng ta hãy giả định rằng một cánh tay hoặc một chân là được đặt ở một vị trí tâm trung. Để đạt được vị trí này, các cơ chủ vận và đối kháng được kích thích đến khoảng một mức độ ngang nhau. Hãy nhớ rằng một cơ co bóp dài ra sẽ với lực nhiều hơn làm một cơ rút ngắn, mà đã được chứng minh trong **Hình 6-10**, cho thấy cường độ tối đa của co bóp ở chiều dài cơ chúc năng dài dù và hầu như không có cường độ của co bóp lúc chiều dài một nửa bình thường. Do đó, cơ dài ra trên một mặt của một khớp có thể co bóp với lực lớn hơn nhiều so với cơ ngắn hơn ở mặt đối diện. Khi một cánh tay hoặc chân di chuyển về phía vị trí giữa của nó, cường độ của cơ dài hơn giảm xuống, trong khi đó cường độ của cơ ngắn hơn tăng lên cho đến khi hai cường độ tương đương với nhau. Tại điểm này, chuyển động của cánh tay hoặc chân dừng lại. Do đó, bằng cách thay đổi tỷ lệ của mức độ kích hoạt của các cơ chủ vận và đối kháng, hệ thần kinh chỉ đạo việc định vị của cánh tay hoặc chân.

Chúng ta tìm hiểu tại Chương 55 rằng hệ thống thần kinh vận động có cơ chế bổ sung quan trọng để bù đắp cho các mức tải cơ khác nhau khi chỉ đạo quá trình định vị này.

## TỔ CHỨC LẠI CỦA CƠ ĐỂ PHÙ HỢP VỚI CHỨC NĂNG

Tất cả các cơ của cơ thể vẫn tiếp tục được tổ chức lại để phù hợp với các chức năng mà được yêu cầu của chúng. Các đường kính, chiều dài, cường độ, và cung cấp mạch máu của chúng bị thay đổi, và ngay cả các loại của sợi cơ cũng bị thay đổi ít nhất một chút. Quá trình tổ chức lại này thường khá là nhanh, xảy ra trong một vài tuần. Thật vậy, các thí nghiệm trên động vật đã chỉ ra rằng các protein co cơ ở một số các cơ nhỏ hơn, hoạt động hơn có thể được thay thế trong ít nhất là 2 tuần.

**Phì đại cơ và teo cơ.** Sự gia tăng của tổng khối lượng của một cơ được gọi là *phì đại cơ*. Khi tổng khối lượng giảm xuống, quá trình này được gọi là *teo cơ*.

Hầu như tất cả các kết quả phì đại cơ đến từ sự gia tăng về số lượng của các sợi actin và myosin trong mỗi sợi cơ, gây ra sự mở rộng của các sợi cơ riêng lẻ; tình trạng này gọi đơn giản là *sợi phì đại*. Phì đại xảy ra tới một mức độ lớn hơn nhiều khi cơ chịu tải trong suốt quá trình co bóp. Chỉ một ít co bóp mạnh mỗi ngày là yêu cầu quan trọng để gây ra phì đại trong vòng 6-10 tuần.

Cách mà trong đó co bóp mạnh mẽ dẫn tới phì đại không được biết. Nó được biết, tuy nhiên, tỷ lệ của tổng hợp các protein co cơ lớn hơn nhiều khi phì đại đang phát triển, cũng dẫn tới dần dần số lượng lớn hơn của cả các sợi actin và myosin trong tơ cơ, thường tăng nhiều đến 50%. Ngược lại, một số các tơ cơ chính chúng đã được quan sát với phân chia trong cơ phì đại để tạo thành tơ cơ mới, nhưng tầm quan trọng của quá trình này trong phì đại cơ thường vẫn chưa được làm rõ.

Cùng với sự gia tăng kích thước của các tơ cơ, các hệ thống enzym mà cung cấp năng lượng cũng tăng lên. Sự gia tăng này đặc biệt đúng với các enzym cho quá trình đường phân, cho phép cung cấp nhanh chóng của năng lượng trong quá trình co cơ mạnh mẽ trong ngắn hạn.

Khi một cơ vẫn không dùng đến trong nhiều tuần, tỷ lệ thoái triển của các protein co là nhanh hơn so với tỷ lệ thay thế. Do đó, sự teo cơ xảy ra. Con đường mà đường như giải thích cho sự thoái triển của nhiều protein trong một cơ đang trải qua teo cơ là *ubiquitin phụ thuộc ATP - con đường proteasome*. Proteasome là phức hợp protein lớn mà giáng hóa các protein hư hỏng hoặc không cần thiết bằng *sự phân giải protein*, một phản ứng hóa học mà phá vỡ liên kết peptide. Ubiquitin là một protein điều hòa mà cơ bản là đánh dấu các tế bào sẽ được nhắm mục tiêu cho thoái triển proteosomal.

**Điều chỉnh của chiều dài cơ.** Một loại khác của phì đại xảy ra khi cơ bị kéo dài đến chiều dài lớn hơn bình thường. Sự kéo dài này gây ra các đơn vị co cơ mới được bổ sung tại các đầu của các sợi cơ, nơi chúng bám vào dây chằng. Trên thực tế, các đơn vị co cơ mới có thể thêm vào

nhanh chóng như một vài cái mỗi phút trong cơ mới đang phát triển, minh họa sự nhanh chóng cho loại này của phì đại.

Ngược lại, khi một cơ vẫn liên tục rút ngắn xuống ít hơn chiều dài bình thường của nó, các đơn vị co cơ tại các đầu của các sợi cơ có thể thực sự biến mất. Đó là bởi các quá trình này cho rằng các cơ liên tục được tổ chức lại để có chiều dài thích hợp cho sự co cơ chính xác.

**Tăng sản của các sợi cơ.** Dưới các điều kiện hiếm hoi của phát sinh cơ lực cực độ, con số thực tế các sợi cơ đã được quan sát thấy là tăng (nhưng chỉ bằng một vài phần trăm), ngoài ra là quá trình sợi phì đại. Sự tăng trong số lượng sợi này được gọi là *tăng sản sợi*. Khi nó xảy ra, cơ chế là tách theo chiều dài của các sợi bổ sung trước đây.

**Cắt dây thần kinh cơ gây ra teo cơ nhanh chóng.** Khi một cơ mất nguồn cấp dây thần kinh của nó, nó không còn nhận được các tín hiệu co bóp được yêu cầu để duy trì kích thước cơ bắp bình thường. Do đó, teo cơ bắt đầu gần như ngay lập tức. Sau khoảng 2 tháng, thay đổi thoái triển cũng bắt đầu xuất hiện trong các sợi cơ. Nếu nguồn cấp dây thần kinh tới cơ tăng trở lại nhanh chóng, sự trả lại đầy đủ của chức năng có thể xảy ra trong ít nhất là 3 tháng, nhưng từ thời điểm đó trở đi, khả năng của sự trả lại chức năng trở nên ngày càng ít hơn, không có sự trả lại nữa của chức năng sau 1-2 năm.

Trong giai đoạn cuối cùng của teo cơ do cắt dây thần kinh, hầu hết các sợi cơ bị phá hủy và thay thế bởi mô xơ và mô mỡ. Các sợi là vẫn còn bao gồm của màng tế bào dài với một hàng ngũ của nhân tế bào cơ, nhưng với rất ít hoặc không có đặc tính co bóp và rất ít hoặc không có khả năng tái sinh các tơ cơ nếu một dây thần kinh không tái tạo lại.

Mô sợi mà thay thế các sợi cơ trong do cắt dây thần kinh teo cơ cũng có xu hướng tiếp tục rút ngắn trong nhiều tháng, được gọi là *co cứng*. Do đó, một trong những vấn đề quan trọng nhất trong thực hành của vật lý trị liệu là để giữ các cơ teo khỏi sự phát triển suy nhược và biến dạng co cứng. Mục tiêu này đạt được bằng cách kéo căng hàng ngày của các cơ hoặc sử dụng các thiết bị mà giữ cho cơ kéo căng trong suốt quá trình teo cơ.

**Phục hồi của sự co cơ trong bệnh bại liệt:** Phát triển của các đơn vị macromotor. Khi một số nhưng không phải tất cả các sợi thần kinh đến một cơ bị phá hủy, như thường xảy ra trong bệnh bại liệt, các sợi thần kinh chi nhánh vẫn đi tới tạo thành sợi trực thần kinh mới mà sau đó kích thích nhiều các sợi cơ bị té liệt. Quá trình này có kết quả trong các đơn vị vận động lớn gọi là *các đơn vị macromotor*, có thể chứa nhiều bằng năm lần số lượng bình thường của các sợi cơ cho mỗi noron vận động đến từ tủy sống. Sự hình thành của các đơn vị vận động lớn làm giảm độ tinh vi trong kiểm soát co bóp có trên các cơ nhưng lại cho phép các cơ là lấy lại độ biến đổi của cường độ.

**Cứng đơ tử thi.** Vài giờ sau khi chết, tất cả các cơ của cơ thể đi vào trong một trạng thái của *co cứng* gọi là “cứng đơ tử thi”; đó là, các cơ co lại và trở nên cứng nhắc, ngay cả khi không có điện thế hoạt động. Sự cứng đơ này có kết quả từ sự mất mát của tất cả ATP, mà là cần thiết để gây ra tách của các cầu chéo từ các sợi actin trong suốt quá trình nghỉ ngoi. Các cơ vẫn trong sự cứng đơ cho đến khi các protein cơ bị hủy hoại khoảng 15 đến 25 giờ sau đó, mà có lẽ là kết quả từ sự tự tiêu gây ra bởi các enzym giải phóng từ lysosome. Tất cả những sự kiện này xảy ra nhanh hơn ở nhiệt độ cao hơn.

**Loạn dưỡng cơ.** Chứng loạn dưỡng cơ bao gồm một vài rối loạn di truyền mà gây ra yếu tiền triển và thoái triển của các sợi cơ, cái được thay thế bởi mô mỡ và collagen.

Một trong những dạng thường gặp nhất của loạn dưỡng cơ là *bệnh loạn dưỡng cơ Duchenne (DMD)*. Bệnh này chỉ ảnh hưởng đến nam giới bởi nó được truyền như một gen lặn liên kết với NST X và gây ra bởi một đột biến của gen mã hóa cho một protein gọi là *dystrophin*, cái nối các actin với protein trong màng tế bào cơ. Dystrophin và các protein liên quan tạo thành một mặt phẳng cách giữa bộ máy co bóp trong tế bào và lưới liên kết ngoại bào.

Mặc dù các chức năng chính xác của dystrophin chưa hoàn toàn được hiểu, sự thiếu của dystrophin hoặc các dạng biến đổi của protein gây ra mất ổn định màng tế bào cơ, kích hoạt của nhiều quá trình sinh lý bệnh, bao gồm thay đổi xử lý canxi nội bào, và khiêm khuyết sửa chữa màng sau chấn thương. Một ảnh hưởng quan trọng của dystrophin bất thường là sự gia tăng tính thấm của màng với canxi, do đó cho phép các ion canxi ngoại bào đi vào sợi cơ và bắt đầu làm thay đổi trong các enzym nội bào mà cuối cùng dẫn đến sự phân giải protein và phá vỡ sợi cơ.

Các triệu chứng của bệnh DMD bao gồm yếu cơ mà bắt đầu trong thời thơ ấu và tiến triển nhanh chóng, do đó mà bệnh nhân thường trên xe lăn ở lứa tuổi 12 và thường chết vì suy hô hấp trước tuổi 30. Một dạng nhẹ hơn của bệnh này, được gọi là *bệnh loạn dưỡng cơ Becker (BMD)*, cũng gây ra bởi đột biến của gen mã hóa cho dystrophin nhưng có một khởi phát muộn hơn và sống lâu hơn. Người ta ước tính rằng DMD và BMD tác động đến 1 trong mỗi 5.600 đến 7.700 nam giới khoang tuổi từ 5 đến 24. Hiện nay không có điều trị hiệu quả nào cho DMD hay BMD,

mặc dù đặc tính của cơ sở di truyền cho các bệnh này đã cung cấp tiềm năng cho liệu pháp gen trong tương lai.

## Tham khảo

- Adams GR, Bamman MM: Characterization and regulation of mechanical loading-induced compensatory muscle hypertrophy. *Compr Physiol* 2:2829, 2012.
- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. *Physiol Rev* 88:287, 2008.
- Baldwin KM, Haddad F, Pandorf CE, et al: Alterations in muscle mass and contractile phenotype in response to unloading models: role of transcriptional/pretranslational mechanisms. *Front Physiol* 4:284, 2013.
- Blake DJ, Weir A, Newey SE, Davies KE: Function and genetics of dystrophin and dystrophin-related proteins in muscle. *Physiol Rev* 82:291, 2002.
- Fitts RH: The cross-bridge cycle and skeletal muscle fatigue. *J Appl Physiol* 104:551, 2008.
- Glass DJ: Signaling pathways that mediate skeletal muscle hypertrophy and atrophy. *Nat Cell Biol* 5:87, 2003.
- Gunning P, O'Neill G, Hardeman E: Tropomyosin-based regulation of the actin cytoskeleton in time and space. *Physiol Rev* 88:1, 2008.
- Heckman CJ, Enoka RM: Motor unit. *Compr Physiol* 2:2629, 2012.
- Huxley AF, Gordon AM: Striation patterns in active and passive shortening of muscle. *Nature (Lond)* 193:280, 1962.
- Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. *Compr Physiol* 2:997, 2012.
- Leung DG, Wagner KR: Therapeutic advances in muscular dystrophy. *Ann Neurol* 74:404, 2013.
- MacIntosh BR, Holash RJ, Renaud JM: Skeletal muscle fatigue—regulation of excitation-contraction coupling to avoid metabolic catastrophe. *J Cell Sci* 125:2105, 2012.
- Mercuri E, Muntoni F: Muscular dystrophies. *Lancet* 381:845, 2013.
- Schaeffer PJ, Lindstedt SL: How animals move: comparative lessons on animal locomotion. *Compr Physiol* 3:289, 2013.
- Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 280:4294, 2013.
- Schiaffino S, Reggiani C: Fiber types in mammalian skeletal muscles. *Physiol Rev* 91:1447, 2011.
- Treves S, Vukcevic M, Maj M, et al: Minor sarcoplasmic reticulum membrane components that modulate excitation-contraction coupling in striated muscles. *J Physiol* 587:3071, 2009.
- van Breemen C, Fameli N, Evans AM: Pan-junctional sarcoplasmic reticulum in vascular smooth muscle: nanospace  $\text{Ca}^{2+}$  transport for site- and function-specific  $\text{Ca}^{2+}$  signalling. *J Physiol* 591:2043, 2013.

## Dẫn truyền xung động từ tận cùng thần kinh tới sợi cơ vân: Khớp thần kinh- cơ

Sợi cơ vân được chi phối bởi sợi thần kinh có myelin bắt nguồn từ các nơron vận động ở sừng trước của tủy sống. Như đã thảo luận trong Chương 6, mỗi sợi thần kinh, sau khi vào bụng cơ, thông thường sẽ chia thành các nhánh và kích thích từ ba đến vài trăm sợi cơ vân. Mỗi tận cùng thần kinh tạo thành 1 chỗ nối, được gọi là khớp thần kinh cơ, với các sợi cơ gần trung điểm của nó. Điện thế hoạt động bắt đầu lan truyền trong các sợi cơ vân bởi các xung thần kinh đi theo cả hai hướng về phía tận cùng sợi cơ. Ngoại trừ khoảng 2 phần trăm các sợi cơ chỉ có một khớp thần kinh cơ ở mỗi sợi.

Sinh lý của khớp thần kinh cơ- tám vận động.

Hình 7-1A and B cho thấy các khớp thần kinh là 1 vùng nối giữa sợi thần kinh có myelin tới sợi cơ vân. Các sợi dây thần kinh tạo thành 1 phức hợp của các cúc tận cùng thần kinh chia nhánh nơi có sự lõm vào của bề mặt các sợi cơ nhưng nằm ngoài màng tế bào cơ. Toàn bộ cấu trúc này được gọi là tám vận động. Nó được bao phủ bởi một hoặc nhiều tế bào Schwann để ngăn cách nó với chất lỏng xung quanh.

Hình 7-1C cho thấy chỗ nối giữa tận cùng sợi trực duy nhất và màng sợi cơ. Màng lõm vào được gọi là rãnh synap hoặc máng khớp thần kinh, và khoảng cách giữa các cúc tận cùng và màng xơ được gọi là khoang synap hoặc khe synap. Không gian này rộng 20-30 nanomet. Ở dưới cùng của rãnh là rất nhiều nếp gấp nhỏ của màng tế bào cơ được gọi là khe sau thần kinh, làm tăng đáng kể diện tích bề mặt mà synap vận chuyển có thể hoạt động.

Tong các cúc tận cùng có chứa nhiều các ty thể cung cấp adenosine triphosphate (ATP), nguồn năng lượng được sử dụng để tổng hợp chất truyền đạt thần kinh, acetylcholine. Các acetylcholine lần lượt kích thích các màng sợi cơ. Acetylcholine được tổng hợp trong tế bào chất của các cúc tận cùng, nhưng nó được dự trữ nhanh chóng vào nhiều bọc nhỏ, khoảng 300.000 trong số đó là bình thường trong các cúc tận cùng của tám vận động. Trong khe synap là một lượng lớn các acetylcholinesterase, enzym phân giải acetylcholine trong một vài mili giây sau khi nó đã được giải phóng từ các bọc.

Sự bài tiết của Acetylcholine trong các cúc tận cùng thần kinh.

Khi một xung thần kinh đến khớp thần kinh cơ, khoảng 125 túi của acetylcholin được giải phóng từ các cúc tận cùng vào khe synap. Một số chi tiết của cơ chế này có thể được nhìn thấy trong hình 7-2, trong đó cho thấy một cái nhìn tổng thể của một khe synap với màng thần kinh trên và màng tế bào cơ và khe sau thần kinh của nó ở dưới đây.

Trên bề mặt bên trong của màng tế bào thần kinh là các thanh dày đặc, thể hiện trong phần chéo trong hình 7-2. Tại mỗi bên của mỗi thanh dày đặc là các protein xuyên màng thần kinh; đây là những kênh canxi mở theo điện thế. Khi một điện thế hoạt động lan truyền qua các cúc tận cùng. Các ion canxi, qua các kênh Ca mở, cho phép khuếch tán từ khe synap tới bên trong của các cúc tận cùng thần kinh. Các ion canxi, lần lượt, được cho là kích hoạt  $Ca^{2+}$  - calmodulin phụ thuộc protein kinaza, trong đó, lần lượt, phosphoryl hóa protein ở synap để đính các bọc acetylcholine vào khung tế bào của cúc tận cùng. Quá trình này giải phóng các túi acetylcholine từ khung tế bào và cho phép chúng di chuyển đến khu vực hoạt động của màng trước synap tiếp giáp với các thanh dày đặc. Các bọc chứa sau đó đổ về các điểm giải phóng, hợp nhất với màng thần kinh, và giải phóng acetylcholine vào khe synap nhờ quá trình xuất bào. Mặc dù một số chi tiết nói trên là lý thuyết, nhưng người ta cho rằng các kích

thích có vai trò trong giải phóng acetylcholine khỏi các túi là sự khuếch tán của các ion canxi vào và acetylcholine thoát khỏi các túi là sau khi được hòa màng với màng thần kinh tiếp giáp với các thanh dày đặc.

## Sự kích thích và co cơ trơn

So với cơ vân, cơ trơn bé hơn rất nhiều với đường kính 1-5 micrometer, dài chỉ 20-500 micrometer. Ngược lại, cơ vân có đường kính lớn gấp 30 lần, chiều dài gấp hàng trăm lần sợi cơ trơn. Nhìn chung, cơ chế co cơ của 2 loại như nhau, là do lực liên kết giữa sợi myosin và sợi actin. Tuy nhiên, sự sắp xếp cơ học bên trong mới tạo ra sự khác biệt.

### PHÂN LOẠI CƠ TRƠN

Cơ trơn ở mỗi cơ quan có các đặc điểm khác nhau: (1) kích thước (2) sự sắp xếp trong các bó (3) đáp ứng với các kích thích khác nhau (4) đặc điểm phân bố thần kinh (5) chức năng. Tuy nhiên, để đơn giản, cơ trơn được chia làm 2 loại: Cơ trơn nhiều đơn vị và cơ trơn một đơn vị

**Cơ trơn nhiều đơn vị.** Cơ trơn nhiều đơn vị gồm nhiều sợi cơ trơn riêng rẽ, mỗi sợi hoạt động hoàn toàn độc lập, được điều khiển bởi tận cùng thần kinh riêng như cơ vân. Mặt ngoài của sợi cơ, giống như cơ vân, được phủ một lớp mỏng là hỗn hợp của collagen và glycoprotein, có tác dụng tách rời các sợi cơ.

Đặc điểm của sợi cơ trơn nhiều đơn vị là mỗi sợi cơ hoạt động độc lập với nhau, do các sợi thần kinh riêng rẽ chi phối. Ví dụ: cơ mi mắt, cơ co đồng tử, cơ dựng lông.

**Cơ trơn một đơn vị:** có nghĩa là toàn bộ hàng trăm đến hàng triệu sợi cơ cùng co đồng thời một lúc. Các sợi cơ thường tập trung lại thành từng lớp hoặc bó, màng của chúng dính nhau ở nhiều điểm, do đó lực sinh ra trong một sợi cơ có thể truyền sang sợi bên cạnh. Các màng sợi cơ còn nối với nhau bởi các cầu nối qua đó các ion truyền tự do qua các sợi cơ làm cho các sợi cơ cùng co đồng thời. Loại cơ trơn này được gọi là cơ trơn hợp bào, thường gặp ở các tạng rỗng như ruột, ống mật, niệu quản, tử cung, mạch máu, do đó cũng được gọi là cơ trơn tặng.

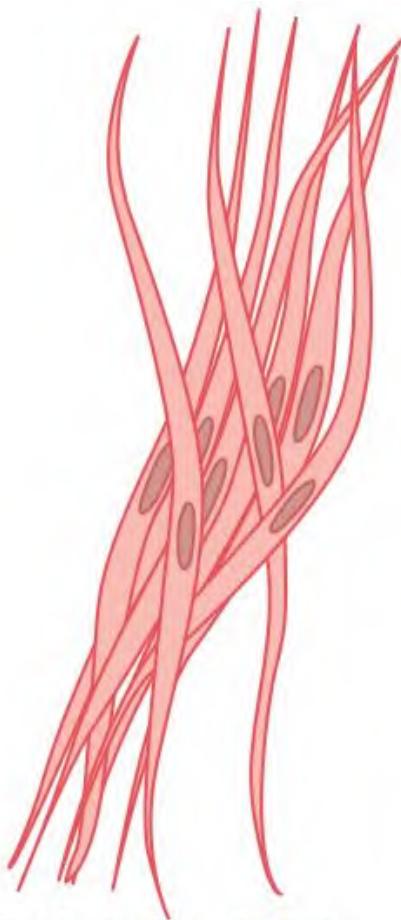
### CƠ CHẾ CO CƠ

#### Thành phần

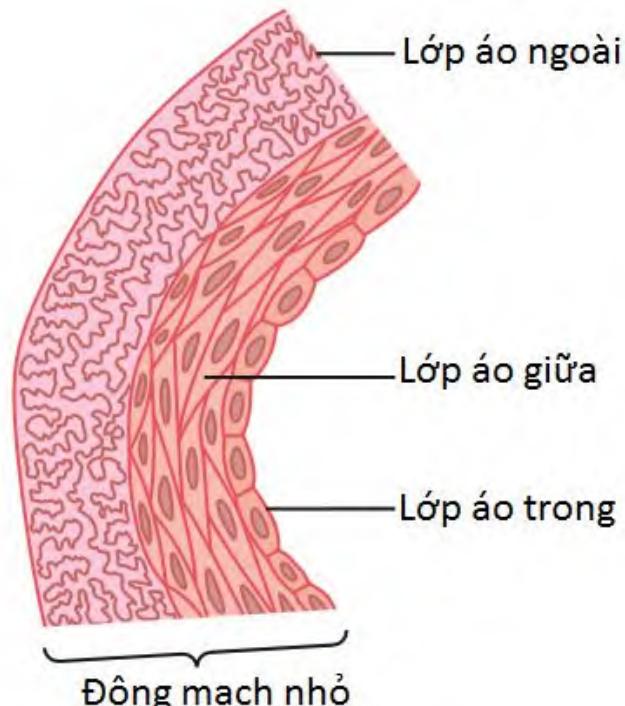
Cơ trơn có các sợi actin và myosin, tính chất hóa học tương tự như sợi actin và myosin của cơ vân. Tuy nhiên, nó không chứa phức hợp troponin- thàn phàn kiểm soát co cơ ở cơ vân, vì vậy cơ chế kiểm soát co cơ 2 loại khác nhau. Vấn đề này sẽ được giải thích sau một cách rõ hơn.

Các nghiên cứu chỉ ra rằng, sợi actin và myosin trong cơ trơn hoạt động như cơ chế của cơ vân. Cụ thể là, quá trình này được hoạt hóa bởi ion Ca và adenosine triphosphate (ATP) bị phân giải thành adenosine diphosphate (ADP) để cung cấp năng lượng cho sự co cơ.

Tuy nhiên, có những khác nhau chủ yếu giữa cấu trúc cơ trơn và cơ vân, như khác nhau giữa kích thích-co cơ, cách kênh Ca, duy trì co cơ và năng lượng tiêu hao do co cơ.

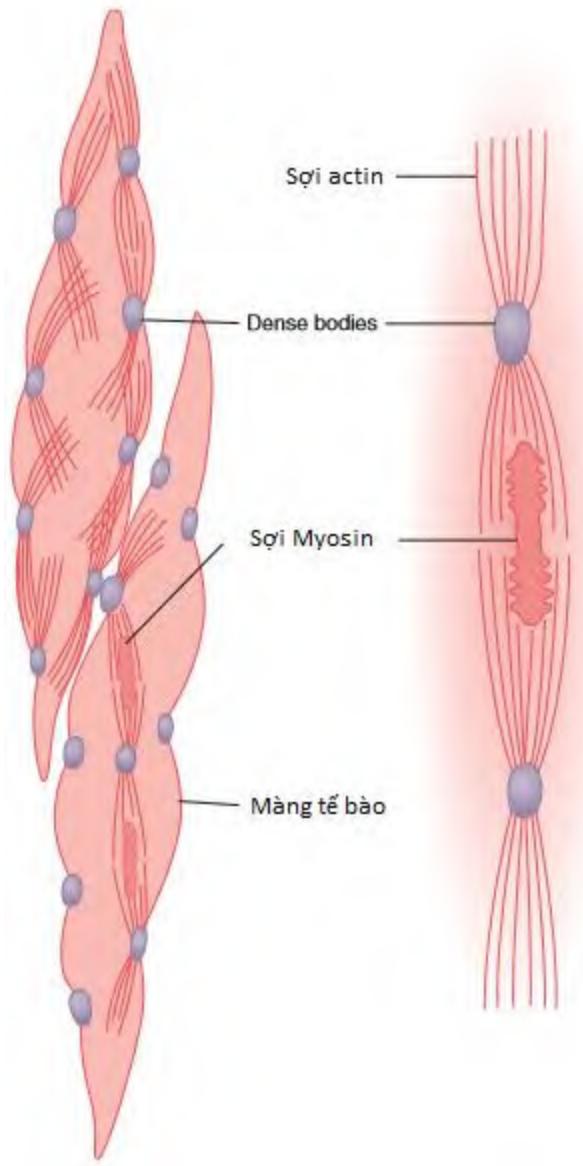


A Cơ trơn nhiều đơn vị



B Cơ trơn một đơn vị

**Hình 8-1.** Multi-unit (**A**) and unitary (**B**) smooth muscle.



### Đặc điểm cấu tạo

Sự sắp xếp các sợi actin và myosin là khác nhau giữa cơ trơn khác cơ vân. Dưới kính hiển vi điện tử, một lượng lớn các sợi actin bị bó lại bởi các dense bodies. Một vài dense bodies gắn vào màng tế bào, một số khác nằm trong tế bào cơ. Các dense bodies trên màng tế bào gắn với nhau thông qua các cầu nối protelin nội bào, đây là cơ sở truyền lực co cơ giữa các tế bào.

Xen giữa các sợi actin là các sợi myosin. Sợi myosin có đường kính gấp đôi sợi actin. Dưới kính hiển vi điện tử, số lượng sợi actin gấp 5-10 lần sợi myosin.

Hình 8.2 bên phải miêu tả một đơn vị cơ trơn. Nhiều sợi actin tỏa ra từ các dense bodies. Tận cùng các sợi actin nằm chồng chéo lên các sợi myosin. Cấu trúc này tương tự như cơ vân nhưng

không theo quy luật của cơ vân. Thực tế, các dense bodies đóng vai trò tương tự như các đĩa Z của cơ vân.

Một sự khác biệt nữa là các sợi myosin có các cầu nối “sidepolar” được sắp xếp sao cho mỗi bên gắn với một phía cầu nối. Sự sắp xếp này cho phép các sợi myosin kéo một sợi actin theo một hướng và kéo các sợi actin khác theo hướng ngược lại. Việc này giúp các sợi cơ trơn co ngắn được 80% tổng chiều dài của chúng trong khi ở cơ vân chưa được 30%.

### **So sánh sự co cơ ở cơ trơn và cơ vân**

Trong khi cơ vân co và giãn rất nhanh thì cơ vân co rất chậm, có thể kéo dài nhiều giờ hoặc thậm chí nhiều ngày. Vì vậy, rõ ràng cấu trúc và thành phần giữa 2 loại cơ sẽ khác nhau.

**Cầu nối Myosin chậm.** Vận tốc của các cầu nối Myosin trong cơ trơn là sự gắn rồi nhả sợi các sợi actin, và lại gắn rồi nhả, chậm nhiều lần so với cơ vân. Thực tế, tần số này ở cơ vân là 1/10 đến 1/300. Tuy nhiên, chính sự gắn chậm này làm tăng lực co cơ ở cơ trơn. Một lý do khác cho sự gắn chậm này là các cầu nối Myosin ở cơ trơn sử dụng ít năng lượng ATP hơn.

**Nhu cầu năng lượng để duy trì co cơ thấp.** Nhu cầu năng lượng này chỉ bằng 1/10 đến 1/300 so với cơ vân do quá trình gắn và nhả myosin với actin chỉ sử dụng 1 ATP, dù thời gian co cơ trơn kéo dài bao lâu. Điều này có vai trò quan trọng với tổng năng lượng cơ thể bởi các cơ quan nhu ruột, bàng quang, túi mật... co cơ gần như liên tục.

**Thời gian từ lúc kích thích đến khi co và giãn kéo dài.** Nhìn chung, khoảng thời gian này từ 0-100 mili giây, co tối đa sau 0.5 giây tiếp, giãn trong 1-2 giây, tổng thời gian 1-3 giây, dài gấp 30 lần so với cơ vân. Tuy nhiên, thời gian kích thích này tùy thuộc từng loại cơ trơn, có thể từ 0.2-30 giây tùy loại. Điều này được giải thích là do các cầu nối Myosin chậm và đáp ứng với ion Ca chậm hơn cơ vân.

**Lực co tối đa của cơ trơn mạnh hơn nhiều lần cơ vân.** Mặc dù cơ trơn có ít sợi myosin hơn và do các cầu nối Myosin chậm, lực co tối đa của cơ trơn mạnh hơn cơ vân nhiều lần. Ví dụ cùng một cm<sup>2</sup>, cơ trơn kéo được 4-6kg trong khi cơ vân chỉ kéo được 2-3kg. Nguyên nhân là do khả năng duy trì liên kết giữa sợi actin và myosin.

The “Latch” Mechanism Facilitates Prolonged Holding of Contractions of Smooth Muscle. Once smooth muscle has developed full contraction, the amount of continuing excitation can usually be reduced to far less than the initial level even though the muscle maintains its full force of contraction. Further, the energy consumed to maintain contraction is often minuscule, sometimes as little as 1/300 the energy required for comparable sustained skeletal muscle contraction. This mechanism is called the “latch” mechanism. The importance of the latch mechanism is that it can maintain prolonged tonic contraction in smooth muscle for hours with little use of energy. Little continued excitatory signal is required from nerve fibers or hormonal sources. Stress-Relaxation of Smooth Muscle. Another important characteristic of smooth muscle, especially the visceral

unitary type of smooth muscle of many hollow organs, is its ability to return to nearly its original force of contraction seconds or minutes after it has been

elongated or shortened. For example, a sudden increase in fluid volume in the urinary bladder, thus stretching

the smooth muscle in the bladder wall, causes an immediate large increase in pressure in the bladder. However, during the next 15 seconds to a minute or so, despite continued stretch of the bladder wall, the pressure returns almost exactly back to the original level. Then, when the volume is increased by another step, the same effect occurs again. Conversely, when the volume is suddenly decreased, the pressure falls drastically at first but then rises in another few seconds or minutes to or near to the original level. These phenomena are called stress-relaxation and reverse stress-relaxation. Their importance is that, except for short periods, they allow a hollow organ to maintain about the same amount of pressure inside its lumen despite sustained, large changes in volume.

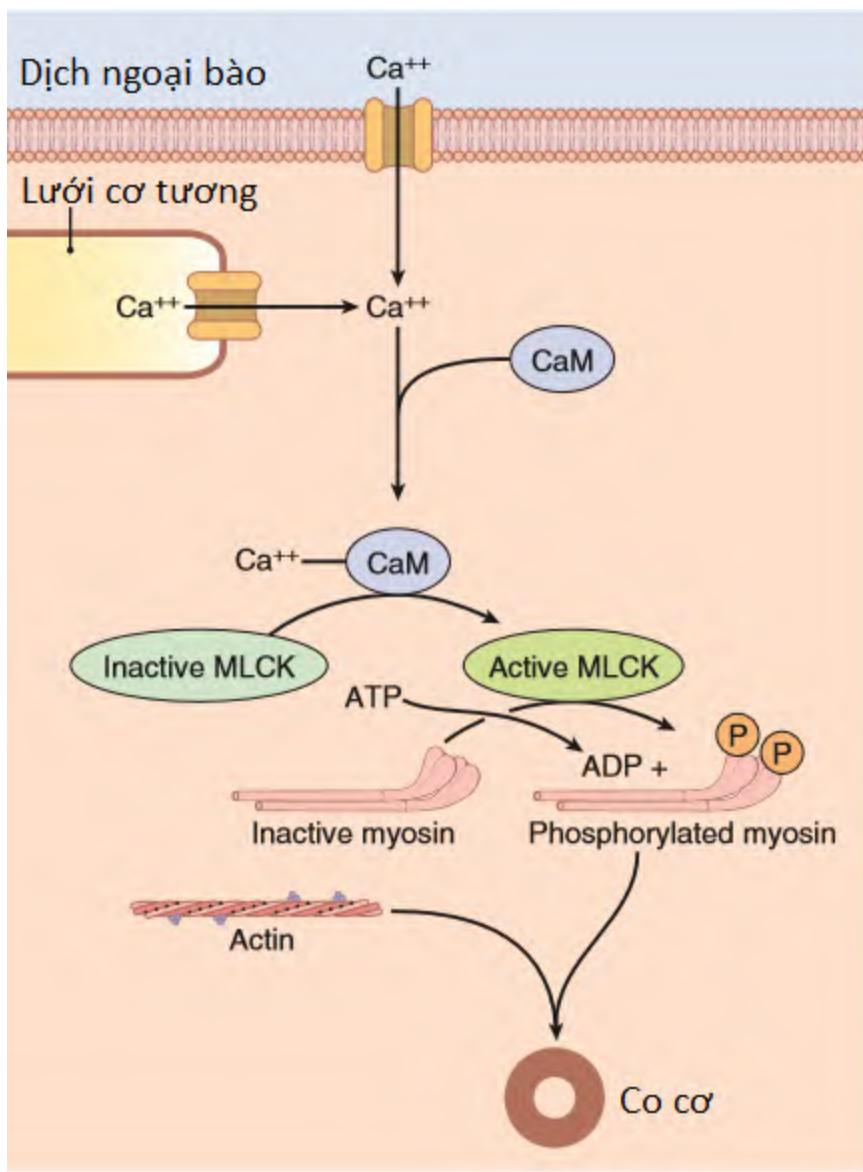
### VAI TRÒ ION CANXI TRONG CO CƠ

Giống như cơ vân, việc tăng nồng độ Ca nội bào dẫn đến quá trình co cơ. Mức tăng này khác nhau ở từng tế bào cơ trơn, phụ thuộc thần kinh kích thích, hormone, sức căng của sợi cơ và nồng độ chất hóa học trong sợi.

Cơ trơn không có troponin- protein được hoạt hóa bởi Ca gây ra co cơ ở cơ vân.

Ion Ca kết hợp với Calmodulin để hoạt hóa Myosin Kinase và photphorin hóa Myosin

Thay vì troponin, cơ trơn chứa lượng lớn một protein gọi là calmodulin. Mặc dù cấu tạo tương tự nhau nhưng khác về cơ chế kích hoạt co cơ. Calmodulin kích hoạt co cơ bằng cách hoạt hóa các cầu nối myosin theo các bước sau:

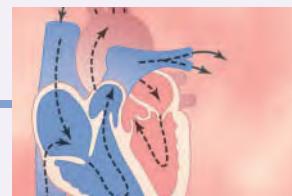


Hình 8-3. Nồng độ Ca nội bào tăng khi  $\text{Ca}^{++}$  đi vào trong tế bào qua kênh Ca trên màng tế bào hoặc được giải phóng từ lưới cơ tương. Ca<sup>++</sup> gắn với calmodulin (CaM) trở thành phức hợp  $\text{Ca}^{++}\text{-CaM}$ , hoạt hóa chuỗi nhẹ myosin kinase (MLCK). Chuỗi MLCK sau khi được photphoryl hóa sẽ làm gắn các đầu myosin với actin, gây co cơ trơn.

1. Nồng độ Ca trong dịch cytosolic tăng làm Ca đi từ ngoài bào vào qua kênh Ca và hoặc giải phóng Ca từ lưới cơ tương.
2. Ca kết hợp với calmodulin
3. Phức hợp Canxi-calmodulin kích hoạt chuỗi nhẹ myosin kinase- một loại enzyme được photphoryl hóa
4. Các đầu myosin được photphoryl hóa có khả năng gán với actin

## **Phân loại Ca**

Mặc dù quá trình co cơ của cơ trơn giống như cơ vân, bị hoạt hóa bởi ions Ca, nhưng nguồn gốc khác nhau. Cơ vân chủ yếu lấy Ca từ lối cơ tương, cơ trơn lấy Ca chủ yếu từ dịch ngoại bào, xảy ra khi có điện thế hoạt động hoặc các kích thích khác. Đó là do nồng độ ions Ca trong dịch ngoài bào cao ( $10^{-3}$  molar) trong khi trong tế bào cơ trơn chưa đến  $10^{-7}$  molar, việc này làm khuếch tán nhanh chóng Ca từ dịch ngoài bào vào trong tế bào khi các kênh Ca mở ra. Thời gian khuếch tán từ 200-300 mili giây và được gọi là giai đoạn muộn trước co cơ. Giai đoạn này kéo dài hơn ở cơ vân 50 lần.

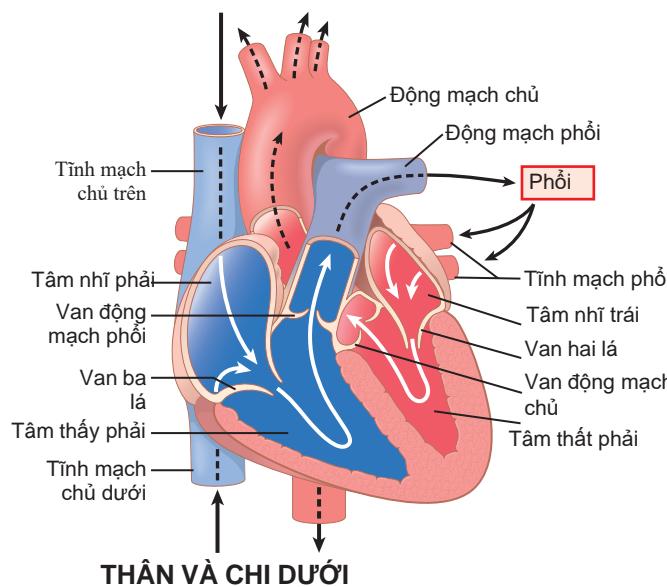


# Cơ Tim; Hoạt Động Bơm Máu Của Tim và Chức Năng Của Van Tim

Bắt đầu từ chương này, chúng ta sẽ cùng thảo luận về tim và hệ thống tuần hoàn. Tim như **Hình 9-1** thật sự là hai cái bơm riêng biệt: tim phải bơm máu qua phổi, và tim trái bơm máu qua hệ thống tuần hoàn cung cấp máu cho các cơ quan và các mô trong cơ thể. Lần lượt, mỗi bên tim là một cái bơm hai buồng gồm một tâm nhĩ và một tâm thất. Mỗi tâm nhĩ là một mồi bơm yêu cho tâm thất, giúp máu đi vào tâm thất. Các tâm thất sau đó cung cấp sức bơm chính đầy máu qua (1) tuần hoàn phổi nhờ tâm thất phải hoặc (2) qua tuần hoàn hệ thống nhờ tâm thất trái.

Những cơ chế đặc biệt trong tim gây ra một chuỗi liên tục duy trì co bóp tim hay được gọi là nhịp tim, truyền điện thế hoạt động khắp cơ tim để tạo ra nhịp đập của tim. Hệ thống điều hòa nhịp tim này sẽ được giải thích ở Chương 10. Trong chương này, chúng tôi sẽ giải thích làm thế nào mà tim lại hoạt động như một cái bơm, bắt đầu với các chức năng đặc biệt của cơ tim.

## ĐẦU VÀ CHI TRÊN



**Hình 9-1.** Cấu tạo của tim và cách mà dòng máu qua các van tim và buồng tim.

## SINH LÝ CƠ TIM

Cơ tim có ba loại chính: *cơ tim nhĩ*, *cơ tim thất*, và các sợi chuyên biệt *hung phần* và *dẫn truyền*. Loại cơ tim nhĩ và cơ tim thất co lại theo cách tương tự cơ vân, ngoại trừ thời gian co dài hơn. Tuy nhiên, các sợi chuyên biệt hung phần - dẫn truyền của tim co rất yếu do chúng chứa ít sợi co cơ; thay vào đó, chúng có thể tự phóng điện một cách tự động dưới hình thức của điện thế hoạt động hoặc dẫn truyền điện thế hoạt động qua tim, tạo ra một hệ thống kích thích điều hòa nhịp đập của tim.

## GIẢI PHẪU SINH LÝ CỦA CƠ TIM

**Hình 9-2** thể hiện mô học của cơ tim, chứng minh các sợi cơ tim sắp xếp trong một mạng lưới, với các sợi phân chia, tái hợp, và trải rộng liên tục. Lưu ý rằng các sợi cơ tim **có vân** giống như cơ vân. Hơn nữa, cơ tim có các tơ cơ điển hình chứa các *sợi actin* và *myosin* gần như đồng nhất với các sợi được tìm thấy trong cơ vân; các sợi này nằm cạnh nhau và trượt trong khi co lại theo cách giống như cơ vân (xem Chương 6). Tuy nhiên, theo cách khác, cơ tim khá khác biệt so với cơ vân, như chúng ta sẽ được **thấy sau đây**.

**Cơ Tim Là Một Hợp Bào.** Vùng tối cắt ngang sợi cơ tim trong **Hình 9-2** được gọi là *đĩa xen*; chúng thật sự là các màng tế bào tách các sợi cơ tim ra riêng rẽ từ một sợi y hệt. Đó là các sợi cơ tim được tạo nên từ nhiều tế bào riêng rẽ kết nối thành chuỗi và song song với nhau.

Tại mỗi *đĩa xen* các màng tế bào hợp nhất với nhau tạo thành môi nối “truyền dẫn” thẩm qua được (khe nối) cho phép các ion khuếch tán một **cách nhanh chóng**. Do vậy, từ khía cạnh một chức năng, các ion di chuyển một cách dễ dàng trong dịch nội bào theo suốt chiều dài sợi cơ tim và nhờ đó điện thế hoạt động dễ dàng chạy từ một tế bào cơ tim sang tế bào tiếp theo, qua các *đĩa xen*.



Hình 9-2. Hợp bào, liên kết tự nhiên của các sợi cơ tim

Như vậy, cơ tim là một *hợp bào* của nhiều tế bào cơ tim, trong đó các tế bào tim liên kết rất chặt chẽ và khi một tế bào trở bị kích thích thì điện thế hoạt động nhanh chóng lan đến mọi tế bào cơ tim.

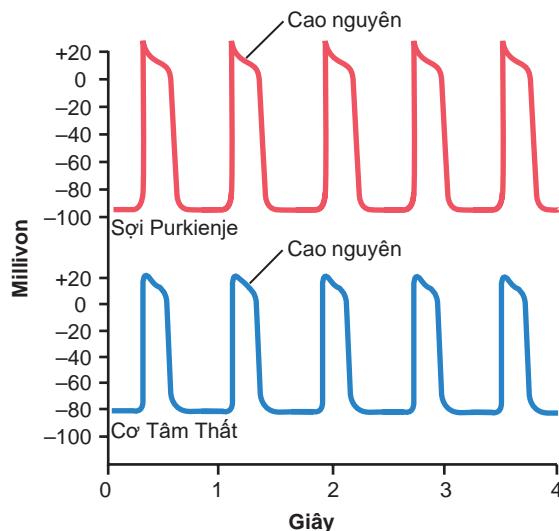
Trái tim gồm hai hợp bào: *hợp bào nhĩ*, cấu tạo nên các vách của hai tâm nhĩ, và *hợp bào thất*, tạo nên vách của hai tâm thất. Tâm nhĩ và tâm thất ngăn cách bởi mô xơ bao quanh lỗ van nhĩ thất (A-V) ở giữa tâm nhĩ và tâm thất. Bình thường, điện thế hoạt động không được dẫn truyền trực tiếp từ tâm nhĩ sang tâm thất. Thay vào đó, chúng chỉ được dẫn truyền nhờ hệ thống dẫn truyền đặc biệt gọi là *bó nhĩ thất* (bó AV), đây là một bó các sợi dẫn truyền có đường kính vài milimet, chúng ta sẽ thảo luận tiếp ở Chương 10.

Sự phân chia của cơ tim thành hai hợp bào chúc năng cho phép tâm nhĩ co một thời gian ngắn trước khi tâm thất co, đó là điều quan trọng cho hiệu quả co bóp của tim.

## ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG TRONG CƠ TIM

*Điện thế hoạt động* được ghi lại trong một sợi cơ tim thất (Hình 9-3), trung bình khoảng 105 milivon, có nghĩa là điện thế nội bào tăng lên từ một giá trị rất âm, khoảng -85 milivon, thành một giá trị hơi dương, khoảng +20 milivon, trong mỗi lần đập. Sau khi bước đầu đạt đỉnh, màng cản khử cực trong khoảng 0.2 s, thể hiện bằng một *cao nguyên*, sau khi kết thúc cao nguyên là sự tái cực đột ngột. Sự xuất hiện của cao nguyên trong điện thế hoạt động làm cho tâm thất co với thời gian dài gấp 15 lần thời gian co của cơ nhĩ.

**Cái Gì Làm Cho Điện Thế Hoạt Động Kéo Dài và Sự Xuất Hiện Của Cao Nguyên?** Tại sao điện thế hoạt động của cơ tim lại kéo dài và tại sao lại xuất hiện



Hình 9-3. Tính nhịp nhàng của điện thế hoạt động (theo milivon) từ một sợi Purkinje và từ một sợi cơ tim thất, được ghi lại bởi các thiết bị ghi điện cực.

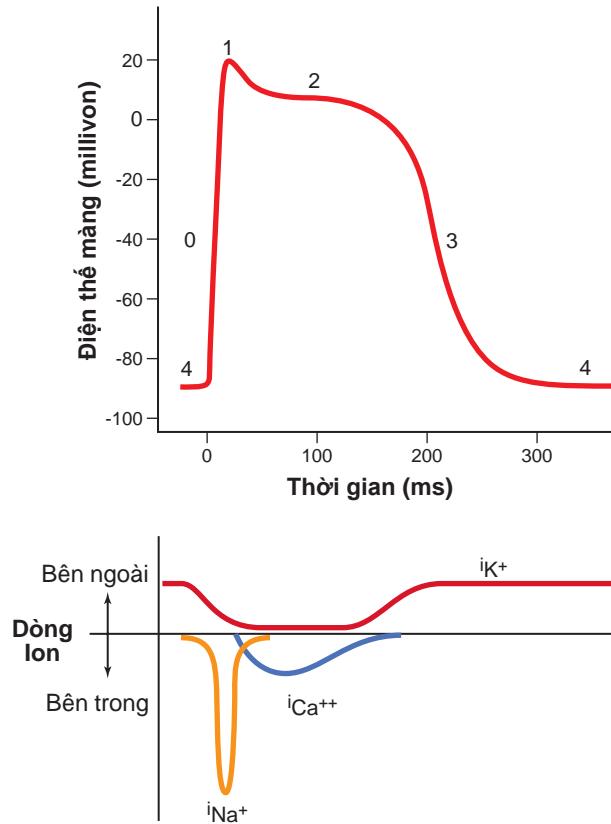
một cao nguyên, trong khi điện thế hoạt động của cơ vân lại không có cao nguyên? Cơ sở lý sinh trả lời cho các câu hỏi này đã được trình bày ở Chương 5, nhưng tốt hơn chúng nên được tóm tắt ở đây.

Tối thiểu có hai sự khác biệt lớn giữa đặc tính màng cơ tim và cơ vân giải thích cho điện thế hoạt động kéo dài và cao nguyên ở cơ tim. Đầu tiên, *điện thế hoạt động của cơ vân* được tạo ra gần như toàn bộ do mở đột ngột một số lượng lớn *các kênh natri nhanh* cho phép một lượng cực lớn ion natri đi vào các sợi cơ vân từ dịch ngoại bào. Các kênh này được gọi là kênh “nhanh” vì chúng chỉ mở trong một vài 1/1000 s và sau đó đóng lại đột ngột. Khi việc đóng lại này kết thúc, tái phân cực xảy ra, và điện thế hoạt động trở lại tiếp tục trong vòng khoảng vài 1/1000 s.

Trong cơ tim, điện thế hoạt động được tạo ra do mở hai loại kênh: (1) *kênh natri nhanh kích hoạt điện thế* như trong cơ vân và (2) một tập hợp hoàn toàn khác *các kênh canxi typ L* (*kênh canxi chậm*), chúng được gọi là *kênh canxi - natri*. Tập hợp các kênh này khác với kênh natri nhanh, chúng mở chậm, và ngay cả khi quan trọng hơn nữa, chúng vẫn chỉ mở trong vài 1/10s. Trong thời gian này, một lượng lớn cả hai dòng ion canxi và natri đi qua các kênh này vào trong sợi cơ tim, và duy trì khử cực một thời gian dài, *tạo ra cao nguyên* trong điện thế hoạt động. Hơn nữa, các ion canxi đi vào trong giai đoạn cao nguyên kích hoạt quá trình co cơ, trái lại ion canxi làm co cơ vân lại bắt nguồn từ mạng nội cơ tương.

Chức năng khác biệt lớn thứ hai giữa cơ tim và cơ vân giúp giải thích cho cả điện thế hoạt động kéo dài và hiện tượng cao nguyên là: ngay sau khi bắt đầu điện thế hoạt động, tính thấm của màng cơ tim với ion kali *giảm* chừng 5 lần, một tác dụng không xảy ra ở cơ vân. Việc giảm tính thấm với kali có lẽ là do dòng canxi đi vào quá mức từ các kênh canxi chỉ cho vào. Dù là nguyên nhân gì, việc giảm mạnh tính thấm với kali làm giảm dòng ion kali tích điện dương ra ngoài trong giai đoạn cao nguyên của điện thế hoạt động và theo đó ngăn cản sự tái cực sớm của điện thế hoạt động về mức nghỉ. Khi kênh canxi - kali chậm đóng lại sau 0.2 - 0.3 s và dòng ion canxi, kali dừng đi vào, tính thấm màng với ion kali cũng tăng nhanh; sự mất đi nhanh chóng của kali từ các sợi cơ lập tức hoàn lại điện thế màng về mức nghỉ, kết thúc điện thế hoạt động.

**Tóm Tắt Các Giai Đoạn Của Điện Thé Hoạt Động Của Cơ Tim.** **Hình 9-4** tóm tắt các giai đoạn của điện thế hoạt động trong cơ tim và dòng ion xảy ra trong mỗi giai đoạn.



**Hình 9-4.** Các giai đoạn của điện thế hoạt động của tế bào cơ tâm thất và kết hợp với dòng ion natri ( $iNa^+$ ), ( $iCa^{2+}$ ), và kali ( $iK^+$ ).

**Pha 0 (khử cực), mở kênh natri nhanh.** Khi tế bào tim bị kích thích và khử cực, điện thế màng trở nên dương mạnh. Cổng điện thế kênh natri nhanh mở và cho phép natri nhanh chóng vào tế bào và khử cực tế bào. Điện thế màng tế bào đạt đến khoảng +20 milivon trước khi kênh natri đóng lại.

**Pha 1 (bước đầu tái cực), đóng kênh natri nhanh.** Kênh natri đóng lại, tế bào bắt đầu tái cực, và ion kali ra khỏi tế bào nhờ mở kênh kali.

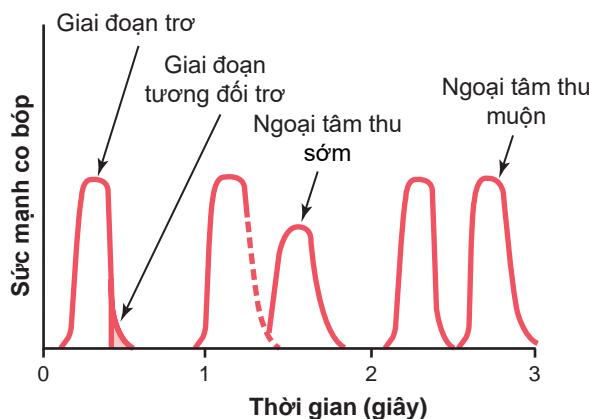
**Pha 2 (cao nguyên), kênh canxi mở và kênh kali nhanh đóng.** Một sự tái cực ngắn ban đầu xảy ra và điện thế hoạt động sau đó đạt đến cao nguyên như kết quả của (1) tăng thấm ion canxi và (2) giảm thấm ion kali. Cổng điện thế kênh ion canxi mở chậm trong giai đoạn 1 và 0, và canxi đi vào tế bào. Kênh kali sau đó đóng lại, và sự kết hợp của việc giảm ion kali đi ra và tăng dòng canxi đi vào làm cho điện thế đạt cao nguyên.

**Pha 3 (tái cực nhanh), đóng kênh canxi và mở kênh kali chậm.** Việc đóng lại của kênh canxi và tăng tính thấm với ion kali làm cho kali nhanh chóng ra khỏi tế bào, kết thúc cao nguyên và hoàn lại điện thế màng tế bào về mức nghỉ.

**Pha 4 (diện thế nghỉ ở màng) trung bình khoảng -90 milivon**

**Tốc Độ Dẫn Truyền Tín Hiệu Ở Cơ Tim.** Tốc độ dẫn truyền của tín hiệu điện thế hoạt động kích thích dọc theo cả các sợi cơ nhĩ và thất là khoảng 0.3 - 0.5 m/s, hoặc khoảng bằng 1/250 tốc độ ở sợi thần kinh lớn và khoảng 1/10 tốc độ ở sợi cơ vân. Tốc độ dẫn truyền trong hệ thống dẫn truyền đặc biệt ở tim - *sợi Purkinje* - là rất nhanh, khoảng 4 m/s trong hầu hết các phần của hệ thống, điều này cho phép dẫn truyền tốc độ vừa phải của tín hiệu kích thích tới các phần khác nhau của tim, sẽ được giải thích ở Chương 10.

**Giai Đoạn Trơ Của Cơ Tim.** Cơ tim có tính tro giống như mọi mô có tính hưng phấn. Do vậy, giai đoạn trơ của tim là thời gian nghỉ (**Hình 9-5**), khi đó một xung tim bình thường không thể tái kích thích một vùng đã kích thích ở cơ tim. Giai đoạn trơ bình thường ở thất là 0.25 - 0.3 s, đây là khoảng thời gian kéo dài của cao nguyên trong điện thế hoạt động. Có một *giai đoạn tương đối trơ* thêm vào khoảng 0.05 s, khi mà cơ rất khó bị kích thích so với bình thường, tuy vậy vẫn có thể bị kích thích bởi một tín hiệu kích thích mạnh, như được chứng minh bởi một co bóp “sớm” trong ví dụ ở **Hình 9-5**. Giai đoạn trơ của cơ tim nhĩ là rất ngắn so với tâm thất (khoảng 0.15 s ở tim nhĩ so với 0.25 - 0.3 s ở tâm thất).



**Hình 9-5.** Sức bóp của cơ tim nhĩ, thời gian giai đoạn tro và tương đối tro, và ảnh hưởng của ngoại tâm thu. Lưu ý ngoại tâm thu không gây ra sóng tích lũy như ở cơ vân.

### CẶP KÍCH THÍCH - CO CƠ. CHỨC NĂNG CỦA ION CANXI VÀ CÁC ỐNG NGANG

Thuật ngữ “cặp kích thích - co cơ” muốn nói đến cơ chế mà nhờ đó điện thế hoạt động làm cho các tơ cơ trong cơ co lại. Cơ chế này đã được thảo luận với cơ vân ở Chương 7. Một lần nữa, có sự khác biệt trong cơ chế này ở cơ tim ảnh hưởng quan trọng đến đặc trưng co bóp của cơ tim.

Giống như cơ vân, khi một điện thế hoạt động đi qua màng cơ tim, điện thế hoạt động lan rộng bên trong các sợi cơ tim theo suốt màng của các *ống ngang* (*T*). Điện thế hoạt động ở ống *T* lan truyền đến màng của các *ống dọc cơ tương* làm giải phóng ion canxi vào cơ tương từ các mạng nội cơ tương. Trong vài 1/1000 s khác, các ion canxi này khuếch tán vào các tơ cơ và xúc tác các phản ứng hóa học xúc tác cho sự trượt của các tơ actin và myosin dọc theo tơ cơ, làm cho cơ co.

Như vậy, cơ chế này của cặp kích thích - co cơ giống như ở cơ vân, nhưng có một tác dụng khá khác biệt. Hơn nữa để ion canxi được giải phóng vào cơ tương từ các túi của mạng nội cơ tương, ion canxi cũng tự khuếch tán vào cơ tương từ ống *T* trong thời gian xuất hiện điện thế hoạt động, khi mà kênh canxi phụ thuộc điện thế mở ra trong màng của ống *T* (Hình 9-6). Canxi đi vào tế bào sau đó hoạt hóa kênh *giải phóng canxi*, còn được gọi là *kênh receptor ryanodin*, trong màng của mạng nội cơ tương, làm giải phóng canxi vào cơ tương. Ion canxi trong cơ tương sau đó tác động qua lại với tropinin để bắt đầu hình thành cầu nối và co lại nhờ cơ chế cơ bản giống như được mô tả đối với cơ vân ở Chương 6.

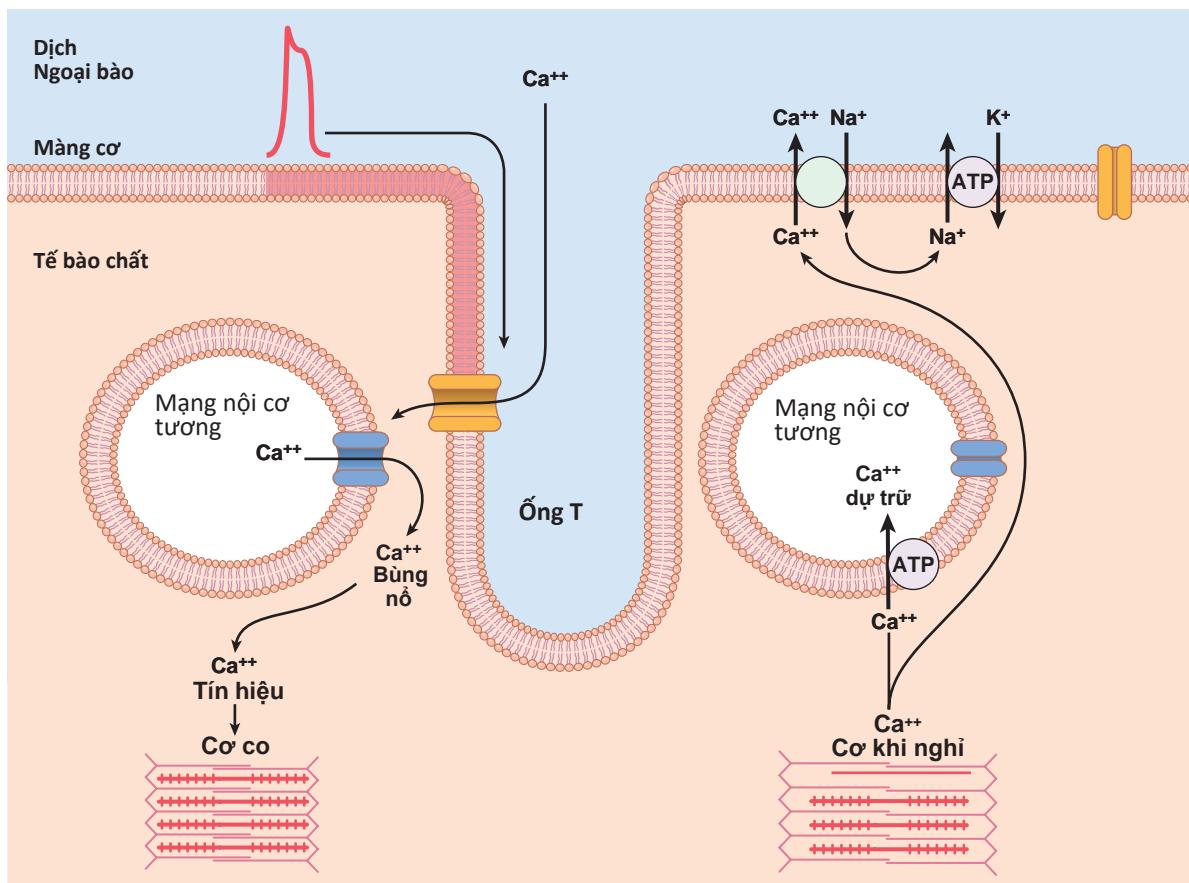
Nếu không có canxi từ ống *T*, sức co bóp của cơ tim sẽ giảm đáng kể do mạng nội cơ tương của cơ tim phát triển kém hơn nhiều so với ở cơ vân và không dự trữ đủ canxi để cung cấp cho toàn bộ sự co cơ. Tuy nhiên, các ống *T* của cơ tim có chu vi gấp 5 lần các ống ở cơ vân, có nghĩa là thể tích sẽ gấp 25 lần. Ngoài ra, mặt trong ống *T* có một lượng lớn mucopolysaccharid tích điện âm và bắt giữ một lượng dự trữ ion canxi dồi dào, để sẵn sàng khuếch tán vào trong các sợi cơ tim khi một ống *T* xuất hiện điện thế hoạt động.

Sức co bóp của cơ tim phụ thuộc rất lớn vào nồng độ ion canxi trong dịch ngoại bào. Trong thực tế, một quả tim đặt trong một dung dịch không có canxi sẽ nhanh chóng ngừng đập. Lý do là lỗ mở của ống *T* mở trực tiếp qua màng tế bào cơ tim để vào khoang giàn bào, cho phép dịch ngoại bào ở kẽ cơ tim thẩm qua ống *T*. Do đó, lượng ion canxi trong hệ thống ống *T* (ion canxi sẵn sàng cho cơ tim co bóp) phụ thuộc phần lớn vào nồng độ ion canxi ở dịch ngoại bào.

Ngược lại, sức co của cơ vân hầu như không chịu ảnh của sự thay đổi một cách vừa phải nồng độ canxi trong dịch ngoại bào bởi sức co cơ vân được tạo ra gần như toàn bộ nhờ ion canxi giải phóng từ mạng nội cơ tương *bên trong* sợi cơ vân.

Kết thúc giai đoạn cao nguyên của điện thế hoạt động ở tim, dòng canxi đi vào trong sợi cơ đột ngột ngừng lại, và ion canxi trong cơ tương nhanh chóng được bơm ra khỏi sợi cơ vào mạng nội cơ tương và khoang dịch ngoại bào ở ống *T*. Sự vận chuyển canxi trở lại mạng nội cơ tương là nhờ sự hỗ trợ của một bơm canxi - adenosin photphat (ATPase) (Hình 9-6). Ion canxi cũng được đẩy ra khỏi tế bào nhờ vận chuyển ngược chiều natri - canxi. Natri đi vào tế bào trong vận chuyển ngược này sau đó sẽ được đẩy ra ngoài tế bào bởi bơm natri - kali ATPase. Kết quả là sự co bóp ngừng lại cho đến khi có một điện thế hoạt động mới xuất hiện.

**Thời Gian Co Bóp.** Cơ tim bắt đầu co một vài mili giây sau khi điện thế hoạt động bắt đầu và tiếp tục co đến một vài mili giây sau khi điện thế hoạt động kết thúc. Do đó, thời gian của sự co bóp cơ tim phần lớn là thời gian của điện thế hoạt động, bao gồm cả cao nguyên khoảng 0.2 s của cơ tim nhĩ và 0.3 s của cơ tim thất.



**Hình 9-6.** Cơ chế của cặp kích thích - co cơ và sự hồi phục của cơ tim. ATP, adenosin triphotphat.

### CHU CHUYỂN TIM

*Chu chuyển tim* là sự kiện xảy ra tính từ lúc bắt đầu một nhịp tim đến lúc bắt đầu nhịp tiếp theo. Mỗi chu chuyển tim được bắt đầu bởi sự phát sinh tự động của điện thế hoạt động ở *nút xoang*, sẽ được giải thích ở Chương 10. Nút xoang nằm phía trên, bên của vách tâm nhĩ phải gần lỗ đổ vào của tĩnh mạch chủ trên, và điện thế hoạt động xuất phát từ đây rồi nhanh chóng qua tâm nhĩ phải, sau đó qua bó A-V để đến tâm thất. Nhờ sự sắp xếp đặc biệt này của hệ thống dẫn truyền từ tâm nhĩ đến tâm thất nên có sự trễ chừng hơn 0.1 s trong sự dẫn truyền xung điện tim từ tâm nhĩ đến tâm thất. Sự trễ này cho phép tâm nhĩ co lại trước tâm thất, qua đó bơm máu vào tâm thất trước khi sự co bóp mạnh mẽ của tâm thất bắt đầu. Như vậy, tâm nhĩ hoạt động như một *bom khởi đầu* cho tâm thất, và tâm thất lần lượt cung cấp nguồn năng lượng chính cho sự vận chuyển máu qua hệ thống mạch trong cơ thể.

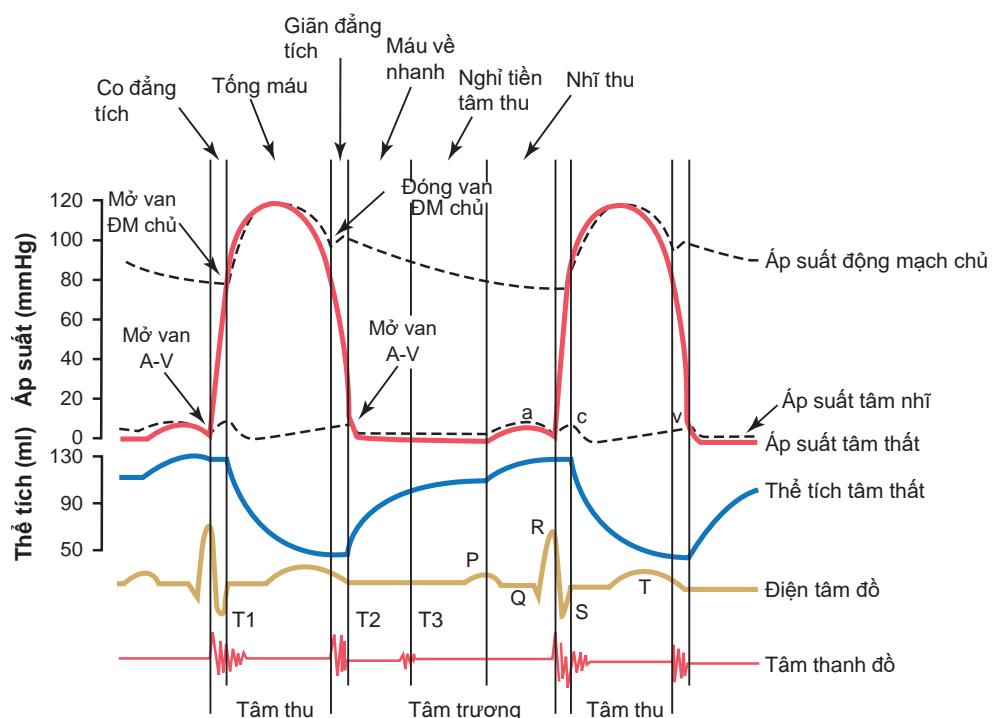
#### Tâm Trương và Tâm Thu

Chu chuyển tim gồm một giai đoạn tim giãn gọi là *tâm trương*, khi đó tim được đổ đầy máu, sau đó là một giai đoạn tim co gọi là *tâm thu*.

Tổng thời gian của chu chuyển tim, bao gồm tâm thu và tâm trương, tỷ lệ nghịch với nhịp tim. Ví dụ, nếu nhịp tim là 72 nhịp/ phút, thời gian của chu kỳ tim là 1/72 phút/ nhịp - tương đương khoảng 0.0139 phút/ nhịp, hay 0.833 s/ nhịp.

**Hình 9-7** thể hiện các diễn biến khác nhau trong chu chuyển tim đối với tim bên trái. Ba đường cong trên cùng thể hiện sự thay đổi của áp lực tương ứng trong động mạch chủ, tâm thất trái, và tâm nhĩ trái. Đường cong thứ tư miêu tả sự thay đổi trong thể tích tâm thất trái, đường cong thứ năm ghi lại điện tâm đồ, và đường cong thứ sáu miêu tả tâm thanh đờ, ghi lại âm thanh từ hoạt động bơm máu của tim (chủ yếu là từ van tim). Điều này đặc biệt quan trọng cho người đọc nghiên cứu chi tiết về những hình ảnh này và hiểu về nguyên nhân của tất cả các quá trình được thể hiện.

**Tăng Nhịp Tim Làm Giảm Thời Gian Chu Chuyển Tim.** Khi nhịp tim tăng, thời gian mỗi chu chuyển tim giảm, gồm cả pha co bóp và pha giãn của tim. Thời gian của điện thế hoạt động và giai đoạn co bóp (tâm thu) cũng giảm, nhưng lại không tăng tỷ lệ của giai đoạn tim giãn (tâm trương). Tần số tim bình thường là 72 nhịp/ phút, tâm thu chiếm khoảng 0.4 trong toàn



**Hình 9-7.** Diễn biến trong chu chuyển tim đối với tim trái, thể hiện sự thay đổi trong áp suất nhĩ trái, áp suất thất trái, áp suất động mạch chủ, thể tích tâm thất, điện tâm đồ, và tâm thanh đờ. A-V, Nhĩ - Thất.

chu chuyển tim. Với tần số tim gấp 3 lần bình thường, tâm thu khoảng 0.65 trong toàn bộ chu chuyển tim. Điều này có nghĩa là tim đập với tần số rất nhanh không còn giãn đủ lâu để máu được bơm đầy vào buồng tim trước nhịp co bóp tiếp theo.

#### Liên Hệ Giữa Điện Tâm Đồ VỚI Chu Chuyển Tim

Điện tâm đồ ở **Hình 9-7** thể hiện các sóng *P*, *Q*, *R*, *S* và *T*, những sóng này sẽ được bàn luận ở Chương 11, 12 và 13. Chúng là các điện thế phát sinh từ tim và được ghi lại bởi máy điện tim trên bề mặt cơ thể.

Sóng *p* được tạo ra bởi *sự khử cực lan truyền* qua tâm nhĩ và sau là *sự co bóp* của tâm nhĩ, làm xuất hiện một sự tăng nhẹ ở đường cong áp suất tâm nhĩ ngay sau sóng *P*.

Khoảng 0.16 s sau khi bắt đầu sóng *P*, *phức hợp sóng QRS* xuất hiện do *sự khử cực* của *tâm thất*, khởi động co *tâm thất* và làm cho áp suất *tâm thất* bắt đầu tăng lên. Do vậy, phức hợp *QRS* bắt đầu ngay gần trước khi *tâm thất* bắt đầu thu.

Cuối cùng, *Sóng T* của *tâm thất* miêu tả *giai đoạn tái cực* của *tâm thất* khi các sợi cơ *tâm thất* bắt đầu giãn. Do vậy, *sóng T* xảy ra trước khi *tâm thất* ngừng co.

#### Tâm Nhĩ Như Một Cái Bơm Mồi Cho Tâm Thất

Bình thường dòng máu từ các tĩnh mạch lớn đi vào *tâm nhĩ*; khoảng 80% lượng máu trực tiếp qua *tâm nhĩ*

đổ vào *tâm thất* trước cả khi *tâm nhĩ* co. Sau đó, *tâm nhĩ* co thông thường sẽ bơm thêm 20% máu để làm đầy *tâm thất*. Như vậy, *tâm nhĩ* có chức năng như một cái bơm mồi làm tăng hiệu quả bơm máu của *tâm thất* thêm 20%. Tuy nhiên, tim có thể tiếp tục hoạt động trong hầu hết các điều kiện mà không cần 20% hiệu quả này bởi bình thường nó có khả năng nơm máu lên đến 300 - 400% so với nhu cầu khi nghỉ ngơi của cơ thể. Do vậy, khi *tâm nhĩ* mất chức năng, sự khác biệt là không đáng kể trừ khi một người rèn luyện; sau đó dấu hiệu cấp tính của suy tim thỉnh thoảng xuất hiện, đặc biệt là hơi thở nhanh.

#### Thay đổi Áp Suất Trong Tâm Nhĩ - Sóng *a*, *c*, và *v*.

Trên đường cong thể hiện áp suất *tâm nhĩ* ở **Hình 9-7**, có ba sóng được gọi là *sóng áp suất tâm nhĩ* *a*, *c* và *v*.

*Sóng a* được tạo ra do *tâm nhĩ* co. Thông thường, áp suất *nhĩ phải* tăng từ 4 - 6 mmHg khi *nhĩ* co, và áp suất *nhĩ trái* tăng khoảng 7 - 8 mmHg.

*Sóng c* xuất hiện khi *tâm thất* bắt đầu co, đó là kết quả không đáng kể từ dòng máu quay lại *tâm nhĩ* khi *tâm thất* bắt đầu co, mà chủ yếu là do sự phồng lên về phía *tâm nhĩ* của *van A-V* do tăng áp suất trong *tâm thất*.

*Sóng v* xuất hiện khi *sự co* *tâm thất* kết thúc; đó là kết quả của dòng máu chảy chậm vào *tâm nhĩ* từ *tĩnh mạch* khi *van A-V* đóng trong lúc *tâm thất* co. Sau đó,

khi sự co tâm thất kết thúc, van A-V mở ra, cho phép máu tích lũy ở tâm nhĩ nhanh chóng đổ vào tâm thất và làm xuất hiện sóng v.

## CHỨC NĂNG GIỐNG NHƯ CÁI BƠM CỦA TÂM THẤT

**Tâm Thất Được Đổ Đầy Máu Vào Kỳ Tâm Trưởng.** Trong khi tâm thất co, một lượng lớn máu tích tụ ở tâm nhĩ trái và phải do đóng van A-V. Do vậy, ngay sau khi giai đoạn tâm thu kết thúc và áp suất tâm thất giảm xuống về giá trị thấp của kỳ tâm trưởng, sự tăng vừa phải và phát triển áp suất trong tâm nhĩ khi tâm thất co lập tức làm cho van A-V mở ra và cho phép dòng máu nhanh chóng vào tâm thất, biểu hiện bằng sự đi lên của đường cong thể tích tâm thất trái trong **Hình 9-7**. Giai đoạn này được gọi là *giai đoạn đầy thất nhanh*.

Giai đoạn đầy nhanh ở 1/3 đầu thì tâm trưởng. Trong khi 1/3 giữa thì tâm trưởng, chỉ một lượng nhỏ dòng máu bình thường đổ vào tâm thất; đây là dòng máu tiếp tục từ việc làm rỗng tĩnh mạch để đổ vào tâm nhĩ và đi qua tâm nhĩ trực tiếp đổ vào tâm thất.

Trong 1/3 cuối của tâm trưởng, tâm nhĩ co và tạo thêm một sự tổng máu vào tâm thất. Cơ chế này giải thích cho 20% sự làm đầy thất trong chu chuyển tim.

## Dòng Máu Đi Ra Từ Tâm Thất Trong Kỳ Tâm Thu

**Giai Đoạn Co Đẳng Tích (Hay Co Đẳng Trưởng).** Ngay sau khi tâm thất bắt đầu co, áp suất trong thất đột ngột tăng lên, như **Hình 9-7** làm van A-V đóng lại. Cần thêm 0.02 - 0.03 s để tâm thất tạo ra đủ áp suất để đẩy được van bán nguyệt (động mạch chủ và động mạch phổi) mở ra chống lại áp suất trong động mạch chủ và động mạch phổi. Như vậy, trong giai đoạn này, sự co bóp đang diễn ra ở tâm thất, nhưng không làm rỗng thất. Giai đoạn này được gọi là *giai đoạn co đẳng tích* hay *đẳng trưởng*, có nghĩa là trương lực cơ tim tăng lên nhưng chiều dài sợi cơ ngắn lại rất ít hoặc không thay đổi.

**Giai Đoạn Tống Máu.** Khi áp suất tâm thất trái vượt quá 80 mmHg (và áp suất thất phải vượt quá 8 mmHg), áp suất tâm thất đẩy van bán nguyệt mở ra. Lập tức, máu bắt đầu ra khỏi tâm thất. khoảng 60% máu trong tâm thất ở cuối kỳ tâm trưởng được tống đi trong kỳ tâm thu, khoảng 70% trong số đó đi ra trong 1/3 đầu của kỳ này, và 30% còn lại được đẩy đi trong 2/3 tiếp theo. Như vậy, 1/3 đầu được gọi là *thì tống máu nhanh*, và 2/3 sau được gọi là *thì tống máu chậm*.

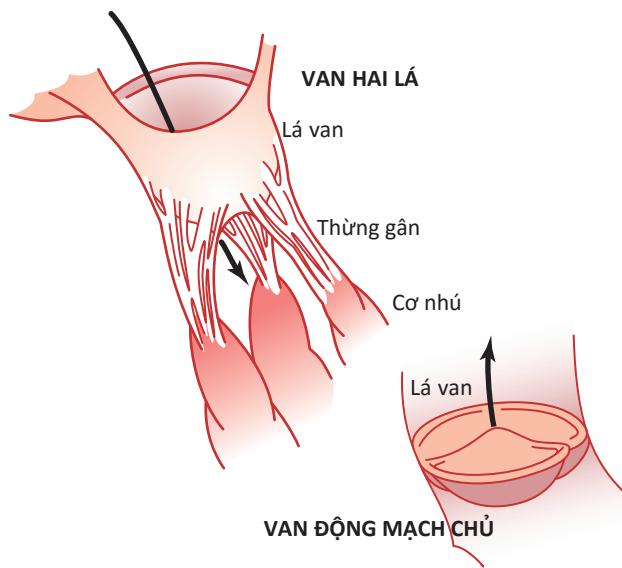
**Giai Đoạn Giãn Đẳng Tích (Giãn Đẳng Trưởng).** Khi kết thúc kỳ tâm thu, sự giãn tâm thất bắt đầu đột ngột, làm cho *áp suất trong tâm thất* cả bên phải và trái giảm nhanh chóng. Áp suất cao trong các động mạch lớn mà chỉ được đổ đầy máu từ sự co bóp tâm thất trực tiếp đẩy máu quay lại tâm thất, làm van động mạch chủ và động mạch phổi đóng lại đột ngột. Trong 0.03 - 0.06 s, cơ tâm thất tiếp tục giãn, ngay cả khi thể tích tâm thất không thay đổi, làm xuất hiện giai đoạn *giãn đẳng tích* hay *đẳng trưởng*. Trong giai đoạn này, áp suất trong thất nhanh chóng giảm trở về mức thấp của thì tâm trưởng. Sau đó van A-V mở ra để bắt đầu chu chuyển mới của bơm tâm thất.

**Thể Tích Cuối Tâm Thu, Thể Tích Cuối Tâm Trưởng, và Thể Tích Tâm Thu.** Trong kỳ tâm trưởng, bình thường sự làm đầy tâm thất làm tăng thể tích mỗi tâm thất khoảng 110 - 120 ml. Thể tích này được gọi là *thể tích cuối tâm trưởng*. Sau đó, tâm thất tống máu trong kỳ tâm thu, thể tích giảm đi khoảng 70 ml, đây là *thể tích tâm thu*. Thể tích còn lại trong mỗi thất là khoảng 40 - 50 ml, đây được gọi là *thể tích cuối tâm thu*. Phần thể tích cuối tâm trưởng được tống ra là *phân suất tống máu* - thường bằng khoảng  $70/110 = 0.6$  (hay 60%).

Khi tim co mạnh, thể tích cuối tâm thu có thể giảm xuống thấp khoảng 10 - 20 ml. Ngược lại, khi một lượng lớn máu đổ vào tâm thất trong kỳ tâm trưởng, thể tích cuối tâm trưởng ở tâm thất có thể rất lớn khoảng 150 - 180 ml ở tim khỏe mạnh. Với cả sự tăng thể tích cuối tâm trưởng và giảm thể tích cuối tâm thu, thể tích co bóp có thể tăng hơn gấp đôi so với bình thường.

## CÁC VAN TIM NGĂN CẢN SỰ QUAY LẠI CỦA DÒNG MÁU TRONG KỲ TÂM THU

**Van nhĩ thất.** Van A-V (*van ba lá* và *van hai lá*) ngăn cản dòng máu quay lại tâm nhĩ từ tâm thất trong kỳ tâm thu, và van bán nguyệt (*van động mạch chủ* và *van động mạch phổi*) ngăn cản sự dòng máu quay lại tâm thất từ động mạch chủ và động mạch phổi trong kỳ tâm trưởng. Các van này, thể hiện ở **Hình 9-8** là của tâm nhĩ trái, đóng mở một cách *thụ động*. Chúng đóng lại khi một gradien áp suất ngược chiều đẩy dòng máu quay lại, và chúng mở ra khi một gradien đẩy máu về phía trước. Theo giải phẫu học, van A-V mỏng hOLLOW như không cần phải có dòng chảy ngược để đóng lại, trong khi van bán nguyệt dày hơn cần dòng chảy ngược tốc độ khá nhanh trong một vài mili giây.



**Hình 9-8.** Van hai lá và van động mạch chủ (các van của tâm thất trái).

**Chức năng của các nhú cơ.** **Hình 9-8** cũng thể hiện các nhú cơ gắn với các lá của van A-V bằng các *thừng gân*. Các cơ nhú co lại khi vách tâm thất co, nhưng ngược với trọng đợi, chúng *không* giúp các van đóng lại. Thay vào đó, chúng kéo các lá van hướng vào trong tâm thất để ngăn chúng phồng lên quá nhiều vào tâm nhĩ khi thất co. Nếu một thừng gân bị đứt hoặc tê liệt, van sẽ phồng mạnh khi thất co, đôi khi quá nhiều làm rò rỉ mạnh và dẫn đến bất lực tim nặng thậm chí gây chết người.

**Van Động Mạch Chủ Và Van Động Mạch Phổi.** Các van bán nguyệt của động mạch chủ và động mạch phổi có chức năng khá khác biệt với van A-V. Đầu tiên, áp suất cao trong động mạch cuối thì tâm thu làm cho van bán nguyệt đóng lại đột ngột, trái ngược với sự đóng lại nhẹ nhàng của van A-V. Thứ hai, do lỗ mở nhỏ hơn, tốc độ tống máu qua van động mạch chủ và động mạch phổi là lớn hơn nhiều so với khi qua van A-V rộng hơn. Tương tự, do tốc độ đóng và tốc độ tống máu nhanh, bờ của các van động mạch chủ và động mạch phổi phải chịu ma sát cơ học lớn hơn nhiều so với van A-V. Cuối cùng, van A-V có thừng gân hỗ trợ, trong khi van bán nguyệt không có. Rõ ràng từ đặc điểm giải phẫu của van động mạch chủ và van động mạch phổi (van động mạch chủ ở dưới cùng trong **Hình 9-8**) chúng phải được cấu tạo với một mô sợi đặc biệt mạnh mẽ nhưng cũng phải rất mềm dẻo để chịu đựng được thêm gánh nặng vật lý.

### ĐƯỜNG CONG ÁP SUẤT CỦA ĐỘNG MẠCH CHỦ

Khi thất trái co, áp suất tâm thất tăng nhanh đến khi

van động mạch chủ mở. Sau đó, áp suất trong tâm thất tăng với tốc độ chậm hơn nhiều, như **Hình 9-6**, do dòng máu trực tiếp đi ra khỏi tâm thất để đổ vào động mạch rồi vào hệ thống động mạch phân phôi.

Dòng máu đi vào động mạch trong thì tâm thu làm cho vách các động mạch căng lên và áp suất tăng đến khoảng 120 mmHg.

Sau đó, cuối thì tâm thu, sau khi thất trái ngừng tống máu và van động mạch chủ đóng, lớp áo Chun của động mạch duy trì một áp suất cao trong động mạch, ngay cả khi tâm trương.

Một hình khuyết xuất hiện trong đường cong áp suất khi van động mạch chủ đóng. Đó là bởi một giai đoạn ngắn của dòng máu quay lại ngay trước khi đóng van, rồi ngừng lại đột ngột.

Sau khi van động mạch chủ đóng, áp suất động mạch chủ giảm chậm suốt thì tâm trương do máu chưa trong các động mạch chun co giãn tiếp tục chảy qua các mạch ngoại vi để về tĩnh mạch. Trước thì tâm thu tiếp theo, áp suất động mạch chủ thường giảm xuống còn khoảng 80 mmHG (áp suất tâm trương) Bằng 2/3 áp suất tối đa là 120 mmHG (áp suất tâm thu) ở trong động mạch chủ khi tâm thất co.

Đường cong áp suất trong thất phải và Động mạch phổi cũng giống như ở động mạch chủ, ngoại trừ áp suất chỉ bằng 1/6, chúng ta sẽ bàn luận ở Chương 14.

### Liên Hệ Giữa Tiếng Tim Và Sự Bơm Máu Của Tim

Khi nghe tim bằng ống nghe, ta không nghe được tiếng mở các van vì đó là một quá trình khá chậm, bình thường không tạo ra âm thanh. Tuy nhiên, khi van đóng, các lá van và chất lỏng xung quanh rung động do áp suất thay đổi đột ngột, tạo ra âm thanh truyền đi mọi hướng xuyên qua lồng ngực.

Khi tâm thất co, âm thanh đầu tiên nghe được là do đóng van A-V. Sự rung động trầm và tương đối dài được gọi là *tiếng tim thứ nhất*. Khi van động mạch chủ và van động mạch phổi đóng lại cuối thì tâm thu, ta nghe thấy một tiếng thanh ngắn do van đóng nhanh và sự rung động xung quanh mọi thời gian ngắn. Đó là *tiếng tim thứ hai*. Nguyên nhân chính xác của các tiếng tim sẽ được bàn luận ở Chương 23, liên hệ với việc nghe bằng ống nghe.

### Công Của Tim

*Công co bóp* của tim là năng lượng mà tim chuyển thành công trong mỗi nhịp đập khi bơm máu vào các động mạch. *Công co bóp trên phút* là tổng năng lượng chuyển thành công trong 1 phút; bằng với công co bóp nhân với tần số tim trên phút.

Công của tim có hai dạng. Đầu tiên, phần lớn năng lượng được dùng để đẩy máu từ tĩnh mạch

có áp suất thấp vào động mạch có áp suất cao được gọi là *công thể tích - áp suất* hay *công ngoài*. Thứ hai, một phần nhỏ năng lượng được dùng để đẩy máu đạt đến vận tốc của nó khi tổng máu qua động van động mạch chủ và động mạch phổi, đó là *động năng dòng máu*.

Công ngoài của thất phải bình thường bằng khoảng 1/6 thất trái do sự chênh lệch gấp 6 lần trong áp suất tâm thu của hai tâm thất. Lượng công cần thiết của mỗi tâm thất để tạo ra động năng của dòng máu tỷ lệ với khối lượng máu được bơm đi nhân với bình phương tốc độ tổng máu.

Thông thường, công của thất trái mất đi để tạo ra động năng dòng máu chỉ chiếm 1% trong tổng công co bóp của tâm thất, do đó không ảnh hưởng đến kết quả của toàn bộ công co bóp. Tuy nhiên, trong một số điều kiện bất thường, như hẹp động mạch chủ, dòng máu với một tốc độ lớn đi qua van bị hẹp, có thể cần đến hơn 50% tổng công co bóp để tạo ra động năng dòng máu.

### PHÂN TÍCH ĐỒ THỊ BƠM MÁU CỦA TÂM THẤT

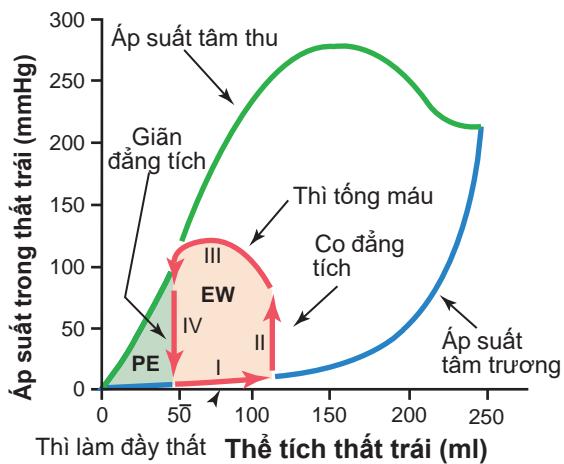
**Hình 9-9** thể hiện một đồ thị được sử dụng đặc biệt trong việc giải thích cơ chế bơm máu của *thất trái*. Thành phần quan trọng nhất của đồ thị là hai đường cong “áp suất tâm trương” và “áp suất tâm thu”. Các đường cong này là đường cong về thể tích - áp suất.

Đường cong áp suất tâm trương được xác định bởi sự làm đầy tim với một thể tích máu tăng dần và sau đó đánh giá áp suất tâm trương trực tiếp trước khi xảy ra sự co cơ tâm thất, đây là *áp suất cuối tâm trương* của tâm thất.

Đường cong áp suất tâm thu được xác định nhờ ghi lại áp suất tâm thu đạt được khi tâm thất co tại mỗi thể tích được làm đầy.

Đến khi thể tích mà *tâm thất không co* đạt đỉnh khoảng 150 ml, áp suất “tâm trương” mới không tăng cao. Do vậy, đạt tới được thể tích này, máu có thể chảy dễ dàng qua tâm thất từ tâm nhĩ. Đến 150 ml, áp suất tâm trương tăng nhanh, một phần bởi mô xơ trong tim căng ra ko nhiều và một phần bởi màng ngoài tim bắt đầu căng gần tới giới hạn.

Trong khi tâm thất co, áp suất tâm thu tăng ngay cả khi thể tích tâm thất còn thấp và đạt tối đa khoảng 150 - 170 ml. Sau đó, thể tích vẫn tăng thêm, áp suất tâm thu giảm dưới một số điều kiện, chứng minh bởi sự di xuống của đường cong áp suất tâm thu trong **Hình 9-9**, bởi tại thể tích lớn này, các sợi actin và myosin của sợi cơ tim bị kéo lệch ra xa làm cho sức mạnh của sợi co tim trở nên yếu hơn so với mức tối ưu.



**Hình 9-9.** Liên hệ giữa thể tích thất trái và áp suất trong thất trái ở thì tâm trương và thì tâm thu. Đường màu đỏ là “đồ thị thể tích - áp suất), thể hiện sự thay đổi của thể tích nội tâm thất và áp suất trong chu chuyển tim bình thường. EW, công bên ngoài; PE, thể năng.

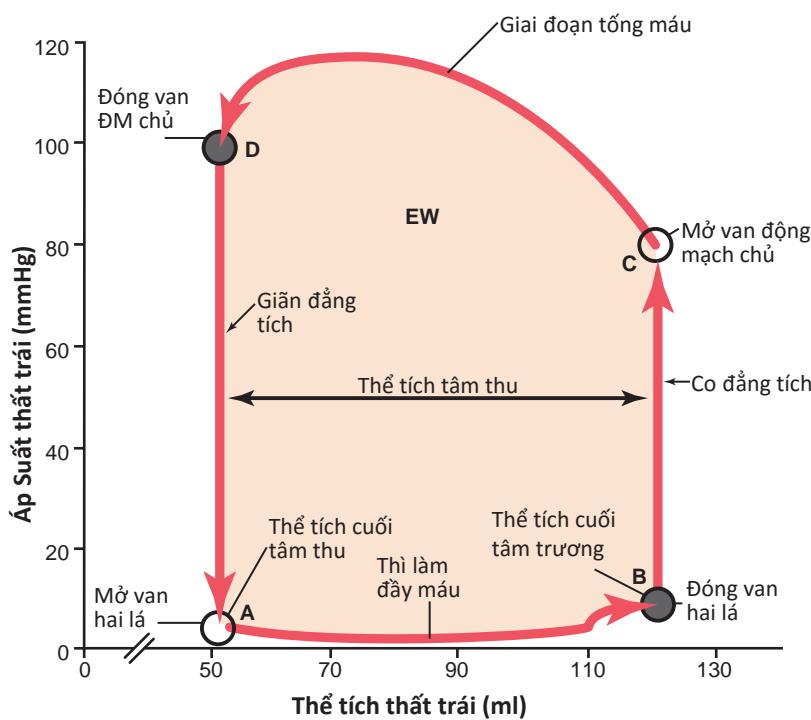
Đặc biệt lưu ý trong hình, áp suất tối đa của thì tâm thu với thất trái bình thường là từ 250-300 mmHg, nhưng giá trị này rộng hơn đối với mỗi mức độ và sức mạnh kích thích ở tim bởi thần kinh tim. Với thất phải bình thường, áp suất tâm thu là từ 60-80 mmHg.

**“Đồ Thị Thể Tích - Áp Suất” Trong Chu Chuyển Tim; Công Suất Tim.** Đường màu đỏ trong **Hình 9-9** hình thành một cái vòng được gọi là *đồ thị thể tích - áp suất* của chu chuyển tim bình thường ở thất trái. Một số chi tiết của đồ thị này được thể hiện ở **Hình 9-10**. Đồ thị này được chia thành 4 pha.

*Pha I: Giai đoạn làm đầy thất.* Pha I trong đồ thị thể tích - áp suất bắt đầu tại một thể tích tâm thất khoảng 50 ml và áp suất tâm trương từ 2-3 mmHg. Lượng máu còn lại trong thất sau nhịp tim trước là 50 mmHg, được gọi là *thể tích cuối tâm thu*. Dòng máu tĩnh mạch vào tâm thất từ tâm nhĩ, thể tích tâm thất bình thường tăng thêm 70 ml đạt khoảng 120 ml, gọi là *thể tích cuối tâm trương*. Như vậy, đồ thị thể tích - áp suất trong pha I kéo dài trong **Hình 9-9** ký hiệu là “I”, và từ điểm A đến điểm B trong **Hình 9-10**, với thể tích tăng đến 120 ml và áp suất tâm trương tăng đến khoảng 5-7 mmHg.

*Pha II: Giai đoạn coձąng tích.* Trong khi coձąng tích, thể tích tâm thất không đổi bởi tất cả các van đều đóng. Tuy nhiên, áp suất trong thất tăng lên đến khi bằng với áp suất trong động mạch chủ, khoảng 80 mmHg, miêu tả ở điểm C (**Hình 9-10**).

*Pha III: Giai đoạn tống máu.* Trong giai đoạn này, áp suất tâm thu tăng thậm chí cao hơn do tâm thất vẫn tiếp tục co. Lúc này, thể tích tâm thất giảm vì van động mạch chủ đã mở và dòng máu bị đẩy ra khỏi tâm thất vào động mạch chủ.



**Hình 9-10.** Đồ thị thể tích - áp suất chúng minh sự thay đổi về thể tích và áp suất trong một chu chuyển (đường màu đỏ). Vùng tô màu EW (công bên ngoài) tạo ra bởi tâm thất trái trong chu chuyển tim.

Trong Hình 9-9 đường cong ký hiệu “III” là “giai đoạn tổng máu”, cho thấy sự thay đổi về thể tích và áp suất tâm thu trong giai đoạn tổng máu.

*Pha IV: Giai đoạn giãn đằng tích.* Cuối giai đoạn tổng máu (điểm D; Hình 9-10), van động mạch đóng lại và áp suất tâm thu quay về mức áp suất tâm trương. Đường ký hiệu “IV” (Hình 9-9) cho thấy sự giảm áp suất nội thất mà không thay đổi nhiều về thể tích. Do vậy, tâm thất quay về điểm xuất phát của nó, là khoảng 50 ml máu trong thất trái và áp suất nhĩ là từ 2-3 mmHg.

Vùng được bao quanh bởi đồ thị hàm số thể tích - áp suất (vùng tô đậm, kí hiệu “EW”) thể hiện *công ngoài* của tâm thất trong chu chuyển tim. Trong các nghiên cứu thực nghiệm của chu chuyển tim, đồ thị này được dùng để tính toán công của tim.

Khi tim bơm một lượng lớn máu, vùng đồ thị của công trở nên rộng hơn. Nó mở rộng ra xa về bên phải do tâm thất được làm đầy máu trong thì tâm trương, nó làm tăng hơn do tâm thất co với áp suất lớn hơn, và nó thường mở rộng hơn về bên trái do tâm thất co với một thể tích nhỏ hơn - đặc biệt nếu tâm thất bị kích thích để làm tăng hoạt động bởi hệ thần kinh giao cảm.

**Khái niệm Preload và Afterload.** Trong việc đánh giá tính chất co cơ, điều này là quan trọng để xác định mức độ căng cơ khi cơ bắt đầu co, đó là *preload*, và để xác định tải trọng mà cơ phải dùng sức co để chống lại là *afterload*.

Khi tim co bóp, preload thường được nghĩ tới áp suất cuối tâm trương khi tâm thất bắt đầu được làm đầy.

Afterload của tâm thất là áp suất trong động mạch nhận được từ tâm thất. Trong **Hình 9-9**, tương ứng với áp suất tâm thu là đường cong pha III của đồ thị thể tích - áp suất. (Đôi khi afterload ít được nghĩ đến là sức cản trong tuần hoàn so với áp suất.)

Tầm quan trọng của khái niệm preload và afterload là trong nhiều trạng thái bắt thường về chức năng của tim hoặc hệ tuần hoàn, áp suất trong làm đầy thất (preload), áp suất động mạch chống lại sức co của tim (afterload), hoặc cả hai thay đổi từ bình thường đến nhiều mức độ nghiêm trọng.

#### Hóa Năng Cần Thiết Cho Tim Co Bóp: Sự Sử Dụng Oxy Của Tim.

Cơ tim, cũng như cơ vân, sử dụng năng lượng hóa học để cung cấp công cho sự co bóp. Khoảng 70-90% năng lượng này bình thường được nhận từ cơ ché oxy hóa acid béo, với khoảng 10-30% là từ các chất dinh dưỡng khác, đặc biệt là từ lactat và glucose. Do vậy, tỷ lệ oxy mà tim sử dụng được đo lường tốt nhất nhờ hóa năng được giải phóng trong khi tim thực hiện công. Các phản ứng hóa học khác nhau giải phóng năng lượng sẽ được thảo luận ở Chương 68 và 69.

Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy oxy được sử dụng bởi tim và năng lượng hóa học dùng trong sự co bóp của tim liên quan trực tiếp đến tổng vùng tô đậm trong **Hình 9-9**. Vùng này chia các phần gồm *công ngoài* (EW) như đã giải thích ở trên và một phần nữa

được gọi là **thể năng**, ký hiệu “PE”. Thể năng thể hiện công tăng thêm có thể được thực hiện bởi sự co tâm thất nếu tâm thất nên được làm rỗng máu hoàn toàn trong buồng tim với mỗi lần co.

Oxy được dùng cũng được thể hiện gần tỷ lệ với sức căng xuất hiện trong cơ tim trong khi co **được nhân với giới hạn thời gian co kéo dài**, được gọi là **chỉ số sức căng - thời gian**. Do sức căng lớn khi áp suất tâm thu lớn, tương ứng với nhiều oxy được sử dụng. Tương tự, nhiều ngnw lượng hóa học được dùng ngay cả khi áp suất tâm thu bình thường khi tâm thất giãn bất thường bởi sức căng cơ tim trong khi co là tỷ lệ với áp suất nhân với đường kính tâm thất. Tâm quan trọng đặc biệt trong suy tim khi tâm thất giãn và nghịch lý là lượng hóa năng cần thiết cho một lượng công co bó là lớn hơn so với bình thường ngay cả khi tim đang suy.

**Hiệu Suất Co Bóp Của Tim.** Trong khi co tim co, hầu hết hóa năng được dùng biến thành *nhiệt*, và một phần nhỏ được chuyển thành *công co bóp*. Tỷ lệ công co bóp với tổng hóa năng sử dụng được gọi là *hiệu suất co bóp của tim*, hay đơn giản hơn là *hiệu suất của tim*. Hiệu suất tối đa của tim bình thường là từ 20-25%. Với người suy tim, hiệu suất này có thể giảm thấp đến 5-10%.

### ĐIỀU HÒA SỰ BƠM MÁU CỦA TIM

Một người ở thái nghỉ, tim chỉ bơm khoảng 4-6 lít máu mỗi phút. Khi gắng sức, tim có thể phải bơm máu gấp 4 - 7 lần bình thường. Điều này là do thể tích bơm máu của tim được điều hòa bởi (1) sự điều hòa bên trong tim để đáp ứng sự thay đổi thể tích curadongf máu vào tim và (2) điều hòa tần số và sức co của tim nhờ hệ thống thần kinh tự động.

### CƠ CHẾ TỰ ĐIỀU HÒA BƠM MÁU CỦA TIM - CƠ CHẾ FRANK-STIRLING

Trong Chương 20, chúng ta sẽ tìm hiểu với các điều kiện khác nhau, lượng máu tim bơm đi mỗi phút thông thường được xác định hầu hết qua tốc độ dòng máu qua tim từ tĩnh mạch, đó là các *tĩnh mạch trở về*. mỗi mô ngoại vi của cơ thể tự điều hòa dòng máu tại chỗ, và mọi dòng máu ở các mô kết hợp và trở về qua đường tĩnh mạch để đổ vào tim nhĩ.

Khả năng tự điều hòa của tim để thích nghi với sự tăng thể tích dòng máu đổ vào được gọi là *cơ chế Frank-Starling của tim*, để ghi nhận công lao của Otto Frank và Ernest Starling, hai nhà sinh lý học vĩ đại của thế kỷ trước. Về cơ bản, cơ chế Frank-Starling được hiểu là rất nhiều cơ tim bị kéo giãn

trong thì làm đầy, năng lượng rất lớn của sự co cơ và lượng máu rất lớn được bơm vào động mạch chủ. Hay nói theo cách khác: *trong giới hạn sinh lý, tim bơm toàn bộ máu trở lại chính nó nhờ đường tĩnh mạch*.

### Điều Gì Giải Thích Cho Cơ Chế Frank-Starling?

Khi thêm vào một lượng máu đỏ vào tâm thất, cơ tim bị kéo giãn dài ra. Sự kéo giãn lần lượt làm cho cơ co lại với sức co tăng lên do các sợi actin và myosin được đưa đến rất gần đến vị trí tối ưu cho sự hình thành sức mạnh. Do vậy, tâm thất tự động bơm thêm một lượng máu vào động mạch bởi sức bơm tăng lên.

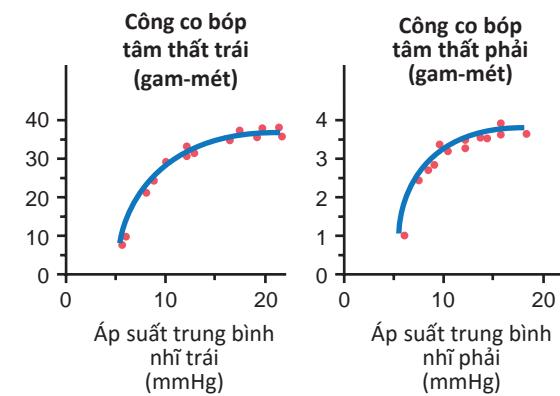
Khả năng giãn dài của cơ, đạt tới một sức mạnh tối ưu để co lại với công của cơ tăng lên là đặc điểm của mọi cơ vân, như đã giải thích ở Chương 6, và không phải là đặc điểm của riêng cơ tim.

Ngoài ra tác động quan trọng của cơ tim bị kéo giãn, vẫn là yếu tố tăng lực bơm của tim khi thể tích tăng lên. Sự kéo giãn của vách nhĩ phải trực tiếp làm tăng tần số tim thêm 10-20%, điều này cũng giúp tăng lượng máu được bơm đi mỗi phút, dù nó đóng góp rất ít so với cơ chế Frank-Starling.

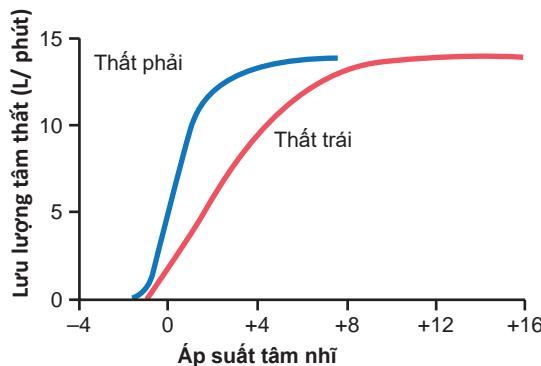
### ĐƯỜNG CONG HOẠT ĐỘNG CỦA TÂM THẤT

Một cách tốt nhất để biểu diễn chức năng bơm máu của tâm thất là sử dụng *đường cong hoạt động của tâm thất*. **Hình 9-11** thể hiện một loại đường cong hoạt động của tâm thất gọi là *đường cong công co bóp*. Lưu ý rằng áp suất tâm nhĩ mỗi bên tim tăng lên, công suất bơm ở mỗi bên tăng trừ khi đạt đến giới hạn của khả năng bơm máu của tim.

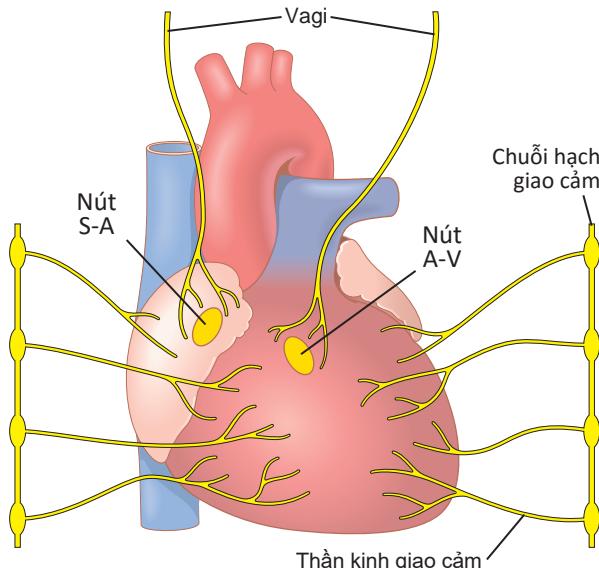
**Hình 9-12** thể hiện một loại đường cong khác gọi là *đường cong thể tích bơm máu của tim thất*.



**Hình 9-11.** Đường cong hoạt động của thất trái và phải được ghi lại ở chó, thể hiện *công co bóp tâm thất* như một **hàm số** của áp suất trung bình tâm nhĩ bên trái và phải. (Dữ liệu từ Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. Physiol Rev 35:107, 1955.)



**Hình 9-12.** Đường cong thể tích bơm máu của tim thất bên phải và trái trong khoảng bình thường của tim người bình thường lúc nghỉ lấy từ dữ liệu thu được ở chó và dữ liệu ở người.



**Hình 9-13.** Thần kinh giao cảm và phó giao cảm ở tim. (Thần kinh phế vị đến tim là thần kinh phó giao cảm). A-V, nhĩ-thất; S-A, xoang nhĩ.

Hai đường cong của hình này miêu tả chức năng của hai tim thất ở tim người được trên dữ liệu lấy từ các nghiên cứu thực nghiệm trên động vật. Khi suất nhĩ phải và trái cũng tăng, thể tích riêng của từng thất bơm được trong một phút cũng tăng.

Như vậy, đường cong hoạt động tim thất là một cách khác để giải thích cho cơ chế Frank-Starling của tim. Đó là, khi tim thất được làm đầy đáp ứng với sự tăng áp suất tâm nhĩ, mỗi thể tích tim thất và sức co cơ tim tăng lên, làm cho tim tăng bơm máu vào động mạch.

#### Sự Điều Hòa Của Tim Nhờ Hệ Giao Cảm Và Phó Giao Cảm

Hiệu quả bơm máu của tim cũng được điều hòa bởi thần kinh giao cảm và phó giao cảm (dây phế vị), chúng hỗ trợ khá nhiều cho tim, xem **Hình 9-13**. Với mỗi mức độ của áp suất tâm nhĩ, lượng máu được bơm mỗi phút (cung lượng tim) thường có thể tăng đến hơn 100% nhờ sự kích thích của hệ giao cảm. Ngược lại, cung lượng có thể giảm gần như về 0 do kích thích dây phế vị (phó giao cảm).

**Cơ Chế Kích Thích Tim Bởi Thần Kinh Giao Cảm.** Thần kinh giao cảm kích thích mạnh mẽ có thể làm tăng tần số tim ở người trưởng thành trẻ tuổi từ mức bình thường 70 nhịp/ phút lên đến 180-200 nhịp/ phút, và hiếm gặp có thể lên đến 250 nhịp/ phút. Tương tự, hệ giao cảm kích thích làm tăng sức co cơ tim lên gấp đôi so với tần số bình thường, theo đó tăng thể tích bơm máu và tăng áp suất tổng máu. Như vậy, thần kinh giao cảm kích thích thường có thể tăng cung lượng tim tối đa gấp ba, ngoài ra cung lượng tim cũng tăng lên nhờ cơ chế Frank-Starling.

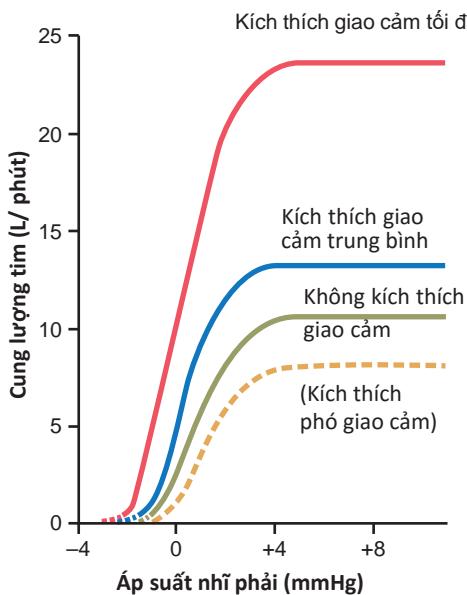
Ngược lại, *ức chế* thần kinh giao cảm của tim có thể làm giảm sự bơm máu của tim một cách vừa phải. Dưới các điều kiện bình thường, các sợi thần kinh giao cảm đến tim liên tục phát xung điện với tốc độ chậm để duy trì sức bơm khoảng 30% khi không có kích thích giao cảm. Do vậy, khi hoạt động của hệ giao cảm bị suy giảm hơn bình thường, cả tần số và sức co của cơ tim đều giảm, làm giảm sức bơm của tim xuống dưới mức 30% so với bình thường.

**Hệ Phó Giao Cảm (Dây Phế Vị) Kích Thích Làm Giảm Tần Số Và Sức Co Của Tim.** Sự kích thích mạnh mẽ của các sợi phó giao cảm trong dây phế vị của tim có thể làm ngừng nhịp tim trong vài giây, nhưng sau đó tim thường “thoát” và đập với tốc độ 20-40 nhịp/ phút dù hệ phó giao cảm vẫn kích thích. Ngoài ra, Dây phế vị kích thích mạnh mẽ có thể giảm sức co cơ tim 20-30%.

Các sợi phế vị tập trung chủ yếu ở tim nhĩ và không có nhiều ở tim thất, nơi mà sức co của tim mạnh mẽ. Sự phân bố này giải thích tại sao ảnh hưởng từ sự kích thích của dây phế vị là chủ yếu làm giảm tần số nhiều hơn so với làm giảm sức co cơ tim. Tuy nhiên, sự giảm mạnh tần số tim kết hợp với sự giảm nhẹ sức co cơ tim có thể làm giảm sức bơm máu của thất 50% hoặc hơn.

**Ảnh Hưởng Của Sự Kích Thích Hệ Giao Cảm Và Phó Giao Cảm Lên Đường Cong Hoạt Động Của Tim.** **Hình 9-14** thể hiện bốn đường cong hoạt động của tim. Đó là các đường tương tự với các đường cong ở **Hình 9-12**. Tuy nhiên, chúng miêu tả hoạt động của toàn bộ tim hon là riêng một bên tim thất. Chúng cho biết mối liên hệ giữa áp suất nhĩ phải khi máu vào tim phải và cung lượng tim từ thất trái vào động mạch chủ.

Đường cong ở **Hình 9-14** chứng minh rằng tại một số điểm áp suất nhĩ phải, cung lượng tim tăng trong khi tăng kích thích giao cảm và giảm trong khi tăng kích thích phó giao cảm. Những thay đổi này trong cung lượng tim được gây ra bởi sự kích thích hệ thần



Hình 9-14. Các tác động trên đường cong cung lượng tim với các mức kích thích khác nhau lên hệ giao cảm và phó giao cảm.

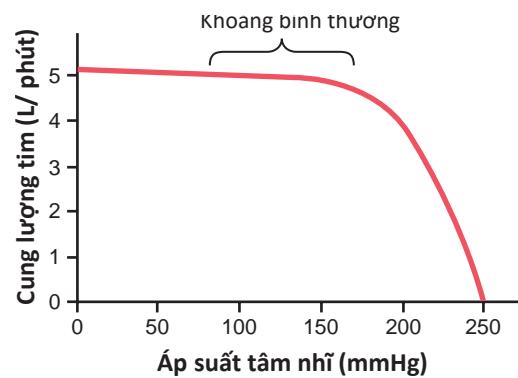
kinh tự chủ là kết quả từ *sự thay đổi tần số tim* và từ *sự thay đổi trong sức co cơ tim*.

### ẢNH HƯỞNG CỦA ION KALI VÀ CANXI TRONG HOẠT ĐỘNG CỦA TIM

Khi bàn luận về điện thế màng ở Chương 5, chúng ta đã chỉ ra rằng ion kali có một ảnh hưởng đáng kể trên điện thế màng, và trong Chương 6 đã chỉ ra rằng ion canxi đóng một vai trò đặc biệt quan trọng việc kích hoạt quá trình co cơ. Do vậy, nó được mong chờ rằng nồng độ của mỗi ion này trong dịch ngoại bào cũng có ảnh hưởng quan trọng trong sự bơm máu của tim.

**Ảnh hưởng Của Ion Kali.** Sự qua mức của kali trong dịch ngoại bào làm cho tim trở nên giãn ra và yếu hơn và tần số tim cũng chậm hơn. Lượng lớn kali cũng có thể ngăn cản sự dẫn truyền xung từ nhĩ đến thất qua bó A-V. Sự tăng cao của nồng độ kali chỉ cần 8-12 mEq/L - gấp 2-3 lần giá trị bình thường - có thể làm tim yếu đi rất nhiều, đập bất thường, và tử vong.

Ảnh hưởng này một phần là từ **thực tế** với một nồng độ cao kali trong dịch ngoại bào sẽ làm giảm điện thế nghỉ của màng sợi cơ tim, như đã giải thích ở Chương 5. Khi có nồng độ cao kali trong dịch ngoại bào sẽ một phần khử cung màng tế bào, làm điện thế màng bớt âm. Khi điện thế màng giảm, cường độ điện thế hoạt động cũng giảm, làm cho sự co bóp cơ tim yếu dần.



Hình 9-15. Sự bất biến của cung lượng tim đạt tới một mức áp suất 160 mmHg. Chỉ khi áp suất tâm nhĩ vượt quá giới hạn bình thường làm tăng áp suất sẽ làm cung lượng tim giảm xuống đáng kể

**Ảnh Hưởng Của Ion Canxi.** Sự quá mức của ion canxi ảnh hưởng gần như hoàn toàn đối lập với ion kali, làm cho tim có xu hướng co cứng. Ảnh hưởng này là do ảnh hưởng trực tiếp của ion canxi từ việt khởi động quá trình co cơ tim, như đã nói trong Chương này.

Ngược lại, sự thiếu hụt ion canxi làm cho tim yếu đi, tương tự như ảnh hưởng của nồng độ cao kali. May thay, mức ion canxi trong máu bình thường được điều hòa trong phạm vi hẹp. Do vậy, ảnh hưởng lên tim từ sự bất thường của nồng độ canxi là hiếm khi xuất hiện trên lâm sàng.

### ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỆT ĐỘ LÊN HOẠT ĐỘNG CỦA TIM

INhiệt độ cơ thể tăng lên, xảy ra khi có sốt, làm nhịp tim tăng cao, đôi khi có thể gấp đôi bình thường. Khi nhiệt độ giảm mạnh thì nhịp tim cũng giảm, có lẽ do sự giảm chậm vài nhịp trên phút khi một người giàn qua đời do giảm thân nhiệt cơ thể khoảng 60-70 °F. Đây có lẽ là kết quả từ thực tế tim tăng tính thấm của màng cơ tim với các ion điều hòa nhịp tim, kết quả từ quá trình tự kích thích của tim.

*Sự co bóp mạnh mẽ* của tim thường làm tăng nhiệt độ bởi sự tăng nhẹ của nhiệt độ, điều này xảy ra trong khi cơ thể hoạt động, nhưng sự gia tăng nhiệt độ không kéo dài làm kiệt quệ hệ thống chuyên hóa của tim và cuối cùng gây suy yếu. Do vậy, chức năng tối ưu của tim phụ thuộc nhiều vào sự điều hòa nhiệt độ cơ thể nhờ cơ chế điều hòa nhiệt độ thích hợp sẽ giải thích ở Chương 74.

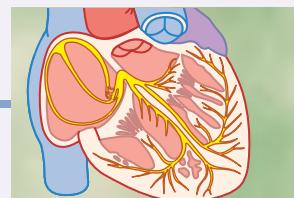
### TĂNG ÁP SUẤT ĐỘNG MẠCH (ĐẠT ĐẾN GIỚI HẠN) KHÔNG LÀM GIẢM CUNG LƯỢNG TIM

Chú ý trong **Hình 9-15**, sự tăng áp suất trong động mạch chủ không làm giảm cung lượng tim trừ khi

máp suất động mạch tăng quá 160 mmHg. Trong các phát biểu khác, trong chức năng bình thường của tim tại áp suất thi tâm thu bình thường (80-140 mmHg), cung lượng tim gần như được xác định hoàn toàn chính xác bởi dòng máu qua các mô cơ thể, được điều hòa bởi *tĩnh mạch về* đưa máu về tim. Cơ chế này sẽ được nói đến ở Chương 20.

## Bibliography

- Bers DM, Shannon TR: Calcium movements inside the sarcoplasmic reticulum of cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 58:59, 2013.
- Chantler PD, Lakatta EG, Najjar SS: Arterial-ventricular coupling: mechanistic insights into cardiovascular performance at rest and during exercise. *J Appl Physiol* 105:1342, 2008.
- Cingolani HE, Pérez NG, Cingolani OH, Ennis IL: The Anrep effect: 100 years later. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 304:H175, 2013.
- Couchonnal LF, Anderson ME: The role of calmodulin kinase II in myocardial physiology and disease. *Physiology (Bethesda)* 23:151, 2008.
- Doenst T, Nguyen TD, Abel ED: Cardiac metabolism in heart failure: implications beyond ATP production. *Circ Res* 113:709, 2013.
- Eisner D, Caldwell J, Trafford A: Sarcoplasmic reticulum Ca-ATPase and heart failure 20 years later. *Circ Res* 113:958, 2013.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*, 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Ibrahim M, Gorelik J, Yacoub MH, Terracciano CM: The structure and function of cardiac t-tubules in health and disease. *Proc Biol Sci* 278:2714, 2011.
- Kho C, Lee A, Hajjar RJ: Altered sarcoplasmic reticulum calcium cycling—targets for heart failure therapy. *Nat Rev Cardiol* 9:717, 2012.
- Korzick DH: From syncytium to regulated pump: a cardiac muscle cellular update. *Adv Physiol Educ* 35:22, 2011.
- Luo M, Anderson ME: Mechanisms of altered  $\text{Ca}^{2+}$  handling in heart failure. *Circ Res* 113:690, 2013.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Marks AR: Calcium cycling proteins and heart failure: mechanisms and therapeutics. *J Clin Invest* 123:46, 2013.
- Puglisi JL, Negroni JA, Chen-Izu Y, Bers DM: The force-frequency relationship: insights from mathematical modeling. *Adv Physiol Educ* 37:28, 2013.
- Sarnoff SJ: Myocardial contractility as described by ventricular function curves. *Physiol Rev* 35:107, 1955.
- Solaro RJ, Henze M, Kobayashi T: Integration of troponin I phosphorylation with cardiac regulatory networks. *Circ Res* 112:355, 2013.
- Starling EH: The Linacre Lecture on the Law of the Heart. London: Longmans Green, 1918.
- ter Keurs HE: The interaction of  $\text{Ca}^{2+}$  with sarcomeric proteins: role in function and dysfunction of the heart. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H38, 2012.



# Nhịp điệu kích thích của tim

Tim người có một hệ thống đặc biệt cho nhịp điệu tự kích thích và co bóp lặp đi lặp lại khoảng gần 100.000 lần mỗi ngày, hoặc 3 tỉ lần trong trung bình một đời người. Thành tích ấn tượng này được thực hiện bởi một hệ thống mà (1) tạo ra các xung điện nhịp điệu để bắt đầu co bóp nhịp điệu của cơ tim và (2) dẫn những xung này nhanh chóng xuyên qua tim. Khi hệ thống này hoạt động bình thường, tim nhĩ co bóp trước tâm thất khoảng 1/6 s, cho phép làm đầy thất trước khi chúng bơm máu lên phổi và đến vòng tuần hoàn chính. Một điều quan trọng nữa của hệ thống là cho phép tất cả các phần của thất co gần như đồng thời, đó là yếu tố cần thiết nhất cho sự tác động phát sinh áp lực trong buồng tâm thất.

Hệ thống dẫn truyền và tạo nhịp dễ bị tổn hại bởi các bệnh của tim, đặc biệt là thiếu máu cục bộ cơ tim có kết quả từ sự giảm tưới máu mạch vành. Hậu quả thường là loạn nhịp tim hay tần số co cơ tim không bình thường và hiệu quả bơm của tim thường bị ảnh hưởng nghiêm trọng và thậm chí dẫn đến chết người.

rong khoảng 3mm, dài 15mm và dày 1mm. Nó nằm ở sau trên vách tâm nhĩ phải, ngay bên dưới và hơi gần bên chỗ mở của tĩnh mạch chủ trên. Các mô sợi của nút này hầu như không có các sợi cơ co lại, và mỗi sợi chỉ có đường kính  $3 - 5\mu\text{m}$ , trái ngược với đường kính  $10-15\mu\text{m}$  của các sợi cơ nhĩ xung quanh. Tuy nhiên, các sợi nút xoang kết nối trực tiếp với các sợi cơ tâm nhĩ bởi vậy bất cứ điện thế hoạt động nào bắt đầu từ nút xoang ngay lập tức lan ra khắp vách cơ tâm nhĩ.

## Nhịp điệu điện tự động của các sợi xoang

Một số các sợi cơ tim có khả năng *tự kích thích*, một quá trình có thể gây ra nhịp điệu tự động phóng điện và co bóp. Khả năng chính xác đặc biệt này của các sợi của hệ thống dẫn truyền chuyên biệt của tim, bao gồm các sợi của nút xoang. Vì lý do này, nút xoang thông thường điều khiển tốc độ của nhịp đập của toàn bộ tim, như đã thảo luận chi tiết hơn ở chương này. Đầu tiên, chúng ta hãy mô tả nhịp điệu tự động này.

## HỆ THỐNG KÍCH THÍCH VÀ DẪN TRUYỀN ĐẶC BIỆT CỦA TIM

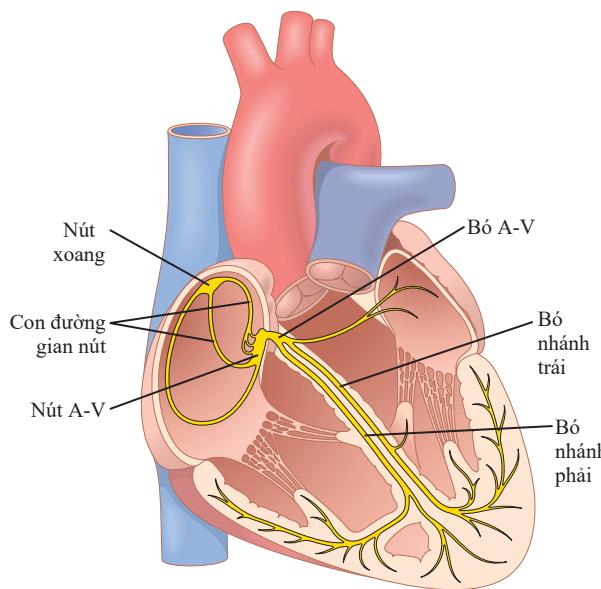
**Hình 10-1** cho thấy hệ thống kích thích và dẫn truyền của tim mà điều khiển sự co bóp tim. Hình này cho thấy nút xoang (còn gọi là nhĩ xoang hay nút SA) phát nhịp trong hệ thống tạo xung nhịp bình thường, theo đường dẫn xung từ nút xoang tới nút nhĩ thất (AV); nút AV, xung từ nhĩ bị chậm trước khi vượt qua vách nhĩ thất xuống thất; bó nhĩ thất dẫn xung từ nhĩ xuống thất; và nhánh trái và phải của lưới Purkinje dẫn xung tới khắp các phần của thất.

## NÚT XOANG (NHĨ XOANG)

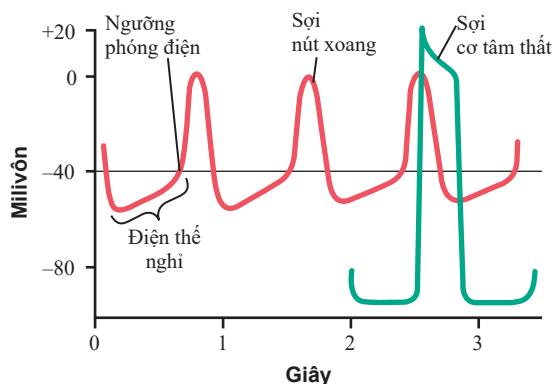
Nút xoang (còn gọi là *nút nhĩ xoang*) nhỏ, dẹt, hình elip chuyên biệt của cơ tim

**Cơ chế tạo nhịp của nút xoang.** **Hình 10-2** biểu diễn điện thế hoạt động được ghi lại từ bên trong sợi nút xoang trong 3 nhịp tim và, bằng cách so sánh, một điện thế hoạt động đơn của sợi cơ tâm thất. Lưu ý rằng điện thế nghỉ của sợi cơ nút xoang bên trong âm hơn bên ngoài khoảng  $-55$  đến  $-60\text{mV}$ , so sánh với cơ thất khoảng  $-85$  đến  $-90\text{mV}$ . Nguyên nhân là do vốn tự nhiên màng tế bào sợi nút xoang có nhiều kẽ hở cho ion natri và canxi, và điện tích dương của natri và canxi đi vào đã trung hòa bớt một phần điện tích âm của nội bào.

Trước khi chúng ta thử giải thích sự nhịp điệu của các sợi nút xoang, đầu tiên hãy nhớ lại các phân thảo luận ở Chương 5 và 9 rằng cơ tim có 3 loại kênh ion màng chính đóng vai trò quan trọng gây ra những biến đổi điện thế của điện thế hoạt động. Chúng là (1) *các kênh Na nhanh*, (2) *các kênh Ca loại L (kênh Na - Ca chậm)*, và (3) *các kênh K*.



**Hình 10-1.** Nút xoang và hệ thống Purkinje của tim, cũng thể hiện nút nhĩ thất (A-V), con đường gian nút nhĩ, và các bó nhánh tâm thất.



**Hình 10-2.** Nhịp điệu phóng điện của một sợi nút xoang. Ngoài ra, điện thế hoạt động nút xoang được so sánh với điện thế của một sợi cơ tâm thất.

Mở kênh natri nhanh trong khoảng 1/10000s là nguyên nhân đoạn lên đỉnh nhanh của điện thế hoạt động quan sát thấy trong cơ tâm thất bởi sự đi vào nhanh chóng của ion dương natri vào trong sợi cơ. Sau đó đoạn bình nguyên của điện thế hoạt động của tâm thất được gây ra chủ yếu bởi sự mở các kênh Na - Ca chậm, sau khoảng 0,3s. Cuối cùng, mở kênh K cho phép khuếch tán một lượng lớn ion dương K đi ra ngoài qua màng sợi cơ và quay trở lại điện thế nghỉ.

Tuy nhiên, có một sự khác biệt trong chức năng của các kênh này trong sợi nút xoang bởi vì ở nút xoang điện thế nghỉ âm hơn nhiều – chỉ -55mV thay vì -90mV ở sợi cơ tâm thất. Ở mức -55mV, các kênh Na nhanh chủ yếu đã trở nên “bất hoạt”, có nghĩa là chúng bị đóng. Nguyên nhân của điều này là

bất cứ lúc nào điện thế màng vẫn còn âm hơn khoảng -55mV trong hơn một vài mili giây, các cổng khử hoạt tính ở bên trong màng tế bào sẽ đóng, các kênh natri nhanh cũng trở thành đóng và giữ nguyên như vậy. Vì thế, chỉ có kênh Na - Ca chậm có thể mở (có thể trở thành “hoạt động”) và do đó gây ra điện thế hoạt động. Với kết quả như vậy, điện thế hoạt động của nút xoang đi lên chậm hơn điện thế hoạt động của cơ tâm thất. Ngoài ra, sau khi điện thế hoạt động xảy ra, sự trở về trạng thái điện thế âm cũng xảy ra chậm hơn, không trở lại đột ngột như xảy ra đối với sợi tâm thất.

**Tính tự kích thích của các sợi nút xoang.** Bởi vì nồng độ natri cao trong dịch ngoại bào bên ngoài sợi nút xoang, cũng như một số vừa các kênh natri đã mở, các ion natri dương từ bên ngoài các sợi thường tiến đến kẽ hở để vào bên trong. Vì thế, giữa các tiếng tim, sự chảy vào của các ion dương natri gây ra một sự tăng lên chậm của điện thế nghỉ màng theo chiều dương. Vì vậy, như thể hiện trong **Hình 10-2**, điện thế “nghỉ” dần dần tăng lên và trở nên ít âm hơn giữa hai tiếng tim. Khi điện thế đạt một ngưỡng điện áp khoảng -40mV, các kênh canxi loại L trở nên “kích hoạt”, do đó gây ra điện thế hoạt động. Vì vậy, do đặc tính vốn có của các sợi nút xoang đến các ion canxi và natri gây ra sự tự kích thích của chúng.

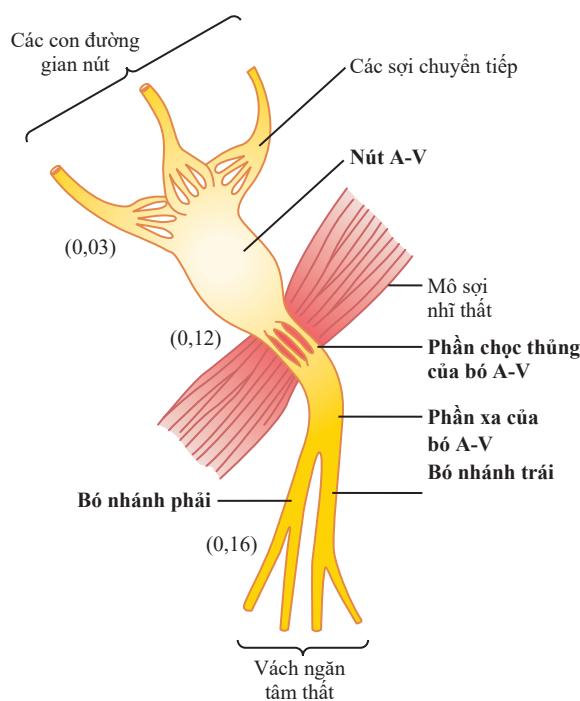
Tại sao các kẽ hở cho các ion natri và canxi lại không gây ra khử cực ở tất cả thời gian của sợi nút xoang? Hai sự kiện xảy ra trong suốt quá trình của điện thế hoạt động để ngăn chặn trạng thái liên tục của khử cực. Một là, các kênh canxi loại L trở nên bất hoạt (chứng đóng) trong khoảng 100 đến 150ms sau khi mở, và hai là, cùng một lúc, số lượng các kênh kali được mở rất nhiều. Vì vậy, dòng chảy vào của các ion dương natri và canxi qua kênh canxi loại L bị ngừng, trong khi cùng lúc số lượng các ion dương kali khuếch tán ra ngoài của sợi khá nhiều. Cả hai hệ quả này giảm bớt điện dương trong nội bào làm trở lại mức âm của điện thế nghỉ và vì vậy kết thúc điện thế hoạt động. Hơn nữa, các kênh kali còn mở trong vài phần 10 giây, tạm thời tiếp tục làm dịch chuyển các điện tích dương ra ngoài tế bào, với kết quả điện tích âm vượt quá ở trong sợi; quá trình này được gọi là *quá phân cực* (hyperpolarization). Tình trạng quá phân cực mang điện thế nghỉ màng ban đầu xuống khoảng từ -55 đến -60mV khi kết thúc điện thế hoạt động.

Tại sao tình trạng quá phân cực mới này không được duy trì mãi? Lý do là trong suốt vài phần 10 giây tiếp sau của điện thế hoạt động kết thúc, tăng dần lên sự đóng các kênh kali. Các ion natri và canxi vào trong qua các kẽ hở lại một lần vượt quá cân bằng dòng các ion kali chảy ra ngoài, điều này gây ra điện thế nghỉ bị kéo tăng lên một lần nữa, cuối cùng đạt mức ngưỡng cho sự phóng điện ở một điện thế

khoảng -40mV. Sau đó, toàn bộ quá trình bắt đầu trở lại: tự kích thích gây điện thế hoạt động, sự quá phân cực sau khi điện thế hoạt động kết thúc, kéo điện thế nghỉ đến ngưỡng, và cuối cùng tái kích thích để gây ra một chu kỳ khác. Toàn bộ quá trình này tiếp tục xuyên suốt cuộc đời của một người.

### CÁC CON ĐƯỜNG GIAN NÚT VÀ LIỀN NHĨ - DẪN TRUYỀN XUNG ĐỘNG TIM QUA TÂM NHĨ

Đầu mút của các sợi nút xoang liên kết trực tiếp với các sợi cơ tâm nhĩ xung quanh. Do vậy, điện thế hoạt động bắt nguồn từ nút xoang đi ra ngoài vào trong các sợi cơ tâm nhĩ. Bằng cách này, điện thế hành động lan truyền qua toàn bộ khối cơ nhĩ và, cuối cùng, đến nút A-V. Vận tốc của dẫn truyền ở cơ tâm nhĩ hầu hết là khoảng 0,3m/s, nhưng dẫn truyền thì nhanh hơn, khoảng 1m/s, trong một số dài nhỏ của các sợi tâm nhĩ. Một trong những dài, được gọi là *dài trước liên nhĩ*, chạy xuyên qua vách trước của tâm nhĩ đến tâm nhĩ trái. Ngoài ra, ba dài nhỏ khác uốn cong qua phía trước, bên và phía sau vách tâm nhĩ và kết thúc trong nút A-V, thể hiện trong **Các hình 10-1** và **10-3**, chúng được gọi, tương ứng là, *con đường gian nút trước, giữa, và sau*. Nguyên nhân của vận tốc dẫn truyền nhanh hơn trong các dài này là sự hiện diện của các sợi dẫn truyền chuyên biệt. Những sợi tương tự thậm chí còn dẫn truyền nhanh hơn “các sợi Purkinje” của các tâm thất, được thảo luận như sau.



**Hình 10-3.** Tô chức của nút nhĩ thất (A-V). Các con số đại diện cho khoảng thời gian từ bắt nguồn của xung động ở nút xoang. Các giá trị đã được ngoại suy với con người.

### NÚT NHĨ THẤT SỰ TRỄ DẪN TRUYỀN XUNG ĐỘNG TỪ NHĨ XUỐNG THẤT

Hệ thống dẫn truyền của nhĩ được thiết lập không cho xung động tim lan truyền từ nhĩ xuống thất quá nhanh; việc dẫn truyền chậm này cho phép tâm nhĩ tổng máu xuống tâm thất để làm đầy thất trước khi tâm thất thu. Nút A-V gần sát các sợi dẫn truyền và là nguyên nhân chính làm chậm việc dẫn truyền xung điện xuống thất.

Nút A-V nằm ở thành sau tâm nhĩ phải ngay sau van ba lá, như thể hiện trong **Hình 10-1**. **Hình 10-3** cho thấy sơ đồ các phần khác nhau của nút này, cùng với các kết nối với các đường vào sợi gian nút tâm nhĩ và đi ra bó A-V. Hình này cũng cho thấy khoảng thời gian gian gần đúng trong phần nhỏ của một giây giữa khởi phát ban đầu của xung động tim ở nút xoang và sự xuất hiện tiếp theo của nó trong hệ thống nút A-V. Lưu ý rằng xung động, sau khi đi qua con đường gian nút, đi tới nút A-V sau khoảng 0,03s từ bắt nguồn của nó ở nút xoang. Sau đó, có một sự chậm trễ thêm 0,09s trong chính nút A-V trước khi xung động xuyên qua các phần của bó A-V, nơi mà nó truyền qua để vào trong tâm thất. Một sự chậm trễ cuối cùng 0,04s nữa xảy ra chủ yếu trong việc xuyên qua bó A-V này, trong đó bao gồm nhiều bó nhỏ đi xuyên qua các mô sợi ngăn cách tâm nhĩ từ tâm thất.

Do vậy, tổng thời gian chậm trễ trong hệ thống nút A-V và bó A-V là khoảng 0,13s. Sự chậm trễ này, cộng thêm với sự dẫn truyền từ nút xoang tới nút nhĩ thất chậm 0,03s, thì tổng thời gian chậm trễ là 0,16s trước khi tín hiệu kích thích cuối cùng đến để co cơ tâm thất.

**Nguyên nhân của dẫn truyền chậm.** Sự dẫn truyền chậm trong các sợi chuyển tiếp, nút và xuyên qua các sợi bó A-V chủ yếu là sự giảm số lượng các khoảng trống tiếp giáp giữa các tế bào kế tiếp trên đường dẫn truyền vì vậy có sự chống lại lớn đến dẫn truyền kích thích các ion từ sợi này dẫn đến sợi kế tiếp. Vì vậy, ta dễ dàng thấy tại sao mỗi tế bào kế tiếp chậm được kích thích hơn.

### DẪN TRUYỀN NHANH TRONG HỆ THỐNG PURKINJE TÂM THẤT

Các sợi Purkinje đặc biệt dẫn từ nút A-V qua bó A-V vào trong tâm thất. Ngoại trừ phần ban đầu những sợi này nơi chúng xuyên qua hàng rào sợi A-V, chúng có đặc điểm chúc năng là hoàn toàn trái ngược những sợi trong các sợi nút A-V. Chúng là những sợi rất lớn, thậm chí lớn hơn các sợi cơ thất bình thường, và chúng truyền điện thế hoạt động ở vận tốc từ 1,5 đến 4,0m/s, vận tốc gấp khoảng 6 lần so với các cơ tâm thất.

thông thường và 150 lần so với một số các sợi của nút A-V. Vận tốc này cho phép truyền đạt gần như tức thời các xung động của tim xuyên suốt toàn bộ phần còn lại của cơ tim thắt.

Sự truyền tải nhanh điện thế hoạt động bởi các sợi Purkinje được cho là gây ra bởi một tính thẩm rất cao của các khoảng trống tiếp giáp ở các đĩa xen kẽ giữa các tế bào kế tiếp cấu tạo nên các sợi Purkinje. Do đó, các ion được truyền đi một cách dễ dàng từ tế bào này đến tế bào tiếp theo, qua đó nâng cao tốc độ truyền tải. Các sợi Purkinje cũng có rất ít tơ cơ (myofibril), nghĩa là chúng co bóp rất ít hay không co trong suốt quá trình dẫn truyền xung động.

**Một đường dẫn truyền qua bó A-V.** Một đặc điểm đặc biệt của bó A-V là không có khả năng, ngoại trừ trong những trạng thái bất thường, các điện thế hoạt động sẽ di chuyển ngược lại từ tim thắt đến tim nhĩ. Đặc điểm này ngăn ngừa sự tái nhập các xung động của tim bằng con đường này từ tim thắt đến tim nhĩ, cho phép chỉ dẫn truyền về phía trước từ tim nhĩ đến tim thắt.

Bên cạnh đó, cần nhớ lại rằng ở khắp nơi, ngoại trừ ở bó A-V, cơ tim nhĩ được ngăn cách với cơ tim thắt bằng một hàng rào sợi liên tục, một phần trong số đó được thể hiện trong **Hình 10-3**. Hàng rào này bình thường đóng vai trò như một chất cách điện để ngăn chặn lối đi của xung động tim giữa cơ tim nhĩ và tim thắt thông qua bất cứ con đường nào khác ngoài việc dẫn truyền về phía trước thông qua các bó A-V. (Trong trường hợp hiếm, một cầu cơ bất thường xuyên qua các sợi hàng rào ở những nơi khác ngoài tại bó A-V. Trong điều kiện như vậy, xung động tim có thể nhập lại tim nhĩ từ tim thắt và gây ra rối loạn nhịp tim nghiêm trọng.)

**Phân bố của các sợi Purkinje trong tim thắt—Bó nhánh trái và phải.** Sau khi xuyên qua các mô sợi giữa cơ tim nhĩ và tim thắt, các phân xa của bó A-V đi xuống trong vách liên thắt từ 5 đến 15mm về phía đỉnh của tim, như thể hiện trong **Các hình 10-1** và **10-3**. Sau đó bó chia thành bó nhánh trái và phải nằm ở dưới nội tâm mạc ở tương ứng hai bên của vách liên thắt. Mỗi nhánh phân tán xuống hướng về đỉnh của tim thắt, dần dần chia thành các nhánh nhỏ hơn. Các nhánh này có hướng đi rẽ sang bên quanh mỗi buồng tim thắt và về phía đáy của tim. Tận cùng của các sợi Purkinje xuyên qua khoảng một phần ba phạm vi vào khói cơ tim và cuối cùng trở thành liên tục với các sợi cơ tim.

Tổng thời gian trôi qua tính trung bình chỉ 0,03s kể từ khi có xung động tim đi vào bó nhánh ở vách liên thắt cho đến khi nó đi đến điểm kết thúc của các sợi Purkinje. Vì vậy, một khi xung động tim đi vào hệ thống dẫn truyền Purkinje của tim thắt, nó lan truyền gần như ngay lập tức cho toàn bộ khói cơ thắt.

## SỰ TRUYỀN CỦA XUNG ĐỘNG TIM TRONG CƠ TÂM THẮT

Một khi xung động đi đến tận cùng của các sợi Purkinje, nó được truyền qua khói cơ của tim thắt bởi chính các sợi cơ của tim thắt. Vận tốc dẫn truyền bây giờ chỉ 0,3 - 0,5m/s, bằng 1/6 trong các sợi Purkinje.

Các cơ tim bao phủ xung quanh tim trong một xoắn kép, có vách ngăn sợi giữa các lớp xoắn; do đó, xung động tim không nhất thiết phải đi trực tiếp ra ngoài về phía bề mặt của tim mà thay vào đó tạo thành góc hướng về mặt ngoài tim theo hướng của hình xoắn ốc. Bởi vì tạo thành góc này, dẫn truyền từ bề mặt nội tim mạc đến bề mặt ngoại tim mạc của tim thắt cần gần như bằng 0,03s, xấp xỉ bằng với thời gian cần thiết cho dẫn truyền qua toàn bộ các phần tim thắt của hệ thống Purkinje. Như vậy, tổng thời gian cho việc truyền các xung động tim từ các bó nhánh ban đầu đến cuối cùng của các sợi cơ tim thắt ở tim bình thường là khoảng 0,06s.

## TÓM TẮT DẪN TRUYỀN CỦA XUNG ĐỘNG TIM QUA TIM

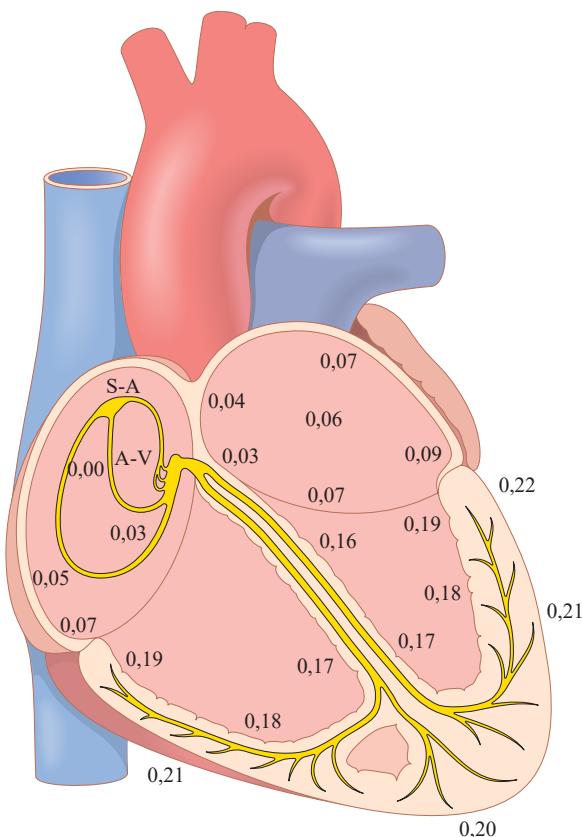
**Hình 10-4** tóm tắt dẫn truyền của xung động tim qua tim người. Các con số trên hình biểu diễn các khoảng của thời gian, trong các phần của một giây, quãng mà giữa khởi điểm của xung động tim ở nút xoang và sự xuất hiện của nó tại mỗi điểm tương ứng trong tim. Lưu ý rằng xung động lan truyền với tốc độ trung bình qua tim nhĩ nhưng chậm hơn 0,1s trong khu vực nút A-V trước khi xuất hiện trong bó A-V vách liên thắt. Một khi nó đã đi vào bó này, nó lan truyền rất nhanh qua các sợi Purkinje tới toàn bộ bề mặt nội tim mạc của tim thắt. Sau đó, xung động một lần nữa lan truyền hơi kém nhanh chóng hơn qua các cơ tim thắt tới bề mặt ngoại tim mạc.

Quan trọng là sinh viên hiểu một cách chi tiết các quá trình xung động tim qua tim và thời gian chính xác về sự xuất hiện của nó trong mỗi phần của tim; một lượng kiến thức thấu đáo của quá trình này là cần thiết để hiểu về điện tâm đồ, được thảo luận trong các Chương từ 11 đến 13.

## SỰ ĐIỀU CHỈNH CỦA KÍCH THÍCH VÀ DẪN TRUYỀN TRONG TIM

### NÚT XOANG LÀ MÁY TẠO NHỊP BÌNH THƯỜNG CỦA TIM

Trong các thảo luận cho đến nay về sự phát sinh và truyền tải của các xung động tim qua tim, chúng ta ghi nhận rằng xung động bình thường phát sinh ở nút xoang. Trong một số trạng thái bất thường, thì không phải



**Hình 10-4.** Truyền tải của xung động tim qua tim, hiển thị thời gian của sự xuất hiện (trong các phần của một giây sau khi bắt đầu xuất hiện trong nút nhĩ xoang) ở các phần khác nhau của tim. A-V, nhĩ thất; S-A, nhĩ xoang.

như thế. Các phần khác của tim cũng có thể hiện kích thích nhịp điệu nội tại trong cùng một cách mà các sợi nút xoang làm; khả năng này đặc biệt đúng trong nút A-V và các sợi Purkinje.

Các sợi nút A-V, khi không được kích thích từ một số nguồn bên ngoài, phóng điện với tốc độ nhịp điệu nội tại từ 40 đến 60 lần mỗi phút, và các sợi Purkinje phóng điện với tốc độ khoảng từ 15 đến 40 lần mỗi phút. Các tốc độ này là trái ngược với tốc độ bình thường của nút xoang 70 đến 80 lần mỗi phút.

Tại sao trong trường hợp này nút xoang chư không phải là nút A-V hoặc các sợi Purkinje điều chỉnh nhịp điệu của tim? Câu trả lời xuất phát từ thực tế là tốc độ phóng điện của nút xoang là nhanh hơn đáng kể so với tốc độ phóng điện tự kích thích tự nhiên của hoặc là nút A-V hoặc các sợi Purkinje. Mỗi lần nút xoang phóng điện, xung động của nó được dẫn truyền vào cả nút A-V và các sợi Purkinje, cũng phóng điện kích thích màng tế bào của chúng. Tuy nhiên, nút xoang phóng điện một lần nữa trước khi hoặc là nút A-V hoặc các sợi Purkinje có thể đạt đến ngưỡng tự kích thích của riêng chúng. Do đó, xung động mới từ nút xoang phóng điện cả nút A-V và các sợi Purkinje trước khi tự kích thích có thể xảy ra ở một trong hai vị trí này.

Như vậy, nút xoang kiểm soát nhịp của tim bởi vì tốc độ phóng điện nhịp điệu của nó nhanh hơn bất kỳ phần

nào khác của tim. Vì vậy, nút xoang gần như luôn luôn tạo nhịp bình thường của tim.

### Bất thường ô tạo nhịp tim—Tạo nhịp “Lạc chỗ”.

Đôi khi một số phần khác của tim phát triển một tốc độ phóng điện nhịp điệu mà nhiều hơn nhanh hơn so với nút xoang. Chẳng hạn như, sự phát triển này đôi khi xảy ra trong nút A-V hoặc trong các sợi Purkinje khi một trong số chúng trở nên bất thường. Trong cả hai trường hợp, ô tạo nhịp của tim thay đổi từ nút xoang đến nút A-V hoặc các sợi Purkinje tạo kích thích. Trong điều kiện hiếm gặp hơn, một vị trí trong cơ tim nhĩ hoặc tâm thất phát triển dễ bị kích thích quá mức và trở thành ô tạo nhịp tim.

Một ô tạo nhịp tim ở nơi khác so với nút xoang được gọi là một *tạo nhịp “lạc chỗ”*. Một ô tạo nhịp tim lạc chỗ gây ra một chuỗi bất thường về co bóp của các phần khác nhau của tim và có thể gây suy giảm đáng kể sự bơm của tim.

Thêm một nguyên nhân nữa của sự thay đổi ô tạo nhịp tim là tình trạng tắc nghẽn dẫn truyền của xung động tim từ nút xoang đến các phần khác của tim. Ô tạo nhịp tim mới này sau đó xảy ra thường xuyên nhất tại nút A-V hoặc trong phần xuyên qua của bó A-V trên đường đi đến tâm thất.

Khi tắc nghẽn nhĩ thất xảy ra, nghĩa là, khi xung động tim không truyền được từ tâm nhĩ vào tâm thất qua qua nút A-V và hệ thống bó, tâm nhĩ tiếp tục đập theo tốc độ nhịp điệu bình thường của nút xoang, trong khi một ô tạo nhịp tim mới thường phát triển trong hệ thống Purkinje của tâm thất và các cơ vận động tâm thất ở một tốc độ mới ở đâu đó giữa 15 và 40 nhịp mỗi phút. Sau khi đột ngột tắc nghẽn bó A-V, hệ thống Purkinje không bắt đầu phát ra các xung động nhịp điệu nội tại của nó mãi tới 5–20 giây sau đó bởi vì, trước khi bị tắc nghẽn, các sợi Purkinje đã bị “quá tải” bởi các xung động xoang nhanh và hậu quả là ở trong một trạng thái bị úc chế. Trong suốt 5–20 giây đó, tâm thất thất bại trong việc bơm máu, và bệnh nhân ngất xỉu sau 4–5 giây đầu tiên vì thiếu máu chảy đến não. Việc chậm trễ này của nhịp tim được gọi là *hở chứng Adams – Stokes*. Nếu thời gian chậm trễ quá dài, nó có thể dẫn đến tử vong.

### VAI TRÒ CỦA HỆ THỐNG PURKINJE TRONG GÂY RA CO BÓP ĐỒNG BỘ CỦA CƠ TÂM THẤT

Dẫn truyền nhanh chóng của hệ thống Purkinje bình thường cho phép xung động tim đi đến hầu như tất cả các phần của tâm thất trong một khoảng hẹp về thời gian, kích thích các sợi cơ tâm thất đầu tiên chỉ 0,03–0,06 giây trước kích thích của các sợi cơ tâm thất cuối cùng. Thời gian này làm cho tất cả các phần của cơ tâm thất trong cả hai tâm thất bắt đầu co bóp ở gần như cùng một thời điểm và sau đó tiếp tục co bóp thêm trong khoảng 0,3 giây nữa.

Sự bơm hiệu quả bởi hai buồng tâm thất cần đến loại đồng bộ co bóp này. Nếu xung động tim đi qua các tâm thất chậm, phần lớn các khói cơ thất sẽ co bóp trước co bóp của phần còn lại, trong trường hợp này hiệu quả bơm chung sẽ bị suy giảm rất nhiều. Thật vậy, trong một số loại của suy nhược tim, một số trong đó được thảo luận trong Chương 12 và 13, xảy ra dẫn truyền chậm, và hiệu quả bơm của các tâm thất giảm xuống gần 20 đến 30%.

## THẦN KINH GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM ĐIỀU CHỈNH NHỊP ĐIỆU VÀ XUNG ĐỘNG CO BÓP BỞI THẦN KINH TIM

Tim được cung cấp cả thần kinh giao cảm và phó giao cảm, như thể hiện trong **Hình 9-13** của Chương 9. Các dây thần kinh phó giao cảm (dây thần kinh phế vị) phân bố chủ yếu đến các nút S-A và A-V, một mức độ nhỏ hơn đến các cơ của hai tâm nhĩ, và rất ít trực tiếp đến cơ tâm thất. Các dây thần kinh giao cảm, ngược lại, được phân phối đến tất cả các phần của tim, với đại diện mạnh đến cơ tâm thất, cũng như tới tất cả các khu vực khác.

**Phó giao cảm (thần kinh phế vị) kích thích làm chậm nhịp tim và dẫn truyền.** Sự kích thích của các dây thần kinh phó giao cảm đến tim (dây thần kinh phế vị) gây ra hormone *acetylcholine* được giải phóng tại các đầu mút thần kinh phế vị. Hormone này có hai ảnh hưởng chính trên tim. Một là, nó làm giảm tốc độ của nhịp điệu của nút xoang, và hai là, nó làm giảm kích thích của các sợi A-V chuyển tiếp giữa hệ cơ tâm nhĩ và nút A-V, do đó làm chậm truyền của xung động tim vào tâm thất.

Thần kinh phế vị kích thích yếu đến trung bình làm giảm tốc độ bơm của tim, thường đến gần một nửa bình thường. Hơn thế nữa, sự kích thích mạnh của dây thần kinh phế vị có thể dừng hoàn toàn sự kích thích nhịp điệu của nút xoang hoặc chặn hoàn toàn dẫn truyền xung động của tim từ tâm nhĩ vào tâm thất qua nút A-V. Trong cả hai trường hợp, các tín hiệu kích thích nhịp điệu không còn được dẫn truyền vào trong tâm thất. Tâm thất có thể ngừng đập trong vòng 5 đến 20 giây, nhưng sau đó một số khu vực nhỏ trong các sợi Purkinje, thường ở phần vách liên thất của bó A-V, phát sinh một nhịp điệu của riêng nó và gây ra sự co tâm thất ở tốc độ 15 - 40 nhịp đập mỗi phút. Hiện tượng này được gọi là *thắt thoát*.

**Cơ chế ảnh hưởng của thần kinh phế vị.** Các *acetylcholine* giải phóng tại các đầu mút thần kinh phế vị làm tăng đáng kể tính thấm của màng tế bào sợi với ion kali, cho phép kali nhanh chóng thoát ra khỏi các sợi dẫn truyền. Quá trình này gây ra tăng điện tích âm trong các sợi, một

hiệu ứng gọi là *quá phân cực*, làm cho các mô dễ bị kích thích này ít bị kích thích hơn, như đã giải thích trong Chương 5.

Trong nút xoang, trạng thái quá phân cực làm điện thế nghỉ mảng của các sợi nút xoang âm hơn đáng kể so với bình thường, đó là, -65 đến -75 mV chứ không phải với mức bình thường là -55 đến -60 mV. Do đó, sự tăng lên ban đầu của điện thế mảng nút xoang gây ra bởi sự rò rỉ natri và canxi vào trong đòi hỏi nhiều thời gian hơn để đạt được ngưỡng điện thế kích thích. Yêu cầu rất lớn này làm chậm tốc độ của nhịp điệu của các sợi nút. Nếu kích thích thần kinh phế vị là đủ mạnh, nó có thể dừng toàn bộ các nhịp điệu tự kích thích của nút xoang.

Trong nút A-V, một trạng thái quá phân cực gây ra bởi sự kích thích thần kinh phế vị làm cho các sợi nhĩ nhỏ khó đi vào nút để sinh ra đủ điện kích thích các sợi nút. Do đó, yếu tố giữ cố định cho việc dẫn truyền xung động tim qua các sợi chuyển tiếp vào trong các sợi nút A-V giảm. Một sự sụt giảm vừa phải chỉ đơn giản làm chậm dẫn truyền của xung động, nhưng một sụt giảm lớn sẽ tắc nghẽn dẫn truyền toàn bộ.

**Kích thích giao cảm làm tăng nhịp điệu tim và dẫn truyền.** Kích thích giao cảm gây ra những ảnh hưởng về cơ bản là ngược lại trên tim với những sự gây ra bởi kích thích thần kinh phế vị, cụ thể như sau: Thứ nhất, nó làm tăng tốc độ phóng điện của nút xoang. Thứ hai, nó làm tăng tốc độ dẫn truyền, cũng như mức độ của kích thích trong tất cả các phần của tim. Thứ ba, nó làm tăng đáng kể lực co bóp của tất cả hệ thống cơ tim, cả tâm nhĩ và tâm thất, như đã thảo luận trong Chương 9.

Nói tóm lại kích thích giao cảm làm tăng toàn bộ hoạt động của tim. Kích thích tối đa có thể tăng gấp ba lần tần số nhịp tim và có thể tăng sức co bóp của tim gấp đôi.

**Cơ chế ảnh hưởng của giao cảm.** Sự kích thích của các dây thần kinh giao cảm giải phóng hormone *norepinephrine* tại các đầu mút thần kinh giao cảm. Norepinephrine có khuynh hướng kích thích *thu thố β-1 adrenergic*, ảnh hưởng gián tiếp trên nhịp tim. Cơ chế chính xác mà β-1 adrenergic kích thích tác động lên các sợi cơ tim là có phần chưa rõ ràng nhưng được cho là là do nó làm tăng tính thấm của màng tế bào sợi với các ion natri và canxi. Trong nút xoang, tăng tính thấm của natri - canxi gây ra một điện thế nghỉ dương hơn và cũng gây tăng tốc độ di chuyển lên của điện thế mảng thời kỳ tâm trương hướng tới mức ngưỡng để tự kích thích, do đó thúc đẩy tự kích thích và, do đó, tăng nhịp tim.

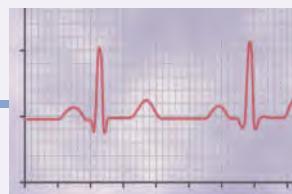
Trong nút A-V và các bó A-V, tăng tính thấm natri - canxi làm điện thế hoạt động dễ dàng để kích thích mỗi phần tiếp theo của các bó sợi dẫn truyền,

qua đó làm giảm thời gian dẫn truyền từ tâm nhĩ đến tâm thất.

Sự gia tăng tính thâm với các ion canxi ít nhất là một nguyên nhân cho sự gia tăng sức co bóp của cơ tim dưới tác động của kích thích giao cảm, bởi vì các ion canxi đóng một vai trò lớn trong kích thích quá trình co bóp của các tơ cơ (myofibril).

## Tham khảo

- Anderson RH, Boyett MR, Dobrzynski H, Moorman AF: The anatomy of the conduction system: implications for the clinical cardiologist. *J Cardiovasc Transl Res* 6:187, 2013.
- Barbuti A, DiFrancesco D: Control of cardiac rate by “funny” channels in health and disease. *Ann N Y Acad Sci* 1123:213, 2008.
- DiFrancesco D: The role of the funny current in pacemaker activity. *Circ Res* 106:434, 2010.
- Dobrzynski H, Boyett MR, Anderson RH: New insights into pacemaker activity: promoting understanding of sick sinus syndrome. *Circulation* 115:1921, 2007.
- Fedorov VV, Glukhov AV, Chang R: Conduction barriers and pathways of the sinoatrial pacemaker complex: their role in normal rhythm and atrial arrhythmias. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 302:H1773, 2012.
- Kléber AG, Rudy Y: Basic mechanisms of cardiac impulse propagation and associated arrhythmias. *Physiol Rev* 84:431, 2004.
- Leclercq C, Hare JM: Ventricular resynchronization: current state of the art. *Circulation* 109:296, 2004.
- Mangoni ME, Nargeot J: Genesis and regulation of the heart automaticity. *Physiol Rev* 88:919, 2008.
- Monfredi O, Maltsev VA, Lakatta EG: Modern concepts concerning the origin of the heartbeat. *Physiology (Bethesda)* 28:74, 2013.
- Munshi NV: Gene regulatory networks in cardiac conduction system development. *Circ Res* 110:1525, 2012.
- Roubille F, Tardif JC: New therapeutic targets in cardiology: heart failure and arrhythmia: HCN channels. *Circulation* 127:1986, 2013.
- Smail BH, Zhao J, Trew ML: Three-dimensional impulse propagation in myocardium: arrhythmogenic mechanisms at the tissue level. *Circ Res* 112:834, 2013.
- Wickramasinghe SR, Patel VV: Local innervation and atrial fibrillation. *Circulation* 128:1566, 2013.



# Điện tâm đồ bình thường

Khi xung động tim xuyên qua tim, dòng điện cũng lan truyền từ tim vào trong các mô lân cận xung quanh tim. Một phần nhỏ của dòng điện lan truyền theo tất cả các đường đến bề mặt của cơ thể. Nếu các điện cực được đặt trên da ở hai phía đối diện của tim, điện thế tạo ra bởi dòng điện có thể được ghi lại; việc ghi này được biết như là một *điện tâm đồ* (*ECG*). Một ECG bình thường cho hai nhịp đập của tim được thể hiện trong **Hình 11-1**.

## CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA ĐIỆN TÂM ĐỒ BÌNH THƯỜNG

ECG bình thường (xem **Hình 11-1**) bao gồm một sóng P, một phức bộ QRS và một sóng T. Phức bộ QRS thường có, nhưng không phải luôn luôn, ba sóng riêng biệt: sóng Q, sóng R, và sóng S.

Sóng P được gây ra bởi điện thế phát ra khi tâm nhĩ khử cực trước khi tâm nhĩ bắt đầu co bóp. *Phức bộ QRS* được gây ra bởi điện thế phát ra khi tâm thất khử cực trước khi co bóp, tức là, cũng như sóng khử cực lan truyền qua các tâm thất. Do đó, cả sóng P và các thành phần của phức bộ QRS là *các sóng khử cực*.

Sóng T được gây ra bởi điện thế phát ra khi tâm thất phục hồi từ trạng thái khử cực. Quá trình này thường xảy ra trong cơ tim thất 0,25 đến 0,35s sau khi khử cực. Sóng T được biết như là một *sóng tái phân cực*.

Như vậy, điện tâm đồ bao gồm cả sóng khử cực và tái phân cực. Các nguyên lý của sự khử cực và tái phân cực đã được bàn luận trong Chương 5. Việc phân biệt giữa các sóng khử cực và các sóng tái phân cực là rất quan trọng trong điện tâm đồ mà làm sáng tỏ hơn nữa là cần thiết.

## CÁC SÓNG KHỬ CỰC SO VỚI CÁC SÓNG TÁI PHÂN CỰC

**Hình 11-2** biểu diễn một sợi cơ tim đơn lẻ trong bốn giai đoạn của sự khử cực và tái phân cực, với màu đỏ ký hiệu sự khử cực. Trong suốt quá trình khử cực, điện thế âm bình thường bên trong sợi đảo chiều và trở nên hơi dương bên trong và âm ở bên ngoài.

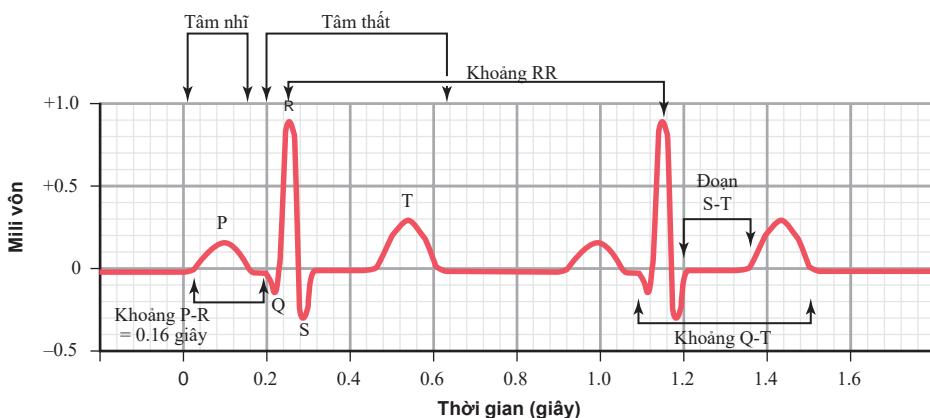
Trên **Hình 11-2A**, quá trình khử cực, thể hiện bởi các điện tích dương màu đỏ bên trong và điện tích âm màu đỏ ở bên ngoài, được di chuyển từ trái sang phải. Nửa đầu tiên của sợi đã khử cực, trong khi nửa còn lại vẫn đang phân cực. Do đó, điện cực bên trái trên mặt ngoài của sợi là trong một vùng của điện âm, và điện cực bên phải là trong một vùng của điện dương, khiến đồng hồ ghi lại một điện dương. Ở bên phải của sợi cơ thể hiện một bản ghi của những thay đổi về điện thế giữa hai điện cực, như đã được ghi bởi một đồng hồ tốc độ cao. Lưu ý rằng khi sự khử cực đã đạt một nửa đích ở **Hình 11-2A**, ghi được sự tăng điện dương đến mức tối đa.

Trên **Hình 11-2B**, sự khử cực đã kéo dài trên toàn bộ sợi cơ, và bản ghi phía bên phải đã trở lại với đường thẳng điện vì cả hai điện cực bây giờ đang ở khu vực có điện âm bằng nhau. Sóng hoàn chỉnh là một sóng khử cực vì nó là kết quả từ sự lan truyền của khử cực dọc theo màng tế bào sợi cơ.

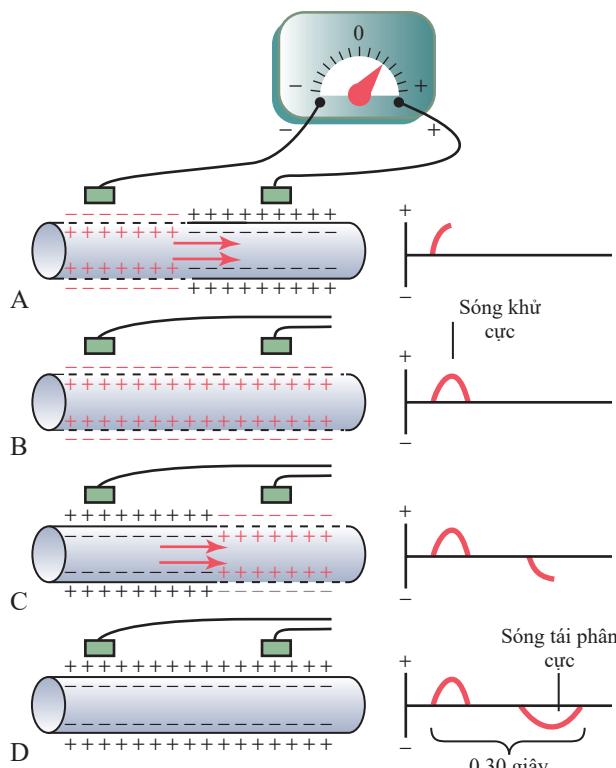
**Hình 11-2C** biểu diễn sự tái phân cực nửa chừng vẫn của sợi cơ trên, với sự trở lại ra bên ngoài điện dương của sợi. Tại thời điểm này, điện cực bên trái là trong một vùng của điện dương và điện cực bên phải là trong một vùng của điện âm. Chiều phân cực này là ngược lại với chiều phân cực trong **Hình 11-2A**. Do đó, bản ghi, như thể hiện bên phải, trở thành âm.

Trên **Hình 11-2D**, sợi cơ đã hoàn thành tái phân cực, và cả hai điện cực bây giờ đang ở vùng của điện dương do đó không có điện thế nào khác được ghi lại giữa chúng. Như vậy, trong bản ghi bên phải, điện thế một lần nữa quay trở lại về 0. Sóng âm hoàn chỉnh này là một sóng tái phân cực vì nó là kết quả từ sự lan truyền của tái phân cực dọc theo màng tế bào sợi cơ.

**Mối quan hệ của điện thế hoạt động một pha của cơ tim thất với sóng T và phức bộ QRS trong điện tâm đồ tiêu chuẩn.** Điện thế hoạt động một pha của cơ tim thất, đã thảo luận trong Chương 10, bình thường tồn tại giữa 0,25 và 0,35s. Phần bên trên của **Hình 11-3** biểu diễn một điện thế hoạt động một pha ghi lại từ một vi điện cực chèn vào bên trong của một sợi cơ tim thất đơn độc. Sự tăng lên của điện thế hoạt động gây ra bởi sự khử cực, và



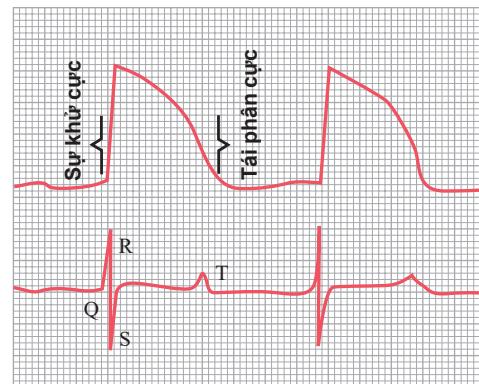
Hình 11-1. Điện tâm đồ bình thường.



Hình 11-2. Bản ghi sóng khử cực (A và B) và sóng tái phân cực (C và D) từ một sợi cơ tim.

sự trở lại của điện thế về đường cơ sở là do sự tái phân cực.

Nửa dưới của **Hình 11-3** biểu diễn một ghi chép đồng thời của ECG từ cùng tâm thất này. Lưu ý rằng các sóng QRS xuất hiện vào lúc bắt đầu của điện thế hoạt động một pha và sóng T xuất hiện ở cuối. Lưu ý đặc biệt là *không có điện thế được ghi lại trong ECG khi cơ tim thất vẫn chưa hoàn thành phân cực hoặc hoàn thành khử cực*. Chỉ khi nào cơ một phần được phân cực và một phần khử cực thì có dòng điện đi từ một phần của tâm thất đến một phần khác, và do đó cũng có dòng điện đi tới bề mặt của cơ thể để tạo ra ECG.



Hình 11-3. Trên cùng, điện thế hoạt động một pha từ một sợi cơ tim thất trong chức năng tim bình thường cho thấy sự khử cực nhanh chóng và sau đó tái phân cực xảy ra chậm trong giai đoạn cao nguyên nhưng nhanh chóng về cuối. Phía dưới, Điện tâm đồ được ghi đồng thời.

### MỐI QUAN HỆ CỦA NHĨ THU VÀ THẤT THU VỚI CÁC SÓNG CỦA ĐIỆN TÂM ĐỒ

Trước khi co bóp của cơ có thể xảy ra, sự khử cực phải lan truyền qua cơ để bắt đầu các quá trình hóa học của sự co. Xem lại một lần nữa **Hình 11-1**; sóng P xảy ra vào lúc bắt đầu của co bóp của tâm nhĩ, và phức bộ QRS của các sóng xảy ra vào lúc bắt đầu co bóp của tâm thất. Tâm thất vẫn co lại cho đến sau khi tái phân cực đã xảy ra, tức là, cho đến sau khi kết thúc của sóng T.

Tâm nhĩ tái phân cực khoảng 0,15 đến 0,20s sau khi kết thúc của sóng P, cũng là khoảng khi phức bộ QRS sẽ được ghi lại trong ECG. Do đó, sóng tâm nhĩ tái phân cực, được biết như *sóng T tâm nhĩ*, thường bị che khuất bởi phức bộ QRS lớn hơn nhiều. Vì lý do này, một sóng T tâm nhĩ hiếm khi quan sát thấy trên điện tâm đồ.

Sóng tái phân cực tâm thất là sóng T của ECG bình thường. Thông thường, cơ tim thất bắt đầu tái phân cực trong một số sợi khoảng 0,20s sau khi bắt đầu của sóng khử cực (phức bộ QRS),

nhưng trong nhiều các sợi khác, phải mất chừng 0,35s. Do vậy, quá trình tái phân cực của tâm thất kéo dài trong một thời gian dài, khoảng 0,15s. Vì lý do này, sóng T trong ECG bình thường là một sóng kéo dài, nhưng điện thế của sóng T thấp hơn đáng kể hơn so với điện thế của phức bộ QRS, một phần vì chiều dài kéo dài của nó.

## ĐIỆN THẾ VÀ THỜI GIAN CHIA CHUẨN CỦA ĐIỆN TÂM ĐỒ

Tất cả các bản ghi của ECG được tạo ra với các đường chia chuẩn phù hợp trên giấy ghi. Những dòng chia chuẩn đó đã được kẻ sẵn trên giấy, như là trường hợp khi một bút ghi được sử dụng, hay chúng đã ghi lại trên giấy cùng một lúc mà ECG được ghi lại, đó là trường hợp với các loại ảnh chụp của điện tim.

Như thể hiện trong **Hình 11-1**, các đường chia chuẩn nằm ngang được sắp xếp sao cho cứ 10 vạch của những đường chia vạch nhỏ lên hoặc xuống trong ECG tiêu chuẩn đại diện cho 1mV, với điện dương theo chiều đi lên và điện âm theo chiều đi xuống.

Những dòng dọc trên ECG là dòng thời gian chia chuẩn. Một ECG điển hình được chạy ở một tốc độ giấy 25mm/s, mặc dù tốc độ nhanh hơn đôi khi được sử dụng. Vì vậy, mỗi 25mm theo chiều ngang là 1s, và mỗi đoạn 5mm, biểu thị bằng những đường thẳng đứng màu đen, tương ứng với 0,20s. Các khoảng thời gian 0,20s sau đó được chia thành năm khoảng nhỏ hơn bằng những đường mảnh, mỗi đường trong số đó tương ứng với 0,04s.

**Điện thế bình thường trên điện tâm đồ.** Các điện thế được ghi lại của các sóng trong ECG bình thường phụ thuộc vào cách mà các điện cực được đặt trên cho các bề mặt của cơ thể và khoảng cách các điện cực tới tim. Khi một điện cực được đặt trực tiếp trên các tâm thất và một điện cực thứ hai được đặt ở nơi khác trên cơ thể cách xa khỏi tim, điện thế của phức bộ QRS có thể cao gần 3 - 4mV. Kẻ cả điện thế này là nhỏ bé so với điện thế hoạt động một pha 110mV ghi trực tiếp tại màng tế bào cơ tim. Khi ECG được ghi từ các điện cực trên hai cánh tay hoặc một tay và một chân, điện thế của phức bộ QRS thường là 1,0 - 1,5mV từ đỉnh của sóng R đến đáy của sóng S, điện thế của sóng P là giữa 0,1 và 0,3mV, và điện thế của sóng T là giữa 0,2 và 0,3mV.

**Khoảng P-Q hoặc P-R.** Khoảng thời gian giữa lúc bắt đầu của sóng P và lúc bắt đầu của phức bộ QRS là khoảng thời gian giữa lúc bắt đầu của kích thích điện của tâm nhĩ và lúc bắt đầu của kích thích của tâm thất. Thời kỳ này được gọi là *khoảng P-Q*. Khoảng P-Q bình thường là khoảng 0,16s. (Thường thì khoảng thời gian này

được gọi là *khoảng P-R* vì sóng Q có thể sẽ vắng mặt.)

**Khoảng Q-T.** Co bóp của tâm thất kéo dài gần như từ lúc bắt đầu của sóng Q (hoặc sóng R, nếu sóng Q vắng mặt) đến kết thúc của sóng T. Khoảng thời gian này được gọi là *khoảng Q-T* và thường là khoảng 0,35s.

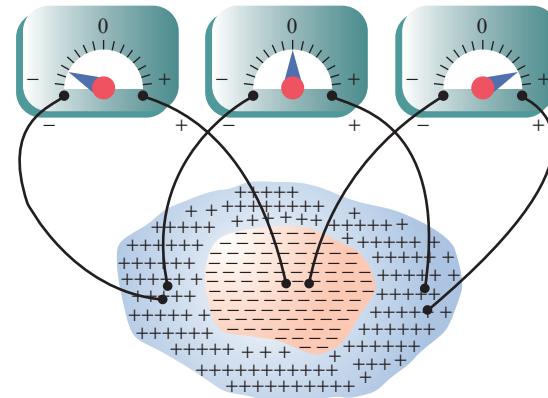
## Xác định tốc độ của nhịp tim từ điện tâm đồ.

Tốc độ của nhịp tim có thể được xác định dễ dàng từ một ECG do nhịp tim là nghịch đảo của khoảng thời gian giữa hai nhịp đập liên tiếp. Nếu khoảng thời gian giữa hai nhịp đập được xác định từ các đường chia chuẩn thời gian là 1 giây, nhịp tim là 60 nhịp/phút. Khoảng thời gian bình thường giữa hai phức bộ QRS liên tiếp ở người lớn là khoảng 0,83s, đó là một tốc độ tim 60/0,83 lần mỗi phút, hoặc 72 nhịp/phút.

## DI CHUYỂN CỦA DÒNG ĐIỆN QUANH TIM TRONG SUỐT CHU KỲ TIM

### GHI LẠI ĐIỆN THẾ TỪ MỘT PHẦN KHỐI HỢP BÀO CỦA CƠ TIM KHỬ CỰC

**Hình 11-4** cho thấy một khối hợp bào của cơ tim đã được kích thích nhiều nhất tại điểm trung tâm của nó. Trước kích thích, tất cả bên ngoài của các tế bào cơ trở thành dương tính và bên trong trở thành âm. Vì những lý do đã trình bày trong Chương 5 trong phần thảo luận về điện thế màng, ngay sau khi một vùng hợp bào tim trở thành phân cực, điện tích âm bị rò rỉ ra bên ngoài của các sợi cơ khử cực, làm cho một phần của mặt ngoài mang điện âm, được thể hiện bởi ký hiệu trừ trên **Hình 11-4**. Mặt ngoài còn lại của tim, mà vẫn còn bị phân cực, được biểu diễn bởi các dấu cộng. Vì vậy, một đồng hồ được kết nối với cực âm của nó trên vùng của khử cực và cực dương của nó trên một trong những vùng vẫn còn phân cực, như thể hiện ở bên phải trong hình, ghi lại điện dương.



**Hình 11-4.** Điện thế tức thời phát triển trên bề mặt của một khối cơ tim mà đã được khử cực trong trung tâm của nó.

Hai vị trí điện cực khác và đồng hồ đo cũng được thể hiện trên **Hình 11-4**. Các vị trí này và việc đọc nêu được học tập một cách cẩn thận, và người đọc nên giải thích được nguyên nhân của sự tương ứng đồng hồ đo. Bởi vì sự khử cực lan tỏa trên mọi hướng xuyên qua tim, sự khác nhau điện thế thể hiện trong hình chỉ tồn tại trong một vài phần nghìn của giây, và phép đo điện thế thực tế chỉ có thể được thực hiện với một thiết bị ghi tốc độ cao.

## DI CHUYỂN CỦA CÁC DÒNG ĐIỆN TRONG NGỰC XUNG QUANH TÌM

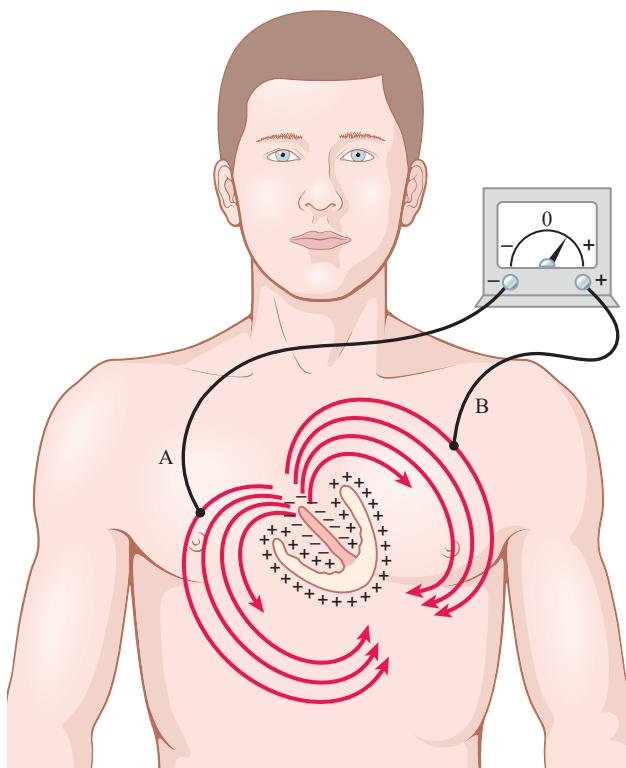
**Hình 11-5** cho thấy cơ tim thất nằm trong ngực. Ngay cả phổi, mặc dù hầu hết là chứa đầy không khí, dẫn điện với một mức độ đáng ngạc nhiên, và các dịch ở các mô khác xung quanh tim dẫn điện thậm chí dễ dàng hơn. Vì vậy, trái tim thực sự lơ lửng trong một môi trường dẫn điện. Khi một phần của tim thất khử cực và do vậy trở thành âm điện đối với phần còn lại, dòng điện di chuyển từ vùng khử cực vào vùng phân cực trên các đường vòng quanh lớn, như chú thích trong hình.

Cần nhớ lại từ thảo luận về hệ thống Purkinje trong Chương 10 rằng xung động tim đầu tiên đến trong tim thất trong vách liên thất và không lâu sau đó lan truyền đến mặt bên trong của phần còn lại các tim thất, như thể hiện bởi vùng màu đỏ và điện âm

ký hiệu trên **Hình 11-5**. Quá trình này cung cấp điện âm cho bên trong của tim thất và điện dương cho các vách bên ngoài của các tim thất, với dòng điện di chuyển xuyên qua các dịch xung quanh tim thất theo đường elip, như biểu thị bằng các mũi tên cong trong hình. Nếu một đại số trung bình tất cả các dòng di chuyển điện (các đường elip), ta thấy rằng trung bình việc dòng điện di chuyển xảy ra với điện âm hướng tới đáy của tim và với điện dương hướng về phía đỉnh.

Trong hầu hết các phần còn lại của quá trình khử cực, dòng điện cũng tiếp tục di chuyển theo cùng hướng này, trong khi sự khử cực lan truyền từ bề mặt nội tim mạc ra ngoài xuyên qua khói cơ thất. Sau đó, ngay trước khi sự khử cực hoàn thành tiến trình của nó qua các tim thất, hướng trung bình của dòng điện di chuyển đảo chiều trong khoảng 0,01s, di chuyển từ đỉnh tim thất hướng về phía đáy, bởi vì phần cuối cùng của tim trở nên phân cực là các vách bên ngoài của tim thất gần đáy của tim.

Như vậy, trong tim thất tim bình thường, dòng điện di chuyển từ âm sang dương chủ yếu theo hướng từ đáy của tim hướng về phía đỉnh trong gần như toàn bộ chu kỳ của sự khử cực, ngoại trừ ở sát cuối. Nếu một đồng hồ được kết nối với điện cực trên bề mặt của cơ thể như trong **Hình 11-5**, điện cực gần đáy sẽ là âm, trong khi đó điện cực gần đỉnh sẽ là dương, và đồng hồ ghi sẽ cho thấy hình ghi dương trên ECG.



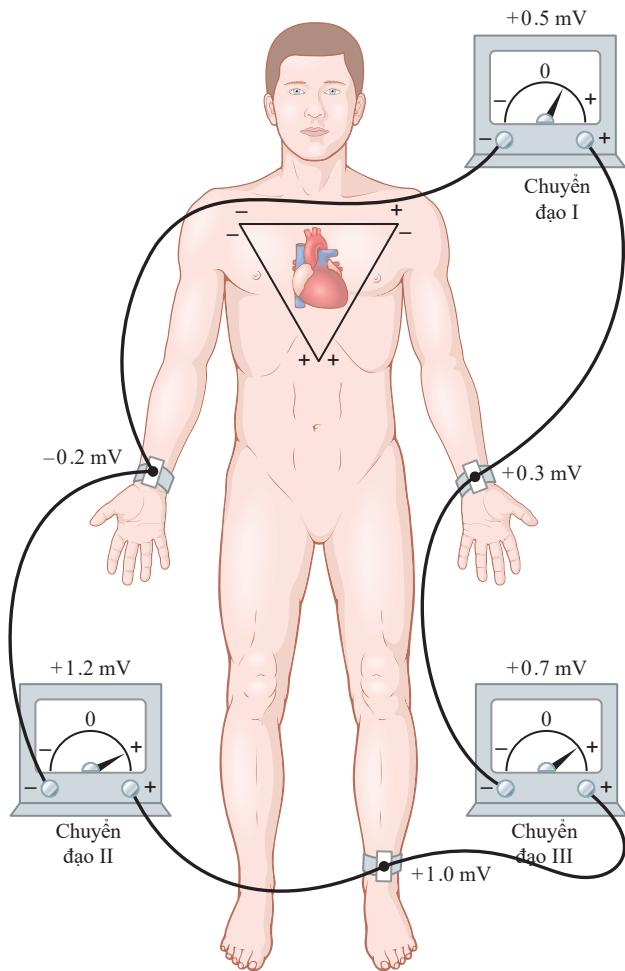
**Hình 11-5.** Di chuyển của dòng điện vào ngực xung quanh một phần khử cực tim thất. A và B là các điện cực.

## CÁC CHUYỂN ĐẠO ĐIỆN TÂM ĐỒ

### BA CHUYỂN ĐẠO LƯỞNG CỰC CHI

**Hình 11-6** cho thấy các kết nối điện giữa các chi của bệnh nhân và máy ghi điện tim để ghi ECG từ cái gọi là *các chuyển đạo lưỡng cực chi tiêu chuẩn*. Thuật ngữ “lưỡng cực” có nghĩa là điện tâm đồ được ghi lại từ hai điện cực nằm ở hai bên khác nhau của tim - trong trường hợp này, trên các chi. Do đó, một “chuyển đạo” không phải là một dây dẫn duy nhất kết nối từ cơ thể nhưng một sự kết hợp của hai dây dẫn và các điện cực của chúng tạo ra một mạch hoàn chỉnh giữa cơ thể và máy ghi điện tim. Các máy ghi điện tim trong mỗi ví dụ được biểu diễn bằng một đồng hồ điện trong sơ đồ, mặc dù máy ghi điện tim thực tế là một hệ thống máy điện toán tốc độ cao với một màn hình điện tử.

**Chuyển đạo I.** Trong ghi chuyển đạo chi I, cực âm của máy ghi điện tim được nối với cánh tay phải và cực dương được nối với cánh tay trái. Vì vậy, khi điểm nối cánh tay phải kết nối với ngực là âm điện đối với điểm nối cánh tay trái kết nối, máy ghi điện tim ghi lại một điện dương, tức là, trên đường đoblins điện trong ECG. Khi điều ngược lại xảy ra, máy ghi điện tim ghi lại một đường dưới đường đoblins điện.

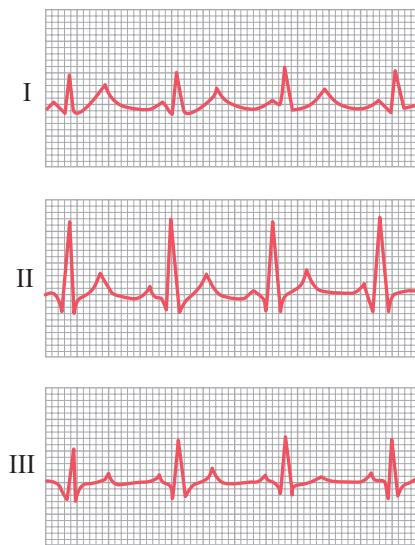


**Hình 11-6.** Sắp đặt quy ước của các điện cực để ghi lại các chuyển đạo điện tâm đồ tiêu chuẩn. Tam giác Einthoven được đặt lên trên ngực.

**Chuyển đạo II.** Để ghi lại chuyển đạo chi II, cực âm của máy ghi điện tim được nối với cánh tay phải và cực dương được nối với chân trái. Vì vậy, khi cánh tay phải là âm đối với chân trái, máy ghi điện tim ghi lại một điện dương.

**Chuyển đạo III.** Để ghi lại chuyển đạo chi III, cực âm của máy ghi điện tim được nối với cánh tay trái và cực dương được nối với chân trái. Câu hình này có nghĩa là máy ghi điện tim ghi lại một điện dương khi cánh tay trái là âm đối với chân trái.

**Tam giác của Einthoven.** Ở **Hình 11-6**, tam giác, gọi là *tam giác của Einthoven*, được vẽ xung quanh vùng của tim. Tam giác này minh họa rằng hai cánh tay và chân trái tạo thành đỉnh của một tam giác xung quanh tim. Hai đỉnh ở phần phía trên của tam giác đại diện cho các điểm mà tại đó hai cánh tay kết nối điện với các dịch xung quanh tim, và đỉnh phía dưới là điểm mà tại đó chân trái kết nối với các dịch.



**Hình 11-7.** Điện tâm đồ bình thường ghi lại từ ba chuyển đạo ghi điện tâm đồ tiêu chuẩn.

**Luật của Einthoven.** Luật của Einthoven phát biểu rằng nếu ECG được ghi đồng thời với ba chuyển đạo chi, tổng các điện thế được ghi trong chuyển đạo I và III sẽ bằng với điện thế trong chuyển đạo II.

$$\text{Điện thế chuyển đạo I} + \text{Điện thế chuyển đạo III} = \text{Điện thế chuyển đạo II}$$

Nói một cách khác, nếu điện thế của bất kỳ hai trong ba chuyển đạo lưỡng cực chi của điện tim được biết đến ở bất kỳ thời điểm nào, chuyển đạo thứ ba có thể được xác định đơn giản bằng cách tính tổng hai cái kia. Lưu ý rằng, tuy nhiên, có những ký hiệu dương và âm của các chuyển đạo khác nhau phải được quan sát khi thực hiện phép cộng này.

Ví dụ như, chúng ta hãy giả sử rằng trong nhát thời, như đã nêu trên **Hình 11-6**, cánh tay phải là -0,2mV (âm) đối với điện thế trung bình trong cơ thể, cánh tay trái là +0,3mV (dương), và chân trái là +1,0mV (dương). Quan sát các đồng hồ trong hình, ta có thể thấy chuyển đạo I ghi lại một điện thế dương +0,5mV vì đây là sự khác nhau giữa -0,2mV trên cánh tay phải và +0,3 mV trên cánh tay trái. Tương tự, chuyển đạo III ghi lại một điện thế dương +0,7mV, và chuyển đạo II ghi lại một điện thế dương +1,2mV vì đây là những điện thế tức thời khác nhau giữa các cặp tương ứng của các chi.

Bây giờ, lưu ý rằng tổng của các điện thế trong chuyển đạo I và III bằng với điện thế trong chuyển đạo II; đó là, 0,5 cộng với 0,7 bằng 1,2. Về mặt toán học, nguyên tắc này, gọi là luật của Einthoven, luôn đúng tại bất kỳ thời khắc tức thì nào trong lúc ba chuyển đạo lưỡng cực “tiêu chuẩn” của ECG đang được ghi lại.

**Điện tâm đồ bình thường ghi từ ba chuyển đạo lưỡng cực chi tiêu chuẩn.** **Hình 11-7** cho thấy các bản ghi của ECG ở các chuyển đạo I, II và III. Rõ ràng là ECG trong ba chuyển đạo là tương tự nhau bởi vì tất cả chúng đều ghi lại các sóng dương P và

các sóng dương T, và phần chủ yếu của phức bộ QRS cũng là dương ở mỗi ECG.

Trên phân tích của ba ECG, có thể thấy, với phép đo cẩn thận và tuân thủ đúng các chiều phân cực, thì tại bất kỳ thời khắc nào đều cho tổng các điện thế trong các chuyển đạo I và III bằng điện thế trong chuyển đạo II, như vậy minh họa cho sự đúng đắn của luật Einthoven.

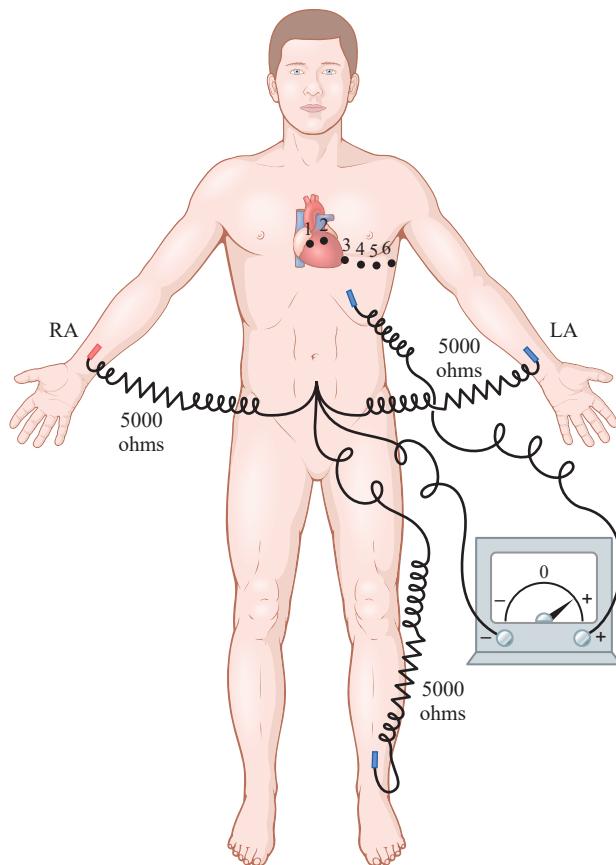
Bởi vì các bản ghi từ tất cả các chuyển đạo lưỡng cực chỉ là tương tự nhau, nó không có ý nghĩa quan trọng nhiều mà chuyển đạo được ghi lại khi một người muốn chẩn đoán những rối loạn nhịp tim khác nhau, bởi vì chẩn đoán của rối loạn nhịp tim phụ thuộc chủ yếu vào các mối quan hệ thời gian giữa các sóng khác nhau của chu kỳ tim. Tuy nhiên, khi một người muốn chẩn đoán tồn thương trong cơ tim thất hoặc tâm nhĩ hoặc trong hệ thống dẫn truyền Purkinje, nó là vấn đề rất quan trọng mà các chuyển đạo đã ghi lại vì những bất thường của cơ tim hoặc dẫn truyền xung động tim thay đổi các kiểu của ECG rõ rệt trong một số chuyển đạo nhưng có thể không ảnh hưởng các chuyển đạo khác. Giải thích điện tâm đồ của hai loại trạng thái – các bệnh cơ tim và các rối loạn nhịp tim – được thảo luận riêng trong các Chương 12 và 13.

## CÁC CHUYỂN ĐẠO NGỰC (CÁC CHUYỂN ĐẠO TRƯỚC TIM)

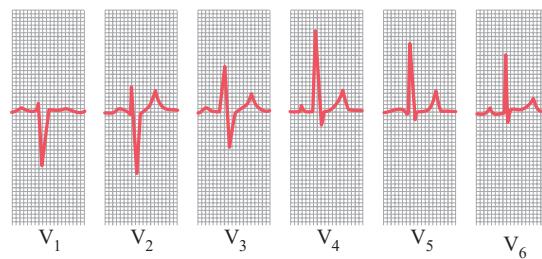
Thông thường ECG được ghi lại với một điện cực đặt trực tiếp trên mặt trước của ngực ở trên tim tại một trong các điểm trình bày ở **Hình 11-8**. Điện cực này được kết nối với cực dương của máy ghi điện tim, và điện cực âm, được gọi là điện cực trơ, được kết nối thông qua các điện trở điện tương đương tới tay phải, tay trái, và chân trái tất cả cùng một lúc, như thể hiện trong hình. Thường có sáu chuyển đạo ngực tiêu chuẩn được ghi lại, tại cùng một thời gian, từ thành ngực trước, với điện cực ngực được đặt tuần tự tại sáu điểm thể hiện trong sơ đồ. Các bản ghi khác nhau được gọi là các chuyển đạo V<sub>1</sub>, V<sub>2</sub>, V<sub>3</sub>, V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, và V<sub>6</sub>.

**Hình 11-9** minh họa ECG của tim người khỏe mạnh như ghi lại từ sáu chuyển đạo ngực tiêu chuẩn. Vì các mặt của tim là gần với thành ngực, mỗi chuyển đạo ngực ghi lại chủ yếu là điện thế của hệ cơ tim ngay bên dưới điện cực. Do đó, những bất thường tương đối nhỏ trong tim thất, đặc biệt là ở thành tim thất trước, có thể gây ra những thay đổi rõ rệt trong ECG ghi lại từ các chuyển đạo ngực riêng lẻ.

Trong các chuyển đạo V<sub>1</sub> và V<sub>2</sub>, phức bộ QRS ghi được của tim bình thường chủ yếu là âm bởi vì, như thể hiện ở **Hình 11-8**, điện cực ngực trong những chuyển đạo này gần với đáy của tim hơn với đỉnh, và đáy của tim là hướng của điện âm trong hầu hết quá trình khử cực của tim thất. Ngược lại, các phức bộ QRS trong các chuyển đạo V<sub>4</sub>, V<sub>5</sub>, và V<sub>6</sub> chủ yếu là dương bởi vì điện cực ngực ở những chuyển đạo này là gần đỉnh của tim, mà đáy là hướng của điện dương trong hầu hết của quá trình khử cực.



**Hình 11-8.** Các kết nối của cơ thể với máy ghi điện tim để ghi các chuyển đạo ngực. LA, cánh tay trái; RA, cánh tay phải.

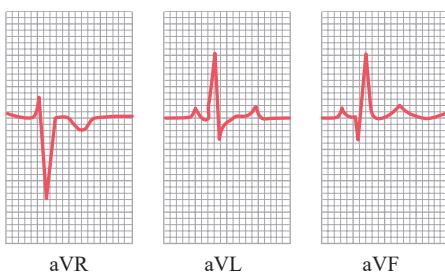


**Hình 11-9.** Điện tâm đồ bình thường ghi lại từ sáu chuyển đạo ngực tiêu chuẩn.

## CÁC CHUYỂN ĐẠO ĐƠN CỰC CHI TĂNG THÊM

Một hệ thống khác của các chuyển đạo được sử dụng rộng rãi là *chuyển đạo đơn cực chi tăng thêm*. Trong ghi lại của loại này, hai trong số các chi được kết nối thông qua điện trở đến cực âm của máy ghi điện tim, và chi thứ ba được kết nối với cực dương. Khi cực dương ở trên cánh tay phải, chuyển đạo được gọi là chuyển đạo aVR; khi trên cánh tay trái, nó được gọi là chuyển đạo aVL; và khi trên chân trái, nó được gọi là chuyển đạo aVF.

Bản ghi bình thường của các chuyển đạo đơn cực chi tăng thêm được thể hiện ở **Hình 11-10**. Tất cả chúng tương tự như các bản ghi chuyển đạo chi tiêu chuẩn, ngoại trừ bản ghi từ chuyển đạo aVR bị đảo ngược. (Tại sao đảo ngược này xảy ra? Hãy nghiên cứu sự phân cực các kết nối tới máy ghi điện tim để xác định câu trả lời cho câu hỏi này.)



**Hình 11-10.** Điện tâm đồ bình thường ghi lại từ ba chuyên đạo đơn cực chỉ tăng thêm.

### Các phương pháp để ghi điện tâm đồ

Đôi khi các dòng điện tạo ra bởi cơ tim trong mỗi nhịp đập của tim thay đổi điện thế và chiều phân cực trên các mặt tương ứng của tim trong ít hơn 0,01s. Do đó, điều cần thiết là bất kỳ thiết bị nào cho ghi lại ECG cần có khả năng đáp ứng nhanh chóng với những thay đổi về điện thế. Các máy ghi điện tim hiện đại trên lâm sàng sử dụng các hệ thống dựa trên máy tính và màn hình điện tử.

### Điện tâm đồ lưu động

ECG tiêu chuẩn cung cấp đánh giá các sự kiện điện tim trong một khoảng thời gian ngắn, thường là trong khi bệnh nhân đang nghỉ ngơi. Trong tình trạng kết hợp với những bất thường hiếm khi xảy ra nhưng quan trọng của nhịp điệu tim, nó có thể hữu ích để kiểm tra điện tâm đồ trong một thời gian lâu hơn, qua đó cho phép đánh giá các thay đổi các hiện tượng điện tim mà là thoáng qua và có thể bị bỏ sót với một ECG tiêu chuẩn. Kéo dài ECG để cho phép đánh giá các sự kiện điện tim trong khi bệnh nhân đang di chuyển trong các hoạt động hàng ngày bình thường được gọi là *điện tim lưu động*.

Sự giám sát điện tâm đồ lưu động thường được sử dụng khi một bệnh nhân biểu hiện các triệu chứng được cho là gây ra bởi các rối loạn nhịp tim thoáng qua hoặc các bất thường tim thoáng qua khác. Những triệu chứng này có thể bao gồm đau ngực, ngất (xiu) hoặc gần ngất xiu, chóng mặt và nhịp tim không đều. Các thông tin quan trọng cần thiết để chẩn đoán, các rối loạn nhịp tim thoáng qua nghiêm trọng hoặc bệnh lý tim mạch khác là một bản ghi của một ECG trong thời gian chính xác mà triệu chứng đang xảy ra. Bởi vì sự thay đổi ngày qua ngày trong tần suất của các rối loạn nhịp tim là đáng kể, việc phát hiện thường đòi hỏi theo dõi điện tâm đồ lưu động suốt cả ngày.

Có hai loại máy ghi điện tâm đồ lưu động: (1) ghi liên tục, thường được sử dụng trong 24 đến 48 giờ để nghiên cứu mối quan hệ của các triệu chứng và các sự kiện ECG có khả năng xảy ra trong khoảng thời gian đó, và (2) ghi liên tục, đó là sử dụng trong thời gian dài hơn (vài tuần đến vài tháng) để cung cấp ngắn gọn, ghi lại liên tục để phát hiện các sự kiện xảy ra không thường xuyên. Trong một vài trường hợp một thiết bị nhỏ, có kích thước của một gói kẹo cao su và được gọi là *một máy ghi vòng cát dưới da*, được cấy dưới da ở ngực để giám sát hoạt động điện của tim liên tục cho khoảng 2 đến 3 năm. Thiết bị này có thể được lập trình để bắt đầu ghi lại khi nhịp tim giảm xuống dưới hoặc tăng lên trên, một mức xác định trước, hoặc nó có thể được kích hoạt bằng tay bởi các bệnh nhân khi một triệu chứng như chóng mặt xảy ra. Những cải tiến trong công nghệ kỹ thuật số bán dẫn và máy ghi được trang bị với vi xử lý hiện nay cho phép truyền tải liên tục hoặc gián đoạn các dữ liệu ECG kỹ thuật số qua các đường dây điện thoại, và các hệ thống phần mềm tinh vi cung cấp nhanh chóng phân tích “trực tuyến” trên máy tính của dữ liệu khi chúng có được.

### Tham khảo

Xem tham khảo với Chương 13.

[GUYTON SINH LÝ NGOẠI VĂN 2016]

## CHƯƠNG 12: BIỂU HIỆN CỦA NHỮNG BẤT THƯỜNG CƠ TIM VÀ LUU LUỢNG MẠCH VÀNH TRÊN ĐIỆN TÂM ĐỒ: PHÂN TÍCH CÁC VECTOR ĐIỆN TÂM ĐỒ.

Từ những cuộc thảo luận trong chương 10 về dẫn truyền xung động qua tim, rõ ràng là bất kỳ sự thay đổi nào về sự dẫn truyền xung động này có thể gây ra sự bất thường điện thế của tim và hậu quả là gây ra sự thay đổi hình dạng các sóng trên điện tâm đồ. Do đó, phần lớn những bất thường nghiêm trọng của cơ tim có thể được chẩn đoán bằng cách phân tích các sóng trên các chuyền đạo khác nhau của điện tâm đồ.

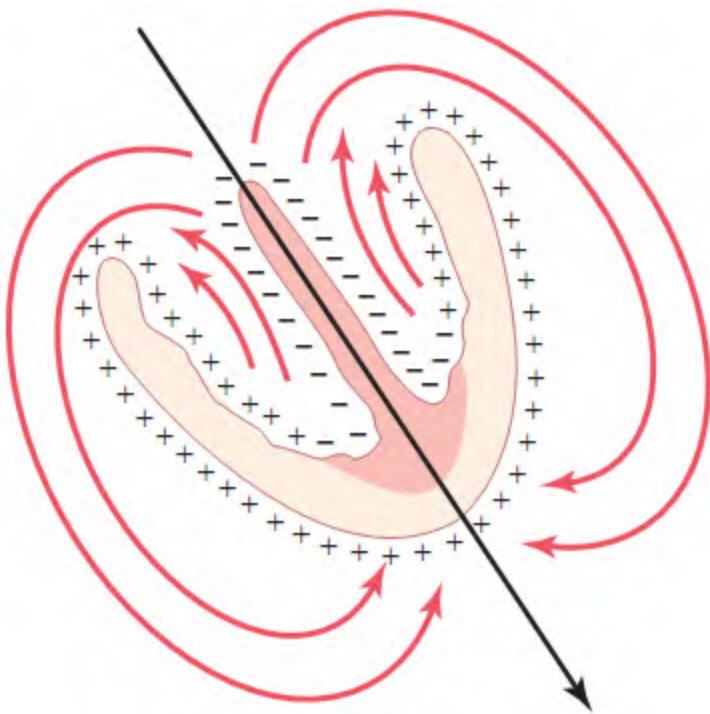
### PHẦN I: NGUYÊN TẮC PHÂN TÍCH TRỤC ĐIỆN TIM:

#### I.1: SỬ DỤNG VECTOR ĐỂ BIỂU DIỄN ĐIỆN THẾ.

Để hiểu những bất thường của tim ảnh hưởng như thế nào đến các đường trên điện tâm đồ, điều đầu tiên là phải làm quen với các khái niệm như vector, phân tích vector để áp dụng vào điện thế của tim.

Trong chương 11, chúng ta đã chỉ ra rằng, tại một thời điểm của chu kỳ tim, dòng điện của tim đi theo 1 hướng nhất định. Một vector là một mũi tên chỉ hướng của điện thế được tạo ra bởi dòng điện của tim, với hướng của mũi tên chỉ hướng của điện thế dương. Tương tự, theo quy ước, độ dài của mũi tên được vẽ tương ứng với điện thế mà nó biểu diễn.

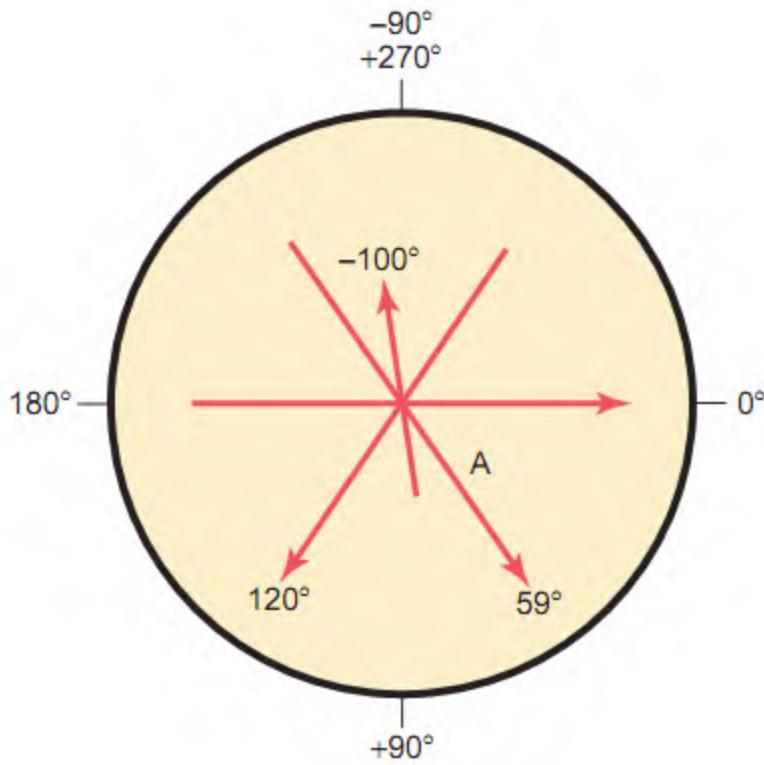
##### I.1.1: VECTOR TỔNG HỢP CỦA TIM TẠI MỘT THỜI ĐIỂM CỦA CHU KỲ TIM



12-1. Vector trung bình khử cực tâm thất.

Vùng tối màu và các dấu âm trong hình 12-1 biểu diễn sự khử cực của tâm thất và các phần đầu nội tâm mạc của vách liên thất. Tại thời điểm kích thích tim, dòng điện đi giữa vùng đã khử cực bên trong tim và vùng không khử cực bên ngoài tim, được biểu diễn bởi mũi tên dài hình elip. Một số dòng cũng đi bên trong các buồng tim theo hướng từ vùng khử cực về phía vẫn phân cực. Xét chung, có một lượng đáng kể các dòng đi xuống từ nền tâm thất đến đỉnh tim, nhiều hơn số đi lên. Do đó, tổng hợp các vector được phát ra tại một thời điểm, được gọi là vector trung bình tức thời, được biểu thị bằng một mũi tên màu đen đi giữa hai tâm thất theo hướng từ nền tới đỉnh tim. Hơn nữa, vì tổng hợp một lượng đáng kể các dòng điện nên điện thế lớn và vector dài.

## I.2: HƯỚNG CỦA VECTOR BIỂU THỊ BẰNG SỐ ĐO

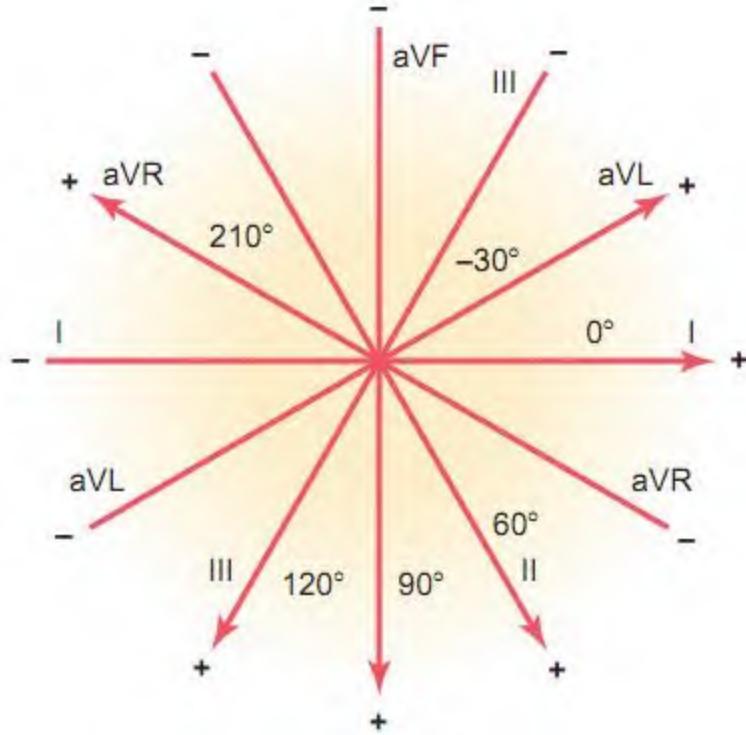


Minh họa 12-2. Vector được vẽ để biểu thị điện thế của một vài tim khác nhau, và trục của điện thế (thể hiện bằng đơn vị độ).

Khi vector nằm ngang và hướng sang trái của cơ thể, thì vector đó chỉ hướng  $0^\circ$ , được biểu diễn trên minh họa 12-2. Từ điểm  $0^\circ$ , theo chiều kim đồng hồ, khi vector đi thẳng từ trên xuống dưới, nó chỉ hướng  $+90^\circ$ ; khi vector đi từ phía trái sang bên phải cơ thể, nó chỉ hướng  $+180^\circ$ ; và khi vector hướng thẳng lên trên, nó chỉ hướng  $-90^\circ$  hoặc  $+270^\circ$ .

Ở tim người bình thường, hướng trung bình của vector lúc xuất hiện sóng khử cực của tâm thất, được gọi là vector trung bình QRS, nó chỉ hướng khoảng  $59^\circ$ , và được biểu diễn bởi vector A. Có nghĩa là trong phần lớn sóng khử cực, đỉnh tim dương so với đáy.

### I.3: TRỤC CỦA MỌI CHUYỄN ĐẠO LUỒNG CỰC VÀ CHUYỄN ĐẠO ĐƠN CỰC CHI



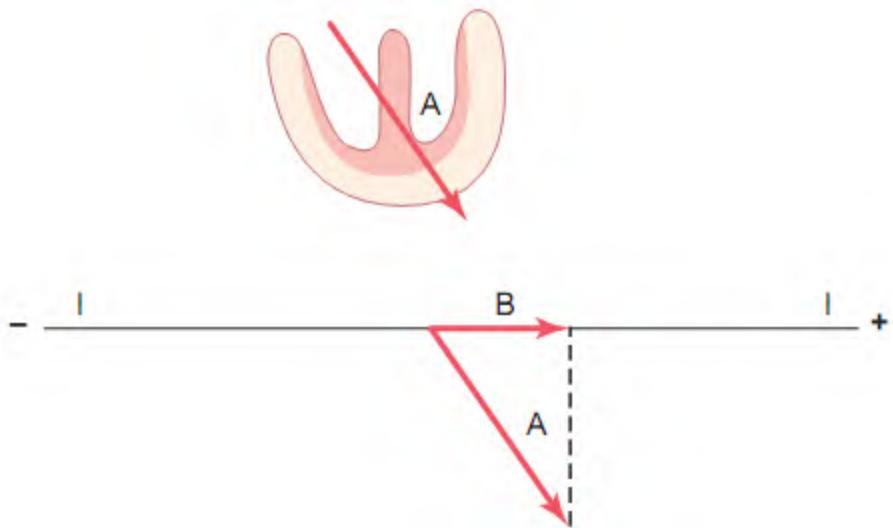
Minh họa 12-3. Trục của 3 chuyển đạo lưỡng cực và 3 chuyển đạo đơn cực

Trong chương 11 đã mô tả 3 chuyển đạo lưỡng cực và 3 chuyển đạo đơn cực chi. Mỗi chuyển đạo thực ra là 1 cặp điện cực kết nối với cơ thể tại 2 vị trí đối diện của tim, và hướng đi từ cực âm sang cực dương được gọi là trực của chuyển đạo. Chuyển đạo I được ghi lại từ 2 điện cực tại vị trí tương ứng 2 cẳng tay. Vì điện cực nằm ngang, với cực dương bên trái, trực của chuyển đạo I là  $0^\circ$ .

Khi ghi lại chuyển đạo II, các điện cực được mắc ở cẳng tay phải và chân trái. Cẳng tay phải nối với thân ở góc trên tay phải, và chân trái nối ở góc dưới tay trái. Do đó hướng của chuyển đạo là khoảng  $+60^\circ$ .

Phân tích tương tự, có thể thấy chuyển đạo III có trực khoảng  $+120^\circ$ ; chuyển đạo aVR khoảng  $+210^\circ$ ; chuyển đạo aVF khoảng  $+90^\circ$ ; và chuyển đạo aVL khoảng  $-30^\circ$ . Hướng của các trực của tất cả các chuyển đạo này được biểu diễn ở hình 12-3, nó được biết đến với cái tên Hệ thống trực sáu cạnh. Sự phân cực của các điện cực được biểu thị bởi dấu cộng và dấu trừ. Người đọc phải học các trực này và sự phân cực của chúng, đặc biệt là các chuyển đạo lưỡng cực chi I, II và III, để hiểu phần còn lại của chương này.

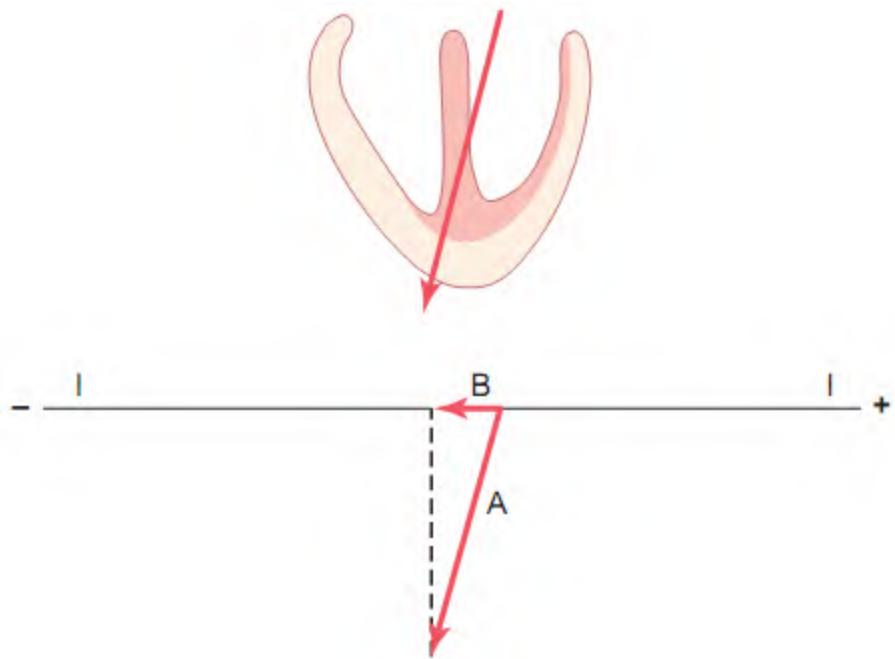
#### I.4: PHÂN TÍCH VECTOR ĐIỆN THẾ TRÊN CÁC CHUYỂN ĐẠO KHÁC NHAU



Minh họa 12-4. Xác định vector B nằm dọc theo trục của I khi vector A biểu diễn điện thế tức thời của các tâm thất.

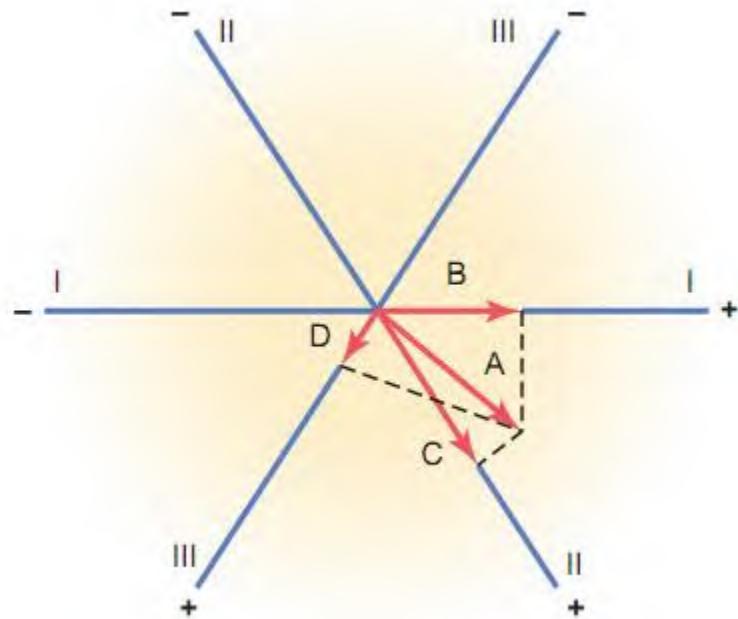
Hình 12-4 thể hiện một phần sự phân cực của tim, với vector A biểu diễn hướng trung bình tức thời của dòng điện trong tâm thất. Trong trường hợp này, hướng của vector là khoảng  $+55^\circ$ , và độ lớn của điện thế được đại diện bởi độ dài của vector A, là 2mV. Ở giàn đồ phía dưới tim, vector A lại được biểu diễn, và 1 đường được vẽ đại diện cho trục của chuyển đổi I với hướng  $0^\circ$ . Để xác định điện thế của vector A được ghi lại trong chuyển đổi I, vẽ 1 đường thẳng góc với trục của chuyển đổi I, xuất phát từ đỉnh của vector A tới trục của chuyển đổi I, được gọi là vector B, được vẽ dọc theo trục của chuyển đổi I. Mũi tên của vector B chỉ hướng dương của chuyển đổi I, điều đó có nghĩa là các điện thế tức thời trên điện tâm đồ của chuyển đổi I dương. Điện thế tức thời được ghi lại bằng với độ dài của B chia cho độ dài của A, 2 hoặc 1 mV.

Hình 12-5 là 1 ví dụ khác về phân tích vector. Trong đó, vector A đại diện cho điện thế và trục của nó trong quá trình khử cực tâm thất của tim, trong đó sự khử cực ở bên trái của tim nhanh hơn bên phải. Trong trường hợp này, vector tức thời có hướng là  $100^\circ$ , và điện thế của nó là 2mV. Để xác định điện thế nghỉ ở chuyển đổi I, ta vẽ 1 đường thẳng góc từ đỉnh của vector A tới trục của chuyển đổi I và tìm vector B. Vector B rất ngắn và lần này nó chỉ hướng âm, do đó có những thời điểm nó âm, tức là đi phía dưới đường đẳng điện của điện tâm đồ, điện thế rất nhỏ, khoảng -0,3mV. Hình này cho thấy, khi vector của tim có hướng gần như thẳng góc với trục của chuyển đổi, thì điện thế ghi lại được trên chuyển đổi rất thấp. Ngược lại, khi vector của có trục trùng với trục của chuyển đổi thì toàn bộ điện thế của vector được ghi lại.



Hình 12-5. Xác định vector B dọc theo trục của chuyên đạo I khi vector A biểu diễn điện thế tức thời của các tâm thắt.

#### I.4.1: PHÂN TÍCH VECTOR CỦA ĐIỆN THẾ NGHỈ Ở 3 CHUYÊN ĐẠO LUÔNG CỤC CHI



Hình 12-6. Xác định vector hình chiếu trên các chuyên đạo I, II và III khi vector A biểu diễn điện thế tức thời của các tâm thắt.

Trong hình 12-6, vector A mô tả điện thế tức thời của 1 phần sự khử cực của tim. Để xác định điện thế tại thời điểm tức thời trên điện tâm đồ ở 1 trong 3 chuyển đạo lưỡng cực chi, đường thẳng góc được vẽ từ đỉnh của vector A đến trực của 3 chuyển đạo khác nhau. Vector B mô tả điện thế tại thời điểm tức thời ở chuyển đạo I, vector C mô tả điện thế ở chuyển đạo II, và vector D mô tả điện thế ở chuyển đạo III. Điện thế được ghi lại trong các trường hợp này là dương, tức là phía trên đường thẳng điện trong điện tâm đồ, vì các vector hình chiếu (A, B, C) chỉ hướng dương dọc theo trực của tất cả các chuyển đạo, được thể hiện trên hình. Điện thế ở chuyển đạo I(vector B) chỉ chiếm khoảng 1 nửa điện thế thực của tim(vector A); ở chuyển đạo II, vector C có điện thế tương đương điện thế của tim; và ở chuyển đạo III(vector D), điện thế bằng 1/3 điện thế của tim.

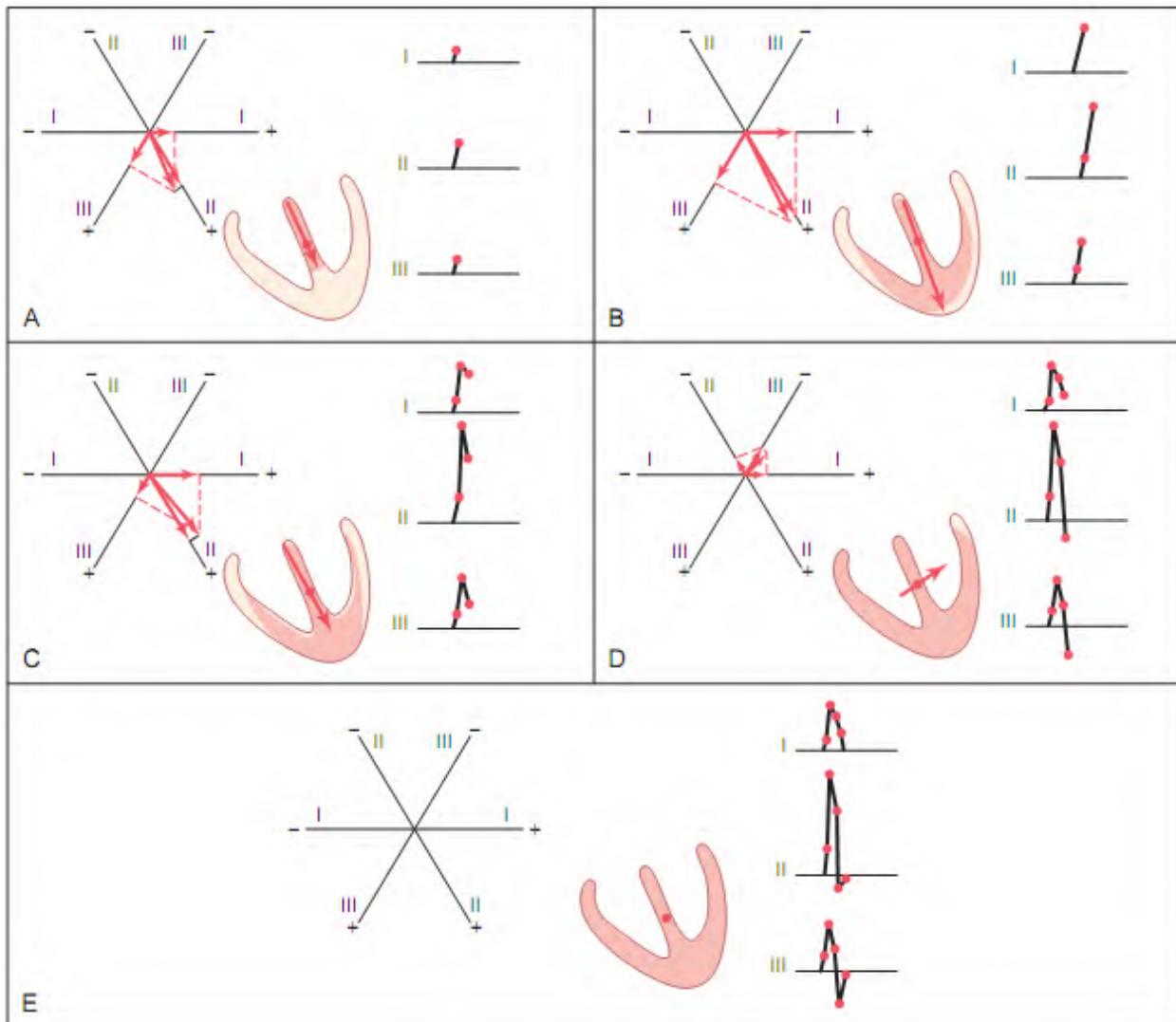
Một cách phân tích như nhau có thể được sử dụng để xác định điện thế được ghi lại trên các chuyển đạo chi, ngoại trừ trực tương ứng của các chuyển đạo chi( nhìn minh họa 12-3) và được sử dụng thay vì trực của chuyển đạo lưỡng cực chi sử dụng cho hình 12-6.

## PHẦN II: PHÂN TÍCH VECTOR Ở ĐIỆN TÂM ĐỒ BÌNH THƯỜNG.

### II.1: CÁC VECTOR XUẤT HIỆN LIÊN TIẾP TRONG SUỐT QUÁ TRÌNH KHỦ CỰC TÂM THẮT- PHỨC BỘ QRS

Khi xung động của tim đến các tâm thất qua bó nhĩ thất, phần đầu tiên của tâm thất bị khử cực là phần nội tâm mạc bên trái của vách gian thất. Sau đó sự khử cực lan ra rất nhanh ra cả 2 bên nội tâm mạc của vách gian thất., và được biểu thị trên hình 12-7A là một vùng tối của tâm thất. Tiếp đó, sự khử cực lan dọc theo bề mặt nội tâm mạc đến phần còn lại của 2 tâm thất(hình 12-7B, C). Cuối cùng lan qua cơ tim thất ra bên ngoài tim (các hình còn lại).

Ở mỗi giai đoạn trên hình 12-7, phần A và E, điện thế trung bình tức thời của các tâm thất là mũi tên màu đỏ trên tâm thất ở mỗi hình. Mỗi vector trên được phân tích để xác định điện thế tại mỗi thời điểm trên 1 trong 3 chuyển đạo trên điện tâm đồ. Ở bên phải mỗi hình là sự biến đổi của phức bộ QRS trên điện tâm đồ. Nhớ rằng vector dương ở 1 chuyển đạo, trong điện tâm đồ sẽ được ghi lại phía trên đường thẳng điện, trong khi vector âm ghi phía dưới đường thẳng điện



Hình 12-7: Vùng tối của tâm thất là vùng đã khử cực, còn lại là vùng vẫn phân cực. Vector của tâm thất và phức bộ QRS 0,01s sau khử cực(A), sau 0,02s(B), sau 0,035s(C), sau 0,05s(D), sau 0,06s- tâm thất khử cực hoàn toàn(E).

Trong hình 12-7A, cơ tâm thất bắt đầu bị khử cực, được biểu diễn vào khoảng 0,01s sau khi quá trình khử cực bắt đầu. Tại thời điểm đó, vector ngắn vì chỉ một phần nhỏ của tâm thất bị khử cực. Do đó, tất cả các điện thế trên điện tâm đồ thấp, Điện thế trong chuyển đao II lớn hơn chuyển đao I và III vì vector của tim mở rộng trùng với hướng của trục của chuyển đao II.

Trong hình 12-7B, tại thời điểm 0,02s sau khử cực, vector của tim dài vì khối lượng lớn cơ tim đã bị khử cực. Do đó, điện thế tại tất cả chuyển đao trên điện tâm đồ tăng.

Trong hình 12-7C, khoảng 0,37s sau khử cực, vector của tim ngắn hơn và điện thế ghi lại trên điện tâm đồ nhỏ hơn vì tại thời điểm này, bên ngoài đỉnh tim mang điện âm, trung hòa nhiều điện tích dương xung quanh bề mặt ngoài của tim. Cũng như vậy, trục của vector bắt đầu chuyển

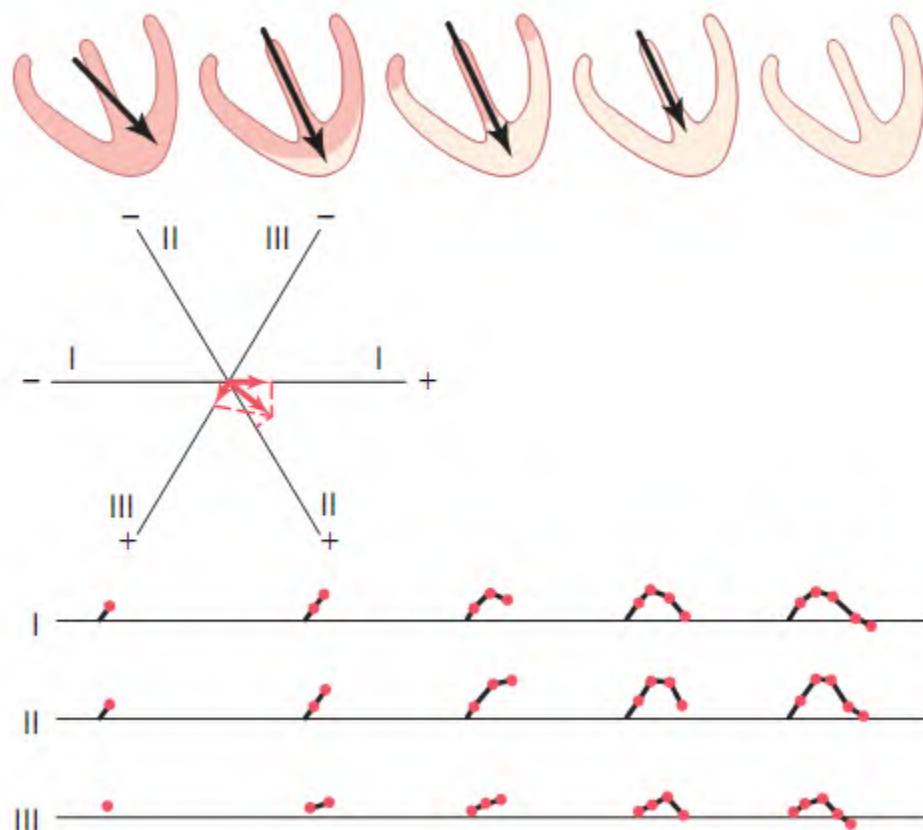
hướng sang ngực trái vì thất trái khử cực chậm hơn thất phải. Do đó, tỷ lệ điện thế giữa chuyển đạo I và II tăng.

Trong hình 12-7D, 0,05s sau khử cực, vector của tim chỉ hướng nền thất trái, ngắn vì một phần cơ tim thất vẫn đang tiếp tục bị khử cực. Vì hướng của vector tại thời điểm đó, điện thế được ghi lại trên chuyển đạo II và III đều âm, trong khi đó, điện thế trên chuyển đạo I vẫn dương.

Trong hình 12-7E, 0,06s sau khử cực, toàn bộ cơ tim thất đã bị khử cực, do đó không có dòng điện của tim. Vector trở về 0 và điện thế tại tất cả các chuyển đạo bằng 0. Thinh thoảng phức bộ QRS âm tại điểm khởi đầu của nó ở 1 hoặc nhiều chuyển đạo, phần đi xuống là sóng Q.

## II.2: QUÁ TRÌNH TÁI PHÂN CỰC-SÓNG T

Sau khi cơ tim thất bị khử cực khoảng 0,15s, sự tái phân cực bắt đầu và diễn ra trong 0,35s. Sự tái phân cực gây ra sóng T trên điện tâm đồ.



Hình 12-8: Sự tạo thành sóng T trong quá trình tái phân cực. Tổng thời gian là 0,15s.

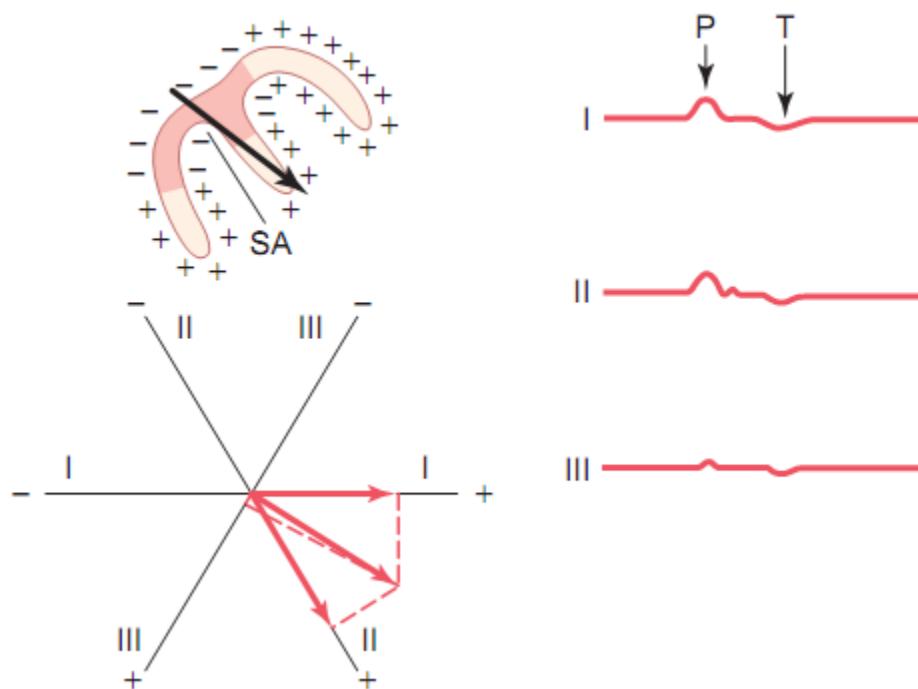
Vì vách gian thất và nội tâm mạc của các tâm thất bị khử cực đầu tiên, nghe có vẻ khá logic. Tuy nhiên đó không phải là trường hợp bình thường vì vách gian thất và các vùng nội tâm mạc có thì co bóp kéo dài hơn phần lớn bề mặt ngoài của tim. Do đó, phần lớn cơ tâm thất tái phân cực đầu tiên là toàn bộ bề mặt ngoài của các tâm thất, đặc biệt là gần đỉnh tim. Ở khu vực bên trong thì ngược lại, sẽ tái phân cực sau cùng. Trình tự tái phân cực này là tất yếu được gây ra bởi huyết áp cao trong tâm thất trong lúc co, làm giảm đáng kể lưu lượng vành tới nội tâm mạc, bằng cách đó, sự khử cực xảy ra chậm ở vùng nội tâm mạc.

Vì mặt ngoài của đỉnh tâm thất khử cực trước mặt trong, nên trong quá trình tái phân cực, tất cả các vector của tâm thất dương và hướng về phía đỉnh tim. Hệ quả là, sóng T bình thường ở cả 3 chuyển đạo lưỡng cực chi đều dương.

Trong hình 12-8, 5 thì của quá trình tái phân cực tâm thất được biểu diễn bằng sự mở rộng của vùng sang- là vùng đã tái phân cực. Đầu tiên vector nhỏ vì vùng tái phân cực nhỏ, sau đó dần dần vector càng lớn hơn. Cuối cùng, vector lại yếu đi vì vùng khử cực trở nên quá nhỏ so với tổng số dòng điện bị giảm. Những thay đổi này được biểu diễn bởi 1 vector lớn hơn khi 1 nửa tim ở thì phân cực và 1 nửa thi đã bị khử cực.

Những thay đổi trên điện tâm đồ của 3 chuyển đạo chi trong quá trình tái phân cực được ghi phía dưới mỗi hình tâm thất, mô tả từng giai đoạn quá trình tái phân cực. Vì vậy, 0,15s là khoảng thời gian cần thiết để toàn bộ quá trình diễn ra, và sóng T được tạo ra.

### II.3: SỰ KHỬ CỰC TÂM NHĨ- SÓNG P- Hình 12-9:



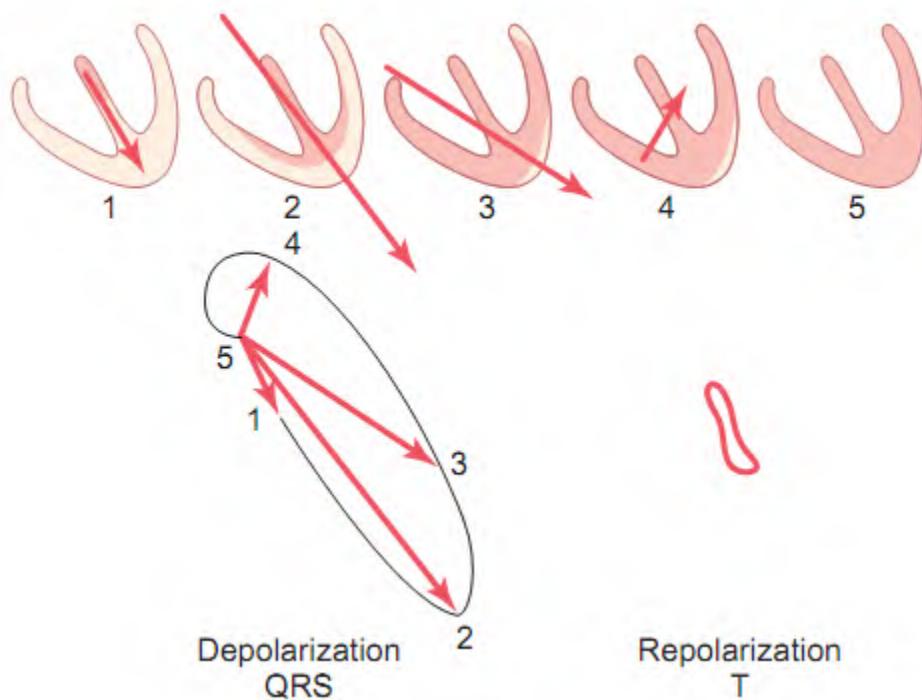
Sự khử cực của tâm nhĩ được bắt đầu ở nút xoang và lan ra tất cả các hướng của tâm nhĩ. Do đó, điểm đầu tiên mang điện âm của tâm nhĩ là điểm phía trên chỗ đở của tĩnh mạch chủ, nơi nút xoang nằm, và hướng khử cực ban đầu được biểu diễn bằng vector màu đen trên hình 12-9. Thêm nữa, vector phần lớn nằm ở hướng đó trong suốt thời gian khử cực tâm nhĩ. Vì đó là hướng dương của trục của 3 chuyển đạo lưỡng cực chi I, II và III, điện tâm đồ ghi lại sự khử cực tâm nhĩ dương ở cả 3 chuyển đạo này(hình 12-9). Sự khử cực tâm nhĩ tạo ra sóng P trên điện tâm đồ.

### II.3.1: TÁI PHÂN CỰC TÂM NHĨ- SÓNG T.

Sự khử cực lan khắp cơ tâm nhĩ chậm hơn so với tâm thất vì tâm nhĩ không có mạng Purkinje giúp truyền xung động nhanh hơn. Do đó, hệ cơ xung quanh nút xoang bị khử cực 1 khoảng thời gian dài trước những phần cơ khác của tâm nhĩ. Hệ quả là vùng tâm nhĩ tái phân cực đầu tiên là vùng nút xoang, là vùng đã khử cực đầu tiên. Như vậy, khi quá trình tái phân cực bắt đầu, vùng quanh nút xoang trở thành dương so với phần còn lại của tâm nhĩ. Do đó, vector tái phân cực tâm nhĩ ngược hướng với vector khử cực(12-9). Sự tái phân cực tâm nhĩ tạo ra sóng T trên điện tâm đồ, dài 0,15s sau sóng P nhưng sóng T nằm đối diện sóng P qua đường đẳng điện, và nó thường âm trên 3 chuyển đạo lưỡng cực chi.

Trên điện tâm đồ bình thường, sóng T xuất hiện cùng lúc với phức bộ QRS. Do đó, nó thường bị che khuất bởi phức bộ QRS và xuất hiện ở 1 vài điện tâm đồ bất thường.

### II.3.2: TRỤC ĐIỆN TIM- Hình 12-10:



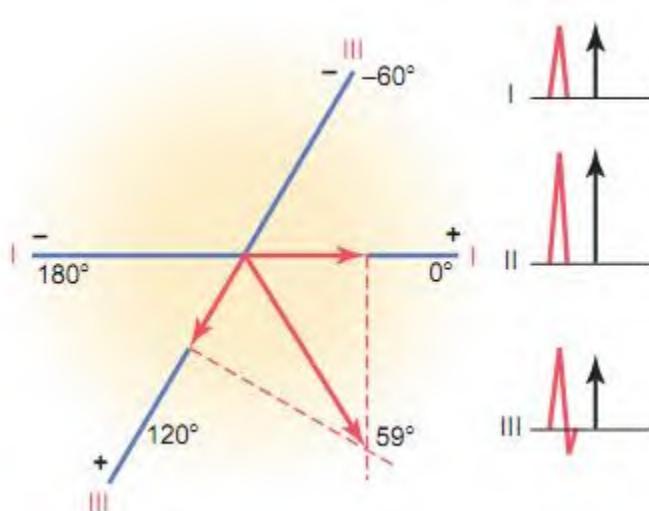
Như đã nói, vector của dòng điện qua tim thay đổi rất nhanh như xung động lan đi qua cơ tim. Nó thay đổi qua 2 hình dạng: Thứ nhất, vector tăng hoặc giảm độ dài khi tăng hay giảm điện thế của vector. Thứ hai, vector thay đổi hướng khi thay đổi hướng trung bình điện thế của tim. Trục điện tim mô tả những sự thay đổi này trong những thì khác nhau của chu kỳ tim(12-10).

Khi vách gian thất khử cực đầu tiên, vector mở rộng xuống phía đỉnh của tâm thất nhưng nó tương đối yếu, như vậy tạo thành phần đầu tiên của trục điện tim của tâm thất(vector 1). Sau đó nhiều phần của tâm thất bị khử cực, vector càng trở nên mạnh hơn. Như vậy vector 2 trên hình 12-10 mô tả thì khử cực của tâm thất, khoảng 0,02s sau vector 1. Sau đó 0,02 và 0,01s tiếp theo lần lượt là vector 3 và 4. Cuối cùng, các tâm thất bị khử cực hoàn toàn, vector trở thành 0, biểu diễn bằng điểm 5.

### PHẦN III: TRỤC ĐIỆN THẾ TRUNG BÌNH CỦA PHÚC BỘ QRS CỦA TÂM THẤT VÀ Ý NGHĨA.

Trục điện tim khử cực tâm thất (trục điện tim QRS) trên hình 12-10 là của tim bình thường. Chú ý là các trục này phần lớn hướng từ nền tâm thất về phía đỉnh tim, từ âm về phía dương, hướng này được gọi là trục điện trung bình của các tâm thất. Trục điện trung bình của tâm thất bình thường là  $59^\circ$ . Trong nhiều bệnh lý của tim, đôi khi hướng này thay đổi đối diện với cực của tim.

#### III.1: XÁC ĐỊNH TRỤC ĐIỆN THẾ CỦA CHUYỂN ĐẠO ĐIỆN TÂM ĐỒ



Hình 12-11: Trục điện thế trung bình của tâm thất xác định từ 2 chuyển đạo I và III.

Trong lâm sàng, trục điện thế của tim thường được ước lượng từ chuyển đạo lưỡng cực chi hơn là từ vector điện tim. Hình 12-11 là phương pháp ước lượng trục điện thế của tim. Sau khi ghi các chuyển đạo, phương pháp này xác định trục điện thế của tim dựa vào chuyển đạo I và III. Theo đó, chuyển đạo I dương và chuyển đạo III phần lớn dương nhưng có 1 phần âm. Nếu có 1 phần âm điện thì điện thế của chuyển đạo sẽ là lấy phần dương điện trừ đi phần âm điện, và được

biểu diễn bằng mũi tên bên phải phác bộ QRS của chuyển động III. Điện thế của mỗi chuyển động được biểu diễn trên trực của chuyển động tương ứng.

Nếu điện thế của chuyển động I dương, nó sẽ được vẽ theo hướng dương trên trực của chuyển động I, ngược lại nếu nó âm điện, nó được vẽ theo hướng âm. Làm tương tự với chuyển động III.

Để xác định vector điện thế trung bình của phác bộ QRS, vẽ 1 đường thẳng góc (là đường nét đứt trên hình minh họa) từ đỉnh của vector của chuyển động I và III. Giao điểm của 2 đường nét đứt này là đỉnh của vector điện thế trung bình của phác bộ QRS và điểm giao của trực của 2 chuyển động I và III là điểm gốc âm điện cả vector này. Nối 2 điểm này ta được vector điện thế trung bình của phác bộ QRS.

Điện thế trung bình tạo ra bởi tâm thất khi khử cực là độ dài của vector điện thế trung bình, trực điện trung bình là hướng của vector. Như vậy, trực điện thế trung bình của tâm thất bình thường được xác định trên hình 12-11 là  $+59^\circ$ .

### III.2: NHỮNG BẤT THƯỜNG CỦA TÂM THẤT GÂY RA LỆCH TRỰC.

Mặc dù trực điện thế trung bình của các tâm thất là khoảng  $+59^\circ$ , trực này có thể thay đổi trong khoảng từ  $20$  đến  $100^\circ$ . Nguyên nhân của sự thay đổi này chủ yếu là do sự khác biệt về mặt giải phẫu của hệ thống Purkinje hoặc hệ cơ tâm thất ở các cơ địa khác nhau. Tuy nhiên, một vài bất thường của tim có thể gây ra lệch trực vượt ra ngoài giới hạn bình thường.

#### III.2.1: THAY ĐỔI VỊ TRÍ CỦA TIM TRONG LỒNG NGỰC

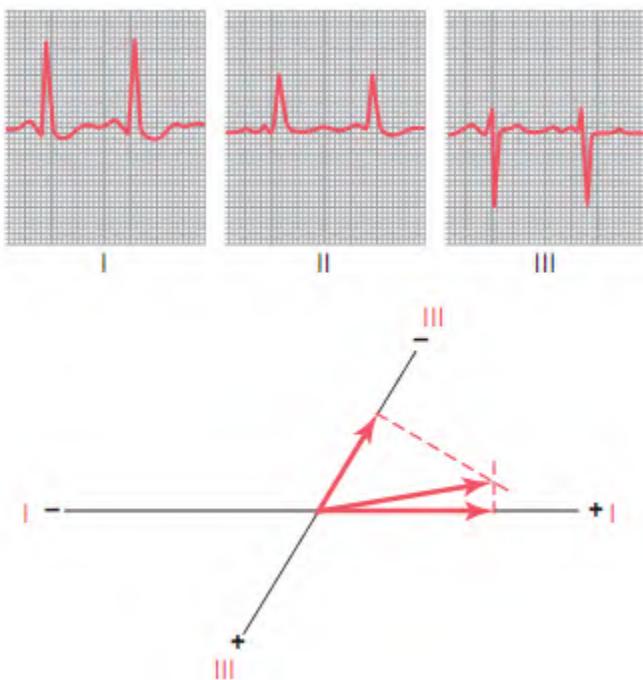
Nếu tim lệch trái, trực điện thế trung bình của tim cũng chuyển hướng sang trái. Xảy ra khi (1) cuối thi thoảng, (2) khi nằm, (3) ít vận động ở những người béo phì, cơ hoành đầy lên cao hơn bình thường.

Tương tự như vậy, tim lệch sang phải cũng gây ra lệch trực điện thế của tim sang bên phải. Xảy ra khi (1) cuối thi thoảng, (2) khi đứng lên, (3) ở người cao và gầy là những người có tim sa thấp.

#### III.2.2: MỘT TÂM THẤT PHÌ ĐẠI

Khi một tâm thất phì đại, trực điện thế của tim sẽ chuyển dịch theo hướng tâm thất phì đại vì 2 lý do: (1) tâm thất phì đại có khối lượng cơ lớn hơn so với bên bình thường nên sẽ sinh ra lượng điện thế lớn hơn so với bên bình thường, (2) quá trình khử cực của tâm thất phì đại cần nhiều thời gian hơn tâm thất bình thường. Hệ quả là tâm thất bình thường khử cực nhanh hơn đáng kể so với tâm thất phì đại, tạo nên 1 vector lớn hướng từ bên bình thường sang phía tâm thất phì đại. Do đó trực điện thế của tim sẽ hướng sang phía tâm thất phì đại.

### III.2.3: PHÌ ĐẠI THÁT TRÁI GÂY LỆCH TRỤC ĐIỆN THẾ SANG TRÁI



Hình 12-12: Phì đại thất trái gây lệch trực điện thế, phức bộ QRS kéo dài.

Hình 12-12 biểu diễn 3 chuyển động lưỡng cực chi. Phân tích vector biểu diễn lệch trực trái với trực điện trung bình là  $-15^\circ$ . Đây là 1 điện tâm đồ điển hình về tăng khối lượng cơ tâm thất trái. Trong trường hợp này, sự lệch trực gây ra bởi tình trạng tăng huyết áp, làm cho tâm thất trái bị phì đại do phải bơm máu chống lại áp lực của hệ động mạch. Ngoài ra sự lệch trực trái do phì đại thất trái còn có thể gây ra bởi hẹp van động mạch chủ hoặc hở van động mạch chủ hoặc 1 số bất thường tim bẩm sinh khác của tâm thất trái làm tâm thất trái tăng kích thước trong khi thất phải bình thường.

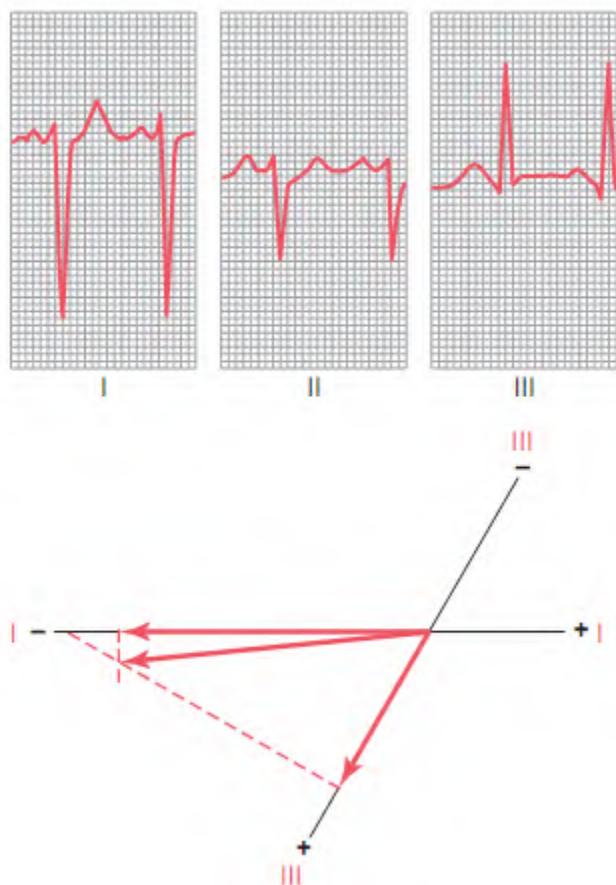
### III.2.4: PHÌ ĐẠI TÂM THẤT PHẢI GÂY LỆCH TRỤC ĐIỆN THẾ SANG PHẢI

Hình 12-13 biểu diễn sự lệch trực điện thế sang phải, là 1 trực điện thế  $+170^\circ$ , lệch sang phải  $111^\circ$  so với trực bình thường là  $59^\circ$ . Sự lệch trực sang phải được biểu diễn trên hình có thể gây ra bởi sự phì đại tâm thất phải như là hệ quả của hẹp thân động mạch phổi bẩm sinh. Trục lệch phải cũng có thể xảy ra trong các bất thường tim bẩm sinh gây phì đại tâm thất như là tứ chứng Fallot và thông liên thất.

### III.2.5: BLOCK NHÁNH GÂY LỆCH TRỤC ĐIỆN THẾ

Bình thường, 2 bên vách gian thất khử cực cùng 1 thời điểm do cả 2 nhánh bên trái và phải của mạng Purkinje truyền xung động của tim tới 2 tâm thất cùng 1 thời điểm. Hệ quả là điện thế tạo ra bởi 2 tâm thất (ở 2 phía đối diện của tim) được trung hòa. Tuy nhiên nếu 1 trong 2 nhánh

chính bị block, xung động của tim truyền qua tâm thất bình thường dài hơn trước khi xung động tới tâm thất còn lại. Do đó, sự khử cực 2 tâm thất không xảy ra cùng lúc, và điện thế khử cực không được trung hòa. Hệ quả là sự lệch trực điện thế.

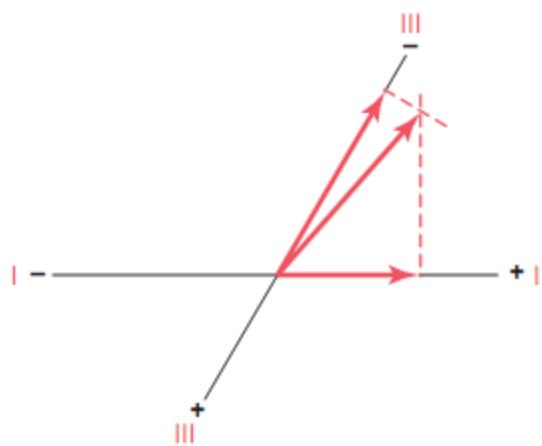
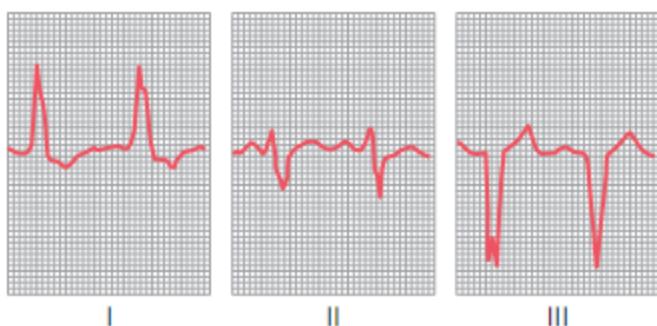


Hình 12-13: Điện thế cao ở người có hẹp thân ĐM phổi bẩm sinh gây phì đại thất phải, phức bộ QRS kéo dài.

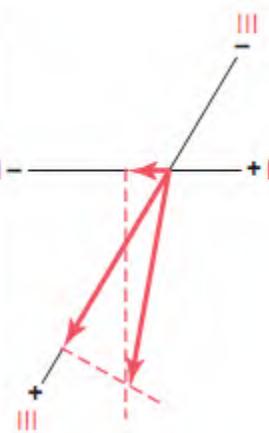
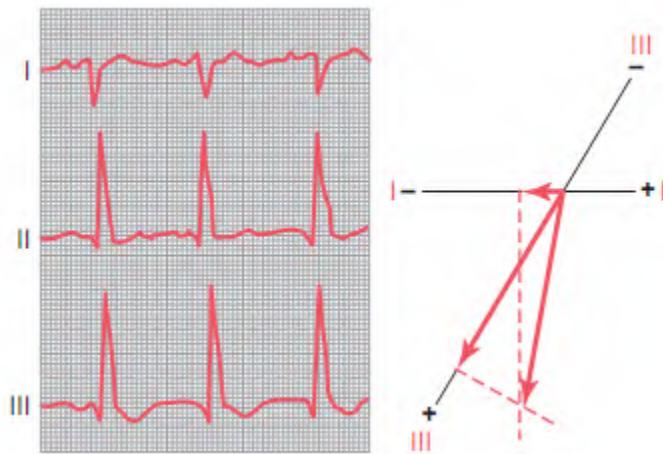
### III.2.6: BLOCK NHÁNH TRÁI GÂY LỆCH TRỰC ĐIỆN THẾ SANG TRÁI

Khi block nhánh trái, sự khử cực của tim lan qua tâm thất phải nhanh hơn 2 đến 3 lần tâm thất trái. Hệ quả là phần lớn thất trái vẫn phân cực trong khoảng 0,1s sau khi thất phải đã khử cực hoàn toàn. Như vậy, thất phải trở nên âm điện trong khi thất trái dương điện trong phần lớn thời gian khử cực, và 1 vector lớn được vẽ hướng từ thất phải sang thất trái. Nói cách khác, trực điện thế lệch khoảng  $-50^\circ$  vì điểm gốc dương điện của vector hướng sang thất trái. Sự lệch trực này được biểu diễn trên hình 12-14, là 1 ví dụ điển hình về lệch trực trái, hệ quả của block nhánh trái của hệ Purkinje.

Do xung động truyền chậm khi hệ Purkinje bị block, gây ra sự lệch trực điện thế, ngoài ra phức bộ QRS kéo dài cũng là hệ quả sự chậm khử cực ở bên tim bị ảnh hưởng bởi block nhánh.



Hình 12-14: Trục lệch trái gây ra bởi block nhánh trái, phức bộ QRS kéo dài.



Hình 12-15: Trục lệch phải gây ra bởi block nhánh phải, phức bộ QRS kéo dài.

### III.2.7: TRỤC LỆCH PHẢI GÂY RA BỎI BLOCK NHÁNH PHẢI.

Khi block nhánh phải, thất trái khử cực nhanh hơn thất phải rất nhiều, thất trái âm điện trước thất phải khoảng 0,1s. Do đó, vector điện thế với gốc âm điện từ thất trái hướng sang phía thất phải dương điện. Nói cách khác là trực điện thế lệch phải. Trên hình 12-15, biểu diễn sự lệch trực phải gây ra bởi block nhánh phải, qua đó ta thấy trực mới là khoảng  $105^\circ$  so với trực bình thường là  $59^\circ$  và phức bộ QRS kéo dài do chậm dẫn truyền.

## PHẦN IV: NGUYÊN NHÂN GÂY RA BẤT THƯỜNG ĐIỆN THẾ CỦA PHỨC BỘ QRS.

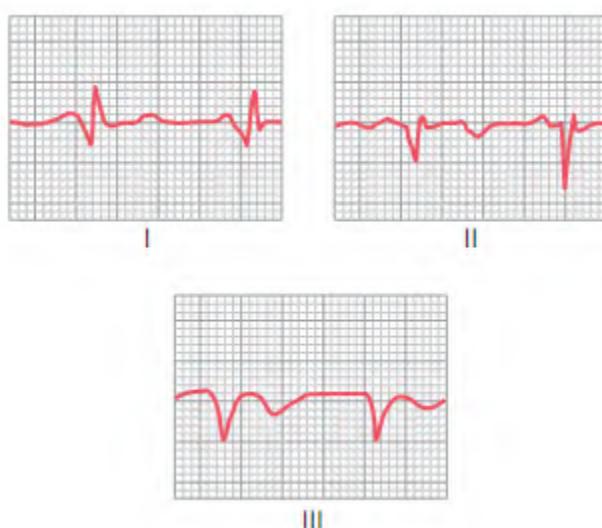
### IV.1: TĂNG ĐIỆN THẾ PHỨC BỘ QRS TRÊN CÁC CHUYỀN ĐẠO LUỒNG CỰC CHI.

Bình thường, điện thế trên 3 chuyển đạo luồng cực chi được tính từ đỉnh của sóng R tới điểm thấp nhất sóng S, thay đổi trong khoảng từ 0,5 tới 2mV, với chuyển đạo III có điện thế thấp nhất và chuyển đạo II cao nhất. Tuy nhiên, điều này không phải lúc nào cũng đúng, ngay cả ở tim khỏe mạnh. Khi tổng điện thế của phức bộ QRS ở cả 3 chuyển đạo luồng cực chi lớn hơn 4mV, bệnh nhân được xem là có điện thế cao.

Nguyên nhân của tăng điện thế phức bộ QRS phần lớn là do tăng khối lượng cơ tim, là hệ quả của phì đại cơ để đáp ứng lại tình trạng quá tải của 1 hay nhiều phần của tim. Ví dụ, phì đại thất phải khi nó phải bơm máu qua chõ hẹp của van động mạch phổi và thất trái phì đại ở người tăng huyết áp. Sự tăng khối lượng cơ dẫn đến sự tăng đáng kể điện thế trong tim. Hệ quả là điện thế được ghi lại trên điện tâm đồ tăng đáng kể so với bình thường (Hình 12-12 và 12-13).

### IV.2 GIẢM ĐIỆN THẾ PHỨC BỘ QRS TRÊN ĐIỆN TÂM ĐỒ

#### IV.2.1: GIẢM ĐIỆN THẾ DO BỆNH CỦA CƠ TIM



Hình 12-16: Điện thế thấp do tổn thương tâm thất sau nhồi máu cơ tim.

Một trong các nguyên nhân gây giảm điện thế của phức bộ QRS trên điện tâm đồ là các ứ nhồi máu cơ tim cũ gây giảm khói lượng cơ tim, làm cho sóng khử cực đi qua tâm thất chậm và ngắn các vùng của tim khử cực cùng 1 lúc. Hệ quả là gây nên phức bộ QRS kéo dài và điện thế thấp hơn bình thường. Hình 12-16 là 1 ví dụ điển hình về điện thế thấp vào phức bộ QRS kéo dài trên điện tâm đồ.

#### IV.2.2: GIẢM ĐIỆN THẾ DO CÁC NGUYÊN NHÂN NGOÀI TIM.

Một trong những nguyên nhân quan trọng gây giảm điện thế của các chuyển đạo điện tâm đồ là dịch màng ngoài tim. Do dịch ngoại bào dẫn điện rất tốt, một phần lớn của dòng điện ra khỏi tim được dẫn từ 1 phần của tim ra tới dịch màng ngoài tim. Như vậy, tràn dịch màng ngoài tim gây đoạn mạch dòng điện do tim tạo ra, làm giảm điện thế của tim đưa ra bề mặt cơ thể. Tràn dịch màng phổi ở mức độ nhẹ cũng gây đoạn mạch của dòng điện quanh tim, do đó điện thế của dòng điện ở bề mặt cơ thể và trên điện tâm đồ giảm.

Bệnh khí phế thũng có thể gây giảm điện thế, nhưng khác với tràn dịch màng ngoài tim. Ở bệnh nhân khí phế thũng, sự dẫn truyền dòng điện qua phổi bị giảm xuống đáng kể bởi sự tăng lượng khí trong phổi. Cũng như vậy, lồng ngực giãn rộng, phổi có xu hướng bao trùm tim 1 vùng lớn hơn bình thường. Sự bao trùm của phổi ngăn cản sự truyền dòng điện từ tim ra ngoài bề mặt cơ thể, kết quả là sự giảm điện thế trên các chuyển đạo khác nhau trên điện tâm đồ.

### PHẦN V: HÌNH DẠNG BẤT THƯỜNG CỦA PHỨC BỘ QRS- QRS KÉO DÀI.

#### V.1: PHÌ ĐẠI CƠ TIM HOẶC GIÃN RỘNG -PHỨC BỘ QRS KÉO DÀI.

Phức bộ QRS kéo dài suốt quá trình khử cực của tâm thất, do đó sự kéo dài thời gian xung động đi qua tâm thất thường làm cho phức bộ QRS kéo dài. Sự kéo dài này thường xảy ra khi 1 hoặc cả 2 tâm thất phì đại hoặc giãn rộng, làm kéo dài đường đi của xung động qua tâm thất. Phức bộ QRS bình thường kéo dài 0,06-0,08s, trong khi phì đại hay giãn rộng, phức bộ QRS có thể kéo dài đến 0,09 đến 0,12s.

#### V.2: BLOCK MẠNG PURKINJE GÂY KÉO DÀI PHỨC BỘ QRS.

Khi mạng Purkinje bị block, xung động của tim phải truyền qua cơ tâm thất thay vì đi qua mạng Purkinje. Điều này làm giảm tốc độ truyền xung động còn khoảng 1 phần 3 so với bình thường. Do đó nếu 1 nhánh bị block, thời gian phức bộ QRS thường tăng lên 0,14s hoặc hơn.

Bình thường, phức bộ QRS được xem là không bình thường khi kéo dài ít hơn 0,09s; khi nó kéo dài trên 0,12s- tình trạng này chắc chắn gây ra bởi bệnh lý block ở 1 phần nào đó trong hệ thống dẫn truyền của tim (Xem hình 12-14; 12-15).

#### V.3: NGUYÊN NHÂN GÂY RA HÌNH DẠNG BẤT THƯỜNG CỦA PHỨC BỘ QRS.

Hình dạng bất thường của phức bộ QRS phần lớn là do 2 nguyên nhân: (1) sự phá hủy cơ tim ở các vùng khác nhau của tâm thất, đồng thời với sự thay thế bằng mô sẹo, và (2) block nhiều

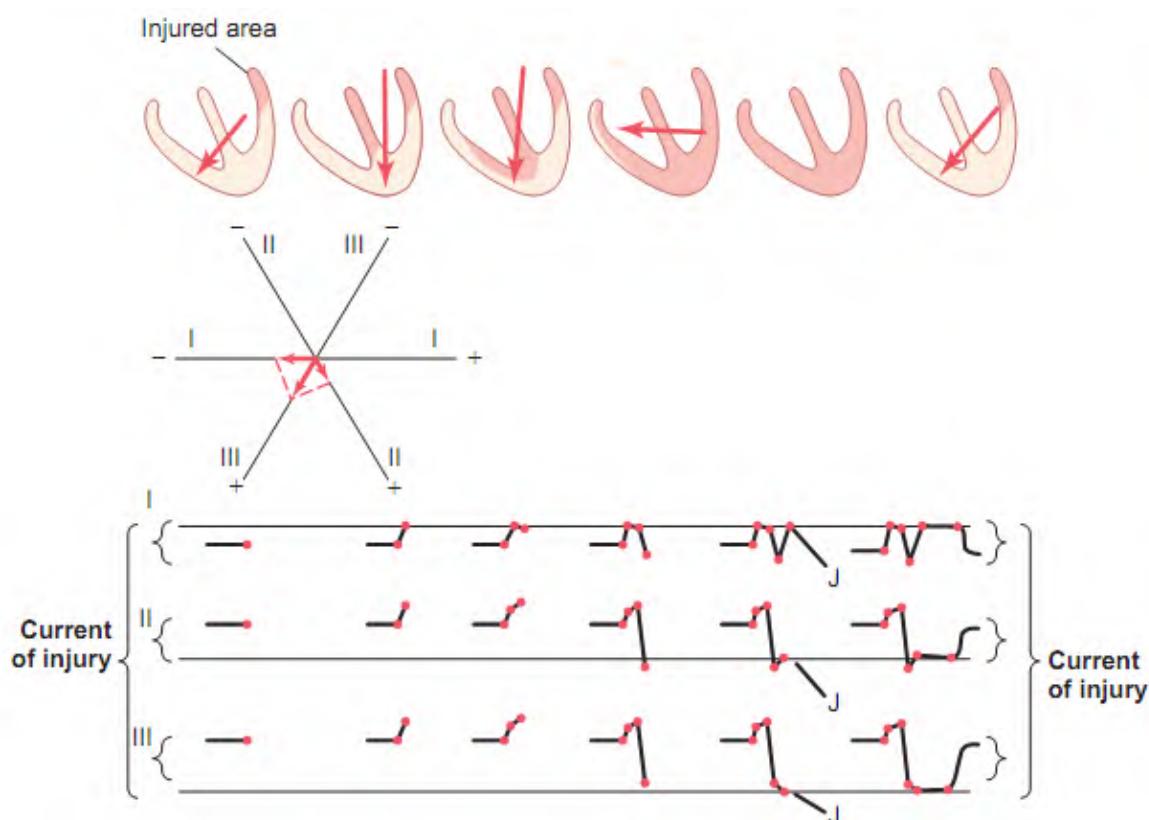
nhánh nhỏ của mạng Purkinje. Hệ quả là sự truyền xung động bất thường của tim, gây ra sự thay đổi điện thế và lệch trục điện thế. Sự bất thường này thường gây ra 2 hoặc 3 đỉnh trên 1 vài chuyển đạo điện tâm đồ (Hình 12-14).

## PHẦN VI: DÒNG ĐIỆN CỦA TỔN THƯƠNG.

Rất nhiều những bất thường khác nhau của tim, đặc biệt là những tổn thương của cơ tim, gây nên tình trạng khử cực liên tục 1 phần hay toàn bộ cơ tim. Khi tình trạng này xảy ra, giữa các nhịp tim có 1 dòng điện truyền từ vùng khử cực bệnh lý sang vùng bình thường của tim. Dòng điện này được gọi là dòng điện của tổn thương. Trong đó phần tim bị tổn thương mang điện âm vì đó là phần đã khử cực và phát điện âm vào dịch xung quanh, trong khi những vùng còn lại của tim trung tính hoặc dương điện.

Một số bất thường có thể gây nên dòng điện của tổn thương như (1) tổn thương cơ học làm màng tăng tính thấm nên tái phân cực không thể diễn ra; (2) quá trình viêm gây tổn thương màng tế bào cơ và (3) thiếu máu của 1 vùng cơ tim do tắc mạch vành, cho đến nay đây là nguyên nhân thường gặp nhất gây nên dòng điện của tổn thương của tim. Khi thiếu máu, không có đủ dinh dưỡng từ mạch vành cung cấp cho quá trình tái phân cực của cơ tim.

### VI.1: ẢNH HƯỞNG CỦA DÒNG ĐIỆN CỦA TỔN THƯƠNG ĐẾN PHỨC BỘ QRS.



Hình 12-17: Ảnh hưởng của dòng điện của tổn thương trên điện tâm đồ.

Trên hình 12-17, có 1 vùng nhỏ đậm màu là vùng nhồi máu mới (là vùng thiếu máu từ động mạch vành). Do đó trong khoảng thời gian T-P, cơ tim thất bình thường hoàn toàn phân cực, điện tích âm đi từ vùng nhồi máu ở nền tâm thất tới phần còn lại của cơ tim. Vector của dòng điện của tổn thương được biểu diễn trên hình 12-17, hình tim đầu tiên, vector có trực khoảng  $125^\circ$ , có hướng hướng đến vùng cơ bị tổn thương. Được biểu diễn ở phần dưới của hình 12-17, trước khi phức bộ QRS bắt đầu, phần đầu của vector này được ghi lại trên chuyển đạo I đi phía dưới đường đẳng điện, vì vector của dòng điện của tổn thương trên chuyển đạo I hướng về phía âm điện trên trực của chuyển đạo I. Trên chuyển đạo III, vector này cùng hướng dương điện trên trực của chuyển đạo III do đó được ghi lại trên điện tâm đồ là dương. Thêm nữa, vì vector có hướng trùng với trực của chuyển đạo III nên điện thế của dòng điện của tổn thương trên chuyển đạo III lớn hơn trên chuyển đạo I và II.

Khi tim tiến hành quá trình khử cực bình thường, vách liên thất sẽ khử cực đầu tiên, sau đó sự khử cực lan xuống đỉnh và quay trở lại nền tâm thất. Phần cuối cùng của tâm thất khử cực hoàn toàn là nền thất phải. Bằng cách phân tích vector, các giai đoạn sóng khử cực đi qua tâm thất được biểu diễn ở phần dưới của hình 12-17.

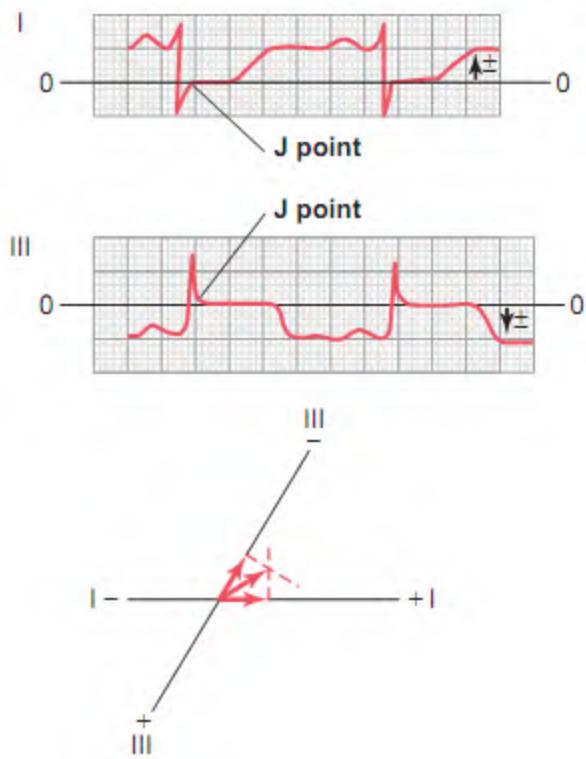
Khi tim khử cực hoàn toàn, lúc kết thúc quá trình khử cực, tất cả cơ tim thất âm điện. Do đó, tại 1 thời điểm trên điện tâm đồ, không có dòng điện từ các tâm thất tới các điện cực điện tâm đồ vì cả 2 cơ tim tổn thương và co cơ đều là khử cực.

Tiếp đến, sự tái phân cực diễn ra, tim tái phân cực hoàn toàn, ngoại trừ vùng khử cực kéo dài ở vùng tổn thương của tâm thất. Như vậy, sự tái phân cực gây ra sự quay lại của dòng điện của tổn thương trên mỗi chuyển đạo (hình 12-17).

## VI.2: ĐIỂM J LÀ ĐIỂM ĐẲNG ĐIỆN: PHÂN TÍCH DÒNG ĐIỆN TỔN THƯƠNG

Người ta nghĩ rằng máy điện tâm đồ có thể xác định tình trạng không có dòng điện của tim. Tuy nhiên có nhiều dòng điện đi lạc tồn tại trong cơ thể, như là dòng điện của da, và từ sự tập trung ion từ những dịch khác nhau trong cơ thể. Do đó, khi 2 điện cực được kết nối giữa 2 cẳng tay hoặc giữa 1 cẳng tay và cẳng chân, những dòng đi lạc này làm cho không thể xác định được điểm đẳng điện trên điện tâm đồ.

Vì những lý do này, những cách sau đây có thể dùng để xác định điểm đẳng điện: đầu tiên, đánh dấu chính xác điểm mà tại đó tim khử cực hoàn toàn, đó là điểm cuối phức bộ QRS. Tại điểm đó tất cả các phần của tâm thất bị khử cực, bao gồm cả vùng tổn thương và vùng bình thường, do đó không có dòng điện chạy trong tim, và dòng điện của tổn thương cũng biến mất tại điểm này. Do đó điện thế của điện tâm đồ tại thời điểm đó bằng 0. Điểm đã đánh dấu chính là điểm J cần xác định (hình 12-18).



Hình 12-18: Điểm J là điểm đăng điện của điện tâm đồ trên chuyền đạo I và III.

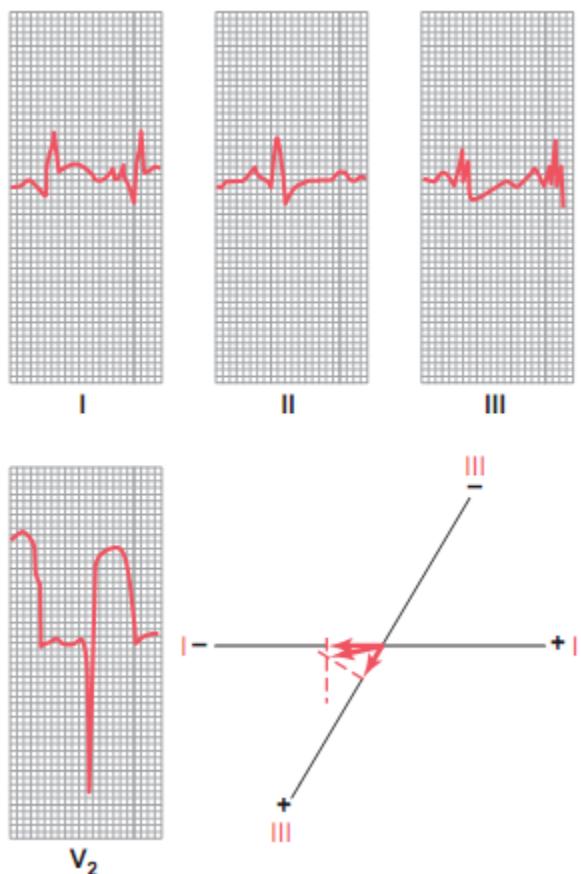
Sau đó, để phân tích trực điện thế của tổn thương gây ra bởi 1 dòng điện của tổn thương, vẽ 1 đường nằm ngang trên điện tâm đồ cho mỗi chuyền đạo tại mức của điểm J. Đường này sẽ là đường đăng điện trên điện tâm đồ, từ đó tính được điện thế gây ra bởi dòng điện của tổn thương.

#### VI.2.1: SỬ DỤNG ĐIỂM J ĐỂ XÁC ĐỊNH TRỰC ĐIỆN THẾ CỦA TỔN THƯƠNG

Trên hình 12-18 là chuyền đạo I và III của tổn thương tim, cả 2 cùng ghi lại điện thế của tổn thương. Nói cách khác, điểm J trên mỗi chuyền đạo này không cùng nằm trên 1 đường. Trên hình 12-18, 1 đường nằm ngang được vẽ trên mỗi đường chuyền đạo và đi qua điểm J đại diện cho mức đăng điện của chuyền đạo tương ứng. Điện thế của tổn thương trên mỗi chuyền đạo là độ chênh lệch giữa điện thế ngay lúc trước khi bắt đầu sóng P so với điểm đăng điện được xác định qua điểm J. Trên chuyền đạo I, điện thế của tổn thương được ghi phía trên đường đăng điện, do đó điện thế dương. Ngược lại, trên chuyền đạo III, điện thế của tổn thương ở phía dưới đường đăng điện nên mang điện thế âm.

Ở phía dưới hình 12-18, điện thế của tổn thương tương ứng trên chuyền đạo I và III được vẽ trên trực của các chuyền đạo này, tổng vector của tổn thương của toàn bộ cơ tim thất được xác định bởi vector đã được mô tả trên hình. Trong trường hợp này, vector được kéo dài từ tâm thất phải sang thất trái, với trực  $-30^\circ$ . Trên hình 12-18, vùng tổn thương là phần đầu vách liên thất phía thất phải.

### VI.3: THIẾU MÁU MẠCH VÀNH LÀ NGUYÊN NHÂN GÂY RA ĐIỆN THẾ TỒN THƯƠNG.



Hình 12-19: Điện thế của tồn thương trong nhồi máu thành trước cấp tính, tồn thương trên chuyển đạo V<sub>2</sub>.

Cung cấp máu không đầy đủ cho cơ tim làm giảm bớt quá trình trao đổi chất của cơ tim vì 3 lý do sau đây: (1) thiếu oxy, (2) tích lũy quá nhiều CO<sub>2</sub>, (3) thiếu cung cấp dưỡng chất. Hệ quả của việc này là sự khử cực của màng tế bào cơ không diễn ra ở vùng thiếu máu nặng. Thường thì cơ tim không chết vì dòng máu dù không đủ dinh dưỡng đáp ứng cho quá trình khử cực diễn ra bình thường nhưng là đủ để duy trì sự sống của cơ tim. Khi tình trạng này diễn ra, xuất hiện 1 điện thế tồn thương trong thi tâm trương (giữa khoảng T-P) trong mỗi chu kỳ tim.

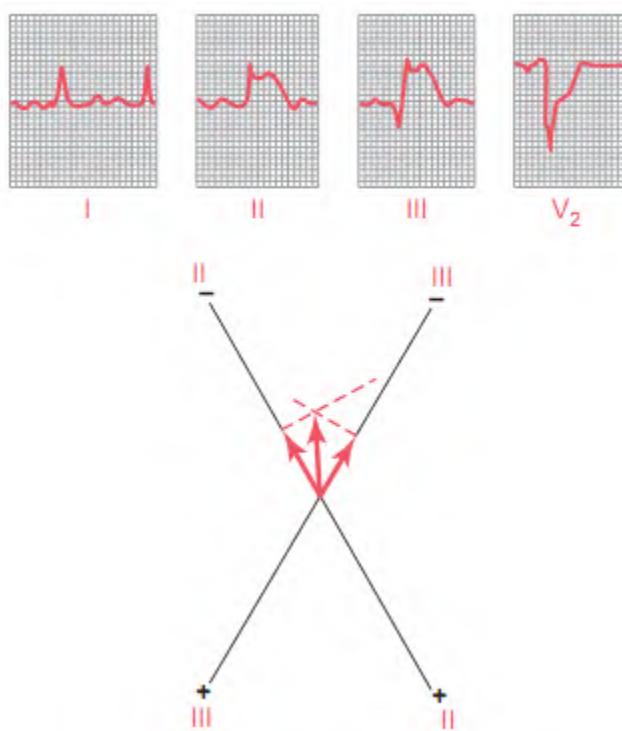
Thiếu máu nặng của cơ tim xảy ra sau tắc mạch vành, và 1 dòng điện lớn của tồn thương đi từ vùng nhồi máu của tâm thất trong khoảng thời gian T-P giữa các nhịp tim (biểu diễn trên hình 12-19 và 12-20). Do đó, 1 trong những đặc điểm chẩn đoán quan trọng trên điện tâm đồ ghi lại sau huyết khối là dòng điện của tồn thương.

### VI.3.1: NHỒI MÁU CẤP TÍNH THÀNH TRƯỚC.

Hình 12-19 là điện tâm đồ có 3 chuyển đạo lưỡng cực chi và 1 chuyển đạo ngực(V2) ghi lại ở 1 bệnh nhân với tình trạng nhồi máu cơ tim thành trước cấp tính. Chẩn đoán đặc hiệu quan trọng nhất trên điện tâm đồ là điện thế tổn thương nặng trên chuyển đạo trước ngực V2. Nếu người ta vẽ 1 đường đẳng điện qua điểm J của điện tâm đồ, sẽ tìm thấy 1 điện thế tổn thương âm điện trong khoảng thời gian T-P, điều đó có nghĩa là chuyển đạo ngực (chuyển đạo trước tim) là vùng âm điện mạnh. Nói cách khác, điểm gốc âm điện của vector điện thế tổn thương trái lại so với thành ngực trước, dòng điện của tổn thương phát ra từ thành trước của các tâm thất, tình trạng này được chẩn đoán là nhồi máu thành trước.

Khi phân thích điện thế tổn thương trên chuyển đạo I và III, người ta tìm thấy 1 điện thế âm trên chuyển đạo I và 1 điện thế dương trên chuyển đạo III. Kết quả này cho thấy vector tổng của điện thế tổn thương của tim là khoảng  $+150^\circ$  với hướng âm điện là tâm thất trái và hướng dương điện hướng sang tâm thất phải. Do đó trên điện tâm đồ, dòng điện của tổn thương chủ yếu xuất phát từ thất trái cũng như thành trước của tim. Như vậy có thể kết luận rằng nhồi máu thành trước gây ra bởi huyết khối tại phân nhánh của động mạch vành trái.

### VI.3.2: NHỒI MÁU THÀNH SAU



Hình 12-20: Điện thế tổn thương trong nhồi máu cấp tính thành sau và đỉnh.

Hình 12-20 biểu diễn 3 chuyển đạo lưỡng cực chi và 1 chuyển đạo ngực (chuyển đạo V2) từ 1 bệnh nhân nhồi máu thành sau. Đặc điểm chẩn đoán chính trên điện tâm đồ cũng là trên chuyển

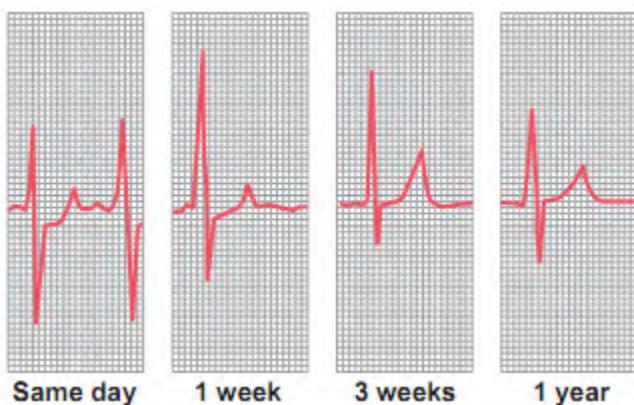
đạo ngực. Nếu vẽ 1 đường dẫn điện đi qua điểm J của chuyển đạo này, trong khoảng thời gian T-P, điện thế của dòng điện của tổn thương là dương. Điều đó có nghĩa là hướng dương điện của vector là hướng thành ngực trước, và hướng âm điện nằm ngoài thành ngực. Nói cách khác, dòng điện của tổn thương đến từ phía sau tim, đối diện với thành ngực trước, đó là lý do tại sao loại điện tâm đồ là cơ bản nhất để chẩn đoán nhồi máu thành sau.

Nếu phân tích điện thế tổn thương trên chuyển đạo II và III trên hình 12-20, điện thế tổn thương trên cả 2 chuyển đạo đều âm. Bằng cách phân tích vector được biểu diễn trên hình, người ta tìm ra vector tổng của điện thế tổn thương là khoảng  $-95^\circ$ , với hướng âm điện xuống duwois và hướng dương điện lên trên. Như vậy, vì nhồi máu biểu hiện trên chuyển đạo ngực, ở thành sau của tim và được biểu hiện bởi điện thế tổn thương trên các chuyển đạo II và III là vùng đỉnh tim. Người ta nhớ rằng, nhồi máu này nằm gần đỉnh của thành sau thất trái.

#### VI.3.3: NHỒI MÁU Ở CÁC VÙNG KHÁC CỦA TIM

Sử dụng cách như đã làm như ở phần nhồi máu thành trước, có thể xác định được vị trí của vùng nhồi máu phát ra dòng điện của tổn thương, bất kể là phần nào của tim. Nên nhớ rằng, điểm cuối dương điện của vector điện thế tổn thương hướng tới vùng cơ tim bình thường và cực âm điện hướng về phía cơ tim tổn thương và phát ra dòng điện của tổn thương.

#### VI.3.4: PHỤC HỒI TỪ HUYẾT KHỐI MẠCH VÀNH CẤP TÍNH

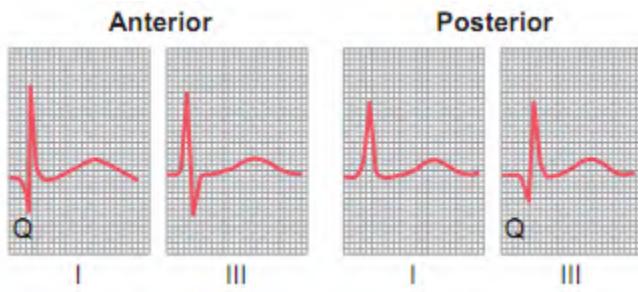


Hình 12-21: Sự phục hồi của cơ tim sau nhồi máu thành sau mức độ trung bình, tổn thương biến mất theo thời gian.

Trên hình 12-21 là chuyển đạo V3 ở 1 bệnh nhân nhồi máu thành sau cấp tính, biểu diễn sự thay đổi trên điện tâm đồ từ ngày bị tổn thương tới 1 tuần sau, 3 tuần sau, và 1 năm sau. Từ điện tâm đồ này, có thể thấy điện thế tổn thương rất mạnh ngay sau nhồi máu. Tuy nhiên sau 1 tuần, điện thế tổn thương giảm đáng kể, và sau đó 3 tuần, nó biến mất. Sau đó, điện tâm đồ không thay đổi gì nhiều trong suốt 1 năm. Đó là sự phục hồi của cơ tim bị nhồi máu cấp tính mức độ trung bình, điều đó cho thấy những mạch vành bang hệ mới được tạo ra đủ để tái lập dinh dưỡng cho phần lớn vùng nhồi máu.

Ở một số bệnh nhân đã từng bị nhồi máu cơ tim, vùng nhồi máu không bao giờ tăng thêm đầy đủ các mạch cấp máu mới. Thỉnh thoảng, 1 vài phần cơ tim bị chết nhưng nếu cơ tim không chết, nó sẽ tiếp tục biểu hiện bằng điện thế tồn thương chừng nào còn tình trạng thiếu máu.

#### VI.3.5: PHỤC HỒI NHỒI MÁU CƠ TIM CŨ



Hình 12-22: Điện tâm đồ ở bệnh nhân nhồi máu thành sau 1 năm trước.

Hình 12-22 là chuyển đạo I và III sau nhồi máu thành trước và chuyển đạo I và III sau nhồi máu thành sau, sau 1 năm nhồi máu cơ tim cấp xảy ra, trên hình là các hình dạng của phức bộ QRS. Thường thì sóng Q bắt đầu phức bộ QRS trên chuyển đạo I trong trường hợp nhồi máu thành trước vì khối lượng cơ tim bị mất ở thành trước của thất trái, nhưng ở thành sau, sóng Q bắt đầu phức bộ QRS trên chuyển đạo III vì lượng cơ tim mất ở đỉnh của thành sau tâm thất.

Những hình trên chắc chắn không thấy ở mọi trường hợp nhồi máu cũ, khối lượng cơ tim bị mất và những vị trí mà tín hiệu của tim bị chẹn sẽ tạo ra hình dạng bất thường của phức bộ QRS (đặc biệt là sóng Q trong trường hợp này), giảm điện thế, và QRS kéo dài.

#### VI.3.6: DÒNG ĐIỆN CỦA TỒN THƯƠNG TRONG CƠ ĐAU THẮT NGỰC.

Cơ đau thắt ngực nghĩa là cơ đau từ tim cảm thấy ở vùng ngực phía trên. Cơ đau thường lan lên vùng cổ bên trái và lan xuống cẳng tay trái. Cơ đau đặc trưng cho tình trạng thiếu máu cơ tim mức trung bình. Thường thì không đau khi nghỉ ngơi nhưng khi làm việc, cơ đau sẽ lại xuất hiện.

1 điện thế tồn thương thỉnh thoảng xuất hiện trên điện tâm đồ trong những nhồi máu cơ tim nặng vì sự thiếu máu mạch vành ngăn cản sự tái phân cực cơ tim trên một vài vùng của tim.

#### PHẦN VII: NHỮNG BẤT THƯỜNG TRÊN SÓNG T.

Phần trước của chương này, chúng ta đã chỉ ra rằng sóng T dương trên tất cả các chuyển đạo lưỡng cực chi và sóng T được tạo ra bởi sự tái phân cực của vùng đỉnh và bề mặt bên ngoài của tâm thất. Do đó sóng T trở nên bất thường khi quá trình tái phân cực không diễn ra. Một vài yếu tố có thể thay đổi quá trình khử cực.

## VII.1: ẢNH HƯỞNG CỦA CHẬM DẪN TRUYỀN SÓNG KHỦ CỰC TRÊN ĐẶC ĐIỂM CỦA SÓNG T.

Theo hình 12-14, phức bộ QRS kéo dài đáng kể. Lý do của sự kéo dài này là do sự chậm dẫn truyền của tâm thất trái, hệ quả của block nhánh trái. Sự chậm dẫn truyền này làm cho tâm thất trái khứ cực khoảng 0,08s sau tâm thất phải, làm cho vector điện thế trung bình phức bộ QRS lệch trái. Do đó, tâm thất phải bắt đầu khứ cực trước thất trái, điều này làm cho tại thời điểm xuất hiện sóng T, thất phải dương điện mạnh và thất trái âm điện. Nói cách khác, trực trung bình của sóng T bị lệch sang phải, đối diện với trực trung bình của phức bộ QRS trong cùng 1 điện tâm đồ. Như vậy, khi sự dẫn truyền xung động khứ cực qua tâm thất bị trì hoãn sóng T luôn đối cực với phức bộ QRS.

## VII.2: KHỦ CỰC NGẮN CÁC PHẦN CỦA TÂM THẤT CÓ THỂ GÂY BẤT THƯỜNG SÓNG T



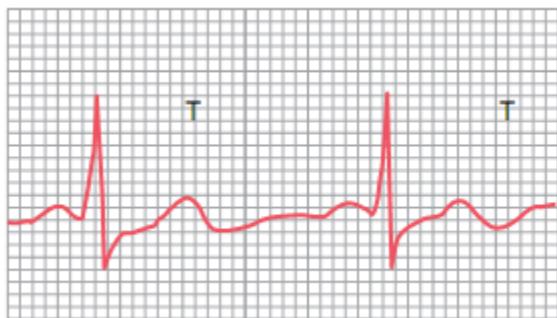
Hình 12-23: Hình ảnh sóng T trong thiếu máu nhẹ.

Nếu nền tâm thất biểu hiện 1 quá trình khứ cực ngắn bất thường, điện thế hoạt động ngắn- sự tái phân cực của tâm thất sẽ không bắt đầu từ đỉnh giống như bình thường. Thay vào đó, nền tâm thất sẽ tái phân cực trước đỉnh, và vector tái phân cực sẽ đi từ đỉnh hướng về nền tâm thất, ngược lại với vector của điện thế tái phân cực bình thường. Hệ quả là sóng T trên cả 3 chuyển đạo chuẩn sẽ âm hơn so với dương như thường lệ. Như vậy, nền tâm thất có quá trình khứ cực ngắn là đủ để làm thay đổi trên sóng T (hình 12-23).

Ngày nay thiếu máu nhẹ là nguyên nhân lớn nhất gây ra quá trình khứ cực ngắn của cơ tim vì tình trạng này làm tăng dòng điện thế qua kênh  $K^+$ . Khi thiếu máu xảy ra ở 1 phần của tim, quá trình khứ cực của vùng đó giảm không tương xứng với khứ cực ở các vùng khác. Hệ quả là sự thay đổi của sóng T. Tình trạng thiếu máu có thể là kết quả của tắc mạch vành cấp hay mạn tính, nói chung là thiếu dinh dưỡng từ mạch vành.

Một cách để phát hiện thiếu máu mạch vành nhẹ là cho bệnh nhân vận động và ghi điện tâm đồ xem có thay đổi gì trên sóng T hay không. Sự thay đổi của sóng T không cần phải rõ ràng vì bất kỳ sự thay đổi nào của sóng T trên bất kỳ chuyển đạo nào, là sự đảo ngược, trong trường hợp này, hoặc sóng 2 pha thường là dấu hiệu đủ để xác định 1 vài phần của tâm thất có khứ cực không tương xứng với lúc nghỉ hay không, gây ra bởi thiếu máu mạch vành mức nhẹ hoặc trung bình.

### VII.2.1: ẢNH HƯỞNG CỦA DIGITALIS TRÊN SÓNG T.



Hình 12-24: Sóng T 2 đỉnh do ngộ độc digitalis.

Như đã nói đến trong chương 22, digitalis là 1 loại thuốc có thể sử dụng trong thiếu máu mạch vành để tăng sức co bóp của cơ tim. Tuy vậy, khi quá liều digitalis, thời gian khử cực trên 1 phần của tâm thất có thể tăng không tương xứng với khử cực ở vùng khác. Hệ quả là, không có thay đổi gì đặc biệt, như là đảo ngược sóng T hay sóng T 2 pha, có thể xảy ra trên 1 hay nhiều chwyn đao điện tâm đồ. Sóng T 2 pha gây ra bởi quá liều digitalis được biểu diễn trên hình 12-24. Do đó, sự thay đổi sóng T trong thời gian tác dụng thường là những dấu hiệu sớm của ngộ độc digitalis.

—Hết chương 12—Đào Trí.18E.1319—



## Cardiac Arrhythmias and Their Electrocardiographic Interpretation

Một số loại cơn đau của tim xảy ra do nhịp điệu tim bất thường. Ví dụ, đôi khi nhịp đập của tâm nhĩ không được phối hợp với nhịp của tâm thất, do đó tâm nhĩ không còn chức năng là điểm bơm của tâm thất.

Mục đích của chương này là thảo luận về rối loạn nhịp tim phổ biến và ảnh hưởng của chúng đến tim cũng như chuẩn đoán chúng bằng tâm điện đồ. Rối loạn nhịp tim thường là một hoặc 1 số kết hợp các bất thường sau đây trong hệ thống dẫn truyền co nhịp nhàng của tim:

- \*Co nhịp bất thường của bộ phận phát nhịp tim
- \*Thay đổi vị trí của bộ máy phát nhịp tim từ nút xoang tới nơi khác trong tim
- \* Blocks tại những điểm khác nhau trên trên đường chuyền ra xung qua trái tim
- \* Sự phát điện tự động của xung điện giả trong gần như toàn bộ các phần của tim

### **NHỊP XOANG KHÔNG BÌNH THƯỜNG CHỨNG NHỊP TIM NHANH**

Thuật ngữ “Chứng nhịp tim nhanh” nghĩa là tim tập với tốc độ nhanh hoặc tim đập nhanh hơn 100 nhịp/phút ở người bình thường. ECG ghi lại từ 1 bệnh nhân có chứng mạch nhanh trong hình [Figure 13-1](#)ECG này không bình thường với tốc độ tim, được xác định từ thời gian quãng QRS là khoảng 150 nhịp mỗi phút đáng lẽ bình thường là 72 nhịp/ phút.

Một vài nguyên nhân của chứng nhịp tim nhanh gồm có tăng thân nhiệt, kích thích trái tim bởi thần kinh giao cảm hoặc chất độc đến trái tim

Tốc độ đập tim luôn luôn tăng thêm 10 nhịp/phút khi thân nhiệt tăng  $1^{\circ}\text{F}$  ( $tăng 18 \text{ nhịp/ phút với } 1^{\circ}\text{C}$ ), tới thân nhiệt  $105^{\circ}\text{F}$  ( $40.5^{\circ}\text{C}$ ), lúc này nhịp tim có thể giảm xuống do lực cơ tim yếu dần là kết quả của sốt.

Cơn sốt là nguyên nhân của tim đập nhanh do tăng thêm nhiệt độ làm tăng tốc độ trao đổi chất của nút xoang. Thay đổi tăng nhịp điệu ngay lập tức khi nó bị kích động.

Nhiều hệ thống thần kinh giao cảm có thể kích thích tim. Ví dụ khi 1 bệnh nhân bị đựng mất máu, phản xạ giao cảm sẽ kích thích tim, có thể tăng nhịp tim lên 150-180 nhịp/phút.

Cơ tim yếu đi thường làm tăng nhịp tim do lực tim yếu không bơm đủ máu qua dây động mạch và hiện tượng này là nguyên nhân khiến giảm lực ép của máu và kích thích hệ thần kinh giao cảm tới tăng nhịp tim.

### **CHỨNG NHỊP TIM CHẬM**

Định nghĩa “Nhịp tim đập chậm” là tốc độ nhịp tim chậm, thường là dưới 60 nhịp/ phút. Nhịp tim chậm hãy xem ECG [Figure 13-2](#)

**Nhịp tim chậm trong thể thao.** Vận động viên thường có lực tim mạnh hơn và khoẻ hơn so với người bình thường, nó cho thấy lực bơm tim được 1 khối lượng máu lớn trong 1 nhịp tim trong thời kì nghỉ ngoi. Khi vận động viên nghỉ ngoi lượng máu bơm quá mức qua dây động mạch nên kích thích vòng tuần hoàn ngược với hệ thống tuần hoàn ảnh hưởng đến nhịp tim làm chậm.

**Kích thích phản xạ Vagal khiến nhịp tim chậm.** Một vài phản xạ của hệ tuần hoàn kích thích dây thần kinh X do thoát ra của Acetylcholine tại cung phản xạ vagal ở tim, như vậy gây ảnh hưởng của thần kinh đối giao cảm. Do đó bệnh nhân xảy ra hiện tượng *Hội chứng xoang động mạch cảnh*. Trong những bệnh nhân này, Receptors cảm nhận áp suất ở xoang động mạch cảnh gốc. Vì thế, áp lực nhẹ lên cổ gây ra phản xạ của receptor, vì vậy cường độ vagal- acetylcholine lớn gây ảnh hưởng đến tim, kể cả ở tận cùng thần kinh đối giao cảm. Vì vậy 1 vài phản xạ có thể làm ngừng tim đập khoảng 5-10 giây.

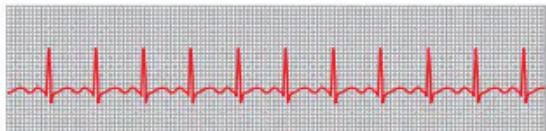


Figure 13-1. Sinus tachycardia (lead I).



Figure 13-2. Sinus bradycardia (lead III).



Figure 13-3. Sinus arrhythmia as recorded by a cardiotachometer. To the left is the record when the subject was breathing normally; to the right, when the subject was breathing deeply.

## LOẠN NHỊP NÚT XOANG

**Figure 13-3** cho thấy 1 bản ghi của máy đếm tiếng đập tim, đầu tiên là giai đoạn hô hấp thông thường và sau đó ( $\frac{1}{2}$  giây thứ 2 của bản ghi) trong khi hít thở sau. Máy ghi điện tim là công cụ để ghi *chiều cao của nhánh liên tiếp* trong khoảng thời gian giữa các đoạn QRS trong ECG. Chú ý rằng bản ghi của tốc độ tim không tăng và giảm quá 5% trong khi hô hấp thông thường (như nửa hình bên trái của bản ghi trên). Sau đó, *trong suốt thời kì thở mạnh*, nhịp tim tăng và giảm so với mỗi chu kì hô hấp không quá 30%.

Loạn nhịp nút xoang có thể do 1 trong nhiều trạng thái của hệ tuần hoàn biến đổi làm tăng tín hiệu của thần kinh giao cảm và hệ thần kinh phó giao cảm đến nút xoang. “Hệ hô hấp” là mẫu của chứng loạn nhịp nút xoang như trên hình **Figure 13-3**, kết quả chính là “lan toả” tín hiệu của trung khu hô hấp ở tuỷ sống sát với trung tâm vận mạch trong thù hít vào và thở ra của kì hô hấp. Hiệu ứng lan toả tín hiệu là nguyên nhân của tăng lên và giảm xuống liên tiếp trong xung tín hiệu truyền tới thông qua thần kinh giao cảm và dây thần kinh X tới tim.

## NHỊP BẤT THƯỜNG LÀ KẾT QUẢ CỦA BLOCK NHỮNG ĐIỂM TRÊN ĐƯỜNG TRUYỀN TÍN HIỆU CỦA TIM

### BLOCK NÚT XOANG

Hiếm trường hợp xung từ nút xoang bị block trước khi đến cơ tim nhĩ. Hình 13-4 chỉ ra sóng P mất đột ngột gây hệ quả là tim nhĩ không co. Tuy nhiên, tim thất tự tạo nhịp mới với xung thường có nguồn gốc từ nút nhĩ thất, vì thế nên tần số xuất

hiện của phức hệ QRS-T chậm lại nhưng không thay đổi hình dạng.

### BLOCK NÚT NHĨ THẤT

Cách duy nhất xung truyền từ nhĩ tới thất là qua bó A-V (bó nhĩ thất) hay còn được gọi là bó His. Những điều kiện có tăng tần số dẫn truyền qua bó này hay block toàn bộ như sau :

1. Thiếu máu nút nhĩ thất hoặc bó His thường gây chậm hoặc block hẵn dẫn truyền từ nhĩ đến thất. Thiếu máu mạch vành có thể gây ra thiếu máu cho nút nhĩ thất và bó His giống với cơ chế gây thiếu máu cơ tim.

2. Chèn ép bó His do mô sẹo hoặc bị calcification của tim.

3. Viêm nút nhĩ thất và bó His. Tình trạng viêm bị gây ra bởi viêm cơ tim thường xuyên từ những type viêm cơ tim khác nhau hoặc thấp tim.

4. Cường kích thích bởi thần kinh phế vi trong một vài trường hợp gây block dẫn truyền qua nút nhĩ thất. Cường kích thích thần kinh phế vị thường gây ra bởi kích thích mạnh thủ thỉ áp lực ở xoang động mạch cảnh.

### BLOCK NHĨ THẤT KHÔNG HOÀN TOÀN

#### Kéo dài khoảng P-R – Block độ I.

Khoảng thời gian kể từ khi bắt đầu sóng P đến khi bắt đầu phức bộ QRS là khoảng 0,16s khi tim đập bình thường.

Khoảng P-R giảm khi nhịp tim nhanh và tăng khi nhịp chậm. Thông thường khoảng P-R dài quá 0,2s thì được gọi là P-R kéo dài và bệnh nhân được gọi là có block tim độ I.

Hình 13-5 làm một ECG có P-R kéo dài khoảng 0,3s thay vì bình thường khoảng 0,2s hoặc ít hơn. Do đó, block độ 1 được định nghĩa là sự chậm dẫn truyền từ nhĩ

đến thất chứ không phải mất hẳn dẫn truyền.

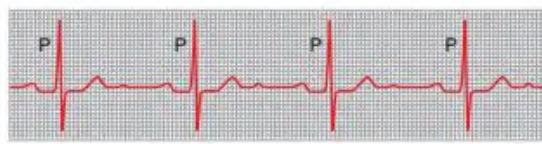


Figure 13-5. Prolonged P-R interval caused by first-degree atrioventricular heart block (lead II).

Khoảng P-R hiếm khi dài quá 0,35-0,45s vì với khoảng thời gian đó, dẫn truyền qua bó His bị đình trệ quá lâu nên dẫn truyền ngừng hoàn toàn. Đây cũng là một cách xác định mức độ nghiêm trọng của một số bệnh tim như thấp tim cấp cũng tăng khoảng P-R.

**Block độ II.** Khi dẫn truyền qua bó His (bó A-V) chậm đủ để tăng khoảng P-R lên đến 0,25-0,45s, thì điện thế hoạt động đôi khi đủ mạnh để qua bó His và tâm thất và đôi khi không đủ mạnh để truyền qua.

Trong trường hợp đó, sẽ có sóng P nhưng không có phức bộ QRS-T đi kèm, hay còn được gọi là “nhịp mất” của thất. Khi đó được gọi là block độ 2.

Có 2 typ của block độ 2. Typ I (chu kì Wenkebach) và typ 2. Typ I biểu thị bởi khoảng P-R dài dần ra cho đến khi có một nhịp mất của thất thì chu kì bát thường này được lặp lại. Một typ I thường gây ra bởi bát thường nút nhĩ thất. Trong hầu hết trường hợp, typ này xuất hiện và không cần điều trị.

Typ II thường có các khoảng P-R cố định nhưng thỉnh thoảng có khứ cực nhĩ những không có khứ cực thất đi kèm. Ví dụ một block 2:1 nghĩa là có 2 sóng P dẫn cho 2 phức bộ QRS, có 1 sóng P không có phức bộ QRS đi kèm. Có thể có cả nhịp 3:2 hoặc 3:1. Block typ II thường gây ra bởi bát thường bó His – mạng Purkinje và cản cấy máy tạo nhịp dưới da để điều chỉnh nhịp tim.

Hình 13-6 là một P-R dài 0,3s và và có một nhịp thất mất do lỗi dẫn truyền từ nhĩ đến thất

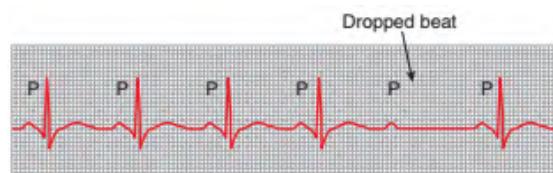


Figure 13-6. Second-degree atrioventricular block, showing occasional failure of the ventricles to receive the excitatory signals (lead V3).

### Block nhĩ thất hoàn toàn (block độ III).

Khi những điều kiện gây ra sự kém dẫn truyền của nút nhĩ thất và bó His nhiều lần, sẽ diễn ra block hoàn toàn xung từ nhĩ đến thất. Khi đó thất sẽ tự phát xung, thường xa vị trí của nút nhĩ thất hoặc bó His bị block. Do đó, sóng P sẽ phân ly với phức bộ QRS. (hình 13-7).

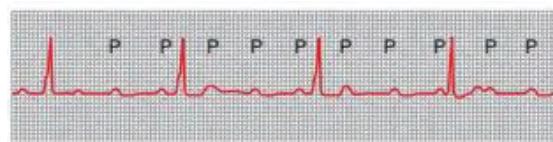


Figure 13-7. Complete atrioventricular block (lead II).

Nhịp bình thường của nhĩ trên ECG là khoảng 100 nhịp/ phút, nhịp của thất dưới 40 nhịp/ phút. Trong block độ III, không có mối liên quan giữa sóng P với phức bộ QRS vì thất đã “thoát” khỏi sự điều khiển của nhĩ và đang đập theo nhịp của chính nó.

### Hội chứng Adams – Stokes / Thoát thất.

Với một vài bệnh nhân có block nhĩ thất, block hoàn toàn xuất hiện rồi biến mất, xung dẫn truyền từ nhĩ đến thất trong một thời gian rồi đột nhiên mất dẫn truyền. Quãng thời gian của block khoảng vài giây, vài phút, vài giờ hoặc vài tuần hoặc hơn trước khi dẫn truyền trở lại. Việc này diễn ra ở tim với việc tiêm cản thiêu máu của hệ dẫn truyền

Mỗi khi dẫn truyền A-V (nhĩ thất) dừng, thất sẽ không tự phát nhịp cho đến khi xung bị chậm từ 5-30s. Sự chậm trễ này gây ra bởi hiện tượng “nén quá mức”. “Nén quá mức” nghĩa là thất kích thích bị

nén làn đầu tiên.Thông thường thất bị nhĩ điều khiển đập theo nhịp nhanh hơn nhịp tự nhiên của nó. Tuy nhiên,sau vài giây, vài phần của hệ Purkinje thoát block, thường là ở phần xa trung tâm nút A-V thoát.Vị trí này phát nhịp khoảng 15-40 lần/ phút và hoạt động như một máy tạo nhịp của thất. Hiện tượng này gọi là thoát thất.

Vì não không thể hoạt động quá 4-7s mà không có cấp máu, nhiều bệnh nhân ngất vài giây sau một block hoàn toàn xảy ra vì tim không bơm máu trong 5-30s cho đến khi “thất thoát”. Sau khi thoát, nhịp thất chậm bơm đủ máu lên não để hồi phục lại sau ngất và bệnh nhân tỉnh dần. Thời kì ngất này được gọi là *hội chứng Adams Stokes*

Đôi khi, khoảng thất ngừng đập trong block hoàn toàn quá dài đến mức gây ảnh hưởng sức khỏe bệnh nhân, có thể chết.Hệ quả là, hầu hết bệnh nhân được cung cấp một máy tạo nhịp nhân tạo, một máy nhỏ bằng pin cấy dưới da với nguồn điện kết nối với thất phải. Máy tạo nhịp liên tục kích thích tâm thất.

## BLOCK THẤT KHÔNG HOÀN TOÀN.

### -ĐIỆN THẾ THAY ĐỔI

Hầu hết các yếu tố gây ra block A-V cũng gây ra block dẫn truyền ở ngoại vi tâm thất trong mạng Purkinje. Hình 13-8 là” diện thế thay đổi” là kết quả của block thất cục bộ. ECG này cũng có biểu thị nhịp nhanh, rằng hầu như chắc chắn có block. Vì khi nhịp nhanh, tâm thất không kịp thoát trước kịp để nhận tiếp kích thích. Hơn nữa, những nguyên nhân gây giảm dẫn truyền như thiếu máu cơ tim, viêm cơ tim, độc digitalis cũng có thể gây ra block thất không hoàn toàn biểu thị nên diện thế thay đổi.



Figure 13-8. Partial intraventricular block—“electrical alternans” (lead II).

## NGOẠI TÂM THU

Nhát đến sớm của tim là nhát co xảy ra sớm hơn thông thường được dự báo trước. Hiện tượng này còn được gọi là ngoại tâm thu, nhát đến sớm hoặc nhịp lạc chỗ.

### NGUYÊN NHÂN CỦA NGOẠI TÂM THU

Hầu hết ngoại tâm thu gây ra bởi điểm phát nhịp lạc chỗ trên thất, nơi phát ra nhịp xen vào giữa nhịp đập bình thường của tim.Những nguyên nhân có thể gây ra ngoại tâm thu : (1) thiếu máu cục bộ cơ tim,(2) các điểm vôi hóa rải rác trong cơ tim chèn ép và sợi cơ làm cho các sợi cơ này bị kích thích, (3) chất độc kích thích nút A-V, mạng Purkinje, hoặc calci hóa cơ tim gây ra bởi viêm, thuốc, nicotin, caffeine. Ngoại tâm thu cũng thường xuyên gặp trong thông buồng tim, ngoại tâm thu cũng xảy ra khi đưa catheter vào trong buồng thất phải và chén ép nội tâm mạc.

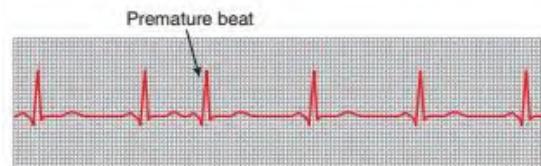


Figure 13-9. Atrial premature beat (lead I).

## NGOẠI TÂM THU NHĨ

Hình 13-9 là một ngoại tâm thu nhĩ, sóng P của nhát này đến sớm hơn bình thường. khoảng P-R ngắn lại nói lên rằng vị trí phát nhịp bất thường ở thất gần nút A-V.

Hơn nữa, khoảng cách giữa ngoại tâm thu và nhát tiếp theo kéo dài hơn, được gọi là khoảng nghỉ bù.Một trong những lí do của khoảng nghỉ bù là nguồn gốc của ngoại

tâm thu này xa nút xoang, nhịp đi qua khá nhiều cơ tim nhĩ trước khi nó kích thích nút xoang. Do đó, nút xoang phát nhịp muộn hơn trong nhịp ngoại tâm thu và ta nhìn thấy nó trên ECG.

Ngoại tâm thu thất cũng có ở người khỏe mạnh, đặc biệt, nó thường diễn ra ở những vận động viên, những người có thể trạng tốt nhất. Bị gây độc bởi các yếu tố như thuốc lá, mất ngủ, quá nhiều coffee, rượu và dùng quá nhiều thuốc cũng có thể gây ngoại tâm thu.

**Mạnh chìm.** Khi tim co sớm hơn bình thường, tâm thất chưa nhận đầy máu như bình thường và nhát bόp đó bόm ít máu hơn. Do đó sóng đập của nhát bόp đó lên thành mạch sẽ yếu hơn thậm chí là yếu đến mức không thể bắt được gọi là mạnh chìm.

#### NGOẠI TÂM THU CỦA NÚT A-V HOẶC BÓ HIS

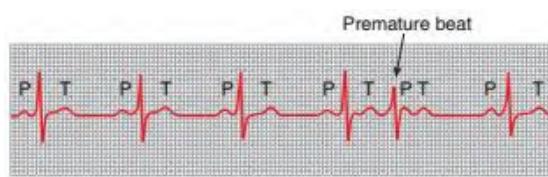


Figure 13-10. Atrioventricular nodal premature contraction (lead III).

Hình 13-10 là một ngoại tâm thu có nguồn gốc ở nút A-V hoặc bó His. Sóng P bị mất trong bản ECG ở nhịp ngoại tâm thu. Thay vào đó, sóng P chόng lên phύc bộ QRS vì xung truyền về tâm nhĩ cùng lúc với truyền đến tâm thất. Sóng P này thay đổi nhẹ hình dạng phύc bộ QRS nhưng không thể phân biệt rõ sóng P. Thông thường ngoại tâm thu nút A-V có chung biểu hiện và nguyên nhân với ngoại tâm thu nhĩ.

#### NGOẠI TÂM THU THẤT.

Hình 13-11 là mỗi chuỗi các ngoại tâm thu thất (PVCs : premature ventricular contractions)

contractions) xen kẽ với nhịp bình thường. PVCs có các dấu hiệu điển hình sau trên ECG:

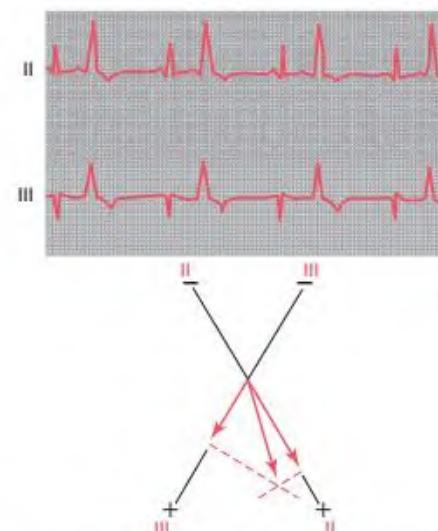


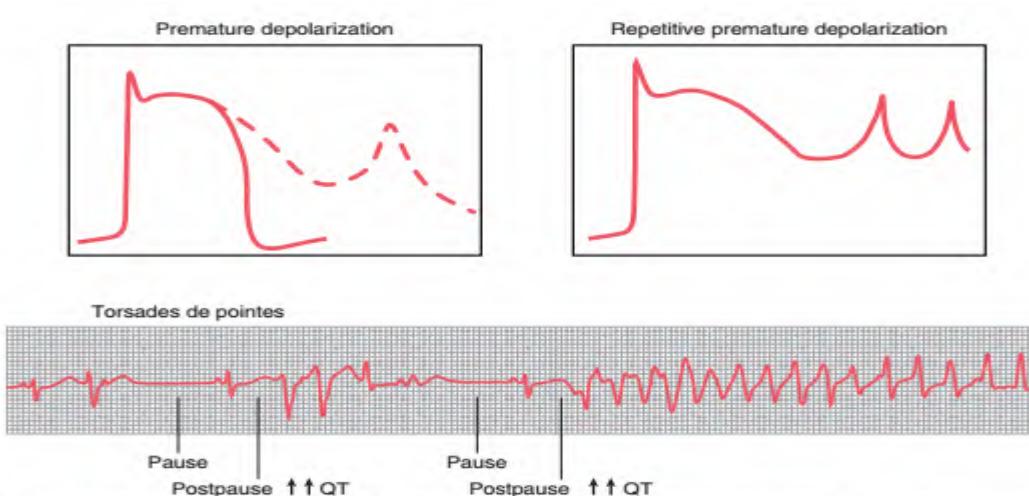
Figure 13-11. Premature ventricular contractions (PVCs) demonstrated by the large abnormal QRS-T complexes (leads II and III). The axis of the premature contractions is plotted in accordance with the principles of vectorial analysis explained in Chapter 12 and shows the origin of the PVC to be near the base of the ventricles.

1. Phύc bộ QRS kéo dài. Lí do cho sự kéo dài này là xung được dẫn qua có thάt chậm hơn dẫn qua mạng Purkinje.

2. Phύc bộ QRS cao hơn. Khi xung bình thường qua tim, nó đi qua cả hai tâm thất gần như đồng thời, kết quả là ở tim bình thường, sóng khứ cực của cả hai bên, với hai hướng khứ cực khác nhau, sẽ trung hòa một phần trên ECG.

Khi PVC diễn ra, xung hάu như chỉ đi theo một hướng và sẽ không có hiện tượng trung hòa, một bên sẽ khứ cực trước hoàn toàn bên đối diện gây ra điện thế kéo dài và thể hiện là khoảng QRS kéo dài trong hình 13-11.

3. Sau hάu hết PVCs, sóng T ngược chiều so với phύc hệ QRS. Bởi vì dẫn truyền chậm của xung qua cơ tim khiến cơ tim khứ cực đầu tiên sẽ tái cực đầu tiên.



**Figure 13-12.** Development of arrhythmias in long QT syndrome (LQTS). When the ventricular muscle fiber action potential is prolonged as a result of delayed repolarization, a premature depolarization (dashed line in top left figure) may occur before complete repolarization. Repetitive premature depolarizations (top right figure) may lead to multiple depolarizations under certain conditions. In torsades de pointes (bottom figure), premature ventricular beats lead to pauses, postpause prolongation of the Q-T interval, and arrhythmias. (Modified from Murray KT, Roden DM: Disorders of cardiac repolarization: the long QT syndromes. In: Crawford MG, DiMarco JP [eds]: Cardiology. London: Mosby, 2001.)

Vài PVCs cũng không ảnh hưởng nhiều đến tổng lượng bơm của tim, PCVs có thể gây ra bởi thuốc lá, coffee, thiếu ngủ, tình trạng nhiễm độc nhẹ, thậm chí là cảm xúc kích thích. Ngược lại, nhiều PVCs gây ra bởi xung lạc liên quan đến nhồi máu hay thiếu máu cục bộ tim. Sự xuất hiện của các sóng PVCs như thế và tác động của chúng không hề nhẹ nhàng.

Những người thường xuyên có PVCs có nguy cơ cao hơn bị rung thất dẫn đến tử vong mà nguyên nhân là do một đợt PVCs.

Sự tiến triển này đặc biệt đúng khi PVCs diễn ra trong thời kì dễ tồn thương là ngay sau khi kết thúc sóng T, khi mà thất đang chuẩn bị thoát tro, điều này sẽ giải thích ở phần sau.

**Phân tích hướng của nguồn gốc ngoại tâm thu thất** Ở chương 12, những điểm quan trọng của việc phân tích hướng đã được giải thích. Bằng việc áp dụng những điểm này, có thể xác định được nguồn gốc của PVC trong hình 13-11 như sau. Bản điện tim trên là ở đạo trình II hoặc III. Xác định trực của ngoại tâm thu so với QRS bình thường ta thấy là hướng của ngoại tâm thu ngược chiều, đỉnh hướng xuống dưới. Do đó, phần đầu tiên của tim được khử cực trong ngoại tâm thu gần với phần đáy của tâm thất, đó cũng chính là vị trí phát nhịp.

**Rối loạn tái phân cực – Hội chứng QT kéo dài.** Nhắc lại, sóng Q là biểu thị của giai đoạn khử cực thất, còn sóng T là sóng tasiphaan cực của thất. Khoảng Q-T là khoảng thời gian từ đầu Q đến cuối T. Rối loạn tái khử cực chậm của cơ tim sau khi khử cực gây ra kéo dài điện thế hoạt động tâm thất và biểu thị bởi đoạn Q-T kéo dài gọi là hội chứng QT kéo dài. (LQTS : long QT syndrome)

Lí do chính của LQTS là liên quan tới chậm tái khử cực ở bệnh nhân nhảy cảm tiến triển thành loạn nhịp thất gọi là torsades de pointes, theo nghĩa đen nghĩa là “sự xoắn của các điểm”. Dạng loạn nhịp này biểu thị đặc trưng hình 13-12. Hình dạng phức bô QRS có thể thay đổi nhiều lần với sự bắt đầu của loạn nhịp thường là sau một ngoại tâm thu, khoảng nghỉ, sau đó là nhát đập với khoảng Q-T kéo dài, thứ mà gây ra loạn nhịp, nhịp nhanh và đôi khi là rung thất.

Rối loạn tái phân cực dẫn đến LQTS có thể bị di truyền hoặc mắc phải. Dạng LQTS bẩm sinh kiêm gấp và gây ra bởi sự thay đổi của kênh Na-K. Có ít nhất 10 biến đổi trong những gen này gây ra các mức độ khác nhau của việc kéo dài Q-T đã được xác định.

Thường gấp là loại mắc phải có liên quan đến rối loạn điện giải, như giảm magnese máu, giảm kali máu, giảm calci máu hoặc quá liều thuốc chống loạn nhịp như

quinidine hay vài kháng sinh như fluoroquinolone hoặc erythromycin, những thứ làm kéo dài khoảng Q-T.

Mặc dù vài người có LQTS không có triệu chứng ( thường dưới dạng Q-T kéo dài), vài người khác biểu hiện mờ nhạt và loạn nhịp thất có thể rõ ràng khi hoạt động thể lực, cảm xúc mạnh như bức tức hoặc sợ sệt, giật mình. Loạn nhịp thất liên quan tới LQTS, trong vài trường hợp, diễn tiến xấu đi thành rung thất và đột tử.

## NHỊP NHANH CỰC PHÁT

Vài điểm bất thường trong những phần khác nhau của tim bao gồm nhĩ, mạng Purkinje, tâm thất, phát ra xung lan khắp tim có thể là nguyên nhân gây ra nhịp nhanh thất. Hiện tượng này được cho là bị gây ra bởi con đường tái nhận xung “di chuyển vòng tròn”, thứ mà gây ra tự kích thích lặp đi lặp lại. Bởi vì nhịp nhanh do một ổ kích thích trở thành vị trí tạo nhịp của cả tim.

“Cự phát” muốn nói rằng nhịp tim trở thành nhịp nhanh thành cơn, với cơn kéo dài một vài giờ hoặc dài hơn. Cơn kết thúc đột ngột như khi nó bắt đầu và điểm tạo nhịp trở lại là nút xoang.

Cơn nhịp nhanh kịch phát thường bị dừng lại bởi đáp ứng của thần kinh phế vị. Đáp ứng thần kinh phế vị gây bằng cách kích thích vào vùng thất của xoang động mạch cảnh, đủ để gây ra đáp ứng ngừng cơn nhịp nhanh. Thuốc chống loạn nhịp có thể dùng để giảm dần truyền hoặc kéo dài thời gian tro của cơ tim.

## CƠN NHỊP NHANH NHĨ

Hình 13-13 là một tăng nhịp tim đột ngột từ 95 lên 150 lần/ phút ở giữa bản điện tim. Nghiên cứu củ thể về điện tâm đồ (ECG) có một sóng P nghịch đảo được nhìn thấy trong khi nhịp nhanh, ngay phía trước phức hệ QRS-T, và sóng P này được

thêm vào nhịp sóng P bình thường của nhịp ngay phía trước. Chi tiết này chỉ ra nguồn gốc của nhịp nhanh kịch phát này là từ tâm nhĩ, nhưng vì sóng P có hình dạng không bình thường, nên nguồn gốc không gần với nút xoang.

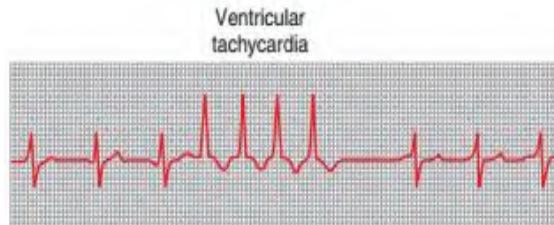


Figure 13-14. Ventricular paroxysmal tachycardia (lead III).

**Tim nhanh kịch phát nút nhĩ thất**, nhịp nhanh thường là kết quả của một nhịp bất thường từ nút nhĩ nhất. Dạng nhịp nhanh này có phức hệ QRS-T bình thường nhưng sóng P loạn nhịp hoàn toàn.

Nhanh nhĩ hay nhanh bộ nối (nút), cả hai đều được gọi là nhịp nhanh trên thất, thường xảy ra ở người trẻ, có thể ở người khỏe mạnh, và những người này thông thường có nguy cơ nhịp nhau sau tuổi vị thành niên. Thông thường, nhịp nhanh trên thất gây ra cơn hồi hộp, và có thể gây ra mệt mỏi trong cơ kịch phát, nhưng nó thường gây không gây tác hại kéo dài sau cơn.

## NHỊP NHANH THẤT

Hình 13-14 cho thấy một cơn nhanh thất kịch phát ngắn. ECG của nhịp nhanh thất kịch phát có hình dạng của một chuỗi các sóng ngoại tâm thu lặp lại liên tục mà không có nhịp bình thường xen giữa.

Nhip nhanh thất thường gây ra bởi hai nguyên nhân. Thứ nhất, dạng nhịp nhanh này thường không xảy ra trừ khi có tồn thương thiếu máu cục bộ đáng kể ở tâm thất. Thứ hai, nhịp nhanh thất cũng thường là điều kiện gây ra rung thất, bởi vì nhịp kịch thích cơ tim lặp lại nhanh và liên tục,

chúng ta sẽ nói về vấn đề này ở phần tiếp theo.

Đôi khi, sự nhiễm độc tim bởi thuốc digitalis gây ra kích thích tại một điểm cũng gây ra nhịp nhanh thất. Thuốc chống loạn nhịp như aminodarone hay lidocaine cũng có thể dùng để điều trị nhịp nhanh thất. Lidocaine kìm hãm sự tăng tính thấm của Natri của màng tế bào trong điện thế hoạt động, từ đó, ức chế nhịp khởi phát của điểm tạo nhịp bất thường, thứ gây ra cơn nhịp nhanh. Amiodarone có nhiều hoạt động như kéo dài điện thế hoạt động và giai đoạn tái cực ở cơ tim và làm chậm sự dẫn truyền của nút nhĩ thất. Trong một vài trường hợp, sốc điện có thể cần thiết để tái lập lại nhịp bình thường của tim

## RUNG THẤT

Tình trạng nguy hiểm nhất của loạn nhịp tim là rung thất, nếu nó không kết thúc trong vòng 1 đến 3 phút, hầu như sẽ dẫn đến tử vong. Rung thất gây ra bởi nhịp phát nhịp trong khối cơ thất, gây ra khứ cực toàn cơ thất, tiếp sau đó là 1 nhịp khác, rồi tiếp tục, và cuối cùng điều hòa ngược chính nó để tái khử cực khối cơ thất liên tục không ngừng. Khi hiện tượng xảy ra, rất nhiều phần cơ thất sẽ co cùng lúc, trong khi những phần khác đang nghỉ. Vì vậy, không bao giờ phối hợp co cơ thất đồng thời, co cơ thất đồng thời tạo ra nhịp bơm của tim. Mặc dù sự di chuyển ô ạt của các xung kích thích tới thất, buồng thất không giãn, không co, không bơm máu hay bơm lượng không đáng kể. Bởi vậy, sau khi cơn rung bắt đầu, mất ý thức diễn ra trong vòng 4 đến 5s bởi vì thiếu máu lên não và chết mô không hồi phục diễn ra khắp cơ thể trong vài phút. Nhiều yếu tố có thể gây ra sự khởi đầu của rung nhĩ. Một người có thể có nhịp tim bình thường, một giây sau có thể rung thất. Đó có thể là (1) sốc điện đột ngột của tim hoặc (2) thiếu máu cơ tim, thiếu máu nhán điều kiện hoặc cả hai.

## HIỆN TƯỢNG TÁI NHẬN XUNG - "DI CHUYỂN VÒNG TRÒN" LÀ NỀN TẢNG CHO RUNG THẤT

Khi xung điện tim bình thường truyền đến tâm thất, đó là điểm cuối, không còn nơi khác để truyền đi, bởi vì tất cả các cơ tim thất trơ và không thể truyền xung xa hơn. Do đó, xung chết, và tim đợi cho đến điện thế hoạt động tiếp theo bắt đầu ở nút xoang.

Tuy nhiên trong nhiều trường hợp, sự liên tục này không diễn ra. Do đó, hay để chúng giải thích rõ đây đủ hơn về điều kiện khiến tái nhận xung dẫn đến sự kích thích vòng tròn thứ mà sẽ gây ra rung thất.

Hình 13-15 chỉ ra nhiều phần cơ tim nhỏ chen ngang dạng vòng tròn. Nếu một nhóm cơ bị kích thích ở hướng 12 giờ thì xung sẽ dẫn truyền theo chỉ một hướng. Xung dẫn truyền dần liên tục xung quanh vòng tròn cho đến khi nó quay trở lại vị trí 12 giờ. Nếu một xung đến kích thích vào lúc cơ đang trơ, thì xung đó chết, vì khi cơ đang trơ sẽ không đáp ứng với xung thứ hai.

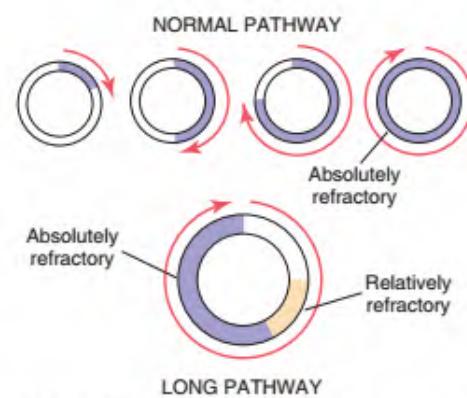


Figure 13-15. Circus movement, showing annihilation of the impulse in the short pathway and continued propagation of the impulse in the long pathway.

Tuy nhiên, ba điều kiện khác có thể khiến cho xung tiếp tục truyền xung quanh vòng tròn để gây ra tái nhận xung vào trong cơ đang kích thích. (di chuyển vòng tròn)

Đầu tiên, đó là đường đi vòng quanh vòng trong dài hơn bình thường, cùng với thời gian xung trở lại điểm 12 giờ, vùng cơ đầu tiên bị kích thích đã không còn bị trơ nữa, và xung tiếp tục được truyền trong vòng tròn và cứ thế lặp lại.

Thứ hai, nếu chiều dài của đường đi không đổi nhưng tốc độ dẫn bi giảm. Cũng như vậy, khi xung quay lại điểm 12 giờ thì vùng cơ đầu tiên đã thoát trơ và xung tiếp tục đi.

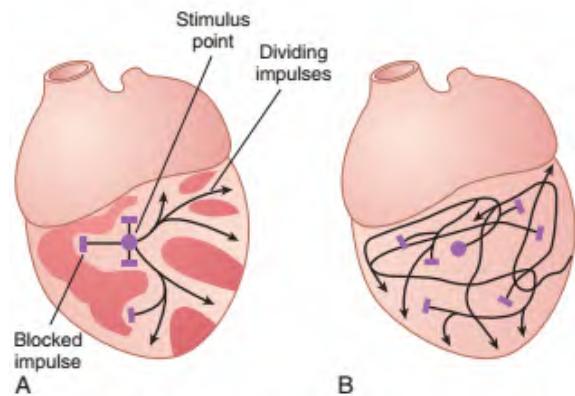
Thứ ba, khoảng trơ của cơ ngắn lại. Trong trường hợp này, xung có thể tiếp tục trong vòng tròn

Tất cả các điều kiện này diễn ra trong các tình trạng bệnh lý khác nhau của tim : (1) đường đi dài gấp trong giãn cơ tim, (2) giảm tốc độ dẫn truyền gấp trong block hệ thống Purkinje, thiếu máu cơ tim, tăng kali máu và vài yếu tố khác, (3) thời gian trơ ngắn thường diễn ra trong đáp ứng với vài thuốc như epinephrine hoặc sau kích thích điện. Do đó, trong nhiều rối loạn tim, có thể gây ra mô hình dẫn truyền bất thường hoặc nhịp bất thường, bở qua nhịp của nút xoang.

### CƠ CHẾ PHẢN ỨNG DÂY TRUYỀN CỦA RUNG THẤT

Trong rung thất, có nhiều chỗ chia ra và sóng kích thích nhỏ lan rộng cùng lúc theo nhiều hướng khác nhau. Sự tái nhận xung trong rung thất không đơn giản là một xung di chuyển trong vòng, như thấy ở hình 13-15. Thay vào đó, chúng đã giảm đi trong nhiều sóng trước đã xuất hiện trong phản ứng dây truyền này. Một trong những cách tối nhất giải thích sự tăng lên của rung là cho rằng khởi phát rung với shock điện với dòng điện xoay chiều 60Hz

### Rung gây ra bởi dòng điện xoay chiều 60 Hz



**Figure 13-16.** A, Initiation of fibrillation in a heart when patches of refractory musculature are present. B, Continued propagation of fibrillatory impulses in the fibrillating ventricle.

Ở trung tâm tâm thất của tim A ở hình 13-16, dòng điện 60Hz được dùng trong kích điện tim. Vòng đầu tiên của kích điện tim gây ra sóng khử cực lan mọi hướng, khiến cho tất cả cơ tim đều ở trạng thái trơ. Sau 25s. một phần của khối cơ này thoát khỏi tình trạng trơ. Vài vị trí thoát trơ trước các vị trí khác. Tình trạng này được thể hiện ở tim A bởi nhiều mảng sáng đại diện cho vùng dễ kích thích và các mảng tối là vùng cơ vẫn còn trơ. Lúc này, tiếp tục kích thích dùng điện 60Hz sẽ tạo xung truyền theo vài hướng duy nhất. Do đó, ở tim A, vài xung đi khoảng cách ngắn cho đến khi đến vùng trơ của tim và bị block. Tuy nhiên, lại có vài xung thoát ra khỏi vùng trơ và tiếp tục truyền đến cùng kích thích. Các hiện tượng này xảy ra liên tục trong thời gian ngắn khiến cơ tim liên tục kích thích và biểu hiện rung.

Đầu tiên, block xung của vài hướng dẫn truyền qua một vài hướng khác tao nên một trong những điều kiện quan trọng của “tái nhận xung” : dẫn truyền sóng khử cực quanh tim chỉ theo một vài hướng nhất định mà không theo các hướng khác

Thứ hai, kích thích nhanh tim gây ra hai thay đổi trong cơ tim, cả hai dẫn đến dẫn truyền vòng tròn : (1) Tốc độ co của tim giảm. Điều này cho phép khoảng thời gian dài hơn cho xung đi vòng quanh tim và (2) thời gian trơ của tim ngắn lại, cho phép

tái nhận xung ở vùng đầu tiên đã bị kích thích trước đó.

Thứ ba, một trong những điểm quan trọng nhất của rung là phân chia của xung giống như trong hình 13-16. Khi sóng khử cực ở đến vùng tro của tim, nó dẫn truyền theo mọi hướng xung quanh vùng tro đó. Kết quả là một xung duy nhất trở thành 2 xung, sau đó các xung này lại đến các vùng tro khác và lại chia như thế, tiếp tục tiếp tục,... Bằng cách này, nhiều sóng mới được tạo thành trong tim và đi theo nhiều hướng trong tim. Hơn nữa, do cách xung bị tách ra nên cường độ không đều nhau, điều này gây ra nhiều đường lòng vòng và kéo dài dẫn truyền, điều này là một trong những điều kiện duy trì rung. Đó cũng là kết quả của sự phân bố rải rác của các vùng tro trong tim.

Người ta có thể dễ dàng thấy khi kích thích lặp này gặp lại : Càng lúc càng nhiều xung tao ra, những xung này gây ra nhiều vùng cơ đang tro, những vùng cơ đang tro này gây ra sự phân tách các xung. Và mỗi khi có một vùng cơ tim thoát tro, xung bị khóa lại.

Tim B trong hình 13-16 là trạng thái cuối cùng trong rung. Mọi người có thể thấy xung đi theo mọi hướng với vài xung tách làm tăng số lượng xung, một vài bị block do vùng tim tro. Trong thực tế, một shock điện đơn thuần trong thời kì tồn thương này có thể ổn định các xung đang dẫn truyền nhiều hướng.

### ĐIỆN TÂM ĐỒ CỦA RUNG THẤT

Trong rung thất, ECG rất kì dị, (hình 13-17) biểu hiện không có dạng nhịp của bất kì dạng nào. Trong vài giây đầu của rung thất, liên quan tới khối lượng lớn cơ đang co đồng thời gây ra các sóng lớn không đều nhau trên ECG. Sau vài giây, các xung lớn này biến mất, và ECG thay đổi thành dạng sóng thấp, rất không đồng đều. Do đó, không có dạng sóng chu kì nào

được đặt cho rung thất.

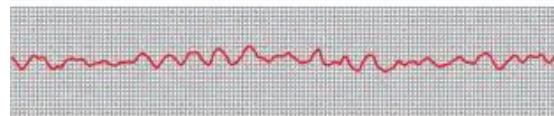


Figure 13-17. Ventricular fibrillation (lead II).

Chiều cao của các sóng trên ECG ở tâm thay thường khoảng 0,5 milivolt khi rung thất bắt đầu nhưng chúng sụt xuống nhanh và sau khoảng 20-30s, chúng thường chỉ còn 0,2-0,3 milivolt. Chiều cao chỉ còn 0,1 milivolt hoặc thấp hơn sau 10 phút rung thất. Như đã nói ở trên, vì không có bơm máu trong khi rung thất nên tình trạng này sẽ dẫn đến tử vong nếu không có những liệu pháp mạnh như shock điện ngay lập tức, việc này sẽ nói ở phần sau.

### SHOCK ĐIỆN THỦ RUNG

Một dòng điện xoay chiều lớn có thể dùng rung thất lại vì đưa tất cả cơ tim thất về giai đoạn tro. Chiến công này có được nhờ việc dòng điện xoay chiều cường độ lớn đi qua cả 2 phía của tim. Dòng điện này đi qua hầu hết cơ tim cùng lúc, kết quả là kích thích tất cả cơ tim cùng lúc và đưa chúng về giai đoạn tro cùng lúc. Và sau 3-5s ngừng đập, tim bắt đầu đập trở lại và thông thường theo nhịp nút xoang hoặc phaafn khác trở thành điểm phát nhịp. Tuy nhiên, nếu nếu điểm tái nhận xung- điểm mà là nguồn gốc của cơn rung thất vẫn còn thì rung thất có thể tái phát ngay lập tức.

Khi dòng điện đi qua hai phía của tim, rung thường kết thúc khi dùng dòng điện 1000volt trong một vài phần nghìn giây. Do phải đi qua thành ngực, như trong hình 13-18, máy được nạp lượng điện lớn đến vài nghìn volt và sau đó trở thành tụ điện để phóng điện trong vài phần nghìn giây thông qua thành ngực và đến tim.

Trong hầu hết trường hợp, dòng điện khử rung được đưa đến tim dưới dạng sóng hai pha. Dạng dẫn truyền này về căn bản giảm

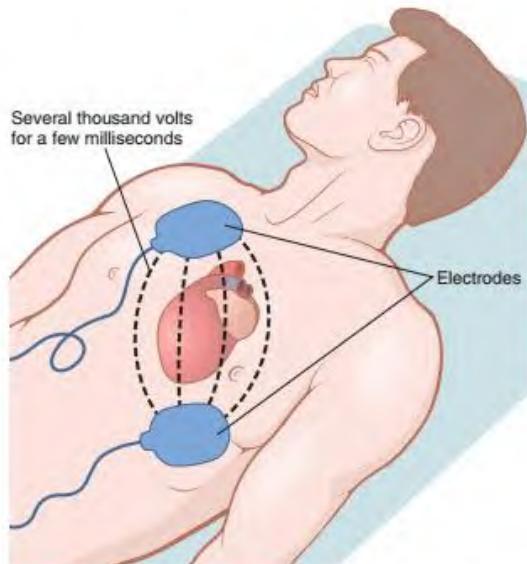


Figure 13-18. Application of electrical current to the chest to stop ventricular fibrillation.

năng lượng cần thiết cho việc khử rung, và giảm nguy cơ bong và tổn thương cơ tim.

Ở bệnh nhân có nguy cơ rung thất cao, có thể dùng một pin nhỏ chống rung (ICD: implantable cardioverter defibrillator) và có dây cáp dưới da nối với tâm thất phải. Máy này được cài đặt để phát hiện ra rung thất và làm ngừng nó bằng việc truyền xung ngắn vào tim.

Sự phát triển về việc dự trữ điện và pin cho phép phát triển ICD phát đú điện để khử rung qua dây cáp dưới da, phía ngoài khoang liên sườn gần tim, như thế tốt hơn là ở trong hoặc trên tim. Và cài máy này chỉ cần một tiểu phẫu.

## ÉP TIM CÙNG LÀ MỘT CÁCH KHỬ RUNG

Trừ khi khử rung trong vòng 1 phút sau khi bắt đầu rung, tim thường quá mệt để hồi lại sau khử rung bởi vì lượng dinh dưỡng mạch vành bị giảm. Tuy nhiên, nó vẫn có thể hồi phục bằng việc ép tim và khử rung sau. Bằng cách này, một lượng nhỏ máu được đưa đến mạch vành, cơ tim được nuôi dưỡng. Sau vài phút ép tim, khử rung bằng điện thường hiệu quả hơn. Thật vậy, rung thất rung thất được ép tim trong khoảng 90 phút vẫn khử cực thành công.

Một công nghệ ép tim không cần mở lồng ngực là ép theo nhịp trên thành ngực kèm theo thông khí nhân tạo. Quá trình này, sau đó là khử rung bằng điện được gọi là hồi sức tim phổi (CPR : cardiopulmonary resuscitation)

Thiếu máu đến não lâu hơn 5-8 phút gây ra tổn thương mô não. Mặc dù tim hồi phục nhưng bệnh nhân vẫn có thể chết vì tổn thương thần kinh.

## RUNG NHĨ

Nhớ rằng dẫn truyền từ nhĩ đến thất thông qua bó His, cơ tim tách biệt với cơ thất bằng mô xơ. Do đó, rung thất thường diễn ra mà không có rung nhĩ. (hình 13-20 phải)

Cơ chế của rung nhĩ giống với rung thất ngoài trừ việc có chỉ diễn ra ở tâm nhĩ thay vì ở tâm thất. hậu quả của rung nhĩ là giãn tâm nhĩ, có thể gây ra bởi thương tổn vale tim, hoặc suy tim gây ra bởi thiếu máu nhĩ. Giãn thành cơ tâm nhĩ tạo điều kiện cho việc kéo dài đường dẫn truyền cũng như dẫn truyền chậm, cả hai là tiền đề cho rung nhĩ.

**Đặc điểm của tâm nhĩ trong rung nhĩ** Cùng lí do với tâm thất không thể bơm máu trong quá trình rung, tâm nhĩ cũng vậy. Do đó tâm nhĩ trở nên vô ích trong việc bơm máu đến thất. Mặc dù vậy, dòng máu vẫn qua nhĩ đến thất ở thời điểm trương, và hiệu quả bơm máu của thất giảm 20-30%. Do đó, khác với mức nguy hiểm chết người của rung thất, một người có thể sống hàng năm với rung nhĩ mặc dù hiệu quả bơm máu bị giảm.

## ĐIỆN TÂM ĐỒ TRONG RUNG NHĨ



Figure 13-19. Atrial fibrillation (lead II). The waves that can be seen are ventricular QRS and T waves.

Hình 13-19 là ECG trong rung thất. Nhiều sóng khứ cực nhỏ theo mọi hướng qua tâm nhĩ trong rung nhĩ. Vì các sóng yếu và nhiều trong số đó đổi hướng trong thời gian ghi nên nó triệt tiêu lẫn nhau. Vì vậy ta có thể thấy trên

ECG, không có sóng P từ tâm thất hoặc chỉ thấy gợn nhở, tần số cao và biên độ thấp.Ngược lại, phác họa QRS-T bình thường trừ khi có bệnh tâm thất đi kèm, nhưng tần số thì không đều.

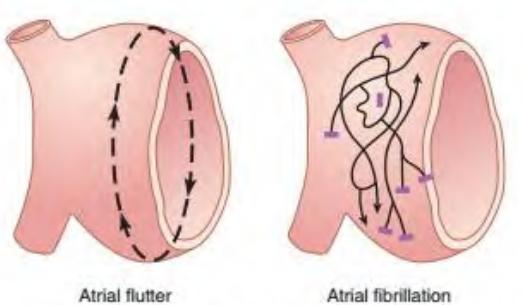
## NHỊP THẤT KHÔNG ĐỀU TRONG RUNG NHĨ

Khi rung nhĩ,xung đi từ tâm nhĩ đến nút A-V nhanh nhưng không đều. Bởi vì nút A-V sẽ không truyền nút xung thứ hai trong vòng 0,35s sau xung đầu tiên.Do vậy, một xung thêm trong khoảng rộng từ 0-0,6s diễn ra trước một trong các xung của rung nhĩ không đều đến nút nhĩ thất, Kết quả là khoảng giữa giữa các xung đến tâm thất hiệu quả từ tối thiểu 0,35-0,95s,gây ra nhịp đập rất không đều.Thực tế,sự không đều này, như ở hình 13-19, là một trong những biểu hiện lâm sàng có thể phát hiện và dùng để chẩn đoán bệnh. Cùng với đó, vì nhịp nhanh nhĩ trong rung nhĩ, thất cũng đậm với nhịp nhanh , thường là từ 125-150 nhịp/ phút.

## SHOCK ĐIỆN ĐIỀU TRỊ RUNG NHĨ.

Giống với rung thất, rung nhĩ có thể trở lại bình thường bằng shock điện.Phương pháp này về cơ bản giống hệt với shock điện khử rung thất- truyền dòng điện mạnh qua tim, đưa các cơ tim về trạng thái tro trong vài giây,sau đó nhịp đậm bình thường được tái lập nếu tim có khả năng tái lập nhịp bình thường

## CUỒNG NHĨ



**Figure 13-20.** Pathways of impulses in atrial flutter and atrial fibrillation.

Cuồng nhĩ là một biểu hiện khác gây ra bởi di chuyển hỗn độn trong nhĩ. Cuồng nhĩ là một dạng khác của rung nhĩ,mà ở đó dòng điện đi như một sóng lớn luôn luôn theo một hướng xung quanh khối cơ nhĩ. Hình 13-20. Cuồng

nhĩ gây ra nhịp dẫn truyền nhanh nhĩ thường là 200-350 nhịp/ phút. Tuy nhiên, bởi vì một phần của nhĩ co trong khi phía kia đang giãn, lượng máu nhĩ bơm rất ít.Kéo theo nhịp thất cũng nhanh, mặc dù thời gian chờ của nút A-V và bờ His dài hơn nhiều cơ nhĩ nên không cho phép tất cả xung từ tâm nhĩ đi xuống. Vì vậy có khoảng 2-3 nhịp nhĩ mới có 1 nhịp thất.



**Figure 13-21.** Atrial flutter—2:1 atrial to ventricle rhythm (lead II).

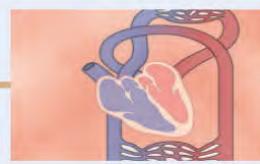
Hình 13-21 là một ECG đặc trưng của cuồng nhĩ.Sóng P mạnh vì có một nửa khói cơ nhĩ.Tuy nhiên, nhận thấy ở bản ghi này rằng phác họa QRS-T theo sau sóng P thường là một cho 2 hoặc 3 nhịp nhĩ. Cho nhịp 2:1 hoặc 3:1

## NGỪNG TIM

Kết quả nguy hiểm nhất của nhịp bất thường là ngừng tim, đây là kết quả của việc dừng dẫn truyền điện trong cả tim, không còn nhịp tự động của tim nữa.

Ngừng tim diễn ra trong hôn mê sâu, khi mà giảm oxy máu nặng do hô hấp không hiệu quả.Giảm oxy máu khiến cho sợi cơ tim và sợi dẫn truyền mao mạch bình thường và tính dễ kích thích này làm cho nhịp tự động biến mất.

Nhiều trường hợp ngừng tim là do hôn mê sâu, CPR kéo dài từ nhiều phút đến nhiều giờ mà không hồi phục được nhịp bình thường. Ở vài bệnh nhân, nhiều bệnh cơ tim gây ra ngừng tim toàn hoàn hoặc không hoàn toàn, điều này có thể dẫn đến tử vong.Để điều trị bệnh này, xung điện theo nhịp từ một máy tạo nhịp thường được dùng có kết quả tốt để giữ bệnh nhân sống từ nhiều tháng đến nhiều năm.



## Overview of the Circulation; Biophysics of Pressure, Flow, and Resistance

Chức năng của hệ tuần hoàn là cung cấp máu cần thiết cho mô- vận chuyển dinh dưỡng tới mô cơ quan, đồng thời vận chuyển chất thả, vận chuyển hormon từ 1 số cơ quan trong cơ thể đến những nơi khác, giữ ổn định nồng độ các chất trong nội môi trong cơ thể giúp các tế bào tồn tại và thực hiện tốt các chứng năng của mình.

### **ĐẶC TÍNH SINH LÝ CỦA TUẦN HOÀN**

Hệ tuần hoàn, trong hình 14-1 bao gồm *tuần hoàn hệ thống* và *tuần hoàn phổi*. Vì tuần hoàn hệ thuống cấp máu cho toàn bộ các mô trong cơ thể bao gồm cả phổi nên còn được gọi là vòng *tuần hoàn lớn* hay *tuần hoàn ngoại vi*

**Chức năng của hệ tuần hoàn** Trước khi nói đến đặc điểm chức năng của hệ tuần hoàn, điều quan trọng là cần hiểu vai trò từng phần của hệ tuần hoàn.

Chức năng của động mạch là chuyển máu dưới áp lực đến mô. Để đảm bảo chức năng này, động mạch có thành dày, và máu di chuyển với tốc độ cao trong lòng động mạch.

Các tiêu động mạnh là những nhánh nhỏ cuối cùng của động mạch, chúng hoạt động như các ống điêu khiển lượng máu qua đó vào trong lòng mao mạch. Tiêu động mạch có lớp cơ dày có thể đóng hoàn toàn tiêu

động mạch, cũng có thể giãn toàn bộ mạch, như vậy, khả năng biến lưu lượng máu đến mô là rất lớn khi cần thiết.

Chức năng của mao mạch là trao đổi dịch, dinh dưỡng, điện giải, hormone, và các chất khác giữa máu và dịch kẽ. Để đảm bảo chức năng này, thành mao mạch mỏng và có nhiều khe mao mạch cho phép nước và các chất phân tử thấp đi qua.

Tĩnh mạch nhỏ nhận máu từ mao mạch rồi hợp lại, đổ vào tĩnh mạch lớn

Chức năng của tĩnh mạch là hệ thống ống đưa máu từ tiểu tĩnh mạch trở về tim. Nó giống như một bể chứa máu phụ. Vì áp lực máu ở tĩnh mạch rất nhỏ, thành tĩnh mạch mảnh. Mặc dù vậy, lớp cơ của nó đủ để có hoặc giãn, bằng cách đó đáp ứng được chức năng điều hòa chức năng chứa máu, lượng lớn hoặc nhỏ phụ thuộc và nhu cầu của hệ tuần hoàn.

**Lượng máu trong các phần khác nhau của hệ tuần hoàn** . Hình 14-1 đưa một cái nhìn tổng quát về hệ tuần hoàn và tỉ lệ phần trăm của toàn bộ lượng máu trong các phần lớn của hệ tuần hoàn. Ví dụ như 84% toàn bộ lượng máu của cơ thể ở tuần hoàn hệ thống, 16% ở tim và phổi, 13% ở động mạch, 7% ở tiểu động mạch và mao mạch. Quá tim chứa 7% lượng máu và tĩnh mạch phổi chiếm 9%

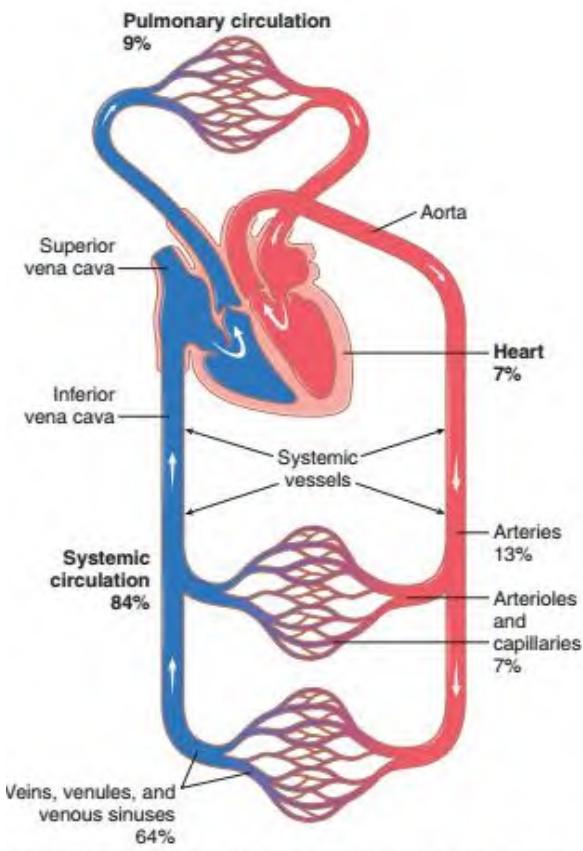


Figure 14-1. Distribution of blood (in percentage of total blood) in the different parts of the circulatory system.

Điều đáng ngạc nhiên là lượng nhỏ máu ở trong mao mạch. Tuy nhiên lại có chức năng quan trọng nhất của tuần hoàn là nơi xảy ra trao đổi chất giữa máu và mô. Chức năng này được nói đến kĩ hơn ở chương 16.

### Diện tích cắt ngang và tốc độ dòng máu

Nếu tất cả các mạch của mỗi loại được đặt cạnh nhau thì tổng diện tích mặt cắt ngang trung bình xấp xỉ :

Mạch	Diện tích ( $\text{cm}^2$ )
Động mạch	2,5
Động mạch nhỏ	20
Tiểu động mạch	40
Mao mạch	2500
Tiểu tĩnh mạch	250
Tĩnh mạch nhỏ	80
Tĩnh mạch	8

Có thể nhận thấy diện tích mặt cắt ngang của tĩnh mạch lớn hơn nhiều so với động

mạch, trung bình khoảng 4 lần so với động mạch tương ứng. Sự khác biệt này giải thích khả năng chứa máu lớn hơn của hệ tĩnh mạch khi so sánh với hệ động mạch.

Bởi vì có cùng lượng máu phải chảy qua mỗi đoạn trong cùng một phút (F), tốc độ dòng chảy (v) tỉ lệ nghịch với thiết diện cắt ngang của đoạn mạch

$$v = F/A$$

Do đó, khi nghỉ ngơi, tốc độ trung bình của dòng máu khoảng 33cm/s ở động mạch, nhưng tốc độ ở mao mạch chỉ 1/1000 số đó, khoảng 0,3mm/s. Tuy nhiên, vì mao mạch có độ dài đặc thù khoảng 0,3 đến 1mm, máu lưu lại ở mao mạch chỉ khoảng 3s. Điều này gây ngạc nhiên vì mọi sự khuếch tán của các chất dinh dưỡng, điện giải thông qua thành mao mạch phải diễn ra trong thời gian ngắn này.

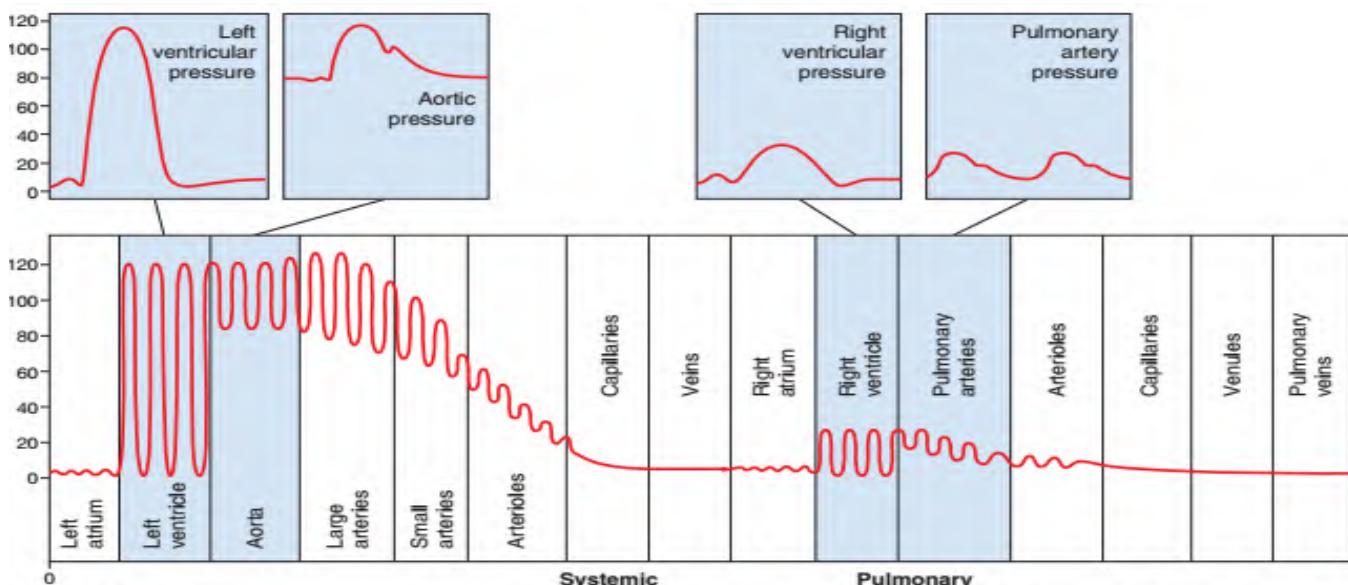
**Huyết áp ở những phần khác nhau của hệ tuần hoàn** Bởi vì tim bơm máu vào động mạch, nên huyết áp ở động mạch cao.

Khoảng 100mmHg. Cũng vì thế, do tim bơm máu theo nhịp đập của tim, huyết áp động mạch dao động giữa mức huyết áp tâm thu khoảng 120mmHg và huyết áp tâm trương khoảng 80mmHg, thấy phía bên trái Hình 14-2

Cùng với việc máu chảy trong hệ tuần hoàn, có nghĩa là huyết áp giảm dần về 0 mmHg vào thời điểm máu chảy đến cuối của tĩnh mạch chủ trên và tĩnh mạch chủ dưới đổ vào tâm nhĩ phải.

Huyết áp trong hệ mao mạch khoảng 35mmHg khi ở gần tiểu động mạch và còn khoảng 10mmHg khi ở gần tiểu tĩnh mạch, nhưng mức huyết áp “chức năng” trung bình của phần lớn giòng mao mạch khoảng 17mmHg, mức huyết áp dù thấp để các hạt nhỏ trong huyết tương có thể đi qua được các khe của thành mao mạch, mặc dù di dường có thể lan tỏa một cách dễ dàng thông qua những khe này ở xa mô tế bào.

Ghi chú phía bên phải của hình 14-2 là huyết áp tương ứng của các phần khác nhau



**Figure 14-2.** Normal blood pressures in the different portions of the circulatory system when a person is lying in the horizontal position.

của tuần hoàn phổi. Ở động mạch phổi ,huyết áp giao động theo nhịp đập,huyết áp tâm trương khoảng 25mmHg, huyết áp tâm thu khoảng 8mmHg. Vó nghĩa là huyết áp động mạch trung bình chỉ khoảng 16 mmHg, huyết áp trung bình mao mạch phổi khoảng 7mmHg.Tổng lượng máu qua tuần hoàn phổi trong mỗi phút bằng với tổng lượng máu qua tuần hoàn hệ thống mỗi phút. Huyết áp thấp ở tuần hoàn phổi phù hợp với nhu cầu của phổi vì chức năng của nó là đẩy máu qua mao mạch đổi đổi oxy và các khí khác trong phế nang.

### **NHỮNG ĐIỂM CHÍNH CỦA CHỨC NĂNG HỆ TUẦN HOÀN**

Ba điểm chính về chức năng hệ tuần hoàn  
 1. *Máu chảy tới các mô được điều chỉnh theo nhu cầu của mô.*\_Khi mô hoạt động, chúng tăng nhu cầu được dinh dưỡng ,do đó, máu đến nhiều hơn khi mô nghỉ ngơi, khoảng 20- 30 lần khi nghỉ. Hơn nữa, tim thông thường không thể tăng nhịp lên quá 4 -7 lần nhanh so với khi nghỉ ngơi. Do đó, nó không thể tăng lượng máu đến bất cứ mô nào trong cơ thể khi nhu cầu của mô tăng. Thay vào đó, mạch nhỏ của mỗi mô giám sát liên tục nhu cầu mô, như sự có sẵn của oxy và dinh dưỡng và tích tụ của carbon dioxide và sản phẩm chuyển hóa của mô kích thích các mạch nhỏ này, đến lượt mình, các mạch này hoạt hóa trực tiếp các mạch tại mô, giãn

hay co mạch nhằm điều chỉnh lượng máu chính xác với lượng cần thiết cho hoạt động của mô. Đồng thời, thần kinh điều khiển của hệ tuần hoàn từ thần kinh trung ương và hormone cũng góp phần vào điều hòa máu tới mô.

2.*Cung lượng tim là tổng của tất cả các dòng máu tới các mô.* Khi dòng máu qua mô, ngay lập tức quay lại tim qua hệ tĩnh mạch. Tim đáp ứng tự động với sự tăng máu đến bằng việc bơm máu trở lại động mạch. Do đó, tim hoạt động như một cái máy tự động đáp ứng với yêu cầu của mô. Tuy nhiên, tim thường cần giúp đỡ bởi những tín hiệu thần kinh đặc hiệu để khiến nó bơm .

3. *Sự điều chỉnh huyết áp động mạch phụ thuộc vào sự điều chỉnh dòng máu tới mô hay sự điều chỉnh cung lượng tim .* Tuần hoàn hệ thống được cung cấp một hệ thống lớp để điều chỉnh huyết áp động mạch. Theo đó, bất kì khi nào huyết áp giảm dưới mức bình thường khoảng 100mmHg. Trong vòng vài giây, xung thần kinh đáp ứng với nó sẽ hoạt hóa một chuỗi các sự thay đổi trong hệ tuần hoàn nhằm nâng huyết áp trở lại bình thường. Xung thần kinh đặc biệt (a) tăng nhịp tim, (b) co các tĩnh mạch lớn để dồn máu về tim, (c) co mạch đến nhiều mô, từ đó máu tập chung vào các động mạch lớn để nâng huyết áp. Sau đó, quá trình kéo dài quá vài giờ hoặc vài ngày, thận sẽ hoạt động đóng vai trò chủ đạo trong điều chỉnh huyết

áp bằng việc tiết hormone điều chỉnh huyết áp và thay đổi thể tích máu  
Vì vậy, nhu cầu của từng mô riêng được đáp ứng đặc hiệu bởi hệ tuần hoàn. Trong phần còn lại của hệ tuần hoàn, chúng ta sẽ nói về các điểm cơ bản của việc điều chỉnh trước máu mô, điều chỉnh cung lương tim và huyết áp động mạch

## MỐI QUAN HỆ GIỮA HUYẾT ÁP, DÒNG CHẤY, LỰC CẨN

Dòng máu qua mạch được quyết định bởi 2 yếu tố : (1) trênh lệch áp lực máu giữa 2 đầu của đoạn mạch, còn được gọi là “gradient huyết áp”, thứ sẽ đẩy máu qua mạch. Và (2) sức cản chống lại dòng máu qua mạch, hay còn được gọi là sức cản thành mạch .Hình 14-3 giải thích mối quan hệ này, một mạch máu bắt kì trong hệ thống tuần hoàn.  
P<sub>1</sub> giới thiệu lại huyết áp ở gốc đoạn mạch, và đầu kia huyết áp là P<sub>2</sub>. Lực cản xuất hiện như là kết quả của sự va đập giữa dòng máu với nội mô thành mạch dọc đoạn mạch.  
Dòng chảy có thể tính bởi công thức sau, còn được gọi là định luật Ohm :

$$F = \frac{\Delta P}{R}$$

với F là lưu lượng máu

$\Delta P$  là chênh lệch huyết áp (P<sub>1</sub>-P<sub>2</sub>) giữa 2 điểm cuối của ống mạch.

R là sức cản.

Thông qua công thức này có thể thấy lưu lượng máu tỷ lệ thuận với chênh lệch huyết áp nhưng tỷ lệ nghịch với sức cản.

Chú ý rằng Chênh lệch huyết áp ở giữa 2 điểm cuối của lòng mạch, không phải là huyết áp tuyệt đối trong lòng mạch, quyết định tốc độ máu. Ví dụ nếu huyết áp tại cả 2 điểm cuối là 100 mmHg, không có sự khác biệt huyết áp tại 2 điểm cuối này nên không có dòng máu chảy qua ặc dù huyết áp là 100mmHg.

Định luật Ohm, đã nêu ở trên đã nói rõ một số điều quan trọng trong tất cả các mối tương quan giúp cho người đọc hiểu được

huyết động học trong hệ tuần hoàn. Công thức này rất quan trọng, nên người đọc cũng nên biết 1 số công thức đại số khác của nó :

$$\Delta P = F \times R$$

$$R = \frac{\Delta P}{F}$$

## DÒNG MÁU

Dòng máu là lưu lượng máu đi qua 1 điểm trong hệ tuần hoàn trong 1 đơn vị thời gian. Thông thường lưu lượng máu được xác định bằng số ml/phút hoặc l/phút, nhưng nó có thể xác định là số ml máu trong 1 giây hay 1 đơn vị máu trong 1 đơn vị thời gian.

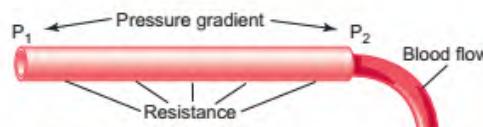


Figure 14-3. Interrelationships of pressure, resistance, and blood flow. P<sub>1</sub>, pressure at the origin of the vessel; P<sub>2</sub>, pressure at the other end of the vessel.

Tất cả lưu lượng máu trong toàn bộ hệ tuần hoàn ở người trưởng thành khoảng 5000ml/phút. Đó là lượng *lưu lượng tim* bởi vì lượng máu bơm qua động mạch bởi tim trong mỗi phút.

**Cách thức đo lưu lượng máu.** Có nhiều thiết bị cơ khí, điện tử có thể luồn vào mạch máu hoặc đặt bên ngoài mạch để đo lưu lượng máu. Những thiết bị đó là *Lưu lượng kế*.

**Lưu lượng kế điện tử.** Đó là 1 thiết bị đo lưu lượng máu mà không cần mở mạch máu. Nguyên tắc của máy được làm rõ trong hình Figure 14-4. Figure 14-4A cho thấy sự phát điện của lực điện động (Hiệu điện thế) trong dây đó là di chuyển nhanh trong theo 1 đường chéo thông qua từ trường. Điều này có thể hiểu là nguồn gốc của lực điện bởi dòng điện. Figure 14-4B cho thấy nguyên tắc của sự phát sinh lực điện động trong máu là di chuyển do từ trường. Trong trường hợp dòng máu ở giữa 2 cực của 1 nâm châm và 2 điện cực ở 2 bề mặt của mạch máu vuông góc với đường từ tính. Khi dòng máu đi qua

mạch, 1 điện thế cân đối với dòng máu phát ra giữa 2 điện cực và điện áp ghi lại qua máy von kě thích hợp hoặc máy điện tử. **Figure 14-4C** cho thấy 1 “máy dò” tại nơi có mạch máu lớn để ghi lại lưu lượng máu. Máy dò gồm 2 nǎm châm mạnh và điện cực.

Lợi thế đặc biệt của lưu lượng kế điện tử là nó có thể ghi lại sự thay đổi của lưu lượng máu dưới 1/100 giây, theo dõi dự thay đổi của nhịp đập trong dòng chảy, cũng như dòng chảy ổn định

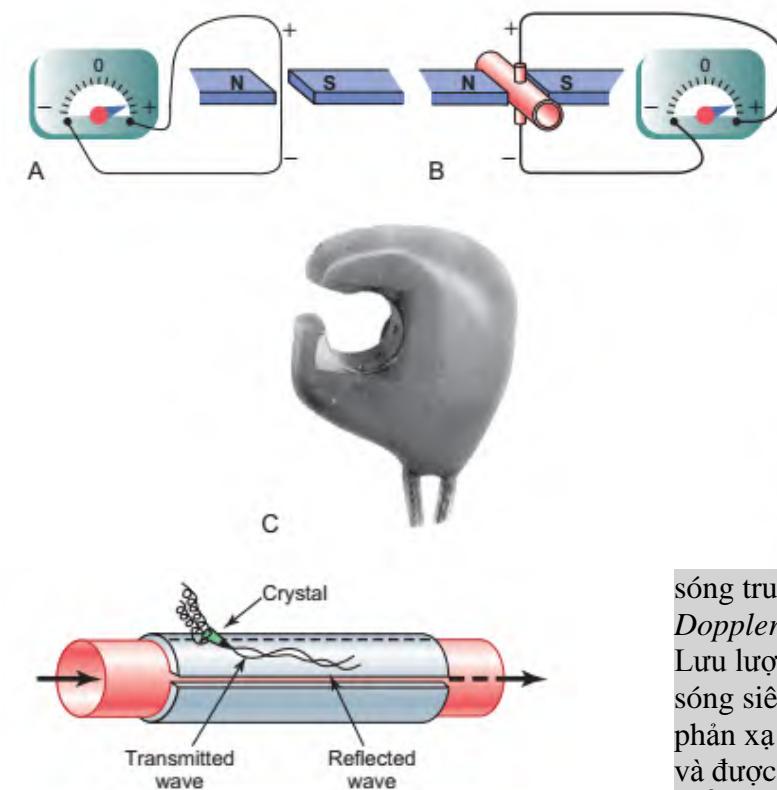


Figure 14-4. Electromagnetic flowmeter.

**Lưu lượng kế siêu âm Doppler.** Có là một loại lưu lượng kế khác để đo phía ngoài thành mạch và thiết bị này có một vài thuận lợi hơn so với đo bằng lưu lượng kế điện tử, đó là lưu lượng kế siêu âm Doppler, hiện trên hình **Figure 14-5**. Một tinh thể điện áp phút được gắn ở một đầu trong các vách của thiết bị. Tại tinh thể, Khi có năng lượng điện hoá với 1 thiết bị điện tử thích hợp, truyền sóng âm với tần số vài trăm ngàn chu kì trên 1 giây xuôi theo dòng chảy của máu. Một phần của âm thanh sẽ phản xạ ngược trở lại bởi hồng cầu trong dòng máu. Sóng siêu âm phản xạ dội lại từ tế bào máu tới tinh thể. Sóng dội lại có tần số thấp hơn so với sóng truyền đi bởi vì hồng cầu đã hấp thụ đi từ

**Figure 14-4.** Flowmeter of the electromagnetic type, showing generation of an electrical voltage in a wire as it passes through an electromagnetic field (A); generation of an electrical voltage in electrodes on a blood vessel when the vessel is placed in a strong magnetic field and blood flows through the vessel (B); and a modern electromagnetic flowmeter probe for chronic implantation around blood vessels (C). N and S refer to the magnet's north and south poles.

sóng truyền tới. Hiệu ứng này là *Hiệu ứng Doppler*.

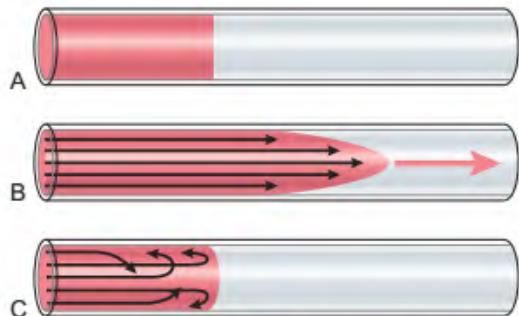
Lưu lượng kế trên hình **Figure 14-5** sử dụng sóng siêu âm có tần số cao liên tục, và sóng phản xạ được thu lại phía trên bản tinh thể và được khuếch đại lên bởi máy điện. Một phần khác của thiết bị điện tử xác định tần số khác giữa sóng truyền đi và sóng phản xạ, như vậy xác định được tốc độ dòng máu. Miễn là đường kính của mạch máu không thay đổi, thay đổi dòng máu trong mạch sẽ ảnh hưởng trực tiếp tới tốc độ dòng chảy. So với lưu lượng kế điện tử, lưu lượng kế siêu âm Doppler có khả năng ghi lại nhanh chóng, nhịp thay đổi trong dòng chảy, cũng như là dòng chảy đều.

**Thành mạch máu.** Khi dòng máu chảy trong lòng mạch với tốc độ đều đặn, nó chảy theo dòng, với mỗi lớp máu còn lại cùng một khoảng cách ra thành mạch. Ngoài ra phần lớn máu giữ lại ở trung tâm của thành mạch. Loại dòng chảy này được gọi là dòng laminar hoặc dòng streamline, và nó đối lập với dòng turbulent, là máu được chảy ở tất

cá các đường trong mạch và tiếp tục pha trộn với thành mạch, nó cứ tiếp tục như vậy.

### Hiện tượng Parabol trong dòng chảy

**Laminar.** Khi xảy ra dòng chảy laminar, tốc độ dòng chảy ở trung tâm lòng mạch là lớn nhất và giảm dần về phía ngoài. Hiện tượng này được trình bày trong hình **Figure 14-6**.



**Figure 14-6.** A, Two fluids (one dyed red, and the other clear) before flow begins. B, The same fluids 1 second after flow begins. C, Turbulent flow, with elements of the fluid moving in a disorderly pattern.

Trong **Figure 14-6A**, lòng ống chứa 2 dịch lỏng, một là bên trái có màu bởi thuộc nhuộm và một dịch còn lại ở bên phải trong suốt, nhưng không có dòng chảy trong lòng mạch. Khi chất lỏng chảy, hình thành 1 đường parabol trên bề mặt giữa 2 dòng, như trên hình **Figure 14-6B**; phần chất lỏng ngay thành mạch di chuyển rất khó, phần hơi ra xa thành mạch di chuyển với tốc độ chậm, và phần ở trung tâm thành mạch di chuyển rất nhanh. Hiện ứng này gọi là “Hiện tượng parabol của dòng máu chảy”. Hiện tượng parabol của dòng chảy do nguyên nhân: Những phân tử chất lỏng tiếp xúc với thành mạch chảy chậm do dính chặt vào thành động mạch. Lớp tiếp theo của phân tử chất lỏng trượt lên trên, lớp thứ 3 so với lớp thứ 2, lớp thứ 4 so với lớp thứ 3. Vì thế chất lỏng ở giữ thành mạch di chuyển nhanh do trượt trên nhiều lớp phía dưới những lớp giữ trung tâm lòng mạch và thành mạch; vì thế khi hướng về phía trung tâm lòng mạch tốc độ máu nhanh dần và ngược lại.

**Tình trạng dòng máu chảy hỗn loạn.** Khi tốc độ dòng máu trở nên quá lớn, khi nó ngừng chảy bởi tắc trong lòng mạch, nó có vòng xoáy mạnh hoặc khi nó có bề mặt xù xì, dòng chảy trở nên *hỗn loạn*, hoặc lộn xộn hơn dòng chảy bình thường ( **Hình Figure 14-6C**). Dòng chảy hỗn loạn nghĩa là dòng máu chảy chéo trong mạch và trong suốt chiều dài mạch, luôn luôn tạo thành vòng xoáy trong dòng máu, gọi là *dòng xoáy*. Những vòng xoáy này tương tự như xoáy nước được thấy khi dòng sông chảy nhanh tại 1 điểm tắc.

Khi dòng xoáy tồn tại, dòng máu có cản trở lớn so với dòng chảy thông thường bởi vì dòng xoáy tạo ra va chạm rất lớn của dòng chảy trong thành mạch.

Dòng chảy hỗn loạn có xu hướng tăng lên trong đối xứng với tốc độ của dòng máu, đường kính của mạch máu, và tỷ trọng của máu và làm giảm tỷ trọng của mạch máu trong giới hạn cho phép theo công thức:

$$Re = \frac{v \cdot d \cdot \rho}{\eta}$$

với:  $Re$  là hệ số Reynold (là các biến pháp của các xu hướng bất ổn xảy ra)

$v$  là tốc độ dòng máu (cm/s)

$d$  là đường đường kính mạch máu (cm)

$\eta$  là độ nhớt (poise)

$\rho$  là tỷ trọng của máu.

Độ nhớt của máu thông thường là 1/30 poise, tỷ trọng của máu xấp xỉ 1. Khi hệ số Reynold tăng lên khoảng 200-400, dòng chảy hỗn loạn sẽ xảy ra tại 1 vài nhánh của mạch nhưng sẽ gây chét dần trong suốt phần tron nhẵn của bề mặt. Tuy nhiên, khi hệ số Reynold tăng lên khoảng 2000, hỗn loạn sẽ thường xuyên xảy ra đoạn mạch thẳng và nhẵn.

Hệ số Reynold cho dòng chảy trong hệ tuần thông thường khoảng 200-400 trong những động mạch lớn ; kết quả là gần như luôn có 1 lượng nhỏ hỗn loạn trong dòng chảy tại điểm chia nhánh của mạch. Ở phần đầu gần của động mạch chủ và động mạch phổi, hệ số Reynold có thể lên tới vài nghìn trong

suốt giai đoạn tổng máu của tâm thất, nên có hỗn loạn lớn tại đây, điều kiện xảy ra sự hỗn loạn : (1) tốc độ dòng máu nhanh, (2) nhịp đập tự nhiên của dòng chảy, (3) thay đổi đường kính đốt ngót, và (4) đường kính lòng mạch lớn. Tuy nhiên, trong mạch máu nhỏ, hệ số Reynold hầu như không bao giờ quá cao để xảy ra sự hỗn loạn.

## HUYẾT ÁP

**Các đơn vị chuẩn của huyết áp.** Huyết áp máu luôn luôn có đơn vị đo là milimet thuỷ ngân (mmHg) bởi vì các tài liệu tham khảo chuẩn để đo áp lực kể từ khi phát minh áp kế thuỷ ngân của Poiseuille vào năm 1846.

Hiện nay, huyết áp nghĩa là *lực của máu tác động lên 1 đơn vị điện tích của thành mạch*. Khi nói áp lực của thành mạch máu là 50 mmHg, đó là lực tác dụng đủ để đẩy cột thuỷ ngân lên đến 1 mức độ cao 50mm. Nếu áp lực là 100 mm Hg, nó sẽ đẩy cột thuỷ ngân cao lên 100 mm.

Thỉnh thoảng, áp suất dùng đơn vị là cm H<sub>2</sub>O. Một đơn vị áp suất là 10 cm H<sub>2</sub>O nghĩa là lực tác dụng đủ để đẩy cột nước cao lên 10 cm. *Một mm của huyết áp thuỷ ngân bằng với 1.36 cm của huyết áp sử dụng cột nước* bởi vì trọng lượng riêng của thuỷ ngân bằng 13.6 lần so với nước và 1 cm bằng 1mm.

### Phương pháp đo chính xác huyết áp.

Thuỷ ngân trong một áp kế quá chậm để nó có thể đi lên hoặc hạ xuống. Từ những lý do đó, huyết áp thuỷ ngân dùng để đo những áp lực ổn định, không thể đáp ứng lại những huyết áp thay đổi xảy ra nhanh chóng trong một chu kỳ 2-3 giây. Bất cứ khi nào cần ghi lại nhanh chóng sự thay đổi áp lực cần có một loại máy áp kế khác. **Figure 14-7** làm rõ nguyên tắc cơ bản của *máy biến năng* huyết áp điện tử thông thường sử dụng sử dụng để biến đổi áp lực máu hoặc những biến đổi nhanh chóng của áp lực thành tín

hiệu điện và ghi lại những tín hiệu điện trong một máy ghi điện tốc độ cao.

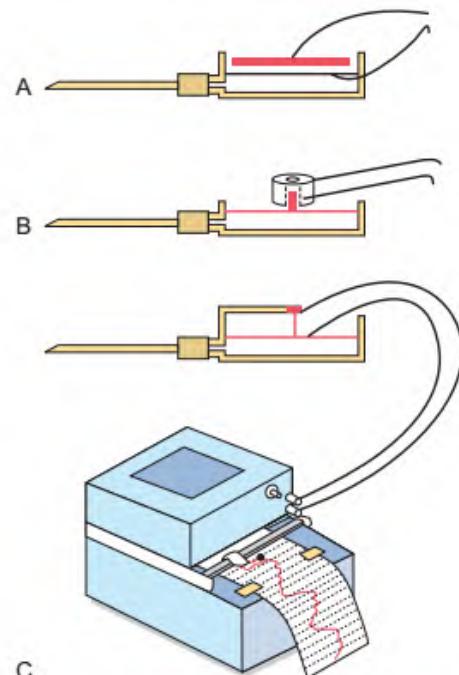


Figure 14-7. Principles of three types of electronic transducers for recording rapidly changing blood pressures (explained in the text).

Mỗi máy biến năng sử dụng màng kim loại rất mỏng và được kéo căng tạo thành một bức tường của thành chất lỏng. Thành chất lỏng liên tục liên hệ thông qua một cái kim hoặc ống chèn vào thành mạch máu nơi có áp lực nhịp nhàng. Khi áp lực cao, màng mỏng phồng lên, và khi thấp, màng mỏng trở về vị trí nghỉ ngoi của mình.

Trong **Figure 14-7A**, một tấm bọc kim loại thông thường mỏng một phần vài trăm bọc. Khi màng phồng, màng tiến tới đóng tấm bọc, làm tăng *điện dung* và thay đổi trong điện dung có thể ghi lại sử dụng một thiết bị điện thích hợp.

Trong **Figure 14-7B**, một đầu sắt nhỏ trong màng, và đầu sắt có thể di chuyển lên trên một trung tâm không gian thành một cuộn dây điện. Chuẩn động của sắt trong cuộn làm tăng *tự cảm* của cuộn dây và điều này cũng có thể ghi bằng máy.

Cuối cùng, trong **Figure 14-7C**, một dây điện trở rất mỏng, kéo căng và được nối với màng. Khi dây bị kéo căng quá mức, điện trở tăng ; khi nó bị kéo căng ít, điện trở sẽ giảm

xuống. Nhưng thay đổi này có thể ghi lại bằng hệ thống điện.

Những tín hiệu điện từ máy biến nồng gửi đi các khuyếch đại và ghi lại thích hợp. Với những độ chính xác cao của máy ghi, chu kỳ áp lực có thể ghi lại được tới 500 chu kỳ/1 giây. Thông thường sử dụng phổ biến chu kỳ ghi từ 20 đến 100 chu kỳ/1 giây, như máy ghi trên hình **Figure 14-7C**

## TRỞ KHÁNG VỚI ĐÒNG MÁU

**Đơn vị của trở kháng.** Trở kháng là sự cản trở với dòng máu trong mạch, những nó không không thể đo bằng bất kì phương tiện trực tiếp. Thay vào đó, trở kháng chỉ được tính từ những công thức, phép đo của dòng máu và sự chênh lệch áp lực giữa 2 điểm trên mạch. Nếu chênh lệch áp lực giữa 2 điểm là 1 mmHg và tốc độ dòng chảy là 1 ml/s, trở kháng được coi là *1 đơn vị kháng ngoại biên*, thường viết tắt là PRU.

**Biểu hiện của trở kháng trong đơn vị CGS.** Thỉnh thoảng, một đơn vị vật lý cơ bản gọi là đơn vị CGS ( cm, grams, giây) sử dụng để xác định rõ trở kháng. Đơn vị này là dyne giây/ cm<sup>5</sup>. Trở kháng trong những đơn vị này có thể tính theo công thức :

$$R \left( \text{in} \frac{\text{dyne sec}}{\text{cm}^5} \right) = \frac{1333 \times \text{mm Hg}}{\text{ml/sec}}$$

**Tổng trở kháng mạch ngoại vi và tổng động mạch phổi kháng.** Tốc độ của dòng máu thông qua hệ tuần hoàn là bằng với tốc độ máu bởi nhịp đập của tim- đó là lượng máu tim đẩy ra. Ở người trưởng thành, tốc này khoảng 100ml/s. Chênh lệch áp suất từ hệ thống động mạch tới hệ thống tĩnh mạch khoảng 100 mmHg. Vì thế trở kháng của toàn bộ hệ thống tuần hoàn gọi là *tổng trở kháng ngoại vi*, khoảng 100/100 hoặc 1 PRU.

Trong điều kiện toàn bộ mạch máu khắp cơ thể trở nên siết mạnh, tổng trở kháng ngoại vi thỉnh thoảng lên quá mức cao tới 4 PRU.

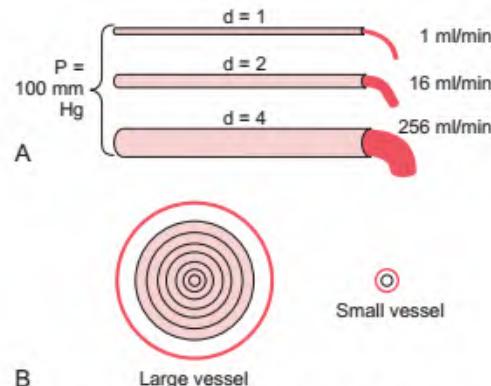
Ngược lại, khi lòng mạch trở nên giãn ra, sức cản có thể hạ xuống mức thấp như 0.2 PRU.

Trong hệ thống hô hấp, áp lực động mạch phổi trung bình là 16 mmHg và áp lực tâm nhĩ trái khoảng 2 mmHg, tạo nên chênh lệch áp suất là 14mm. Vì thế, khi tim đẩy ra thông thường là khoảng 100 ml/s, tổng áp lực máu hệ tuần hoàn phổi khoảng 0.14 PRU (Khoảng 1/7 so với hệ tuần hoàn máu lớn).

**'Độ dẫn' của máu trong mạch là nghịch đảo của trở kháng.** Độ dẫn là tiêu chuẩn để đánh giá dòng máu chảy thông qua mạch khi áp suất thay đổi. Đo lường thường được biểu diễn theo ml/s hoặc mm của áp suất kế, nhưng nó nó thể được biểu diễn bằng l/s hoặc mmHg trong 1 đơn vị dòng chảy và áp suất.

Rõ ràng độ dẫn tỷ lệ nghịch với trở kháng phù hợp với công thức sau :

$$\text{Độ dẫn} = \frac{1}{\text{Trở kháng}}$$



**Figure 14-8.** A, Demonstration of the effect of vessel diameter on blood flow. B, Concentric rings of blood flowing at different velocities; the farther away from the vessel wall, the faster the flow. d, diameter; P, pressure difference between the two ends of the vessels.

**Đường kính mạch thu nhỏ ánh hướng đến độ dẫn.** Những thay đổi nhỏ trong đường kính của mạch gây ra những thay đổi rất lớn tới khả năng dẫn máu của mạch khi dòng máu chảy bình thường. Hiện tượng này được chứng minh trong thí nghiệm trên hình

**Figure 14-8A**, với 3 mạch có 3 đường kính tỷ lệ với nhau 1,2 và 4 nhưng cùng 1 áp lực là 100 mmHg giữ 2 điểm cuối của mạch,

mặc dù đường kính của những mạch này tăng lên 4 lần, các dòng tương ứng là 1, 16, 256, đó là sự gia tăng 256 lần của dòng chảy. Như vậy, độ dẫn của dòng máu tăng thêm tỷ lệ với *mũ số 4* của đường kính mạch, theo công thức :

$$\text{Độ dẫn} = \text{Đường kính}^4$$

**Định luật Poiseuille.** Nguyên nhân của độ dẫn tăng lên rất lớn khi đường kính tăng có thể giải thích như trên hình minh họa **Figure 14-8A**, hiện lên mặt cắt của mạch lớn, nhỏ. Những vòng tròn đồng tâm phía trong lòng mạch cho thấy tốc độ dòng chảy trong mỗi vòng tròn là khác nhau bởi vì dòng chảy *laminar*, như đã nêu trong các chương trước. Máu trong vòng chạm vào thành mạch hầu như không chảy vì nó gắn ở lớp nội mạc mạch máu. Vòng tròn tiếp theo hướng về trung tâm mạch máu qua vòng tròn thứ nhất và bởi vậy dòng chảy nhanh hơn. Dòng chảy của các vòng tròn tiếp theo cũng tăng lên. Vì thế, máu ở gần thành mạch có tốc độ chậm, càng xa thành mạch, tốc độ càng nhanh lên. Trong mạch máu nhỏ, cơ bản tất cả các dòng máu đều gần thành mạch, nên dòng chảy nhanh ở trung tâm của mạch máu gần như không tồn tại. Bằng cách kết vận tốc của tất cả các vòng tròn đồng tâm của dòng chảy và nhân chúng với diện tích của vòng tròn, ta được 1 công thức, đó là *định luật Poiseuille* :

$$F \rightarrow \frac{\pi \Delta P r^4}{8\eta l}$$

Với : F là tốc độ máu  
 $\Delta P$  là chênh lệch áp lực.  
 r là bán kính của mạch  
 l là độ dài của mạch  
 $\eta$  là độ nhớt của máu

Đặc biệt từ công thức này, ta thấy tốc độ của dòng máu tỷ lệ với *mũ số 4* của bán kính mạch. Chứng minh được đường kính mạch máu là yếu tố rất quan trọng ảnh hưởng rất lớn tới tốc độ dòng máu qua mạch.

### Tầm quan trọng của đường kính mạch

**'Định luật luỹ thừa 4'.** Trong hệ thống tuần hoàn, khoảng 2/3 của tổng sức cản của máu là sức cản trong những động mạch nhỏ. Đường kính của động mạch từ 4  $\mu\text{m}$  đến 25  $\mu\text{m}$ . Tuy nhiên, thành mạch máu khoẻ cho phép đường kính có thể thay đổi, thường dần tới gấp 4 lần. Từ định luật luỹ thừa 4 đã nêu từ trước liên quan trực tiếp với đường kính mạch máu, khi đường kính tăng 4 lần tốc độ dòng máu tăng 256 lần. Do vậy định luật luỹ thừa 4 giúp cho những động mạch nhỏ có thể phản ứng lại với những thay đổi nhỏ của đường kính từ những xung động thần kinh hoặc những tín hiệu hoá học từ các mô ngay cạnh, hoặc để tắt gần nhữ hoà toàn lưu lượng máu đến các mô hoặc ở một phản ứng gây ra sự gia tăng lớn trong dòng chảy.

### Sức cản của dòng máu trong mạch nối tiếp và mạch song song.

Máu được bơm bởi tim từ áp suất cao của hệ tuần hoàn (tâm thất) tới áp suất thấp (tâm nhĩ) thông qua nhiều mét mạch máu trong mạch nối tiếp và mạch song song. Động mạch lớn, động mạch nhỏ, mao mạch, tiểu tĩnh mạch, tĩnh mạch xấp xếp nối tiếp nhau, khi mạch máu xấp xếp nối tiếp, dòng chảy mang máu theo và tổng sức cản của dòng máu ( $R_{\text{tổng}}$ ) là tổng của toàn bộ sức cản trong mạch :

$$R_{\text{tổng}} = R_1 + R_2 + R_3 + R_4 + \dots$$

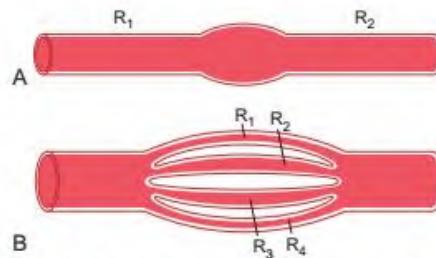


Figure 14-9. Vascular resistances (R): A, in series and B, in parallel.

Tổng sức cản của mạch máu ngoại vi là bằng tổng của sức cản trong động mạch lớn, động mạch nhỏ, mao mạch, tiểu tĩnh mạch, tĩnh mạch. Như trên hình **Figure 14-9A**, tổng sức cản bằng tổng của  $R_1$  và  $R_2$

Nhánh mạch máu rộng chia theo kiểu song song đáp ứng máu cho nhiều cơ quan và mô của cơ thể. Mạch máu song song cho phép mô điều chỉnh lượng máu phù hợp với mình một mức độ lớn, độc lập với dòng chảy đến mô khác.

Mạch máu chia nhánh song song (**Figure 14-9B**), tổng sức cản dòng máu như công thức :

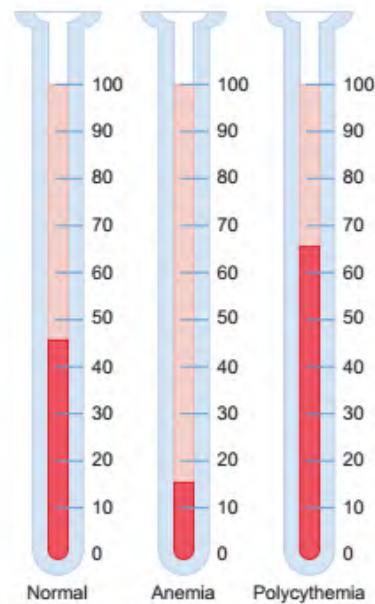
$$\frac{1}{R_{\text{tổng}}} = \frac{1}{R_1} + \frac{1}{R_2} + \frac{1}{R_3} + \frac{1}{R_4}$$

Nó phù hợp với xu hướng gradient áp suất, một lượng lớn máu sẽ chảy qua hệ thống mạch song song không phải qua bất kỳ các mạch máu riêng lẻ khác. Như vậy, tổng sức cản bé hơn so với sức cản của hệ thống mạch máu đơn thuần. Dòng chảy thông qua mạch song song trên **Figure 14-9B** được quyết định bởi gradient áp suất và sức cản riêng, không phải sức cản của các mạch máu song song khác. Tuy nhiên, làm tăng bất kỳ sức cản của mạch máu đều làm tăng tổng sức cản của mạch.

Nó ngược với khi thêm mạch máu để một mạch làm giảm tổng sức cản. Nhiều mạch máu song song giúp cho máu chảy qua hệ mạch được dễ dàng do mạch song song cũng cấp nhiều đường nhỏ hoặc *độ dẫn*, cho dòng máu. Tổng độ dẫn của dòng máu ( $C_{\text{tổng}}$ ) bằng tổng của độ dẫn các mạch máu song song khác :

$$C_{\text{tổng}} = C_1 + C_2 + C_3 + C_4 \dots$$

Ví dụ, não, thận, cơ, ruột, da, và hệ tuần hoàn vành xấp sếp theo mạch song song, và mô góp phần đóng góp độ dẫn của hệ thống tuần hoàn. Dòng máu qua mô là phần nhỏ của tổng dòng máu (Tim thu) và xác định bởi sức cản (nghịch đảo với độ dẫn) của dòng máu đến mô, cũng như gradient áp suất. Như vậy, cắt bỏ 1 nhanh hoặc mở bỏ 1 quả thận sẽ gây huỷ hệ mạch song song và làm giảm tổng độ dẫn của mạch máu và tổng dòng máu, trong khi sức cản ngoại vi càng tăng.



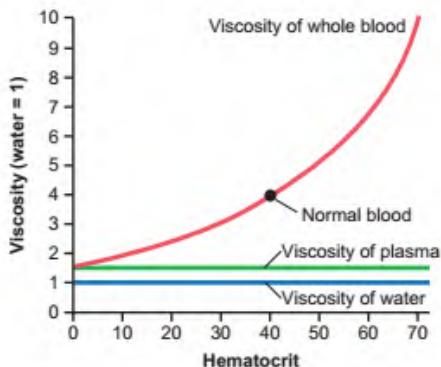
**Figure 14-10.** Hematocrits in a healthy (normal) person and in patients with anemia and polycythemia. The numbers refer to percentage of the blood composed of red blood cells.

### Ảnh hưởng của Hematocrit máu và độ nhớt máu trên sức cản mạch máu và dòng máu

Một chú ý quan trọng khác của công thức Poiseuille là độ nhớt của máu. Độ nhớt lớn, dòng máu chảy chậm nếu tất cả các thông số khác không đổi. Hơn nữa, *độ nhớt của máu là 3 lần so với độ nhớt của nước*. Nó khiến cho dòng máu dính lại ? Nó chủ yếu là các hồng cầu lơ lửng trong máu, gây tăng sức kéo ma sát chống các tế bào lân cận và chống lại các thành của mạch máu.

**Hematocrit- thành phần hồng cầu của máu.** Nếu một người có hematocrit là 40, nghĩa là có 40% thể tích máu là tế bào và phần còn lại là huyết tương. Hematocrit của nam giới trưởng thành khoảng 42, nữ giới là 38. Giá trị này thay đổi rất lớn, phụ thuộc vào bệnh nhân bình thường hay thiếu máu, và tăng cao trong hoạt động thể thao. Những thay đổi của hematocrit đang nhắc đến là những hồng cầu, chúng mang Oxi, chức năng được nêu trong Chương 33. Hematocrit được xác định bởi ly tâm máu trong ống nghiệm chuẩn, như trên hình

**Figure 14-40.** Việc hiệu chuẩn cho phép các tỷ lệ phần trăm của các tế bào.



**Figure 14-11.** Effect of hematocrit on blood viscosity (water viscosity = 1).

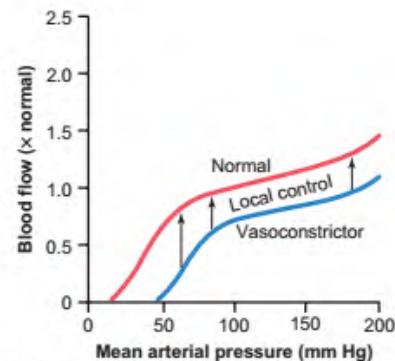
**Hematocrit tăng gây tăng độ nhớt của máu.** Độ nhớt của máu tăng mạnh cũng như hematocrit tăng, như hình **Figure 14-11**. Độ nhớt của toàn bộ máu trong hematocrit bình thường là khoảng 3-4, nghĩa là 3-4 lần áp lực cần thiết để toàn bộ máu buộc nước đi qua mạch máu. Khi hematocrit tăng lên 60 hoặc 70 nó thường là bệnh *đa hồng cầu* ở người, độ nhớt của máu có thể gấp 10 lần nước, và dòng chảy thông qua mạch máu rất chậm.

Một yếu tố ảnh hưởng khác tới độ nhớt của máu là tập trung protein huyết tương và loại protein trong huyết tương, nhưng những ảnh hưởng này nhỏ hơn so với ảnh hưởng của hematocrit, chúng không có ý nghĩa trong nghiên cứu về huyết động học. Độ nhớt của huyết tương khoảng 1.5 lần so với nước.

### Ảnh hưởng của áp suất tối súc cản mạch và mô máu lưu

**'Tự điều chỉnh' làm giảm ảnh hưởng của áp lực mạch máu trong mô máu lưu.** Từ những thảo luận từ trước, một điều chắc chắn rằng tăng thêm áp lực máu động mạch làm tăng thêm dòng máu chảy qua các mô khác nhau của cơ thể. Tuy nhiên, ảnh hưởng của áp lực động mạch trong dòng máu trong nhiều mô luôn nhỏ hơn lực mong chờ, như hình **Figure 14-12**. Lý do cho điều này là sự

gia tăng áp lực động mạch không chỉ làm tăng lực đẩy máu qua các mạch nhung cũng làm tăng bù súc cản mạch máu trong vòng vài giây thông qua kích hoạt các cơ chế kiểm soát được đề cập trong Chương 17. Ngược lại, với áp lực thu nhỏ lại, sức cản mạch máu chóng giảm xuống trong các mô và dòng máu giúp duy trì tốc độ dòng chảy không đổi. Khả năng của mỗi mô để điều chỉnh kháng lực mạch máu và duy trì lượng máu bình thường trong quá trình thay đổi áp lực động mạch giữa khoảng 70-175mmHg được gọi là *dòng máu chảy tự điều chỉnh*.



**Figure 14-12.** Effect of changes in arterial pressure over a period of several minutes on blood flow in a tissue such as skeletal muscle. Note that between pressure of 70 and 175 mm Hg, blood flow is "autoregulated." The blue line shows the effect of sympathetic nerve stimulation or vasoconstriction by hormones such as norepinephrine, angiotensin II, vasopressin, or endothelin on this relationship. Reduced tissue blood flow is rarely maintained for more than a few hours because of the activation of local autoregulatory mechanisms that eventually return blood flow toward normal.

Chú ý trên **Figure 14-12** là thay đổi dòng máu có thể do kích thích của thần kinh giao cảm, *làm thiết lại* mạch máu. Cũng như vậy hormon gây co mạch, như *norepinephrine*, *angiotensin II*, *vasopresin* hoặc *endothelin* có thể làm giảm dòng máu tạm thời.

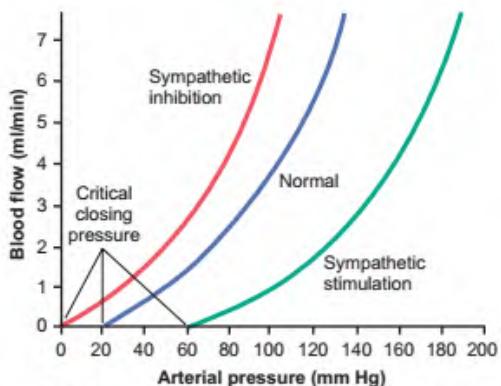
Dòng máu thay đổi hiêm khi kéo dài hơn một vài đồng hồ trong hầu hết các ca mổ ngay cả khi tăng áp lực động mạch hoặc tăng lượng chất gây co mạch duy trì liên tục. Lý do cho sự thay đổi tương đối của lưu lượng máu là cơ chế tự điều chỉnh của các mô để chống lại tác dụng của chất gây co mạch nhằm cung cấp máu thích hợp với nhu cầu của các mô.

## Mối liên hệ áp lực dòng máu trong mạch thụ động.

Trong mạch máu cách ly hoặc trong mô không có biểu hiện của tự điều chỉnh, thay đổi trong áp lực máu động mạch có thể gây ảnh hưởng nghiêm trọng trong dòng máu. Sự thật, ảnh hưởng của áp lực trong dòng máu có thể sự đoán trước theo công thức Poiseuille, như trên đồ thi **Figure 14-13**. Lý do của điều này là tăng thêm áp lực động mạch không chỉ làm tăng sức đẩy máu thông qua mạch nhưng cũng làm phồng mạch, làm giảm sức cản. Ngược lại, sự giảm áp lực trong mạch máu bị động làm tăng sức cản như mạch đã bị xẹp lại do giảm bớt áp lực. Khi áp lực giảm xuống dưới mức giới hạn, gọi là *giới hạn của cùng của huyết áp*, dòng chảy dừng và máu trong mạch hoàn toàn ngừng chảy.

Hệ thần kinh giao cảm và các chất gây co mạch có thể gián tiếp tác động tới áp lực dòng máu trên hình **Figure 14-13**. Như vậy, *ức chế* của hoạt động giao cảm *gây giãn nở* của mạch máu và làm tăng dòng máu.

Ngược lại, kích thích thần kinh giao cảm *gây co* mạch lại khiến dòng máu giảm đi tới mức 0 trong một vài giây mặc dù huyết áp động mạch vẫn cao.



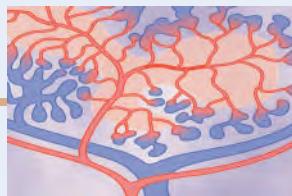
**Figure 14-13.** Effect of arterial pressure on blood flow through a passive blood vessel at different degrees of vascular tone caused by increased or decreased sympathetic stimulation of the vessel.

Trong thực tế, có rất ít điều kiện sinh lý trong đó mô biểu hiện bị đồng với áp lực dòng chảy trong hình **Figure 14-13**. Thậm chí trong các mô mà không có hiệu quả của cơ chế tự điều chỉnh dòng máu trong khi

thay đổi huyết áp động mạch cấp tính, lưu lượng máu được thay đổi theo nhu cầu của mô khi thay đổi áp suất được duy trì như thế nào sẽ được trình bày rõ trong chương 17

Tài liệu tham khảo

Xem thêm tài liệu chương 15



# Khả năng co giãn của mạch máu và các chức năng của hệ thống động mạch và tĩnh mạch

## Khả năng co giãn của mạch máu

Một đặc điểm có giá trị của hệ thống mạch máu là tất cả các mạch đều có khả năng co giãn. Khả năng co giãn tự nhiên của các động mạch cho phép chúng có thể điều tiết nhịp đập theo tim và trung bình là huyết áp tối thiểu. Khả năng này làm cho dòng máu luôn chảy mềm mại và liên tục trong các mao mạch của các mô.

Tĩnh mạch có khả năng co giãn lớn nhất trong số các mạch máu. Chỉ một sự gia tăng nhỏ của áp lực trong lòng tĩnh mạch cũng có thể chứa thêm 0,5 đến 1 lít máu. Vì vậy tĩnh mạch như một kho chứa số lượng máu lớn để có thể bổ sung khi mà bắt cứ nơi nào trong hệ tuần hoàn cần đến.

**Đơn vị của sự co giãn của mạch máu.** Sự co giãn của mạch máu một cách bình thường được biểu diễn là một phần số của một sự gia tăng thể tích trên một mmHg sự tăng áp lực, biểu diễn theo công thức sau:

$$\text{Sự dãn nở mạch} = \frac{\text{Tăng lên về thể tích}}{(\text{Tăng về áp lực} \times \text{Thể tích ban đầu})}$$

Theo công thức trên, nếu 1mmHg tác động trên mạch máu ban đầu chứa 10 lít máu để tăng thể tích thêm 1 lít, khả năng co giãn sẽ là  $0.1/1\text{mmHg}$  hoặc  $10\%/\text{mmHg}$ .

**Tĩnh mạch có khả năng co giãn lớn hơn nhiều so với động mạch.** Thành của động mạch thì dày và chắc hơn so với tĩnh mạch tương ứng. Theo đó, trung bình thì tĩnh mạch có khả năng co giãn gấp 8 lần so với động mạch. Như vậy, cùng một sự gia tăng áp lực thì lượng máu tăng lên trong tĩnh mạch sẽ tăng lên hơn 8 lần so với động mạch cùng kích thước.

Trong vòng tuần hoàn phổi, các tĩnh mạch phổi co giãn giống trong tuần hoàn hệ thống. Tuy nhiên, các động mạch phổi bình thường hoạt động dưới một áp lực bằng khoảng  $1/6$  áp lực trong động mạch hệ thống và khả năng co giãn của chúng tương ứng tốt hơn khoảng 6 lần so với khả năng co giãn của động mạch hệ thống.

## Khả năng thích ứng (Sự duy trì trương lực của mạch máu) (Điện dung của mạch máu)

Trong các nghiên cứu về huyết động học, thường thì quan trọng hơn vẫn là biết được tổng số lượng máu mà được cất trữ trong một đơn vị đã cho của tuần hoàn trên một mmHg tăng lên hơn là do khả năng co giãn của từng mạch máu. Giá trị này được gọi là sự căng trương lực hay điện dung của mạch máu tương ứng với lòng mạch, là:

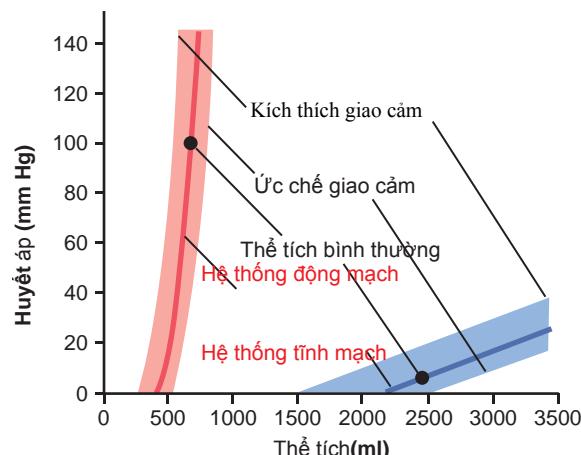
$$\text{Độ co dãn của mạch} = \frac{\text{Sự gia tăng thể tích}}{\text{Sự tăng lên về áp lực}}$$

Khả năng duy trì trương lực và khả năng co giãn thì không giống nhau. Một mạch máu có khả năng co giãn cao chứa một thể tích nhỏ cũng có thể là thích ứng kém xa so với mạch máu có khả năng co giãn kém mà chứa thể tích máu lớn bởi vì *khả năng duy trì trương lực thì bằng khả năng co giãn nhân với thể tích*.

Khả năng thay đổi trương lực của tĩnh mạch hệ thống thì gấp khoảng 24 lần so với động mạch tương ứng bởi vì do khả năng co giãn gấp 8 lần và thể tích gấp khoảng 3 lần ( $8 \times 3 = 24$ ).

## Đường cong thể tích-áp lực của tuần hoàn động mạch và tĩnh mạch

Một cách tiện lợi cho việc biểu diễn mối liên quan giữa áp lực lên thể tích trong một mạch máu hoặc ở trong bất kì phần nào của hệ tuần hoàn là sử dụng đường cong thể tích- áp lực. Đường cong liền màu đỏ trong hình 15-1 mô tả tương ứng, đường cong thể tích- áp lực của hệ thống động mạch và tĩnh mạch bình thường, chỉ ra rằng khi hệ thống động mạch của một người lớn trung bình (bao gồm tất cả các động mạch lớn, động mạch bé và các tiểu động mạch) được đổ đầy với khoảng 700ml máu thì áp lực động mạch chính khoảng 100mmHg, khi chúng được đổ đầy chỉ với 400ml máu thì áp lực trở về 0 trong toàn bộ hệ thống tĩnh mạch, thể tích bình thường nằm trong khoảng 2000 đến 3500ml, và sự thay đổi của một vài trăm ml thì chỉ đòi hỏi thay đổi



Hình 15-1. Đường cong thể tích-áp lực của hệ thống động mạch và tĩnh mạch, biểu diễn sự kích thích hay úc chế hệ giao cảm tác động lên hệ thống tuần hoàn

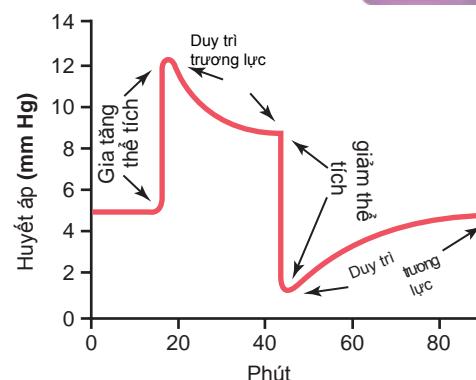
chỉ vài phút mà không hề có sự thay đổi về chức năng của hệ tuần hoàn

**Ảnh hưởng của kích thích và úc chế hệ giao cảm lên mối liên hệ giữa thể tích-huyết áp của hệ thống động mạch và tĩnh mạch.** Hình 15.1 mô tả sự ảnh hưởng lên đường cong thể tích-huyết áp khi hệ giao cảm của mạch bị kích thích hay úc chế. Bằng chứng chỉ ra rằng sự gia tăng sự mềm mại của trương lực cơ thành mạch do kích thích hệ giao cảm sẽ tăng áp lực lên mỗi một thể tích của động mạch hay tĩnh mạch, trong khi úc chế giao cảm sẽ làm giảm áp lực lên mỗi thể tích. Sự điều khiển của các tĩnh mạch theo cách này bằng hệ giao cảm là một cách có giá trị cho việc giảm bớt chiều dài của từng đoạn trong hệ tuần hoàn, như vậy máu truyền cho các đoạn khác. Ví dụ, một sự tăng lên của trương lực mạch trong suốt hệ thống tuần hoàn có thể gây nên một thể tích máu lớn để di chuyển đến tim, là cách chủ yếu mà cơ thể dùng để làm tăng nhịp tim.

Sự điều khiển của hệ giao cảm lên trương lực cung máu cũng rất quan trọng trong quá trình xuất huyết. Sự gia tăng tác động của hệ giao cảm, đặc biệt lên tĩnh mạch, làm co mạch đủ để tuần hoàn duy trì gần như bình thường thậm chí khi mất tối đa 25% tổng lượng máu.

### Sự duy trì trương lực (Căng-giãn) của mạch máu

Sự duy trì trương lực nghĩa là một mạch máu biểu hiện sự gia tăng thể tích trong lần đầu tiên sụt tăng áp lực lớn, tuy nhiên, sự ngăn cản cơ thành mạch căng giãn mềm mại là cho áp lực trở về mức bình thường trong vòng vài phút đến vài giờ. Sự ảnh hưởng này được biểu diễn ở hình 15.2, trong hình này, huyết áp được đo tại một đoạn nhỏ của tĩnh mạch được bít 2 đầu. Đột ngột thêm vào một lượng máu đến khi huyết áp tăng lên từ 5 đến 12 mmHg



Hình 15-2. Ảnh hưởng lên huyết áp trong lòng mạch khi truyền vào đoạn tĩnh mạch một thể tích máu và sau đó rút ra lượng máu thêm vào để chứng minh nguyên tắc của sự căng trương lực

Mặc dù không rút ra một lượng máu nào sau khi bơm vào nhưng áp lực ngay lập tức giảm xuống gần 9 mmHg sau một vài phút. Nói cách khác, lượng máu thêm vào gây nên sự giãn nở đòn hồi ngay lập tức của tĩnh mạch, nhưng sau đó, các sợi co của thành tĩnh mạch bắt đầu “rón rén” kéo dài, và sự căng giãn của chúng giảm đi tương ứng. Sự ảnh hưởng này là một đặc điểm của tất cả các mô cơ mềm mại và nó được gọi là sự căng-giãn, khái niệm này đã được đề cập ở chương 8.

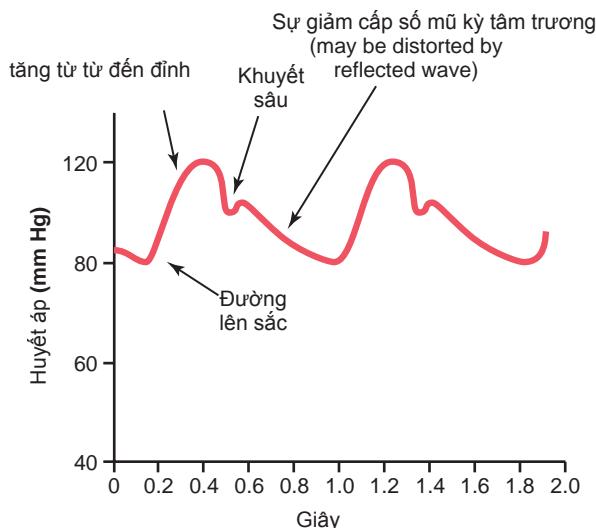
Sự duy trì trương lực là cơ chế đặc biệt làm cho hệ tuần hoàn có thể chứa được lượng máu thêm vào khi cần thiết, ví dụ như trong trường hợp truyền dịch quá tải. Sự duy trì trương lực ngược lại là một trong những cách hệ tuần hoàn tự động thích nghi trong thời gian khoảng vài phút đến vài giờ nếu lượng máu bị mất sau một xuất huyết nặng.

### Nhịp của huyết áp động mạch

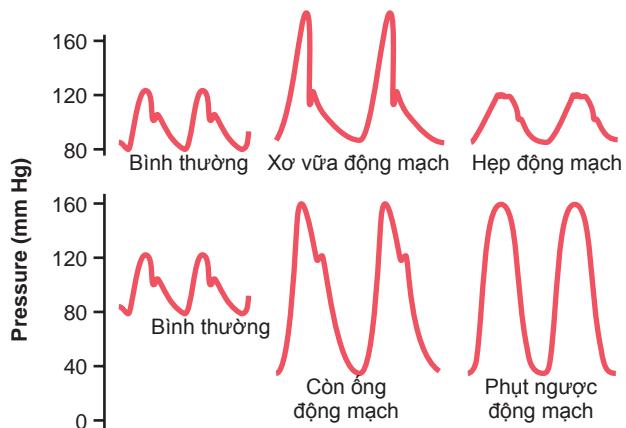
Với mỗi nhịp đập của tim, một đợt máu mới lại được bơm đầy vào các động mạch. Nếu không có sự co giãn của hệ thống động mạch thì tất cả lượng máu mới này sẽ chảy trong các mạch máu ngoại biên gần như ngay tức thì trong tim thu, còn trong tim thì không có dòng máu chảy. tuy nhiên, sự thích ứng của cây động mạch làm giảm áp lực nhịp đập của tim đến gần như không đập vào lúc mà máu có thể tới các mao mạch, vì vậy, dòng máu tới mô hầu như vẫn tiếp tục với nhịp đập rất nhỏ.

Áp lực bơm máu ở góc động mạch chủ được biểu diễn trên hình 15.3. Với một người lớn trẻ khỏe, huyết áp ở đầu mỗi nhịp đập sẽ gọi là huyết áp tâm thu, vào khoảng 120 mmHg. Tại điểm thấp nhất của nhịp đập thì gọi là huyết áp tâm trương, khoảng 80 mmHg. Sự chênh lệch giữa 2 giá trị này khoảng 40 mmHg được gọi là *huyết áp mạch đập* (*hiệu số huyết áp*)

2 yếu tố chính ảnh hưởng đến huyết áp mạch đập: (1) *thể tích máu tổng của tim* và (2) *Sự thay đổi trương lực (khả năng co giãn hoàn toàn)* của cây động mạch. Thứ 3, yếu tố kém quan trọng hơn



Hình 15-3. Đường biểu diễn nhịp của huyết áp tại nhánh lên động mạch chủ.



Hình 15-4. Huyết áp ở người bình thường và bệnh lí

là đặc tính tổng máu từ tim trong thời kì tâm thu.

Nhìn chung, thể tích máu tổng càng lớn, lượng máu cần phải chứa trong cây động mạch càng lớn trong mỗi nhịp tim và vì vậy nên áp lực càng tăng cao và hạ mạnh trong suốt kỳ tâm thu, điều này làm cho áp lực đẩy máu càng tăng. Ngược lại, trường lực mạch càng kém thì áp lực tăng lên mạnh cho một lần tổng máu ra động mạch. Ví dụ, một trường hợp được chứng minh ở đường cong cao giữa hình 15-4, áp lực đẩy máu ở người già đôi khi tăng gấp 2 lần so với bình thường bởi vì các động mạch trở nên cứng chắc hơn do tình trạng xo cứng mạch và vì vậy nên sẽ dẫn đến giảm trương lực.

Hậu quả, áp lực đẩy máu thì được xác định tương đương bởi tỷ lệ của thể tích máu tổng ra trên khả năng thích ứng của cây động mạch. Trong các điều kiện của hệ tuần hoàn thì một trong hai yếu tố cũng có thể ảnh hưởng đến áp lực đẩy máu:

$$\text{Áp lực đẩy máu} = \text{Thể tích máu tổng}/\text{Sự duy trì trương lực của động mạch}$$

### Các đường bất thường của áp lực đẩy máu

Trong một vài trường hợp bệnh lí của hệ tuần hoàn gây nên các đường bất thường của huyết áp động mạch thâm vào đó là sự thay đổi của áp lực đẩy máu. Đặc biệt, trong các tình trạng như hẹp động mạch chủ, còn ống động mạch, hở van động mạch chủ, mỗi tình trạng bệnh lí được mô tả trong hình 15-4.

Ở người hẹp van động mạch chủ, đường kính của van động mạch chủ khi mở bị hạn chế rõ ràng và áp lực mạch chủ đập cũng giảm rõ bởi vì dòng máu đi ra bị giảm khi qua van bị hẹp đó.

Ở bệnh nhân còn ống động mạch, một nửa lượng máu hoặc nhiều hơn bơm vào mạch chủ bằng tâm thất trái ngay lập tức chảy về phía sau thông qua ống động mạch vào động mạch phổi và các mạch máu của phổi, như vậy huyết áp tâm trương sẽ xuống rất thấp trước khi có nhịp tim tiếp theo.

Ở bệnh nhân hở chủ, van động mạch chủ mất đi hoặc không đóng hoàn toàn. Vì vậy, sau mỗi nhịp tim, máu vừa được bơm vào động mạch chủ ngay lập tức sẽ phut ngược lại tâm thất trái. Đến đây áp lực mạch chủ có thể rơi về 0 giữa các nhịp tim. Và sẽ không có đường khuyết của mạch chủ đập vì không có van chủ đóng.

### Sự lan truyền của áp lực đẩy máu ra các mạch máu ngoại biên

Trong thời kì tâm thu, tim tổng máu ra động mạch chủ, ban đầu chỉ có đoạn gần của động mạch chủ trở nên căng giãn bởi vì quán tính của máu ngăn cản sự di chuyển đột ngột của máu trên tất cả mọi con đường đến ngoại vi. Tuy nhiên, sự gia tăng áp lực đoạn gần động mạch một cách nhanh chóng sẽ vượt lên quán tính này và dòng máu suốt động mạch, như hình 15-5. Hiện tượng này được gọi là *sự lan truyền của áp lực đẩy máu* trong các động mạch. Tốc độ của sự lan truyền này là 3-5 cm/s trong các động mạch thường và 7 đến 10 m/s trong các động mạch lớn hơn và 15-35 m/s đối với các động mạch nhỏ.

Nhìn chung, đoạn mạch có sự duy trì trương lực càng tốt thì tốc độ lan truyền càng bé và điều này giải thích vì sao sự lan truyền chậm trong động mạch chủ và các động mạch càng nhỏ ở xa thì sự lan truyền lại càng nhanh hơn. Tại động mạch chủ, tốc độ của sự lan truyền áp lực đẩy máu là gấp 15 hoặc nhiều hơn so với tốc độ của dòng máu vì áp lực đẩy máu đơn giản là sự di chuyển của dòng áp lực bao gồm cả sự di chuyển tổng thể của thể tích máu tiến về chậm phía trước.

**Áp lực đẩy máu nhỏ dần ở các động mạch nhỏ, các tiểu động mạch và các mao mạch** Hình 15.6 mô tả các thay đổi trong đường của áp lực đẩy máu cũng như sự đẩy máu đi đến các mạch máu ngoại vi. Chú ý đặc biệt ở 3 đường cong nơi mà cường độ của mạch đập trở nên

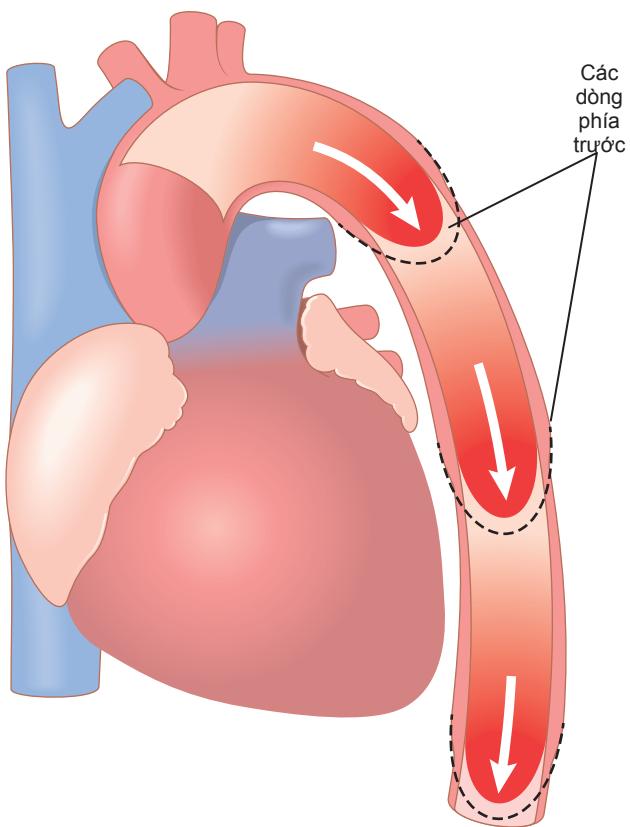


Figure 15-5. Sơ đồ biểu diễn sự di chuyển của áp lực đẩy máu trong lòng động mạch chủ

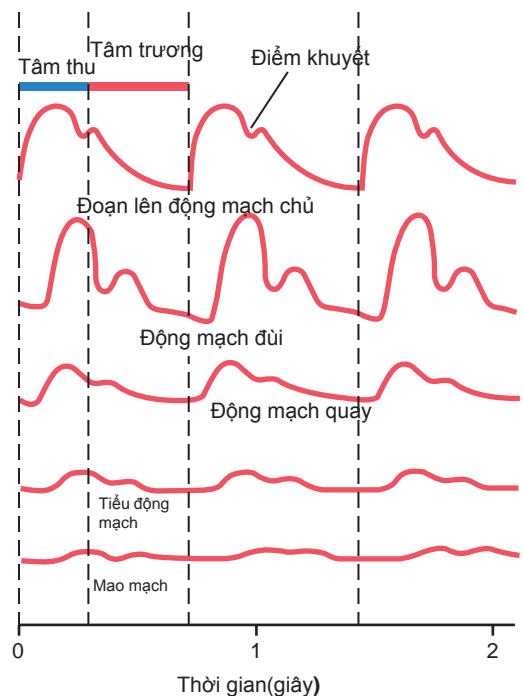


Figure 15-6. Đường cong biểu diễn sự thay đổi áp lực đẩy máu thay đổi theo kích thước mạch máu

dần dần kém hơn ở các mạch máu nhỏ hơn, ở các tiểu động mạch, đặc biệt ở các mao mạch. Trong thực tế, chỉ lúc nào nhịp đập của động mạch chủ mạnh tối đa hoặc các tiểu động mạch có thể giãn nở tốt thì lúc đó nhịp đập ở các mao mạch mới có thể theo dõi được.

Sự giảm từ từ của nhịp đập ở ngoại biên gọi là sự sụt giảm của áp lực đẩy máu. Nguyên nhân của sự sụt giảm này là do 2 vấn đề: sức cản của dòng máu chảy trong mạch và sự duy trì trương lực của mạch máu. Sức cản làm giảm lực đẩy vì một lượng máu nhỏ cần chảy về phía trước khi có nhịp đập để căng lên của đoạn phía trước. Sức cản càng lớn thì càng khó cho dòng máu chảy. Sự duy trì trương lực mạch làm giảm lực đẩy vì mạch máu càng thích ứng tốt thì lượng máu càng lớn được đẩy về phía trước do sự gia tăng áp lực. Vì vậy, cấp độ của sự giảm hau như là một phản ứng tiếp của kết quả sức cản nhân khả năng thích ứng.

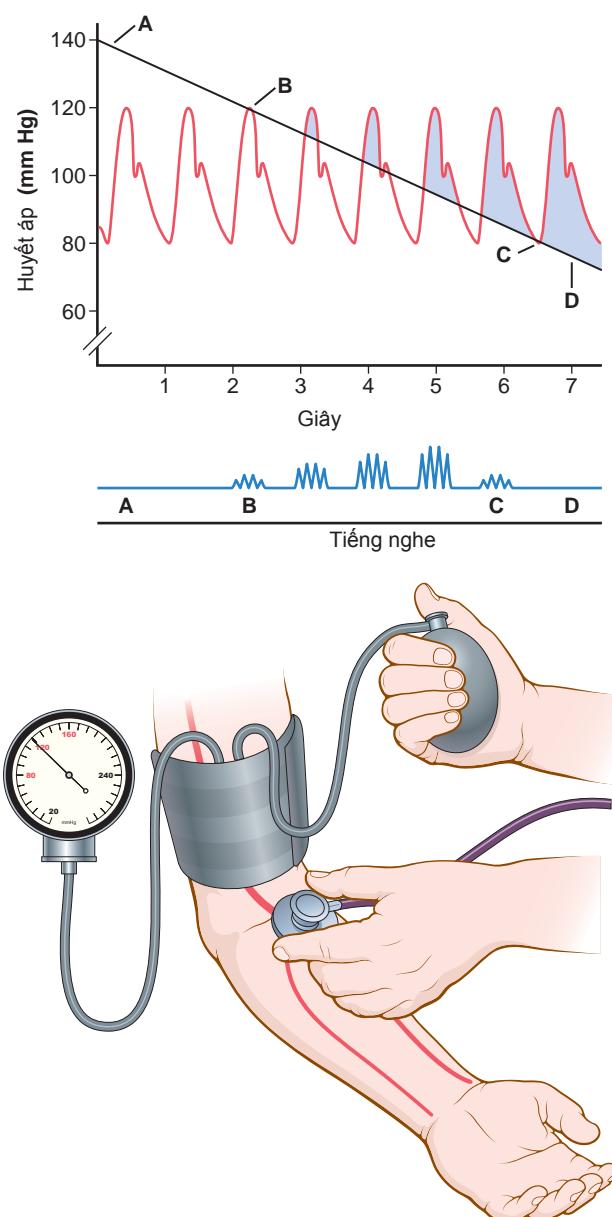
### CÁCH ĐO HUYẾT ÁP TÂM THU VÀ HUYẾT ÁP TÂM TRƯỞNG TRÊN LÂM SÀNG

Không có tính thực hành nếu sử dụng bänder ghi huyết áp thử mà yêu cầu kim lồng vào bên trong lòng mạch để đo huyết áp động mạch hàng ngày trên người, mặc dù cách này có thể sử dụng khi cần thiết trong các nghiên cứu đặc biệt. Thay vào đó, các chứng minh lâm sàng đo được huyết áp tâm thu và tâm trương bằng cách gián tiếp, thường thường sử dụng *phương pháp nghe mạch*.

Phương pháp nghe mạch. Hình 15-7 mô tả phương pháp nghe mạch để thu huyết áp động mạch thời kì tâm thu và tâm trương. Một ống nghe được đặt vào đường đi của động mạch và băng huyết áp được quấn quanh phần dưới của cánh tay. Miền là bagnet vẫn tiếp tục ép chặt vào cánh tay với một lực bé để có thể ép cao động mạch cánh tay đến khi không nghe thấy mạch đập. Tuy nhiên, khi áp lực băng đùi lớn gần với áp lực của nhịp đập của mạch vào động mạch cánh tay thì sẽ nghe thấy một tiếng đập. Tiếng đập này gọi là tiếng đập Korotkoff, được đặt tên sau khi Nikolai Korotkoff, nhà vật lý học người Nga mô tả vào năm 1905.

Tiếng đập Korotkoff được cho là tạo nên bởi dòng máu phụ thành tia khi đi qua đoạn hẹp của mạch máu và bởi sự rung lên của thành mạch. Sự phụt này do dòng chuyển động hỗn loạn của dòng máu ở xa băng đo, và sự chuyển động hỗn loạn này gây nên sự rung lắc nghe được qua ống nghe.

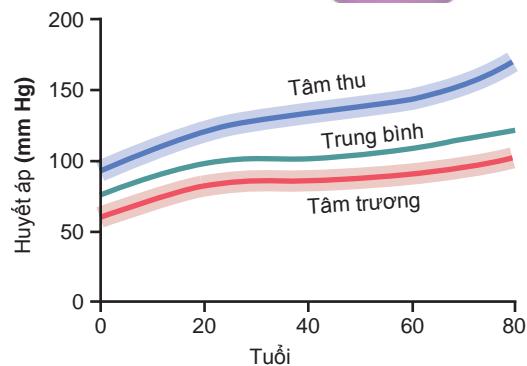
Đo huyết áp bằng phương pháp nghe này thì huyết áp đầu tiên thu được tại băng huyết áp sẽ là huyết áp tâm thu. Miền là áp lực của băng đùi cao hơn so với huyết áp tâm thu, động mạch cánh tay vẫn sụt giảm vì vậy không có tia máu phụ xuống các động mạch phía dưới thấp hơn trong suốt quá trình vòng huyết áp. Vì vậy, không có tiếng Korotkoff nào nghe được ở các động mạch phía dưới. Nhưng sau đó, áp lực băng đùi dần dần giảm xuống. Vừa ngay khi áp lực băng đùi xuống tới huyết áp tâm thu (điểm B),



**Figure 15-7.** Phương pháp đo huyết áp tâm thu,tâm trương trên lâm sàng

**Hình 15-7,** máu bắt đầu chảy qua động mạch ở phía dưới băng do trong suốt đỉnh của huyết áp tâm thu và bắt đầu nghe âm thanh khe khẽ từ động mạch cánh tay đồng thời với nhịp tim.Ngay khi những tiếng đập đầu tiên được nghe thấy,mức huyết áp được chỉ ra trên áp kế được nối với băng do là giá trị của huyết áp tâm thu

Áp lực trong băng đo tiếp tục giảm xuống,tiếng đập Korotkoff thay đổi về chất lượng,nghe giảm hơn về sự xoáy mạnh vào thành động mạch cũng như về nhịp điệu hay cường độ.Cuối cùng,khi huyết áp tại băng do hạ xuống gần với giá trị huyết áp tâm trương ,âm thanh nghe được đột ngột thay đổi về mức chặn lại(muffed quality) (điểm C,hình 15-7).Cần chú ý rằng áp lực huyết áp kế khi tiếng đập Korotkoff thay đổi về mức bị chặn,và huyết áp lúc này tương đương với huyết áp tâm trương.mặc dù có hơi nhỉnh hơn



**Figure 15-8.** Sự thay đổi huyết áp tâm thu,tâm trương,trung bình theo tuổi.Đường viền quanh chỉ giới hạn quanh giá trị bình thường.

Huyết áp tâm trương đo bằng cách đặt catheter lòng mạch.Khi áp lực băng đo giảm xuống ít hơn vài mmHg nữa,động mạch không còn bị thắt chặt trong thời kì tâm trương,điều đó có nghĩa rằng các yếu tố cơ bản làm nên tiếng đập(tiếng chảy qua đoạn mạch co thắt) không còn xuất hiện.Vì vậy,tiếng đập hoàn toàn không còn xuất hiện.Các nhà lâm sàng tin rằng huyết áp mà khi tiếng đập Korotkoff hoàn toàn biến mất có thể được xem như huyết áp trong thời kỳ tâm trương ,ngoại trừ trong trường hợp sự biến mất của tiếng đập được xác nhận theo cách không đáng tin cậy bởi vì tiếng đập có thể vẫn còn nghe thấy thậm chí sau khi xả hết hoàn toàn hơi trong băng huyết áp.

Phương pháp nghe để xác định huyết áp tâm thu và tâm trương này thì không chính xác tuyệt đối,tuy nhiên,nó cho giá trị trong vòng 10% của cách đo bằng gǎn catheter trực tiếp vào trong lòng mạch.

**Trị số huyết áp động mạch bình thường** được đo bằng phương pháp nghe mạch. Hình 15-8 mô tả giá trị trung bình của huyết áp tâm thu và tâm trương theo tuổi.Huyết áp thì tăng lên theo độ tuổi do ảnh hưởng của tuổi lên cơ chế kiểm soát huyết áp.Chúng ta sẽ thấy trong chương 19 rằng thận là yếu tố cơ bản ban đầu trong kiểm soát huyết áp kéo dài,và thận cũng được biết đến sự thay đổi rõ rệt về chức năng,đặc biệt là sau tuổi 50

Có sự tăng nhẹ trong huyết áp tâm thu thường xảy ra sau tuổi 60.Sự tăng này nguyên nhân do giảm khả năng co giãn hay trở nên cứng hơn,chủ yếu nguyên nhân do xơ vữa.Hậu quả cuối cùng là tăng huyết áp tâm thu với sự tăng lên của hiệu số huyết áp,như đã giải thích ở phía trên

**Ý nghĩa của huyết áp động mạch.** Huyết áp động mạch là trung bình của áp lực lên động mạch đo trên từng mili giây qua mili giây trong một khoảng thời gian.Nó được sử dụng



trong kỳ tâm thu hơn thì tâm trương,vì vậy,huyết áp động mạch vẫn gần với huyết áp tâm trương hơn so với tâm trương trong suốt chu kỳ hoạt động của tim.Giá trị của huyết áp động mạch thì được xác định bằng khoảng 60% giá trị huyết áp tâm trương và 40% giá trị huyết áp tâm thu.Hình 15-8 chỉ ra rằng giá trị huyết áp(hình màu xanh dương) ở tất cả các lứa tuổi thi gần với huyết áp tâm trương hơn so với huyết áp tâm thu.Tuy nhiên,khi nhịp tim quá cao,thời kỳ tâm trương bị ngắn lại và trị số huyết áp thì càng gần hơn so với giá trị huyết áp trung bình.

### Tĩnh mạch và các chức năng của chúng

Tĩnh mạch là con đường dẫn máu về tim,tuy nhiên chúng cũng đảm nhiệm các chức năng đặc biệt khác cần thiết cho sự hoạt động của hệ tuần hoàn.Sự quan trọng đặc biệt đó là khả năng co và giãn và bằng cách đó có thể chứa đựng một thể tích máu nhỏ hoặc lớn khi cần thiết theo nhu cầu của hệ tuần hoàn.Các tĩnh mạch ngoại vi cũng có thể đẩy máu đi bằng cách cũng được gọi là "bơm tĩnh mạch" và chúng thậm chí cũng giúp điều hoà lượng máu ra từ tim,một chức năng mở rộng rất quan trọng được mô tả chi tiết trong chương 20.

#### Áp lực tĩnh mạch-huyết áp tâm nhĩ phải( Áp lực tĩnh mạch trung tâm) và áp lực tĩnh mạch ngoại vi

Để hiểu rõ về các chức năng của tĩnh mạch,điều cần thiết đầu tiên là biết về áp lực tĩnh mạch và cách xác định nó.

Máu từ tất cả các tĩnh mạch hệ thống đổ về tâm nhĩ phải của tim,vì vậy,áp lực trong tâm nhĩ phải được gọi là áp lực tĩnh mạch trung tâm.

Áp lực tâm nhĩ phải thì được điều chỉnh bằng sự cân bằng giữa(1) khả năng tổng máu của tim ra khỏi tâm nhĩ phải và tâm thất vào phổi và (2) chiều đẩy máu thử các tĩnh mạch ngoại vi về tâm nhĩ phải.Nếu tim phải bơm máu khoẻ,áp lực nhĩ phải sẽ giảm.Trái lại,suy yếu của tim làm áp lực nhĩ phải tăng cao.Cũng như vậy,các hậu quả gây nên dòng chảy nhanh vào tâm nhĩ phải từ các tĩnh mạch ngoại vi sẽ làm tăng áp lực nhĩ phải.Một vài yếu tố có thể tăng lượng máu từ tĩnh mạch trở về và bằng cách đó làm tăng áp lực nhĩ phải là:(1) sự gia tăng thể tích máu,(2) sự gia tăng trương lực của các tĩnh mạch lớn khắp cơ thể do kết quả của việc gia tăng áp lực tĩnh mạch ngoại vi và (3) sự giãn nở của các tiểu tĩnh mạch,sẽ làm giảm sức cản ngoại vi và làm cho dòng máu từ động mạch chảy sang tĩnh mạch.Các yếu tố ảnh hưởng đến áp lực nhĩ phải cũng góp phần điều hoà lượng máu từ tim vì lượng máu tổng của tim phụ thuộc vào cả khả năng bơm máu của tim và chiều hướng của

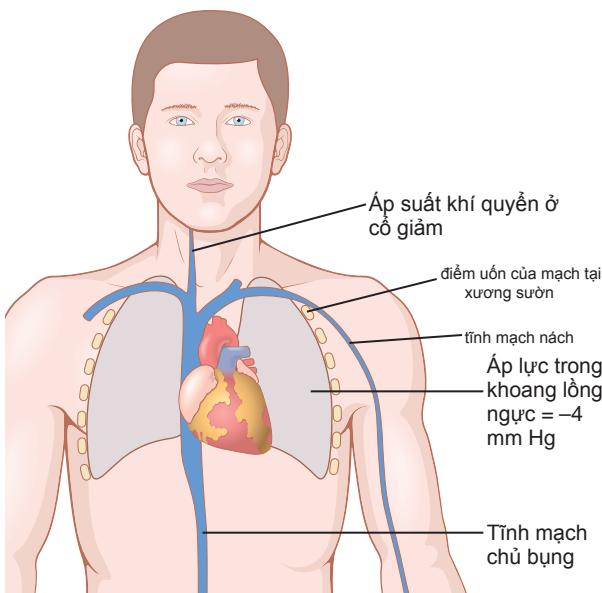
máu để chảy về tim từ tĩnh mạch ngoại vi.Vì vậy,chúng ta thảo luận về sự điều chỉnh của áp lực tâm nhĩ phải sâu hơn ở chương 20 với sự liên hệ với chức năng tổng máu của tim

Áp lực tâm nhĩ phải bình thường là khoảng 0mmHg,cân bằng với áp lực khí quyển xung quanh cơ thể.Áp lực này có thể tăng đến 20-30mmHg dưới các tình trạng bất thường,ví dụ như (1) suy tim rất nặng hoặc(2) sau khi truyền một khối lượng máu quá lớn,làm tăng tổng thể tích máu và gây nên tình trạng thừa dịch làm quá tải dòng máu chảy về tim từ các tĩnh mạch ngoại vi.

Giới hạn thấp nhất của áp lực tĩnh mạch trung tâm là khoảng -3- -5mmHg dưới áp suất khí quyển,thứ mà cũng tạo nên áp lực trong khoang lồng ngực bao quanh tim.Áp lực tâm nhĩ phải ở giới hạn thấp như vậy khi tim không có khả năng tổng máu hoặc khi máu chảy về tim từ tĩnh mạch ngoại vi giảm mạnh ,ví dụ như sau một tình trạng xuất huyết nặng

### Sức cản tĩnh mạch và áp lực tĩnh mạch ngoại vi

Các tĩnh mạch lớn có sức cản nhỏ đến mức mà dòng máu khi mà chúng đã căng giãn thì sức cản của chúng gần như bằng không và cũng không có sự quan trọng .Tuy nhiên,hình 15-9 cho thấy hầu hết các tĩnh mạch lớn đi vào ngực đều được ép ở rất nhiều điểm do các mô bao quanh nên dòng máu bị cản trở tại các điểm này.Ví dụ tĩnh mạch bắt nguồn từ cánh tay thì bị ép bởi các góc hẹp qua khoang gian sườn thứ nhất.Tương tự như vậy,áp lực trong tĩnh mạch cổ thường giảm thấp đến mức áp suất khí quyển bên ngoài cổ làm cho những tĩnh mạch này xếp lại.Cuối cùng,hệ tĩnh mạch xuyên suốt ổ bụng cũng thường bị ép bởi các tạng và tổ chức khác nhau trong ổ bụng.



Hình 15-9.Các điểm ép làm cho tĩnh mạch uốn cong khi đổ vào khoang ngực



áp lực,vì vậy ít nhất,chúng cũng thay đổi(collapse) bớt một phần để thành dạng trứng hoặc dạng khe.Cho các nguyên nhân khác,các tĩnh mạch lớn thường đè nghi một vài súc cản đến dòng máu chảy,và vì vậy,áp lực trong các tĩnh mạch nhỏ hơn ở ngoại vi ở người thi nằm trong khoảng +4-+6mmHg cao hơn so với áp lực trong tâm nhĩ phải.

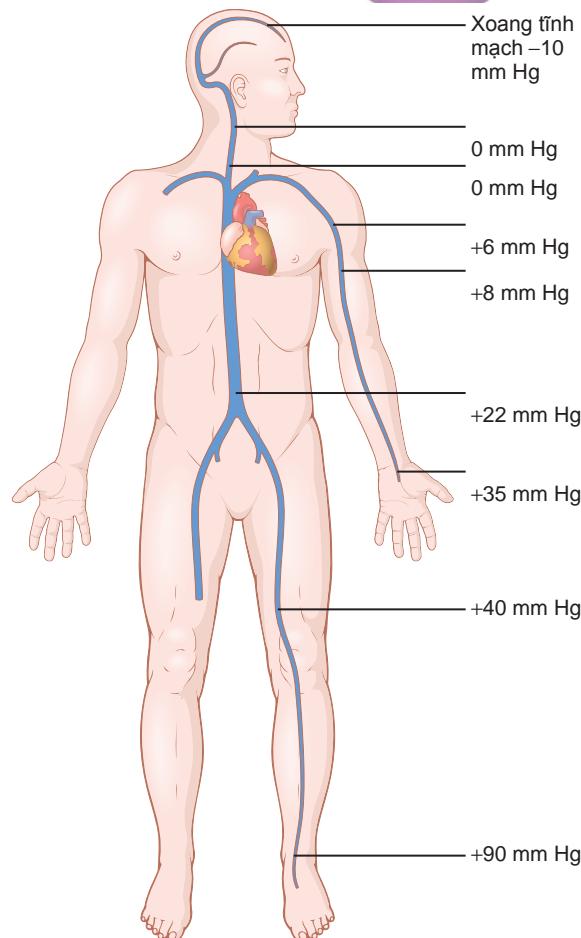
**Ảnh hưởng của áp lực nhĩ phải lên áp lực tĩnh mạch ngoại vi.**Khi áp lực trong nhĩ trái tăng lên cao trên giá trị bình thường của nó là 0mmHg,máu sẽ bắt đầu chảy ngược về phía các tĩnh mạch lớn.Sự chảy ngược này của máu sẽ làm nới rộng các tĩnh mạch,và thậm chí các điểm uốn cong của tĩnh mạch sẽ mở rộng khi áp lực nhĩ trái tăng lên trên +4-+6mmHg.Sau đó,khi áp lực nhĩ trái tiếp tục tăng cao hơn nữa,sự tăng lên gây nên một sự gia tăng tương ứng ở áp lực tĩnh mạch ngoại vi ở chi và các phần khác.Vì tim trớn nên yếu đi rõ rệt để gây nên áp lực trong nhĩ trái tăng lên đến +4-+6mmHg.Áp lực tĩnh mạch ngoại vi thi không tăng lên đáng kể thậm chí ở trong giai đoạn sớm của bệnh suy tim miễn là bệnh nhân ở trong trạng thái nghỉ ngoi

### Ảnh hưởng của áp lực ở bụng lên áp lực tĩnh mạch ở chân

**Áp lực trong ổ bụng của một người ở tư thế nằm trung bình** khoảng +6mmHg,tuy nhiên,ở phụ nữ mang thai hay người béo phì,khối u lớn trong bụng ,cổ trường thì áp lực này có thể lên đến +15-+30mmHg.Khi áp lực ổ bụng tăng cao,áp lực ở các tĩnh mạch ở chân cũng tăng lên cao hơn áp lực ở bụng trước khi các tĩnh mạch trong ổ bụng giãn rộng và cho phép dòng máu chảy từ chân về tim.Vì vậy,nếu áp lực ổ bụng là 20mmHg thì ít nhất áp lực tĩnh mạch đùi cũng khoảng 20mmHg

### Ảnh hưởng của áp lực trọng lực lên áp lực tĩnh mạch

Trong bất kỳ cơ thể nào,nước phoi bày ra không khí,áp lực bề mặt của nước cân bằng với áp suất khí quyển,tuy nhiên,áp lực này tăng lên 1mmHg khi độ cao tăng 13,6mm.Kết quả áp lực này từ trọng lượng của nước và được gọi là áp lực trọng lực hay áp lực thủy tĩnh.Áp lực trọng lực cũng xảy ra ở hệ thống mạch máu trong cơ thể người do trọng lực của máu trong mạch,hình 15-10.Khi một người đứng,áp lực ở tâm nhĩ phải khoảng 0mmHg vì tim bơm máu vào các động mạch đầy máu hậu quả tích tụ thêm tại điểm này.Tuy nhiên,ở người lớn ở tư thế đứng yên,áp lực các tĩnh mạch ở bàn chân thi khoảng +90mmHg đơn giản vì trọng lượng của máu trong các tĩnh mạch giữa tim và 2 chân.Áp lực tĩnh mạch ở các mức khác nhau của cơ thể có giá trị khoảng giữa 0 và 90mmHg.Ở tĩnh mạch cánh tay,áp lực tĩnh mạch ở xương sườn cao nhất khoảng 6mmHg do sự co ép của tĩnh mạch dưới đòn khi đi qua những khoang gian sườn này



Hình 15-10:Ảnh hưởng của áp lực trọng lực lên áp lực hệ thống tĩnh mạch trong cơ thể ở một người ở tư thế đứng

Áp lực trọng lực giảm theo chiều dài của cánh tay và sau đó được xác định bằng cách dưới các xương sườn .Vì vậy,nếu sự khác nhau về trọng lực giữa các xương sườn và bàn tay là 29mmHg thi áp lực trọng lực thêm 6mmHg nữa do sự co ép của tĩnh mạch khi qua các xương sườn ,tổng khoảng 35mmHg đối với các tĩnh mạch ở bàn tay

Tĩnh mạch cổ ở một người ở tư thế đứng thẳng giảm gần như hoàn toàn trên mọi hướng về sọ bởi vì áp suất khí quyển bên ngoài cổ.Sự sụt giảm này do áp lực trong các tĩnh mạch này dừng ở mức 0 dọc theo toàn bộ chiều dài.Bất kỳ sự căng giãn nào gây nên

sự tăng áp lực trên mức này đều làm cho để giãn rộng các tĩnh mạch và cho phép các tĩnh mạch này giảm về 0 do áp lực của dòng chảy của máu.Hậu quả là bắt cứ sự căng giãn nào làm cho áp lực tĩnh mạch cổ giảm dưới mức 0 làm tĩnh mạch xẹp hơn nữa,làm cho tăng sức cản của chúng và làm cho áp lực trở về 0

Tĩnh mạch ở trong sọ,ở mặt khác,chúng ở trong khoang cổ định không thể giãn nở (thể tích hộp sọ) và chúng không thể co gọn.Hậu quả là,áp lực tiêu cực có thể tồn tại trong xoang tĩnh mạch của đầu,ở tư thế đứng,áp lực tĩnh mạch ở xoang tĩnh mạch dọc trên ở đỉnh của



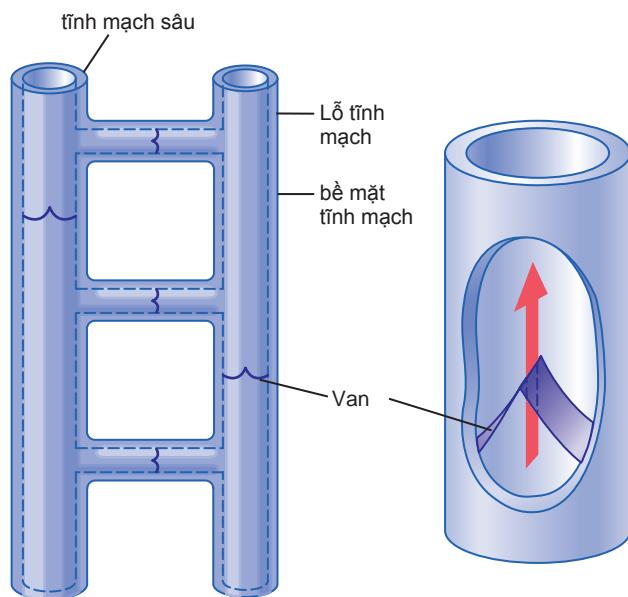
Não là khoảng -10mmHg bởi vì sức hút thuỷ tĩnh ở giữa đỉnh của hộp sọ và nền sọ.Vì vậy,nếu xoang tĩnh mạch được mở ra trong phẫu thuật,khi có thể tràn vào ngay lập tức trong hệ thống tĩnh mạch;khi có thể tràn xuống tim và gây nên tắc mạch khí và dẫn đến tử vong

**Ảnh hưởng của yếu tố trọng lực lên áp lực động mạch và những áp lực khác.** Yếu tố trọng lực cũng ảnh hưởng đến các tiêu động mạch hay các mao mạch ngoại vi.Ví dụ,ở một người đứng,gia trị của áp lực động mạch khoảng 100mmHg ở mức tim và áp lực động mạch ở chân khoảng 190mmHg.Vì vậy,khi một người ở trạng thái mà áp lực tĩnh mạch khoảng 100mmHg,trạng thái này nói chung nghĩa là 100mmHg là áp lực ở mức trọng lực của tim nhưng không nhất thiết ở nơi khác ở các động mạch

#### Van tĩnh mạch và “Bơm tĩnh mạch” :Ảnh hưởng của chúng lên áp lực tĩnh mạch

Không có van tĩnh mạch,áp lực trọng lực ảnh hưởng gây nên áp lực tĩnh mạch ở chân luôn là khoảng 90mmHg ở tư thế đứng.Tuy nhiên,mỗi lần bắp chân di chuyển,một lần co cơ và ép vào tĩnh mạch trong hoặc kè sát cơ có thể ép máu chảy ra khỏi tĩnh mạch.Tuy nhiên,các van ở tĩnh mạch,mô tả ở hình 15-11 ,được sắp xếp nên hướng của dòng máu tĩnh mạch luôn chảy một chiều về tim.Hậu quả là,mỗi lần một người chuyển động chân hoặc thậm chí cẳng cơ chân,một lượng máu nhất định được đẩy về tim.Hệ thống đẩy máu này được biết đến như “bơm tĩnh mạch” hay “bơm co”,và nó có đủ khả năng mà dưới hoàn cảnh bình thường,áp lực tĩnh mạch ở chân của người đang bước đi vẫn ít hơn so với

+20 mm Hg



Hình 15-11:Hệ thống van tĩnh mạch ở chân

Nếu một người đứng yên hoàn toàn,bơm tĩnh mạch không hoạt động,và áp lực tĩnh mạch ở phần thấp của chân tăng lên để đây giá trị của trọng lượng là 90mmHg trong khoảng 30s.Áp lực trong các mao mạch cũng tăng mạnh,do dịch chảy ra từ hệ tuần hoàn vào khoang kẽ.Kết quả là,chân sưng lên và thể tích máu giảm.Hơn nữa,10-20% của thể tích máu có thể mất từ hệ tuần hoàn trong vòng 15-30 phút ở tư thế đứng yên,và có thể dẫn đến ngất xỉu trong một vài trường hợp như một binh sĩ đứng nghiêm hoàn toàn.Tình huống này có thể đề phòng bằng cách đơn giản gấp chân để co các cơ co một cách có c hu kì và gấp nhẹ đầu gối,để làm cho bơm tĩnh mạch hoạt động .

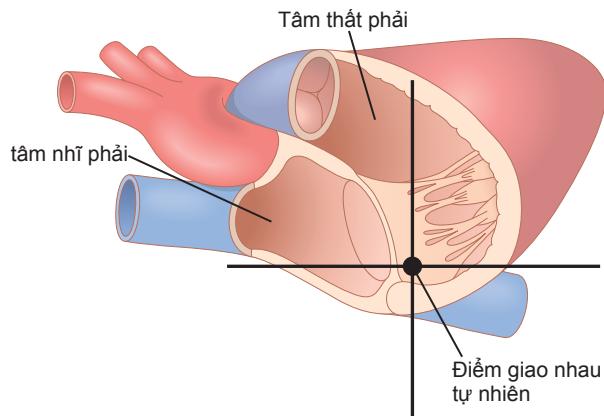
#### Hệ van tĩnh mạch thiếu hụt và tình trạng giãn tĩnh mạch chân

Hệ thống van tĩnh mạch có thể trở nên thiếu hụt hoặc thậm chí bị phá huỷ khi mà các tĩnh mạch căng giãn quá mức do sự quá tải áp lực trong tuần cuối hoặc tháng cuối ở phụ nữ mang thai,hoặc ở một người phải làm việc ở tư thế đứng lâu.Sự căng cứng của tĩnh mạch tăng lên ở những phần giao(bắt chéo nhau) của các đoạn,nhưng các lá van của tĩnh mạch thì không tăng lên về kích cỡ.Vì vậy,các lá van không còn đóng kín hoàn toàn.Khi mà sự không đóng kín này xảy ra,áp lực trong tĩnh mạch ở chân tăng lên mạnh do sự giảm khả năng đẩy máu của tĩnh mạch,sẽ làm tăng kích thước của tĩnh mạch và cuối cùng làm phá huỷ hoàn toàn chức năng của tĩnh mạch.Vì vậy gây nên tình trạng giãn tĩnh mạch,với đặc điểm là tĩnh mạch dưới da giãn rộng,lồi ra hình củ ờ toàn bộ chân,đặc biệt là phần thấp của chân

Khi một người bị giãn tĩnh mạch chỉ cần đứng lâu hơn vài phút,áp lực của các tĩnh mạch và mao mạch tăng cao và làm cho thoát dịch từ trong các mao mạch gây nên tình trạng phù chân kéo dài.Phù này có thể làm hạn chế lượng dịch và chất dinh dưỡng hợp lí khuếch tán từ mao mạch để nuôi các tế bào cơ và da,vì vậy cơ trở nên yếu và da trở nên hoại tử và loét.Điều trị tốt nhất là đặt chân ở độ cao ít nhất là ngang mức tim.Dùng tất kẹp chặt hoặc tất ép chặt vào chân cũng có thể hạn chế phù và hậu quả của chúng.

**Đo lường áp lực tĩnh mạch trên lâm sàng.** Áp lực tĩnh mạch thường được ước lượng đơn giản bằng theo dõi mức của sự căng giãn của các tĩnh mạch ngoại vi,đặc biệt là tĩnh mạch cảnh.Ví dụ,trong tư thế ngồi,tĩnh mạch cảnh không bao giờ căng giãn trong trạng thái nghỉ ngơi của người bình thường.Tuy nhiên,khi áp lực nhĩ phải bắt đầu tăng lên đến 10mmHg,phần thấp của tĩnh mạch cảnh bắt đầu căng lên và khi áp lực nhĩ phải ở mức 15mmHg,điều cần thiết là tất cả các tĩnh mạch ở cổ đều căng giãn lên

**Đo lường trực tiếp áp lực tĩnh mạch và áp lực nhĩ trái** Áp lực tĩnh mạch có thể đo trực tiếp



Hình 15-12. Điểm giao nhau để đo áp lực tuân hoàn (nằm gần van 3 lá)

dễ dàng bằng việc chèn một cái kim trực tiếp vào tĩnh mạch nối với bằn ghi áp lực.Nghĩa duy nhất là bằng cách này thì áp lực nhĩ phải có thể đo chính xác bằng chèn một catheter vào tĩnh mạch ngoại vi và vào trong nhĩ phải.Áp lực đo được bằng cách đặt catheter tĩnh mạch trung tâm thường được sử dụng trong một vài bệnh nhân tim mạch nội trú để cung cấp sự đánh giá liên tục về khả năng hoạt động của tim

**Mức áp lực tham khảo cho việc đo lường áp lực tĩnh mạch và các áp lực khác của hệ tuần hoàn** Để thảo luận nên điểm này,chúng ta thường đã nhắc đến áp lực nhĩ phải bằng 0mmHg và huyết áp động mạch là 100mmHg Tuy nhiên,chúng ta chưa đề cập đến mức trọng lực trong hệ tuần hoàn mà áp lực có liên quan đến.Có 1 điểm trong hệ tuần hoàn mà yếu tố áp lực trọng lực bị thay đổi do tư thế của một người khoẻ mạnh không làm thay đổi sự đo lường áp lực này lớn hơn 1-2 mmHg.Đó là điểm gần mứcc ủa van 3 lá,mô tả tại chỗ giao ở hình 15-12.Vì vậy,tất cả các đo lường áp lực tuần hoàn thảo luận ở chương này được ám chỉ tại mức này,là mức mà được gọi là mức áp lực tham khảo

Do ít bị ảnh hưởng của yếu tố trọng lực tại van 3 lá nên tim tự động ngăn chặn sự thay đổi rõ rệt của trọng lực lên điểm tham khảo này theo cách sau:

Nếu áp lực ở van 3 lá tăng nhẹ trên mức bình thường,thắt phái sẽ đỗ đầy một lượng lớn hơn bình thường,làm cho tim đập nhanh hơn và từ đó làm giảm áp lực ở van 3 lá về mức bình thường.Theo đó,nếu áp lực giảm thi thắt phái đỗ vừa đủ máu,làm cho nó đập chậm hơn và máu kim lại trong hệ tĩnh mạch cho đến khi áp lực ở van 3 lá nâng lên về mức bình thường.Nói cách khác,tim hoạt động giống quy tắc feedback của áp lực tại van 3 lá .

Khi một người nằm ngửa,van 3 lá ở vị trí gần như chính xác bằng 60% theo chiều dày của lòng ngực,đó chính là điểm áp lực bằng 0 ở người tư thế nằm.

### Chức năng dự trữ máu của các tĩnh mạch

Như đã nhắc đến ở chương 14,hơn 60% thể tích máu của hệ tuần hoàn nằm trong hệ thống tĩnh mạch.Do vậy,cũng do mạng tĩnh mạch phức tạp nên hệ thống tĩnh mạch được gọi là "bể chứa máu" của hệ tuần hoàn.

Khi máu mất đi từ cơ thể,và huyết áp bắt đầu giảm,các nhận cảm thần kinh ở xoang cảnh hay ở các bộ phận nhận cảm huyết áp khác của hệ thống tuần hoàn(đã được thảo luận ở chương 18).Các tín hiệu này,dẫn truyền về não và tuỷ sống,hầu hết thông qua hệ thần kinh giao cảm,làm cho chúng co lại.Hệ thống này làm giảm tính "chùng" của mạch máu trong hệ tuần hoàn do tình trạng mất máu .Hơn nữa,thậm chí sau khi mất 20% tổng lượng máu,các chức năng của hệ tuần hoàn gần như bình thường do sự điều tiết của chức năng dự trữ máu của hệ tĩnh mạch

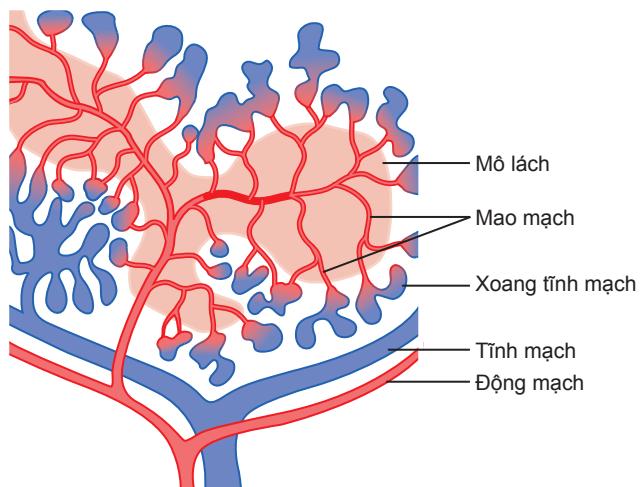
### Kho chứa máu chuyên biệt

Một phần nhất định của hệ tuần hoàn rất lớn và phức tạp đến nỗi chúng được gọi là các bể chứa máu chuyên biệt,các bể chứa này bao gồm(1):lách với chức năng đôi khi có thể giảm kích thước dù để tiết ra gần 100ml máu đến các phần khác của hệ tuần hoàn.(2):gan:các xoang gan có thể giải phóng ra một vài trăm ml máu vào phần còn lại của hệ tuần hoàn.(3):tĩnh mạch chủ bụng có thể đóng góp gần 300ml và (4)các mạng lưới đám rối tĩnh mạch dưới da,cũng có thể đóng góp vài trăm ml máu.Tim và phổi,tuy không phải là một phần của hệ chứa máu nhưng cũng nên cân nhắc đến chức năng chứa máu của chúng.Ví dụ,tim co lại trong khi kích thích thần kinh giao cảm và bằng cách này có thể góp đến 50-100ml máu,phổi cũng có thể đóng góp đến 100-200ml máu khi áp lực mạch phổi giảm xuống thấp.

### Lách-kho dự trữ hồng cầu

**Hình 15-13** cho thấy lách được chia làm 2 phần để dự trữ máu:các xoang tĩnh mạch và phần mô.Các xoang có thể phồng lên giống như các phần khác của hệ tĩnh mạch để cất trữ toàn bộ máu

Trong mô lách,các mao mạch thi cho máu thẩm qua,bao gồm các tế bào hồng cầu,máu rỉ ra từ các thành của mao mạch vào các mắt xích nằm ngang khớp nhau,tạo nên mô lách màu đỏ.Các tế bào hồng cầu thi nằm trong các mắt xích này,trong khi dịch huyết tương chảy trong các xoang tĩnh mạch và vào hệ thống tuần hoàn chung.Hậu quả là mô lách giống như một kho đặc biệt có thể dự trữ một lượng lớn các tế bào hồng cầu



Hình 15-13:Cấu trúc chức năng của lách

tập trung các tế bào hồng cầu và có thể được tiết vào hệ tuần hoàn chung khi kích thích hệ thần kinh giao cảm làm cho lách và hệ tĩnh mạch của nó co lại. Gần 50ml của các tế bào hồng cầu non có thể giải phóng vào hệ tuần hoàn làm tăng hematocrit lên 1-2%

Ở các phần khác của mô lách được ví như hòn đảo của bạch cầu, nơi mà tập trung các tế bào bạch cầu và được gọi là "mô trắng". Ở đây, các tế bào lympho hoạt động giống với các hạch bạch huyết lympho. Chúng là một phần của hệ miễn dịch trong cơ thể (chương 35)

#### Chức năng dọn dẹp máu, loại trừ các tế bào già của lách

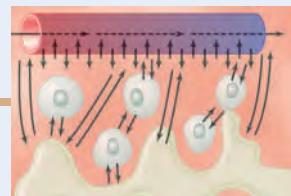
Các tế bào máu thông qua mô lách trước khi vào hệ tĩnh mạch phải trải qua sự co ép. Vì vậy, các hồng cầu dễ vỡ sẽ không chịu đựng được các chấn thương. Vì lý do đó, rất nhiều tế bào hồng cầu bị huỷ hoại trong cơ thể sẽ được tiêu huỷ tại lách. Sau khi các tế bào vỡ, giải phóng ra hemoglobin và xác các tế bào được ăn bởi các đại thực bào ở lách và quá trình tiêu hoá thức ăn hấp thu chất dinh dưỡng tạo nên các tế bào mới

#### Các tế bào lười của lách

Mô lách bao gồm rất nhiều đại thực bào, và hệ thống xoang tĩnh mạch được liên kết bởi các tế bào tương tự. Các tế bào này có chức năng dọn dẹp máu, hoạt động phối hợp với hệ thống thực bào tương tự ở trong các xoang gan. Khi máu bị xâm nhập bởi các yếu tố bệnh lí, các thực bào lách sẽ nhanh chóng loại bỏ các mảnh vụn, vi khuẩn, vật ký sinh... Cũng như vậy, ở trong các bệnh lí mạn tính, lách sẽ tỏ ra giống như các hạch to ra và hoạt động với chức năng dọn dẹp nhanh chóng.

#### Bibliography

- Bader HS: Hemodynamics for medical students. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 25:44, 2001.
- Bazigou E, Makinen T: Flow control in our vessels: vascular valves make sure there is no way back. Cell Mol Life Sci 70:1055, 2013.
- Chirinos JA: Arterial stiffness: basic concepts and measurement techniques. J Cardiovasc Transl Res 5:255, 2012.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. Am J Physiol (Adv Physiol Educ) 22:s174, 1999.
- Hicks JW, Bader HS: Gravity and the circulation: "open" vs. "closed" systems. Am J Physiol 262:R725, 1992.
- Kass DA: Ventricular arterial stiffening: integrating the pathophysiology. Hypertension 46:185, 2005.
- Kurtz TW, Griffin KA, Bidani AK, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals. Part 2: Blood pressure measurement in experimental animals: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood pressure Research. Hypertension 45:299, 2005.
- Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P: Structural and genetic bases of arterial stiffness. Hypertension 45:1050, 2005.
- O'Rourke MF, Adji A: Noninvasive studies of central aortic pressure. Curr Hypertens Rep 14:8, 2012.
- Pickering TG, Hall JE, Appel LJ, et al: Recommendations for blood pressure measurement in humans and experimental animals: Part 1: blood pressure measurement in humans: a statement for professionals from the Subcommittee of Professional and Public Education of the American Heart Association Council on High Blood Pressure Research. Hypertension 45:142, 2005.



## Vi tuần hoàn và hệ thống bạch huyết Trao đổi dịch ở mao mạch, dịch kẽ và dịch bạch huyết

Chức năng chính của vi tuần hoàn là *vận chuyển các chất dinh dưỡng đến các mô và loại bỏ các chất thải của tế bào*. Các tiêu động mạch nhỏ kiểm soát lưu lượng máu đến từng mô và tình trạng tại chỗ của mô, bằng cách kiểm soát đường kính của các tiêu động mạch. Như vậy, trong hầu hết các trường hợp, việc điều chỉnh dòng chảy của mỗi mô liên quan đến nhu cầu của riêng nó, một chủ đề sẽ được thảo luận trong Chương 17.

Thành của các mao mạch rất mỏng và được cấu tạo bởi một lớp tế bào nội mô có tính thẩm cao. Vì vậy, nước, chất dinh dưỡng tế bào và sản phẩm bài tiết của tế bào có thể trao đổi một cách nhanh chóng và dễ dàng giữa các mô và máu lưu thông.

Hệ tuần hoàn ngoại vi của cơ thể người có khoảng 10 tỷ mao mạch với tổng diện tích bề mặt ước tính là 500 đến 700 mét vuông (khoảng 1/8 diện tích bề mặt của một sân bóng đá). Như vậy bất kỳ tế bào hoạt động chức năng nào cũng có một mao mạch nuôi nó không cách xa quá 20-30 micromet.

### CẤU TRÚC VI TUẦN HOÀN VÀ HỆ MAO MẠCH

Mỗi cơ quan có một hệ vi tuần hoàn đặc biệt để phù hợp với nhu cầu cụ thể. Nói chung, mỗi động mạch nuôi cơ quan chia nhánh từ 6-8 lần thành *tiêu động mạch* có đường kính chỉ 10-15 micromet. Sau đó, các tiêu động mạch tự chia nhánh 2-5 lần, đạt đường kính 5-9 micromet ở hai đầu, nơi chúng cấp máu cho các mao mạch.

Các tiêu động mạch có lớp cơ khỏe có thể làm cho đường kính thay đổi nhiều lần. Các tiêu động mạch tận cùng không có một lớp áo cơ liên tục, nhưng có các sợi cơ trơn vòng rải rác như thể hiện trong [Hình 16-1](#).

Tại nơi mỗi mao mạch bắt nguồn từ một tiêu động mạch, chỉ còn một sợi cơ trơn thường vòng từng quanh các mao mạch. Cấu trúc này được gọi là *cơ thắt trước mao mạch*. Cơ vòng này có thể mở và đóng lối vào các mao mạch.

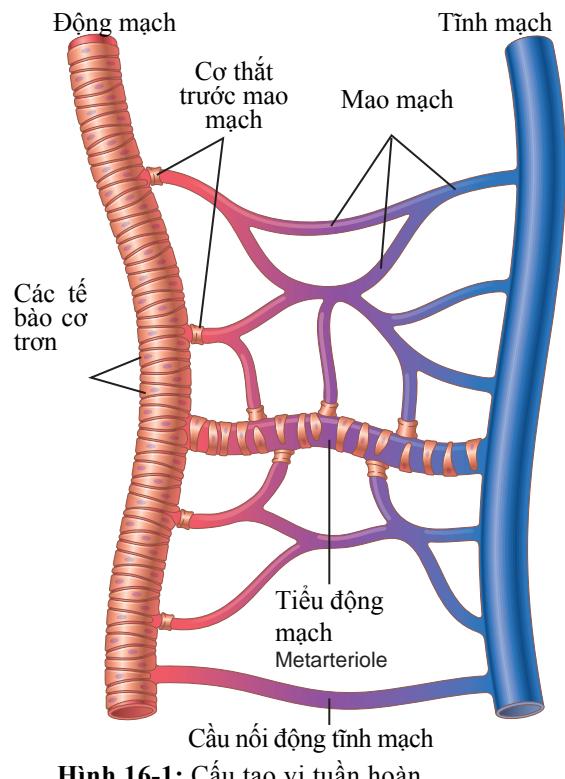
Các tiêu tĩnh mạch lớn hơn các tiêu động mạch và có một cái áo cơ yếu hơn nhiều. Nhưng áp lực trong các tiêu tĩnh mạch là ít hơn nhiều hơn so với ở các tiêu động mạch, tuy nhiên các tiêu tĩnh mạch vẫn có thể co nhỏ một cách đáng kể mặc dù cơ yếu.

Sự sắp xếp điển hình này của giường mao mạch không được tìm thấy trong tất cả các cấu trúc của cơ thể, mặc dù có thể thấy một sự sắp xếp tương tự để phục vụ cho các mục đích riêng. Quan trọng nhất là để các tiêu động mạch và các cơ thắt tiếp xúc gần với các mô mà chúng cung cấp máu. Do đó, các điều kiện tại chỗ của các mô - nồng độ của các chất dinh dưỡng, sản phẩm cuối cùng của quá trình chuyển hóa, các ion hydro,...vv có thể gây ảnh hưởng trực tiếp tới tĩnh mạch để kiểm soát lưu lượng máu cục bộ ở từng khu vực mô nhỏ.

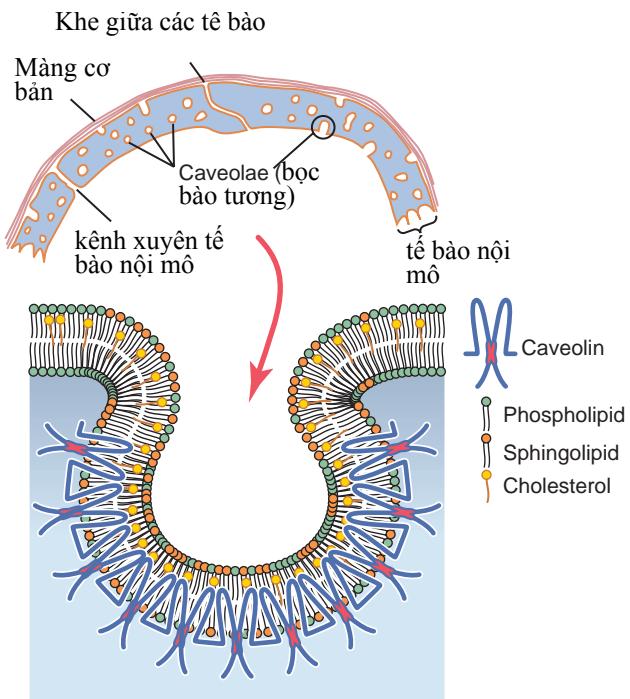
**Cấu trúc của các thành mao mạch** [Hình 16-2](#) cho thấy cấu trúc vi thể của các tế bào nội mô điển hình trong thành mao mạch được tìm thấy trong hầu hết các cơ quan của cơ thể, đặc biệt là trong các mô cơ và mô liên kết. Lưu ý rằng thành mao mạch gồm một lớp tế bào nội mô và được bao quanh bởi một lớp màng dày mỏng bên ngoài. Tổng độ dày của thành mao mạch chỉ khoảng 0,5 micromet. Đường kính bên trong của mao mạch là 4-9 micromet, chỉ đủ lớn cho hồng cầu và các tế bào máu khác chui qua.

**“Lỗ mao mạch”** [Hình 16-2](#) chỉ ra hai lối nhỏ nối bên trong mao mạch với bên ngoài. Một trong những lối đó là một khe hẹp, cong giữa các tế bào nội mô tiếp giáp nhau. Đôi khi khe bị lắp do một mảnh protein gắn hai tế bào nội mô dính vào nhau, nhưng rồi mảnh đó lại đứt và dịch lại chảy qua khe. Khe hẹp chỉ chừng 60-70 angstrom, nhỏ hơn đường kính của một phân tử protein albumin.

Vì khe gian bào chỉ nằm ở giữa các tế bào nội mô, chúng thường có diện tích không quá 1/1000 tổng diện tích bề mặt của thành mao mạch. Tuy nhiên, chuyển động nhiệt của các phân tử nước cũng như các ion hòa tan trong nước và chất hòa tan kích thước nhỏ có tốc độ quá nhanh, do đó tất cả các chất khuếch tán dễ dàng giữa trong và ngoài mao thông qua các ‘lỗ mao mạch’



Hình 16-1: Cấu tạo vi tuần hoàn



Hình 16-2: Cấu trúc của thành mao mạch. Lưu ý rằng khe giữa các tế bào nội mô liên kề nhau được cho là có nhiều phân tử nước khuếch tán qua, các màng nhớt lồng vào nhau gọi là các hang (caveolae), được cho là đóng vai trò quan trọng trong vận chuyển các phân tử lớn qua màng tế bào. Caveolae bao gồm caveolins, thành phần phản ứng với cholesterol và polymerize để tạo thành caveolae.

190

Xuất hiện trong các tế bào nội mô là những bọc bào tương, cũng gọi là các hang nhỏ. Bọc đó hình thành do thâm protein gọi là caveolins - liên quan với những phân tử nhỏ của cholesterol và sphingolipids. Mặc dù chức năng chính xác của các bọc bào tương vẫn chưa rõ ràng nhưng chúng được cho là đóng vai trò trong nhập bào (quá trình mà các tế bào nhận các chất từ bên ngoài vào) và sự vận chuyển của các đại phân tử lớn vào bên trong qua các tế bào nội mô. Các bọc bào tương xuất hiện ở bề mặt của các tế bào để thu thập các gói nhỏ của huyết tương hoặc dịch ngoại bào có chứa protein huyết tương. Sau đó các bọc này có thể di chuyển chậm qua các tế bào nội mô. Một số có thể hợp lại để tạo nên các kênh xuyên qua tế bào nội mô, được thể hiện trong [hình 16-2](#).

**Các loại “lỗ mao mạch” đặc biệt tồn tại trong các mao mạch của một số cơ quan trong cơ thể.** Các “lỗ mao mạch” trong các mao mạch của một số cơ quan có tính chất đặc biệt để đáp ứng nhu cầu đặc biệt của cơ quan đó. Chúng có một số các đặc điểm như sau:

- Trong não, các chẽ nối giữa các mao mạch của các tế bào nội mô rất “chật chẽ”, chỉ cho phép các phân tử cực nhỏ như nước, oxy và carbon dioxide để đi vào hoặc ra khỏi các mô não.
- Trong gan, lại ngược lại. Khe giữa các tế bào nội mô mao mạch mở rộng để gần như tất cả các chất thải của huyết tương, bao gồm các protein huyết tương, có thể vượt qua khỏi máu vào các mô gan.
- Các lỗ mao mạch của màng mao mạch đường tiêu hóa: có kích thước thuộc đoạn giữa của cơ và gan
- Trong các mao mạch cầu thận của thận, nhiều cửa sổ hình bầu dục nhỏ gọi là lỗ thủng ở tất cả các khe giữa các tế bào nội mô để một lượng lớn các phân tử lớn, nhỏ và ion (nhưng không phải phân tử lớn của protein huyết tương) có thể lọc qua tiêu cầu thận mà không vượt qua khe của các tế bào nội mô.

### VẬN MẠCH- TRAO ĐỔI MÁU QUA THÀNH MAO MẠCH

Máu thường không chảy liên tục trong các mao mạch mà ngắt quãng mỗi vài giây hay vài phút. Nguyên nhân do hiện tượng vận mạch, tức là sự đóng mở từng lúc của cơ thắt trước mao mạch và sự co giãn của tiêu động mạch tận cùng.

**Điều hòa vận mạch.** Cho đến nay đã tìm thấy nồng độ oxy trong các mô là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến độ mở và đóng của các tiêu động mạch tận cùng và cơ thắt trước mao mạch. Khi tỷ lệ sử dụng oxy của mô

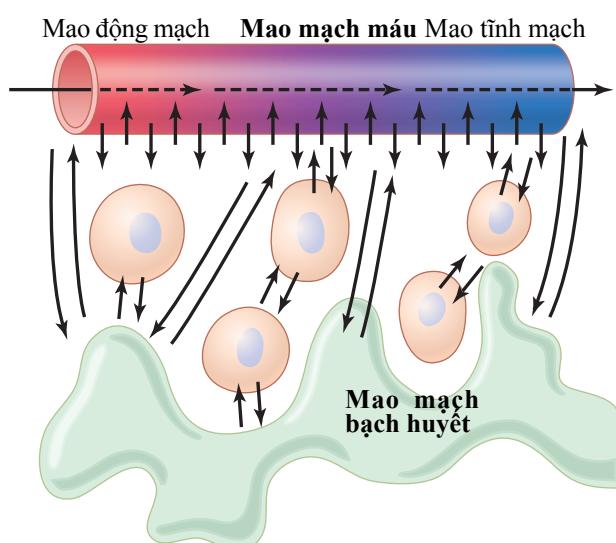
## Chương 16: Vi tuần hoàn và hệ thống bạch huyết: trao đổi dịch ở mao mạch, dịch kẽ và dịch bạch huyết

là rất lớn do đó nồng độ oxy mô giảm dưới mức bình thường, các giai đoạn ngắt quãng của máu mao mạch xảy ra thường xuyên hơn, và thời gian của từng giai đoạn của dòng chảy kéo dài lâu hơn, do đó cho phép máu mao mạch mang lượng oxy nhiều hơn (cũng như các chất dinh dưỡng khác) đến các mô. Hiệu ứng này, cùng với nhiều yếu tố khác kiểm soát lưu lượng máu qua các mô ngoại vi được thảo luận trong Chương 17.

**Chức năng trung bình của hệ mao mạch.** Mặc dù thực tế lưu lượng máu qua mao mạch bị gián đoạn, nhưng có rất nhiều mao mạch hiện diện trong các mô, vì vậy chức năng tổng thể của chúng trở nên cân bằng. Có một lưu lượng máu trung bình qua mỗi giòng mao mạch, một áp suất trung bình thực và tốc độ trung bình của sự vận chuyển các chất qua thành mao mạch. Trong phần còn lại của chương này, chúng ta quan tâm tới những giá trị trung bình này, dù vậy nên nhớ rằng chúng là các giá trị chức năng trung bình. Trong thực tế, mỗi mao mạch hoạt động ngắt quãng nhưng chức năng của hàng tỷ của các mao mạch riêng biệt hoạt động liên tục để đáp ứng với điều kiện trong các mô của tổ chức.

### TRAO ĐỔI NƯỚC, CHẤT DINH DƯỠNG VÀ CHẤT KHÁC GIỮA MÁU VÀ DỊCH KẼ. KHUẾCH TÁN QUA MÀNG MAO MẠCH

Cho đến nay khuếch tán là phương thức quan trọng nhất của trao đổi chất giữa huyết tương và dịch kẽ.



**Hình 16-3:** Khuếch tán của các phân tử hòa tan và các phân tử không hòa tan giữa mao mạch và khoang kẽ

**Hình 16-3** minh họa quá trình này, cho thấy khi máu chảy dọc trong lòng mao mạch thì rất nhiều phân tử nước và các hạt hòa tan khuếch tán qua lại qua thành mao mạch, tạo nên một sự pha trộn liên tục giữa huyết tương và dịch kẽ. Hiện tượng khuếch tán các phân tử nước và chất tan có chuyển động nhiệt di chuyển ngẫu nhiên theo hướng này rồi lại đổi hướng khác.

**Các chất hòa tan trong lipid khuếch tán trực tiếp qua các màng tế bào ở lớp nội mạc của các mao mạch.** Nếu một chất hòa tan trong lipid, nó có thể khuếch tán trực tiếp qua màng tế bào nội mô mà không cần phải đi qua các lỗ. Trong số này có oxy và carbon dioxide. Bởi vì các chất này có thể thâm nhập vào mọi vị trí của màng tế bào nội mô, tốc độ khuếch tán nhanh hơn nhiều lần so với các chất lipid không tan, như các ion natri và glucose (chỉ có thể đi qua các lỗ).

**Khuếch tán chất hòa tan trong nước, các chất không hòa tan trong lipid qua các “Lỗ” trong màng tế bào nội mô.** Nhiều chất cần thiết cho mô có thể hòa tan trong nước, nhưng không thể đi qua các màng lipid của tế bào nội mô; các chất này bao gồm các phân tử nước, các ion natri, ion clorua, và glucose. Mặc dù chỉ có 1/1000 diện tích bề mặt của các mao mạch là khe gian bào giữa các tế bào nội mô, vận tốc của chuyển động nhiệt của các phân tử ở khe lớn đến nỗi mà ngay cả diện tích nhỏ này là đủ để cho phép khuếch tán một lượng lớn nước và nước chất hòa tan trong nước qua các khe-lỗ này. *Tốc độ khuếch tán như vậy nhanh gấp 80 lần vận tốc di chuyển tuyến tính của huyết tương dọc lòng mao mạch.* Nói cách khác, trong thời gian một giọt máu đi hết qua một mao mạch thì nước trong huyết tương chứa giọt máu đó với nước trong dịch kẽ đã đủ để giờ khuếch tán vào nhau, pha trộn nhau, trao đổi chất cho nhau được 80 lần rồi.

**Ảnh hưởng của kích thước phân tử đi qua các lỗ** Lỗ ở mao mạch, tức là khe gian bào có chiều rộng từ 6-7 nanomet, gấp khoảng 20 lần đường kính phân tử nước là phân tử nhỏ nhất đi qua lỗ. Đường kính của các phân tử protein huyết tương lớn hơn chiều rộng của các lỗ. Các chất khác, như ion natri, ion clorua, glucose, và urê, có đường kính trung gian. Do đó, tính thẩm của lỗ mao mạch với các chất khác nhau tùy theo đường kính phân tử của chúng.

**Bảng 16-1** liệt kê mối liên quan của lỗ mao mạch trong cơ xương với các chất thường gặp.

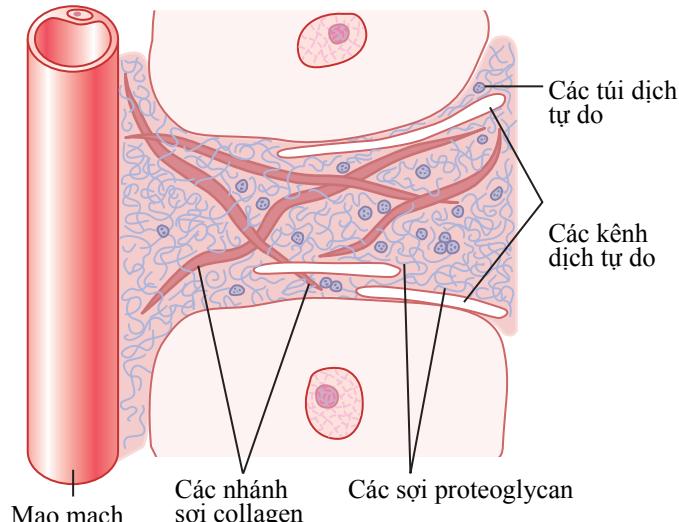
**Bảng 16-1** Mối liên quan của lỗ mao mạch trong cơ xương với các chất có kích thước khác nhau

Chất	Khối lượng phân tử	Tính thấm
Nước	18	1.00
NaCl	58.5	0.96
Urea	60	0.8
Glucose	180	0.6
Sucrose	342	0.4
Inulin	5000	0.2
Myoglobin	17,600	0.03
Hemoglobin	68,000	0.01
Albumin	69,000	0.001

Qua đây ta thấy tính thấm với các phân tử glucose là 0,6 lần so với các phân tử nước, trong khi tính thấm cho các phân tử albumin rất thấp chỉ bằng 1/1000 lần các phân tử nước.

Cần biết rằng các mao mạch ở các mô khác nhau có tính thấm khác nhau. Ví dụ, lỗ mao mạch của các xoang mao mạch gan có tính thấm rất cao mà ngay cả protein huyết tương cũng vượt qua gần như dễ dàng như nước và các chất khác. Ngoài ra, tính thấm của màng cầu thận thận với nước và các chất điện giải cao gấp khoảng 500 lần so với tính thấm của mao mạch cơ, tuy nhiên màng này không để lọt protein huyết tương; các protein có tính thấm mao mạch là rất nhỏ, như trong các mô và các cơ quan khác. Khi chúng ta nghiên cứu sự khác nhau của các cơ quan trong sách này, sẽ dễ dàng hiểu lý do tại sao một số mô đòi hỏi tính thấm mao mạch hơn so với các mô khác. Ví dụ, mức độ cao hơn của tính thấm mao mạch được yêu cầu cho gan để vận chuyển một lượng lớn các chất dinh dưỡng giữa các tế bào máu và nhu mô gan và thận để cho phép lọc một số lượng lớn dịch cho việc tạo thành nước tiểu.

**Ảnh hưởng của hiệu nồng độ lên tốc độ khuếch tán chung qua màng tế bào nội mô.** Thông qua các màng tế bào nội mô. Tốc độ khuếch tán thực của chất qua màng tế bào bất kỳ tỷ lệ thuận với hiệu nồng độ các chất giữa hai bên của màng tế bào. Đó là: hiệu nồng độ một chất càng lớn thì chất đó vận chuyển trực tiếp qua màng càng lớn. Ví dụ, nồng độ oxy trong máu mao mạch thường lớn hơn trong dịch kẽ. Do vậy, một lượng lớn oxy thường di chuyển từ máu vào các mô. Ngược lại, nồng độ carbon dioxide trong các mô hơn trong máu, tạo ra carbon dioxide dư thừa để di chuyển vào trong máu và được mang đi khỏi các mô.



**Hình 16-4:** Cấu trúc của khoang kẽ. Sợi proteoglycan ở mọi nơi trong không gian giữa các nhánh sợi collagen. Các túi dịch tự do và một lượng nhỏ dịch từ các kênh đôi khi xuất hiện

Tốc độ khuếch tán qua màng mao mạch của hầu hết các chất dinh dưỡng quan trọng nhất lớn đến nỗi chỉ hiệu nồng độ thấp cũng đủ để tạo ra nhiều sự vận chuyển hơn trong vận chuyển giữa huyết tương và dịch kẽ. Ví dụ, nồng độ oxy trong dịch kẽ ngay bên ngoài mao mạch là không nhiều hơn một vài phần trăm so với nồng độ của nó trong huyết tương của máu, nên chỉ cần sự chênh lệch nồng độ rất nhỏ cũng đủ oxy để cung cấp cho quá trình chuyển hóa các mô-thường nhiều như vài lit oxy mỗi phút trong trạng thái hoạt động nặng của cơ thể.

## KHOÁNG KẼ VÀ DỊCH KẼ

Khoang một phần sáu tổng thể tích của cơ thể là không gian giữa các tế bào, chúng được gọi là khoang kẽ. Các chất lỏng trong các không gian này được gọi là dịch kẽ.

Cấu trúc của khoang kẽ được thể hiện trong **Hình 16-4**. Nó bao gồm hai loại chính của cấu trúc rắn: (1) các bó sợi collagen và (2) sợi proteoglycan. Các bó sợi collagen có chiều dài trải rộng trong khoang kẽ. Chúng rất khỏe và do đó tạo ra hầu hết sức căng của các mô. Tuy nhiên, các sợi polisacarit proteoglycan là các phân tử ở dạng cuộn hoặc xoắn cực mỏng chứa khoảng 98 phần trăm axit uronic hyal- và 2 phần trăm protein. Những phân tử này rất mỏng nên chúng không thể được nhìn thấy bằng kính hiển vi ánh sáng và rất khó để mô tả ngay cả với kính hiển vi điện tử. Tuy nhiên, chúng tạo thành một tấm thảm của các sợi lưới rất khỏe được mô tả như một “diềm bàn chải.”

**“Chất keo” trong khoang kẽ.** Dịch trong khoang kẽ được tạo thành bằng cách lọc và khuếch tán từ mao mạch. Nó gần như chứa các thành phần tương tự như huyết tương ngoại trừ nồng độ protein thấp hơn nhiều vì protein không dễ dàng vượt qua bên ngoài qua các lỗ mao mạch. Dịch kẽ được tạo ra chủ yếu trong không gian nhỏ giữa các sợi proteoglycan. Sự gắn kết của dịch kẽ và proteoglycan bên trong tạo nên những đặc điểm của một gel và do đó được gọi là *mô gel*.

Do có rất nhiều sợi proteoglycan, thực sự là *khó khăn đối với dịch để lưu thông dễ dàng* qua các mô gel. Thay vào đó, *dịch chủ yếu là khuếch tán qua gel*; nghĩa là, nó chuyên động qua phân tử từ nơi này đến nơi khác bằng động năng, chuyển động nhiệt hơn số lượng lớn các phân tử chuyên động cùng nhau.

Khoảng 95-99 phần trăm khuếch tán qua gel xảy ra nhanh như qua dịch tự do. Đối với khoang cách ngắn giữa các mao mạch và các tế bào mô, khuếch tán này cho phép vận chuyển nhanh chóng thông qua khoang kẽ không chỉ của các phân tử nước mà còn các chất điện giải, các chất dinh dưỡng trọng lượng phân tử nhỏ, oxy, carbon dioxide, ...

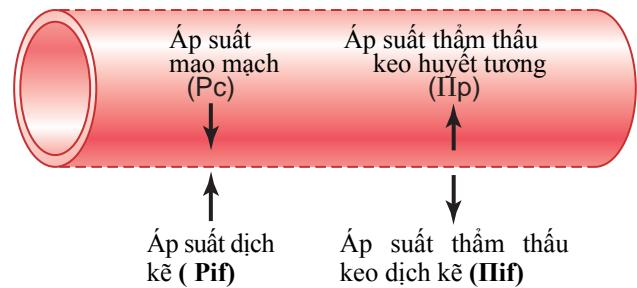
**Dịch “tự do” trong khoang kẽ.** Mặc dù gần như tất cả các chất lỏng trong các kẽ thường bị kẹt trong mô gel, thỉnh thoảng có những dòng nhỏ dịch tự do và những túi dịch nhỏ cũng hiện diện, có nghĩa là chất lỏng đó không có các phân tử proteoglycan và do đó có thể chảy tự do. Khi một loại thuốc nhuộm được tiêm vào máu lưu thông, nó thường có thể được nhìn thấy chảy qua khoang kẽ trong kẽ nhỏ, thường chảy dọc theo các bề mặt của các sợi collagen hoặc các bề mặt của các tế bào.

Sự có mặt của dịch tự do trong các mô bình thường là ít, thường nhỏ hơn 1 phần trăm. Ngược lại, khi các mô bị phù nề, những túi nhỏ và dòng kẽ nhỏ của dịch tự do mở rộng rất nhiều cho đến khi một nửa hoặc nhiều hơn dịch phù chảy tự do không phụ thuộc vào sợi phân tử proteoglycan.

### DỊCH LỌC QUA MAO MẠCH ĐƯỢC XÁC ĐỊNH BỞI ÁP LỰC THỦY TĨNH VÀ HỆ SỐ LỌC MAO MẠCH

Áp lực thủy tĩnh trong mao mạch có xu hướng để đẩy dịch và các chất hòa tan của nó thông qua các lỗ mao mạch vào khoang kẽ. Ngược lại, áp lực thẩm thấu gây ra bởi các protein huyết tương (được gọi là áp suất thẩm thấu keo) có xu hướng gây ra chuyển động của dịch bằng cách thẩm thấu từ các khoang kẽ vào máu. Áp suất thẩm thấu này được tạo ra bởi các protein huyết tương, thường ngăn chặn việc mất một lượng đáng kể dịch từ máu vào khoang kẽ.

Hệ thống bạch huyết cũng rất quan trọng trong việc trả về cho tuần hoàn một lượng nhỏ protein dư thừa và dịch rò rỉ từ máu vào khoang kẽ.



**Hình 16-5:** Áp suất dịch và áp suất thẩm thấu keo gây ra các lực tại màng mao mạch, có xu hướng đẩy dịch ra ngoài và vào trong qua các lỗ mao mạch.

Phần còn lại của chương này thảo luận về các cơ chế điều hòa lọc qua mao mạch cùng với chức năng dịch bạch huyết để điều tiết thể tích tương ứng của huyết tương và dịch kẽ.

### Áp lực thủy tĩnh và áp lực keo quyết định sự vận chuyển của dịch qua màng mao mạch:

**Hình 16-5** cho thấy bốn lực chính sẽ xác định sự vận chuyển của dịch ra khỏi máu vào dịch kẽ hoặc theo hướng ngược lại. Những lực này, được gọi là “các lực Starling” nhà sinh lý học Ernest Starling là người đầu tiên chứng minh tầm quan trọng của chúng, đó là

1. Áp suất mao mạch (Pc), có xu hướng đẩy chất lỏng ra ngoài qua màng mao mạch.
2. Áp suất dịch kẽ (Pif), có xu hướng giữ chất lỏng bên trong các màng mao mạch khi Pif là dương, nhưng đây ra bên ngoài khi Pif là âm.
3. Áp suất thẩm thấu (Pp) của huyết tương trong lòng mao mạch, có xu hướng gây thẩm thấu chất lỏng vào bên trong qua màng mao mạch.
4. Áp suất thẩm thấu (Pif) của dịch kẽ, có xu hướng tạo ra áp lực thẩm thấu của chất lỏng ra bên ngoài qua màng mao mạch.

Tính tổng của các lực, nếu áp lực lọc tổng hợp là dương, dịch lọc sẽ đi qua các mao mạch. Nếu tổng của các lực lưỡng Starling là âm, sẽ có một sự hấp thụ chất lỏng từ các khoang kẽ vào các mao mạch. Áp lực lọc thực (NFP) được tính như sau:

$$\text{NFP} = \text{Pc} - \text{Pif} - \text{Pp} - \text{Pif}$$

Như đã thảo luận, NFP là dương nhẹ trong điều kiện bình thường, dẫn đến một áp lực lọc thực lọc chất lỏng qua các mao mạch vào khoang kẽ trong hầu hết các cơ quan trong cơ thể. Tỷ lệ lọc chất lỏng trong một mô cũng được xác định bởi số lượng và kích thước của các lỗ trong mỗi mao mạch, cũng như số lượng của các mao mạch trong đó máu đang chảy. Những yếu tố này thường được biểu diễn cùng nhau trong hệ số lọc mao mạch (Kf).

Do đó Kf là thước đo khả năng của màng mao mạch để lọc nước cho một NFP nhất định và thường được biểu diễn bằng ml / phút cho mỗi mm Hg NFP.

Do đó, tỷ lệ lọc chất lỏng trong mao mạch được xác định như sau:

$$\text{Tốc độ lọc} = \text{Kf} \times \text{NFP}$$

Các phần sau thảo luận về từng lực để xác định tỷ lệ lọc dịch trong mao mạch.

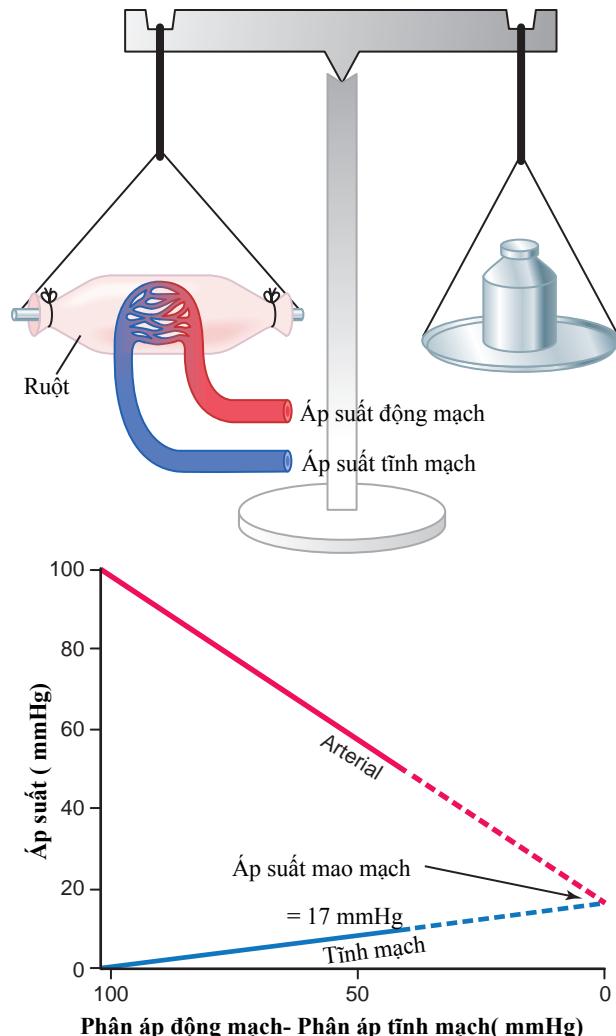
## ÁP LỰC THỦY TĨNH MAO MẠCH

Nhiều phương pháp đã được sử dụng để ước tính áp lực thủy tĩnh các mao mạch: (1) luồn pipet trực tiếp vào các mao mạch để được kết quả trung bình khoảng 25 mm Hg trong một số mô như cơ xương và ruột, và (2) đo gián tiếp áp lực mao dẫn, đưa ra một áp lực mao dẫn trung bình khoảng 17 mm Hg trong các mô.

**Phương pháp đo áp suất mao mạch bằng pipet vi thể.** Để đo áp lực trong mao mạch bằng cannul, pipet kính hiển vi được đẩy trực tiếp vào các mao mạch, và áp lực được đo bằng một hệ thống vi áp kế (đơn vị đo gần bằng đơn vị nm). Đó là phương pháp đã dùng cho mao mạch của các mô đã mổ ra ở động vật và dùng cho quai mao mạch to ở gốc móng tay người. Kết quả là 30 đến 40 mmHg ở đầu mao động mạch, từ 10 đến 15 ở đầu mao tĩnh mạch và khoảng 25 mm Hg ở quãng giữa của đoạn mao mạch.

Trong một số mao mạch, chẳng hạn như các mao mạch cầu thận của thận, áp lực đo bằng phương pháp pipet vi thể cao hơn nhiều, trung bình khoảng 60 mm Hg. Ngược lại các cuộn mao mạch của thận, có áp lực thủy tĩnh trung bình chỉ khoảng 13 mm Hg. Như vậy, áp lực thủy tĩnh các mao mạch trong các mô khác nhau là rất khác nhau, tùy thuộc vào mô cụ thể và điều kiện sinh lý.

**Phương pháp đằng trọng đo gián tiếp áp suất “chức năng” của mao mạch.** **Hình 16-6** chỉ ra phương pháp đằng trọng gián tiếp ước tính áp lực mao mạch. Hình vẽ cho thấy một đoạn ruột được đặt lên bàn cân và máu được tiếp lưu qua mạch ruột. Khi áp lực động mạch bị giảm, dẫn đến áp lực mao mạch giảm đến một mức làm áp suất thẩm thấu của các protein huyết tương gây ra sự hấp thụ của chất lỏng ra khỏi thành ruột và làm cho trọng lượng của đoạn ruột giảm làm cán cân nghiêng. Để ngăn ngừa việc giảm trọng lượng này, áp lực tĩnh mạch được tăng lên một lượng đủ để khắc phục những ảnh hưởng của việc giảm áp lực động mạch. Nói cách khác, áp lực mao mạch được hàng định trong khi cùng lúc (1) giảm áp lực động mạch và (2) tăng áp lực tĩnh mạch.



**Hình 16-6:** Phương pháp đằng trọng đo áp suất mao mạch

Trong đồ thị ở phần dưới của hình đã hiển thị những thay đổi áp suất động mạch và tĩnh mạch không phụ thuộc những thay đổi về trọng lượng. Ké đồ thị thấy hiện diện biến giảm áp suất động mạch và đồ thị biến áp suất tĩnh mạch gấp nhau tại giá trị 17 mm Hg. Do đó, áp lực mao mạch phải duy trì ở mức 17mmHg, nếu không, lọc hoặc hấp thu dịch qua thành mao mạch sẽ xảy ra. Như vậy, áp suất chức năng của mao mạch trong mô được đo khoảng 17 mm Hg.

Rõ ràng phương pháp đằng trọng đã xác định áp suất mao mạch đo một cách chính xác bởi các lực có xu hướng kéo dịch ra hay đẩy dịch vào mao mạch, đưa ra một giá trị thấp hơn so với áp lực mao mạch đo trực tiếp bằng phương pháp pipet vi thể. Một lý do chính cho sự khác biệt này là áp lực lọc mao mạch không được cân chính xác với sự tái hấp thu dịch trong hầu hết các mô. Dịch đã được lọc vượt quá những gì được tái hấp thu trong hầu hết các mô được mang đi bởi mạch bạch huyết. Trong các mao mạch cầu thận, có một lượng rất lớn dịch, khoảng 125 ml / phút được lọc liên tục.

## ÁP SUẤT THỦY TĨNH CỦA DỊCH KẼ

Có nhiều phương pháp để đo áp suất thủy tĩnh dịch kẽ, mỗi trong số đó mang lại giá trị hơi khác nhau, tùy thuộc vào phương pháp được sử dụng và áp suất mô được đo. Trong mô lỏng lèo dưới da, áp lực dịch kẽ đo bằng các phương pháp khác nhau là thường là một vài mmHg - nhỏ hơn áp suất khí quyển; do vậy, giá trị này được gọi là áp suất âm dịch kẽ. Trong các mô khác được bao quanh bởi nang, như thận, áp lực dịch kẽ thường dương (tức là lớn hơn áp suất khí quyển). Các phương pháp được sử dụng rộng rãi nhất đã được sử dụng là: (1) đo áp lực với một pipette vi thể đưa vào các mô, (2) đo áp suất dịch kẽ tự do trong nang có lỗ đặt ở mô (3) đo áp suất dịch kẽ tự do bằng bắc bông.

Những phương pháp khác nhau cung cấp các giá trị khác nhau cho áp lực thủy tĩnh dịch kẽ, ngay cả trong các mô tương tự nhau.

**Đo áp suất dịch kẽ sử dụng pipette vi thể.** Cùng một loại pipette vi thể sử dụng để đo áp lực mao mạch cũng có thể được sử dụng trong một số mô để đo áp lực dịch kẽ. Đầu của pipette vi thể có đường kính khoảng 1 micromet, nhưng cũng lớn hơn so với kích thước của khoảng cách giữa các sợi proteoglycan trong dịch kẽ 20 lần hoặc hơn thế. Do đó, áp lực được đo có thể là áp lực trong một túi chất lỏng tự do.

Áp lực đo bằng cách sử dụng phương pháp pipette vi thể dao động từ -2 đến 2 mm Hg trong các mô lỏng lèo, như da, nhưng trong nhiều trường hợp giá trị trung bình thấp hơn một chút so với áp suất khí quyển.

**Đo áp suất dịch kẽ tự do trong nang có lỗ đặt ở mô** áp suất dịch tự do trong dịch kẽ đo được khi sử dụng nang có đường kính 2 cm ở mô dưới da lỏng bình thường khoảng -6 mm Hg, nhưng với viên nang nhỏ hơn, các giá trị không khác nhau nhiều hơn -2 mm Hg so với đo bằng pipette vi thể.

**Áp suất dịch kẽ ở mô có khung cứng bọc kín.** Một số mô của cơ thể được bao quanh bởi khung cứng, chẳng hạn như sọ xung quanh não, bao xơ quanh thận, các màng xơ bọc xung quanh các cơ bắp, và cung mạc xung quanh mắt. Trong hầu hết các mô, không phụ thuộc vào phương pháp được sử dụng để đo lường, áp suất dịch kẽ là dương. Tuy nhiên, áp lực đó vẫn luôn ít hơn áp lực bên ngoài khung cứng. Ví dụ, áp suất dịch não tuy bao quanh não của một con vật trung bình khoảng 10 mm Hg, trong khi áp suất dịch kẽ trung bình khoảng 4-6 mm Hg. Trong thận, áp suất xung quanh bao xơ thận trung bình là 13 mm Hg, trong khi áp lực dịch kẽ thận được ghi nhận trung bình khoảng 6 mm Hg.

Như vậy, nếu nhớ rằng áp suất bên ngoài da là áp suất khí quyển, được coi là không áp lực, có thể xây dựng một quy tắc chung là bình thường áp lực dịch kẽ thường âm vài milimet thủy ngân đối với áp lực xung quanh mỗi tế bào.

Trong hầu hết các hốc tự nhiên của cơ thể, nơi có dịch tự do ở trạng thái cân bằng động với chất lỏng xung quanh, những áp lực đo được là âm. Một số các khoang và áp suất đo được như sau:

- Khoang màng phổi: -8 mm Hg
- Khoang trong khớp hoạt dịch: -4 đến -6 mm Hg
- Khoang ngoài màng cứng: -4 đến -6 mm Hg

**Tóm tắt: áp suất dịch kẽ trong mô lỏng dưới da luôn thấp hơn áp suất khí quyển.** Mặc dù các phương pháp khác nhau nói trên cho giá trị hơi khác nhau cho áp suất dịch kẽ, hầu hết các nhà sinh lý học tin rằng trong điều kiện bình thường áp suất dịch kẽ trong mô lỏng lèo dưới da, thấp hơn áp suất khí quyển trung bình khoảng -3 mm Hg.

**Nguyên nhân cơ bản của áp suất dịch kẽ âm là sự bơm của hệ thống bạch huyết.** Hệ thống bạch huyết được thảo luận sau trong chương này, nhưng trước tiên chúng ta cần phải hiểu được vai trò cơ bản rằng hệ thống này đóng trong việc tạo ra áp lực dịch kẽ. Hệ thống bạch huyết là một hệ thống như “công nhân quét đường” loại bỏ chất lỏng dư thừa, các phân tử protein dư thừa, cặn bã, và chất khác từ mô. Thông thường, khi chất lỏng đi vào các tần cùng của mao mạch bạch huyết, các thành mạch bạch huyết tự động co nhỏ lại trong một vài giây và bơm chất lỏng vào hệ tuần hoàn máu. Quá trình tổng thể này tạo ra áp suất âm nhẹ mà đã được đo ở dịch kẽ.

## ÁP SUẤT THẨM THÁU KEO CỦA HUYẾT TƯƠNG

**Áp suất thẩm thấu keo do protein huyết tương.** Trong các thảo luận cơ bản về áp suất thẩm thấu trong Chương 4, chúng ta đã chỉ ra rằng chỉ có các phân tử hoặc ion không đi qua các lỗ của màng bán thẩm gây áp lực thẩm thấu. Bởi vì các protein này là thành phần chỉ hòa tan trong huyết tương và dịch kẽ và không dễ dàng đi qua các lỗ mao mạch, đó là các protein của huyết tương và dịch kẽ chịu trách nhiệm về áp lực thẩm thấu ở hai bên của màng mao mạch. Để phân biệt các áp lực thẩm thấu này xảy ra ở màng tế bào, nó được gọi một trong hai cách: áp lực thẩm thấu keo hoặc áp suất keo.

Thuật ngữ áp lực thẩm thấu “keo” được bắt nguồn từ thực tế là một dung dịch protein giống như một chất keo mặc dù thực tế rằng nó thực sự đúng là một phân tử.

**Giá trị bình thường của áp suất thẩm thấu keo huyết tương.** Áp suất thẩm thấu keo của huyết tương trung bình của con người bình thường khoảng 28 mm Hg; 19 mm của áp suất này được gây ra bởi hiệu ứng phân tử của các protein hòa tan và 9 mm được gây ra bởi hiệu ứng Donnan - áp lực thẩm thấu được thêm vào gây ra bởi natri, kali, và các cation khác giữ trong huyết tương bởi protein.

**Ảnh hưởng của Protein huyết tương khác nhau lên áp suất thẩm thấu keo huyết tương.** Các protein trong huyết tương là một hỗn hợp có chứa albumin, globulin và fibrinogen, có trọng lượng phân tử trung bình tương ứng là: 69.000, 140.000, 400.000. Như vậy, 1 gram globulin chỉ chứa một nửa số phân tử giống như 1 gam albumin và 1 gam fibrinogen chỉ chứa một phần sáu số phân tử của 1 gam albumin. Chương 4 đã thảo luận áp suất thẩm thấu được xác định bởi số lượng của các phân tử hòa tan trong một chất lỏng chứ không phải bằng khối lượng của các phân tử. Vì vậy, khi được hiệu chỉnh về số lượng của các phân tử chứ không phải là trọng lượng của chúng, bảng dưới đây chỉ ra cả mối liên quan giữa nồng độ khối lượng (g/dl) của các loại protein khác nhau trong huyết tương bình thường và những đóng góp của chúng để tạo ra áp suất keo huyết tương (Πp).

	Πp (mm Hg)
Albumin	4.5 g/l
Globulins	2.5
Fibrinogen	<u>0.3</u>
<b>Tổng</b>	<b>7.3</b>
	<b>28.0</b>

Như vậy, khoảng 80 phần trăm tổng số áp lực thẩm thấu keo huyết tương chắc chắn từ albumin, 20 phần trăm từ các globulin, và gần như không có từ fibrinogen. Do đó, theo phương diện động học của dịch mờ, albumin đóng vai trò quan trọng.

## ÁP SUẤT THẨM THẤU KEO DỊCH KẼ

Mặc dù kích thước của lỗ mao mạch thông thường nhỏ hơn so với kích thước phân tử của protein huyết tương, điều này là không đúng với tất cả các lỗ. Do đó, một lượng nhỏ protein huyết tương rò rỉ vào khoảng kẽ thông qua lỗ mao mạch và vận chuyển trong các túi nhỏ.

Tổng số lượng của protein trong toàn bộ 12 lít dịch kẽ của cơ thể lớn hơn tổng lượng protein trong huyết tương, nhưng vì thể tích dịch kẽ gấp bốn lần huyết tương, nồng độ protein trung bình của dịch kẽ của hầu hết các mô thường chỉ bằng 40 phần trăm so với huyết tương, tương đương khoảng 3 g / dl.

Về mặt định lượng, người ta thấy trung bình áp suất thẩm thấu keo dịch kẽ cho nồng nồng của protein là khoảng 8 mm Hg.

## TRAO ĐỔI DỊCH QUA MÀNG MAO MẠCH

Các yếu tố khác nhau ảnh hưởng đến sự vận chuyển dịch qua màng mao mạch đã được thảo luận, chúng ta có thể đặt tất cả những yếu tố này với nhau để xem hệ thống mao mạch duy trì phân phôi khỏi lượng chất lỏng bình thường giữa huyết tương và dịch kẽ như thế nào.

Áp lực mao mạch trung bình ở hai đầu mao động mạch là 15-25 mm Hg lớn hơn ở hai đầu mao tĩnh mạch. Bởi vì sự khác biệt này, chất lỏng “lọc” ra khỏi đầu mao động mạch của chúng, nhưng ở đầu mao tĩnh mạch dịch được tái hấp thu trở lại vào các mao mạch. Do đó, một lượng nhỏ chất lỏng thực sự “chảy” qua các mô từ các đầu mao mạch động mạch đến đầu mao tĩnh mạch. Động học của dòng chảy này được thể hiện như sau.

**Phân tích của các lực ở đầu mao động mạch.** Các lực xấp xỉ trung bình tác vào mao động mạch gây ra chuyển động qua màng mao mạch được thể hiện như sau:

	mm Hg 30
<b>Lực làm dịch di chuyển ra ngoài</b>	
Áp suất âm của dịch tự do trong dịch kẽ	3
Áp suất thẩm thấu keo của dịch kẽ	8
<b>TỔNG LỰC ĐẦY RA NGOÀI</b>	<b>41</b>
<b>Lực làm dịch di chuyển vào trong</b>	
Áp suất thẩm thấu keo huyết tương	28
<b>TỔNG LỰC ĐUA VÀO TRONG</b>	<b>28</b>
<b>Tổng hợp các lực</b>	
Ra ngoài	41
Vào trong	28
<b>LỰC ĐẦY RA NGOÀI THỰC SỰ ( Ở ĐẦU MAO ĐỘNG MẠCH)</b>	<b>13</b>

Như vậy, tổng của các lực vào đầu mao động mạch cho thấy một áp lực lọc là 13 mm Hg, xu hướng đẩy dịch ra ngoài qua các lỗ mao mạch.

Áp lực lọc 13 mm Hg này, trung bình chiếm khoảng 1/200 dịch của huyết tương chảy để lọc ra khỏi đầu các mao động mạch vào các khoảng kẽ tế mỗi khi máu đi qua các mao mạch.

**Phân tích sự tái hấp thu ở đầu các mao tĩnh mạch.** Huyết áp thấp ở mao tĩnh mạch làm thay đổi cân bằng lực lượng có lợi cho sự hấp thu như sau:

<b>Lực làm dịch di chuyển vào trong</b>	<b>mm Hg</b>
Áp suất thẩm thấu keo huyết tương	<u>28</u>
TỔNG LỰC ĐẨY VÀO TRONG	28

**Lực làm dịch di chuyển ra ngoài**

Áp suất mao mạch( ở đầu mao tĩnh mạch)	10
Áp suất âm của dịch tự do trong dịch kẽ	3
Áp suất thẩm thấu keo của dịch kẽ	<u>8</u>
TỔNG LỰC ĐẨY RA NGOÀI	21

**Tổng hợp các lực**

Ra ngoài	28
Vào trong	<u>21</u>
LỰC ĐUA VÀO TRONG THỰC SỰ	7

Do đó, các lực lượng gây ra sự chuyển động của dịch vào các mao mạch, 28 mm Hg, lớn hơn so với đối hắp phụ 21 mm Hg. Sự khác biệt, 7 mm Hg, là áp lực tái hấp thu ròng ở hai đầu mao tĩnh mạch. Áp lực tái hấp thu này thấp hơn đáng kể so với áp suất lọc ở cuối mao mạch động mạch, nhưng hãy nhớ rằng số lượng các mao mạch tĩnh mạch nhiều hơn và tính thẩm cao hơn các mao mạch động mạch, do đó áp suất tái hấp thu ít cần thiết để gây ra chuyển động của dịch vào bên trong.

Áp lực tái hấp thu làm cho khoảng 9/10 lượng dịch đã được lọc ra khỏi đầu mao động mạch được hấp thụ lại ở mao tĩnh mạch. Một phần mười còn lại chảy vào các mạch bạch huyết và trả về tuần hoàn chung.

### CÂN BẰNG STARLING CHO TRAO ĐỔI QUA THÀNH MAO MẠCH

Cách đây hơn một thế kỷ, Ernest Starling đã chỉ ra trong điều kiện bình thường, màng mao mạch tồn tại một trạng thái gần như cân bằng. Có nghĩa là, lượng dịch lọc ra bên ngoài từ các đầu mao động mạch của mao mạch gần bằng lượng dịch lọc trở lại lưu thông bằng cách hấp thu. Chênh lệch một lượng dịch rất nhỏ đó về tim bằng con đường bạch huyết.

Bảng dưới đây cho thấy các nguyên lý của cân bằng Starling. Đối với bảng này, các áp suất trong các mao mạch động mạch và mao tĩnh mạch được tính trung bình để tính áp suất mao mạch chức năng trung bình cho toàn bộ chiều dài của các mao mạch. Áp suất mao mạch chức năng trung bình đã tính là 17,3 mm Hg.

<b>Lực trung bình làm dịch di chuyển ra ngoài</b>	<b>mm Hg</b>
Áp suất trung bình mao mạch	17.3
Áp suất âm của dịch tự do trong dịch kẽ	3.0
Áp suất thẩm thấu keo của dịch kẽ	8.0
TỔNG LỰC ĐẨY RA NGOÀI	28.3

<b>Lực trung bình làm dịch di chuyển vào trong</b>	<b>mm Hg</b>
Áp suất thẩm thấu keo huyết tương	<u>28.0</u>
TỔNG LỰC ĐUA VÀO TRONG	28.0

<b>Tổng hợp trung bình các lực</b>	
Ra ngoài	28.3
Vào trong	<u>28.0</u>
LỰC ĐẨY RA NGOÀI THỰC SỰ	0.3

Do đó, với tổng tuần hoàn mao mạch, chúng ta tìm thấy một sự gần cân bằng giữa tổng các lực lượng bên ngoài, 28,3 mm Hg, và tổng lực vào trong, 28,0 mm Hg. Sự mất cân bằng này nhẹ của các lực, 0,3 mm Hg, gây ra dịch được lọc vào khoảng kẽ hon là tái hấp thu. Lượng dịch lọc thừa này được gọi là lưu lượng lọc thực (net filtration), và nó là lượng dịch lọc phải được trả lại cho lưu thông qua hệ bạch huyết. Bình thường tốc độ của lưu lượng lọc thực trong toàn bộ cơ thể, không bao gồm thận, chỉ khoảng 2 ml / phút.

### HỆ SỐ LỌC Ở MAO MẠCH

Trong ví dụ trước, một sự mất cân bằng của các lực lọc tại các màng mao mạch 0,3 mm Hg gây ra lưu lượng lọc thực trong toàn bộ cơ thể là 2 ml / phút. Nhấn mạnh lưu lượng lọc thực cho mỗi mmHg bị mất cân bằng, người ta thấy lưu lượng lọc thực là 6,67 ml / phút mỗi mm Hg cho toàn bộ cơ thể. Giá trị này được gọi là hệ số lọc mao mạch toàn bộ cơ thể.

Hệ số lọc cũng có thể được biểu diễn cho các bộ phận riêng biệt của cơ thể về lưu lượng lọc mỗi phút mỗi mm Hg cho mỗi 100 gam mô cơ thể. Trên cơ sở đó, hệ số lọc mao mạch của mô trung bình là khoảng 0,01 ml / phút / mm Hg / 100 g mô. Tuy nhiên, vì sự khác biệt trong khả năng thẩm của hệ thống mao mạch ở các mô khác nhau, hệ số lọc này thay đổi nhiều hơn 100 lần trong các mô khác nhau. Nó là rất nhỏ trong não và cơ bắp, khá lớn trong mô dưới da, lớn trong ruột, và cực kỳ lớn trong gan và tiêu cùi thận, nơi mà các lỗ mao mạch hoặc là nhiều hoặc là mở rộng. Tương tự như vậy, sự thẩm thấu của các protein qua màng mao mạch khác nhau rất nhiều cũng ảnh hưởng tới hệ số lọc. Nồng độ protein trong dịch kẽ của cơ bắp là khoảng 1,5 g / dl; trong mô dưới da, 2 g / dl; trong ruột, 4 g / dl; và trong gan, 6 g / dl.

**Ảnh hưởng của sự mất cân bằng của các lực tại các màng mao mạch.** Nếu áp lực mao mạch trung bình tăng lên trên 17 mm Hg, lực thực có xu hướng đẩy dịch lọc vào khoảng kẽ tăng lên. Do đó, gia tăng áp lực mao mạch trung bình 20mmHg, làm tăng áp lực lọc mao mạch thực 0,3 mm Hg- 20,3 mmHg, kết quả này cao gấp 68 lần lưu lượng lọc mao mạch thực của dịch vào khoảng kẽ ở điều kiện bình thường.

Để ngăn chặn sự tích lũy của dịch dư thừa trong khoang kẽ sẽ yêu cầu tốc độ dòng chảy bình thường của chất lỏng vào hệ thống bạch huyết tăng 68 lần, một lượng mà là 2-5 lần cũng là quá nhiều cho các mạch bạch huyết mang đi. Kết quả là, dịch sẽ bắt đầu tích tụ trong khoang kẽ và kết quả là phù nề.

Ngược lại, nếu áp lực mao mạch giảm rất thấp, tái hấp thu thực của chất lỏng vào các mao mạch sẽ xảy ra thay vì lọc thực và khối lượng máu sẽ tăng lên tại vị trí của dành cho khối lượng dịch kẽ. Những tác động của sự mất cân bằng ở màng mao mạch liên quan đến sự phát triển của các loại phù khác nhau được thảo luận trong Chương 25.

## HỆ THỐNG BẠCH HUYẾT

Hệ thống bạch huyết đại diện cho một con đường phụ mà qua đó chất lỏng có thể chảy từ khoang kẽ vào máu. Quan trọng nhất, các mạch bạch huyết có thể mang theo các protein và các phân tử lớn đi từ khoang kẽ mà không thể được gỡ bỏ bằng cách hấp thụ trực tiếp vào các mao mạch máu. Sự hấp thu trở lại này của protein máu từ các khoang kẽ là một chức năng quan trọng mà nếu không có, chúng ta sẽ chết trong vòng khoang 24h.

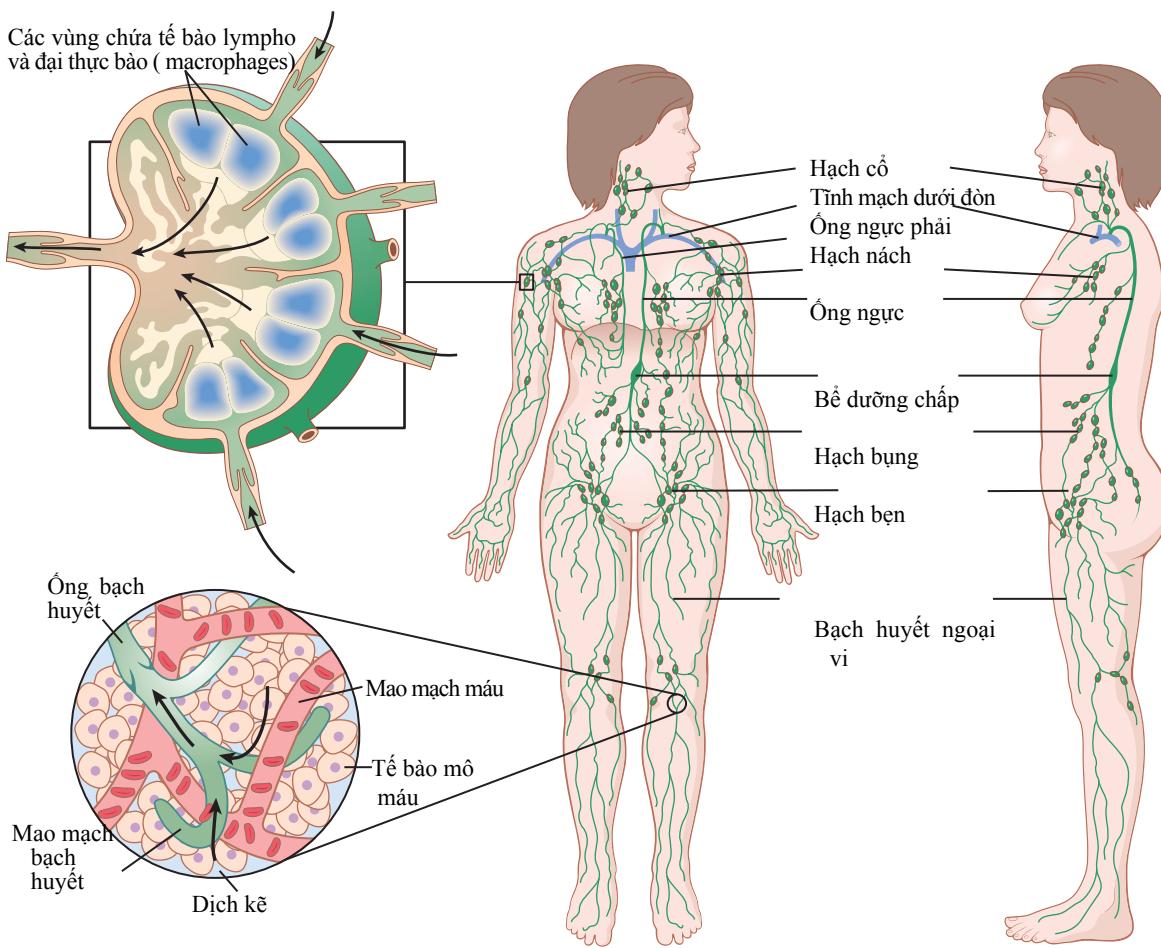
## CÁC KÊNH BẠCH HUYẾT CỦA CƠ THỂ

Hầu như tất cả các mô của cơ thể có kênh bạch huyết đặc biệt dẫn dịch dư thừa trực tiếp từ khoang kẽ. Các trường hợp ngoại lệ bao gồm các phần của bì mặt da, hệ thống thần kinh trung ương, các màng của cơ bắp và xương. Tuy nhiên, ngay cả những mô có kênh dịch kẽ trong thời gian ngắn gọi là tiền bạch huyết qua đó dịch kẽ có thể chảy; cuối cùng dịch này đổ vào một trong hai mạch bạch huyết hoặc trong trường hợp của bộ não, vào dịch não tủy và sau đó trực tiếp trở lại máu.

Về cơ bản tất cả các mạch bạch huyết từ phần dưới của cơ thể cuối cùng đổ vào ống ngực, chúng lần lượt đổ vào hệ thống tĩnh mạch máu ở chỗ gặp nhau của tĩnh mạch cảnh bên trái và tĩnh mạch dưới đòn trái, như thể hiện trong [Hình 16-7](#).

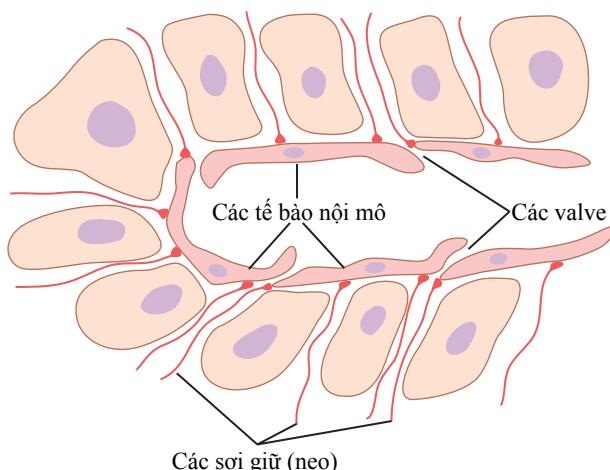
Bạch huyết từ phía bên trái của đầu, tay trái, và phần trái của ngực cũng đi vào ống ngực trước khi nó đổ vào tĩnh mạch.

Bạch huyết từ phía bên phải của đầu và cổ, cánh tay phải, và các bộ phận của ngực phải đi vào ống dẫn bạch huyết bên phải (nhỏ hơn nhiều so với ống ngực), đổ vào hệ thống tĩnh mạch tại giao điểm của tĩnh mạch dưới đòn phải và tĩnh mạch cảnh trong phải.



**Hình 16-7:** Hệ bạch huyết

## Chương 16: Vi tuần hoàn và hệ thống bạch huyết: trao đổi dịch ở mao mạch, dịch kẽ và dịch bạch huyết



**Hình 16-8:** Cấu trúc đặc biệt của các mao mạch bạch huyết cho phép vận chuyển các chất có trọng lượng phân tử cao vào hệ bạch huyết.

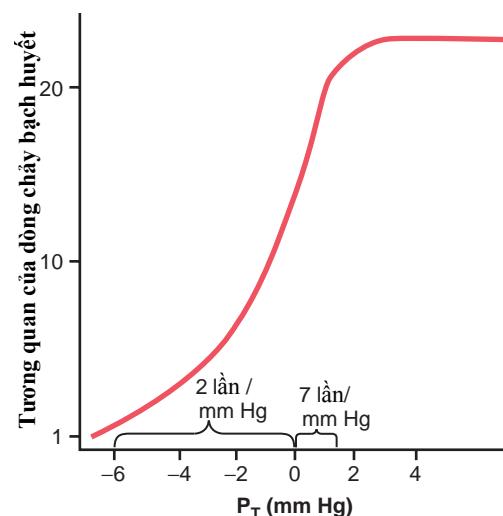
### Tận cùng mạch bạch huyết và tính thẩm của chúng.

Hầu hết dịch lọc từ các mao động mạch chảy giữa các tế bào và cuối cùng đã được tái hấp thu trở lại vào mao tĩnh mạch, trung bình, khoảng một phần mươi lượng dịch đi vào các mao mạch bạch huyết và trở về máu qua hệ bạch huyết chứ không thông qua các mao tĩnh mạch. Tổng lượng dịch bạch huyết này bình thường chỉ 2-3 lít mỗi ngày.

Dịch quay lại cho lưu thông bởi mạch bạch huyết là cực kỳ quan trọng bởi vì các chất có trọng lượng phân tử cao, chẳng hạn như protein, không thể được hấp thụ từ các mô trong bất kỳ cách nào khác, mặc dù chúng có thể đi vào các mao mạch bạch huyết gần như không bị cản trở. Lý do của cơ chế này là cấu trúc đặc biệt của các mao mạch bạch huyết, chứng minh trong **hình 16-8**. Hình vẽ này cho thấy các tế bào nội mô của mao mạch bạch huyết được gắn các sợi liên kết bao xung quanh. Tại các mối nối của các tế bào nội mô cạnh nhau, các cạnh của một tế bào nội mô chồng lên cạnh của tế bào liền kề theo cách mà các cạnh chồng nhau tự do đẩy vào bên trong, do đó tạo thành một van mở ra vào bên trong các mao mạch bạch huyết trong thời gian rất ngắn. Dịch kẽ, cùng với các hạt lơ lửng của nó, có thể đẩy van mở và chảy trực tiếp vào các mao mạch bạch huyết. Tuy nhiên, dịch này khó có thể ra khỏi các mao mạch sau khi chúng đã vào do sự đóng van nắp van ngược lại. Vì vậy, các mạch bạch huyết có nhiều van ở tận cùng các mao mạch bạch huyết, cũng như các van dọc theo các mao mạch lớn tới vị trí chúng đổ vào tuần hoàn chung.

### HÌNH THÀNH BẠCH HUYẾT

Bạch huyết có nguồn gốc từ dịch kẽ chảy vào hệ bạch huyết. Vì vậy, đầu tiên bạch huyết đi vào hệ bạch huyết với thành phần tương tự dịch kẽ.



**Hình 16-9:** Mối tương quan giữa áp suất dịch kẽ và sòng chảy bạch huyết ở chân một con chó.

Lưu ý rằng dòng chảy bạch huyết đạt cực đại khi áp suất dịch kẽ ( $P_T$ ) tăng nhẹ cao hơn áp suất khí quyển (0 mmHg)

Nồng độ protein trong dịch kẽ của hầu hết các mô trung bình khoảng 2 g / dl, và nồng độ protein của bạch huyết chảy từ các mô cũng gần giá trị này. Bạch huyết được hình thành trong gan có nồng độ protein thực sự cao tới 6 g / dl, và bạch huyết hình thành trong ruột có nồng độ protein cao khoảng 3-4 g / dl. Vì khoảng hai phần ba các hạch bạch huyết thường có nguồn gốc từ gan và ruột, các bạch huyết ống ngực, là nơi trộn lẫn bạch huyết từ tất cả các vùng của cơ thể, thường có nồng độ protein khoảng 3-5 g / dl.

Hệ thống bạch huyết cũng là một trong những con đường chính cho sự hấp thụ các chất dinh dưỡng qua đường tiêu hóa, đặc biệt là cho sự hấp thụ của hầu như tất cả các chất béo trong thực phẩm, như đã thảo luận ở Chương 66. Thật vậy, sau một bữa ăn nhiều chất béo, bạch huyết trong ống ngực đôi khi chứa tới 1-2 phần trăm chất béo.

Cuối cùng, ngay cả những vật (particles) lớn, chẳng hạn như vi khuẩn, có thể đẩy khe giữa các tế bào nội mô của mao mạch bạch huyết của và vào hệ bạch huyết theo cách này. Như các bạch huyết đi qua các hạch bạch huyết, các (particles) này gần như hoàn toàn bị loại bỏ và phá hủy, như đã thảo luận trong Chương 34.

### LƯU LƯỢNG CỦA DÒNG BẠCH HUYẾT

Mỗi giờ, khoảng 100 ml bạch huyết chảy qua ống ngực ở một con người trong trạng thái nghỉ ngơi, và thêm khoảng 20 ml mỗi giờ chảy vào tuần hoàn thông qua các kênh khác, đưa tổng số ước tính dòng chảy bạch huyết của khoảng 120 ml / giờ hoặc 2-3 lít mỗi ngày.

### Ảnh hưởng của áp lực dịch kẽ lên dòng bạch huyết.

**Hình 16-9** cho thấy ảnh hưởng của áp lực dịch kẽ khác nhau lên dòng bạch huyết đo được ở động vật. Lưu ý rằng, bình thường, dòng chảy bạch huyết là hầu như không có ở áp lực dịch kẽ âm hơn -6mmHg.

Sau đó, khi áp lực tăng lên tới 0mmHg (áp suất khí quyển) lưu lượng dòng chảy tăng lên hơn 20 lần. Do đó, bất kỳ yếu tố nào làm tăng áp lực dịch kẽ cũng làm tăng lưu lượng dòng chảy bạch huyết, nếu các mạch bạch huyết đang hoạt động bình thường. Những yếu tố này bao gồm:

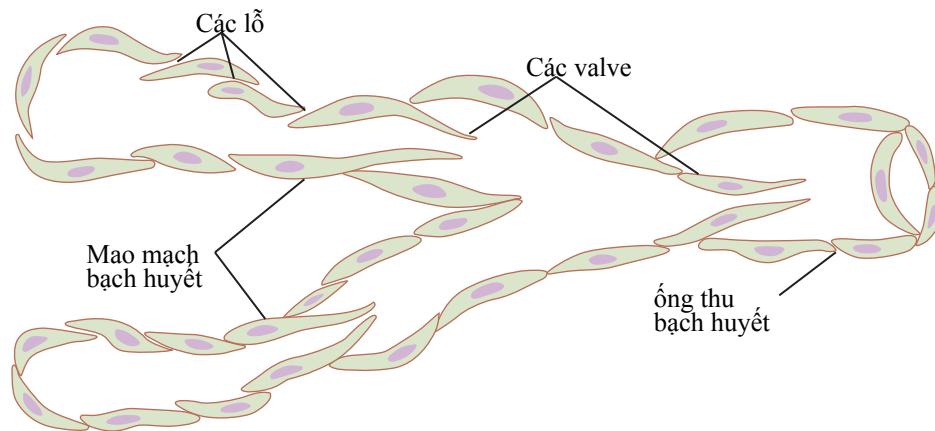
- Áp suất thủy tĩnh mao mạch cao
- Áp suất thẩm thấu keo huyết tương giảm
- Áp suất thẩm thấu keo dịch kẽ tăng
- Tính thấm của các mao mạch tăng

Tất cả những yếu tố này gây ra một cân bằng trao đổi dịch ở màng mao mạch để đẩy dịch vào khoang kẽ, do đó tăng thể tích dịch kẽ, áp lực dịch kẽ, và dòng chảy bạch huyết ở cùng một lúc.

Tuy nhiên, lưu ý trong [hình 16-9](#) rằng khi áp suất dịch kẽ đạt được 1 hoặc 2 mm Hg, lớn hơn áp suất khí quyển ( $>0$  mmHg), dòng chảy bạch huyết không tăng thêm nữa ở bất kì áp suất cao nào. Thực tế, kết quả này cho thấy áp suất ở mô ngày càng tăng không chỉ làm tăng đẩy dịch vào các mao mạch bạch huyết mà còn nén bì mặt bên ngoài của mạch bạch huyết lớn, do đó cản trở dòng chảy bạch huyết. Ở áp suất cao hơn, hai yếu tố này gần như cân bằng nhau, vì vậy dòng chảy bạch huyết đạt đến một tốc độ dòng chảy tối đa. Tốc độ dòng chảy tối đa này được minh họa bởi phần trên cao nguyên trong [hình 16-9](#).

**Bơm bạch huyết làm tăng dòng chảy bạch huyết.** Van tồn tại trong tất cả các kênh bạch huyết. [Hình 16-10](#) cho thấy van diễn hình trong việc thu thập bạch huyết vào các mao mạch bạch huyết trống.

Hình ảnh chuyển động của các mạch bạch huyết được chỉ ra ở động vật và ở người cho thấy rằng khi một mạch bạch huyết thu thập dịch, các cơ trơn trong thành mạch bạch huyết tự động co lại. Hơn nữa, mỗi phân đoạn của mạch bạch huyết giữa các van chức năng như một máy bơm tự động riêng biệt. Đẩy nhẹ một đoạn làm cho nó nhô lại, và dịch được bơm qua van tiếp theo vào đoạn bạch huyết tiếp theo.



**Hình 16-10:** Cấu trúc của mao mạch bạch huyết và một ống thu bạch huyết với các valve bạch huyết

[YhocData.com](#)

Dịch này đổ đầy các đoạn sau trong một vài giây sau đó, quá trình tiếp tục dọc theo mạch bạch huyết cho đến khi dịch cuối cùng được đổ vào tuần hoàn chung. Trong một mạch bạch huyết rất lớn như ống ngực, bơm bạch huyết này có thể tạo ra áp lực lớn tới 50 đến 100 mm Hg

**Bơm được tạo ra bởi sự co bóp ngắt quãng bên ngoài hệ bạch huyết.** Ngoài việc bơm gây ra bởi sự co bóp ngắt quãng nội tại của thành mạch bạch huyết, bất kỳ yếu tố bên ngoài nào ép vào mạch bạch huyết không liên tục cũng có thể tạo ra bơm. Theo thứ tự quan trọng của chúng, các yếu tố như là như sau:

- Sự co bóp của cơ xung quanh các xương
- Sự chuyển động của các bộ phận của cơ thể
- Nhịp đập của động mạch tiếp giáp với các mạch bạch huyết
- Áp lực của các mô bên ngoài cơ thể.

Các bơm bạch huyết hoạt động mạnh hơn khi lao động, thường gia tăng dòng chảy bạch huyết từ 10 đến 30 lần. Ngược lại, trong thời gian nghỉ ngơi, dòng chảy bạch huyết là rất chậm (gần như bằng không).

**Bơm mao mạch bạch huyết.** Đầu tận cùng các mao mạch bạch huyết cũng có khả năng bơm bạch huyết, ngoài việc bơm bởi các mạch bạch huyết lớn hơn. Như đã giải thích ở chương trước, các thành của các mao mạch bạch huyết dính chặt vào các tế bào mô xung quanh bằng các phuong tiện giữ chúng. Vì vậy, mỗi khi dịch dư thừa chảy vào các mô và làm cho các mô bị sưng lên, các sợi kéo trên thành của các mao mạch bạch huyết và dịch chảy vào các đầu mao mạch bạch huyết thông qua khe kẽ của các tế bào nội mô. Sau đó, khi mô bị nén, áp lực bên trong mao mạch tăng và gây ra sự chồng chéo của các tế bào nội mô để đóng lại như van. Do đó, áp lực đẩy bạch huyết về phía trước vào bạch huyết thay vì quay ngược ra sau qua các khe giữa các tế bào nội mô.

Các tế bào nội mô mao mạch bạch huyết cũng có một vài sợi co actomyosin.

## Chương 16: Vi tuần hoàn và hệ thống bạch huyết: trao đổi dịch ở mao mạch, dịch kẽ và dịch bạch huyết

Các tế bào nội mô mao mạch bạch huyết cũng có một vài sợi co actomyosin. Trong một số mô động vật (ví dụ, cánh của dơi), đã quan sát được nguyên nhân gây sự co bóp nhịp nhàng trên là do sự kết hợp của rất nhiều mao mạch nhỏ và các mạch bạch huyết lớn. Vì vậy, có lẽ phần thêm vào của bơm bạch huyết ít nhất là kết quả của sự kết hợp giữa các tế bào nội mô và các cơ lớn hơn của hệ bạch huyết.

### Tóm tắt các yếu tố tạo ra dòng chảy bạch huyết:

Từ những thảo luận trước, có thể thấy rằng 2 yếu tố chính gây ra dòng chảy bạch huyết: (1) áp suất dịch kẽ, (2) hoạt động của bơm bạch huyết. Do đó, người ta có thể nói rằng, tốc độ dòng chảy bạch huyết gần như được xác định bởi áp suất dịch kẽ cùng với các hoạt động của bơm bạch huyết.

## HỆ THỐNG BẠCH HUYẾT ĐÓNG VAI TRÒ CHÍNH TRONG VIỆC ĐIỀU HÒA NỒNG ĐỘ PROTEIN, THỂ TÍCH VÀ ÁP SUẤT DỊCH KẼ

Rõ ràng chức năng của hệ thống bạch huyết như một “cơ chế tràn” để nhận lại protein dư thừa và lượng nước thừa trong khoảng kẽ vào tuần hoàn chung. Do đó, hệ thống bạch huyết cũng đóng một vai trò trung tâm trong việc kiểm soát (1) nồng độ protein trong dịch kẽ, (2) khối lượng của dịch kẽ, và (3) áp lực dịch kẽ. Hãy để chúng tôi giải thích làm thế nào những yếu tố này tương tác với nhau.

Đầu tiên, hãy nhớ rằng một lượng nhỏ protein bị rò rỉ liên tục ra khỏi các mao mạch máu vào khoảng kẽ. Chỉ một lượng nhỏ, nếu có, các protein bị rò rỉ trở lại tuần hoàn bằng cách vào mao tĩnh mạch. Do đó, các protein này có xu hướng tích lũy trong dịch kẽ, vì vậy làm tăng áp lực thẩm thấu keo của dịch kẽ.

Thứ hai, tăng áp lực thẩm thấu keo trong dịch kẽ làm dịch chuyển cân bằng lực ở các màng mao mạch máu trong việc đẩy dịch vào khoảng kẽ. Do đó, có hiệu lực, chất lỏng được vận chuyển ra bên ngoài thành mao mạch vào khoảng kẽ bởi áp lực thẩm thấu gây ra bởi các protein, do đó tăng cả thể tích và áp suất dịch kẽ.

Thứ ba, việc tăng áp lực dịch kẽ làm tăng đáng kể tốc độ của dòng chảy bạch huyết, mang đi thể tích dịch kẽ dư thừa và protein dư thừa tích tụ trong khoảng kẽ.

Vì vậy, một khi nồng độ protein dịch kẽ đạt đến một mức độ nhất định và gây ra tăng tương đương về thể tích dịch kẽ và áp lực, sự trở lại của protein và dịch bằng cách vào hệ của hệ bạch huyết trở nên đủ lớn để cân bằng tỷ lệ rò rỉ của chúng vào khoảng kẽ từ các mao mạch.

Do đó, các giá trị định lượng của tất cả các yếu tố này đạt được một trạng thái ổn định, và chúng sẽ duy trì cân bằng ở mức ổn định cho đến khi một cái gì đó thay đổi tốc độ rò rỉ protein và dịch từ các mao mạch máu.

### Ý nghĩa của áp suất âm của dịch kẽ có ý nghĩa gắn kết các mô của cơ thể với nhau.

Ta biết rằng, giả định các mô khác nhau của cơ thể được gắn kết với nhau hoàn toàn bằng sợi mô liên kết. Tuy nhiên, các sợi mô liên kết rất yếu hoặc thậm chí không có mặt tại nhiều nơi trong cơ thể, đặc biệt là tại các điểm nối mô trượt lên nhau (ví dụ, da trượt trên mặt sau của bàn tay hay trên mặt). Tuy nhiên, ngay cả ở những nơi này, các mô liên kết với nhau bởi các áp lực dịch kẽ âm, thực sự là chân không. Khi các mô bị mất áp lực âm của chúng, chất lỏng tích tụ trong khoảng kẽ và phù nề xảy ra. Tình trạng này được thảo luận trong Chương 25.

## Thư mục

- Chidlow JH Jr, Sessa WC: Caveolae, caveolins, and cavins: complex control of cellular signalling and inflammation. *Cardiovasc Res* 86:219, 2010.
- Dejana E: Endothelial cell-cell junctions: happy together. *Nat Rev Mol Cell Biol* 5:261, 2004.
- Gashev AA: Basic mechanisms controlling lymph transport in the mesenteric lymphatic net. *Ann N Y Acad Sci* 1207(Suppl 1):E16, 2010.
- Gashev AA: Physiologic aspects of lymphatic contractile function: current perspectives. *Ann N Y Acad Sci* 979:178, 2002.
- Guyton AC: Concept of negative interstitial pressure based on pressures in implanted perforated capsules. *Circ Res* 12:399, 1963.
- Guyton AC: Interstitial fluid pressure: II. Pressure-volume curves of interstitial space. *Circ Res* 16:452, 1965.
- Guyton AC, Granger HJ, Taylor AE: Interstitial fluid pressure. *Physiol Rev* 51:527, 1971.
- Kolka CM, Bergman RN: The barrier within: endothelial transport of hormones. *Physiology (Bethesda)* 27:237, 2012.
- Mehta D, Malik AB: Signaling mechanisms regulating endothelial permeability. *Physiol Rev* 86:279, 2006.
- Michel CC, Curry FE: Microvascular permeability. *Physiol Rev* 79:703, 1999.
- Oliver G: Lymphatic vasculature development. *Nat Rev Immunol* 4:35, 2004.
- Parker JC: Hydraulic conductance of lung endothelial phenotypes and Starling safety factors against edema. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 292:L378, 2007.
- Parker JC, Townsley MI: Physiological determinants of the pulmonary filtration coefficient. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295:L235, 2008.
- Predescu SA, Predescu DN, Malik AB: Molecular determinants of endothelial transcytosis and their role in endothelial permeability. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 293:L823, 2007.
- Wiig H, Swartz MA: Interstitial fluid and lymph formation and transport: physiological regulation and roles in inflammation and cancer. *Physiol Rev* 92:1005, 2012.

Kiểm soát tại chỗ và thể dịch lưu lượng máu đến mô

#### A. Kiểm soát tại chỗ lưu lượng máu đáp ứng nhu cầu của mô

Nguyên lý cơ bản của chức năng tuần hoàn là hầu hết các mô đều có khả năng kiểm soát lưu lượng máu tại chính mô đó tương xứng với nhu cầu chuyên hóa riêng của mô.

Một số nhu cầu riêng về lưu lượng máu của mô bao gồm:

1. Vận chuyển oxy đến mô.
2. Vận chuyển các chất dinh dưỡng khác như glucose, amino acid và acid béo.
3. Chuyển CO<sub>2</sub> ra khỏi mô.
4. Chuyển ion H<sup>+</sup> ra khỏi mô
5. Duy trì nồng độ thích hợp của các ion trong mô.
6. Vận chuyển các hormone khác nhau cùng các chất khác đến các mô.

Một số cơ quan có những yêu cầu đặc biệt. Ví dụ như lưu lượng máu đến da quyết định sự thải nhiệt từ cơ thể, giúp kiểm soát nhiệt độ cơ thể. Ngoài ra sự vận chuyển đầy đủ máu đến thận cho phép thận lọc và bài tiết các chất thải của cơ thể, điều chỉnh thể tích dịch cơ thể và chất điện giải.

Chúng ta sẽ nhận thấy những yếu tố này gây ra sự kiểm soát lưu lượng máu tại chỗ ở các mức độ khác nhau và các mô khác nhau cũng...diệp

Sự biến đổi về lưu lượng máu đến các mô và cơ quan khác nhau: lưu ý lưu lượng máu rất lớn được liệt kê trong bảng 17.1 cho mỗi số cơ quan, ví dụ hàng trăm ml/phút/100g khối lượng tuyến giáp hoặc tuyến thượng thận và tổng lưu lượng máu đến gan là 1350 ml/phút, tương ứng với 95 ml/phút/100g khối lượng.

Ngoài ra cũng lưu ý, lưu lượng máu qua thận rất lớn là 1100 ml/phút. Sự đòi hỏi lưu lượng máu lớn như thế này cho thận để giúp thận thực hiện chức năng làm sạch máu bằng cách bài tiết các chất thải và điều chỉnh các thành phần của dịch cơ thể một cách chính xác.

Ngược lại, đáng ngạc nhiên nhất là lưu lượng máu thấp đến tất cả các cơ ít hoạt động của cơ thể - tổng lưu lượng chỉ 750 ml/phút - trong khi những cơ này chiếm 30 đến 40 % trọng lượng cơ thể. Ở trạng thái nghỉ ngơi, hoạt động chuyển hóa của cơ rất thấp, lưu lượng máu chỉ 4ml/phút/100g. Tuy nhiên khi hoạt động nặng, hoạt động chuyển hóa của cơ tăng lên hơn 60 lần và lưu lượng máu đến cơ nhiều gấp 20 lần, tăng cao đến 16000ml/phút tổng lượng máu trong lòng mạch (tương đương 80 ml/phút/100g cơ)

Tầm quan trọng của sự kiểm soát lưu lượng máu bởi chính mô: có thể đặt ra một câu hỏi đơn giản là tại sao không cung cấp liên tục lưu lượng máu lớn qua mỗi mô của cơ thể dù mô đó hoạt động nhiều hay ít? Câu trả lời cũng rất đơn giản: cơ chế như thế yêu cầu lượng máu nhiều hơn gấp nhiều lần tim có thể bơm.

Nghiên cứu chỉ ra rằng lưu lượng máu đến mỗi mô thường được điều chỉnh ở mức thấp nhất để đáp ứng nhu cầu của mô - không nhiều hơn, không ít hơn. Ví dụ ở những mô mà yêu cầu quan trọng nhất là vận chuyển oxy thì lưu lượng máu luôn luôn được kiểm soát chỉ ở mức cao hơn một chút so với yêu cầu để duy trì đầy đủ oxy cho mô và không có hơn. Bằng cách kiểm soát lưu

lượng máu tại chỗ theo con đường này, mô hakk như không bao giờ thiếu oxy và khôi lượng công việc của tim được giữ ở mức nhỏ nhất.

### B. cơ chế kiểm soát lưu lượng máu

Kiểm soát lưu lượng máu tại chỗ có thể được chia thành 2 pha : (1) kiểm soát tức thời và (2) kiểm soát lâu dài.

Kiểm soát tức thời đạt được bằng cách thay đổi nhanh chóng co giãn các tiêu động mạch, mao mạch và cơ vòng trước mao mạch, xảy ra trong vài giây đến vài phút để cung cấp đủ lượng máu cần thiết cho mô tại chỗ.

Kiểm soát lâu dài có nghĩa là thay đổi từ từ, có kiểm soát dòng máu trong khoảng vài ngày, vài tuần thậm chí hàng tháng. Nhìn chung, những thay đổi lâu dài này tạo ra sự kiểm soát dòng máu tốt hơn, cân bằng với nhu cầu của mô. Những thay đổi xảy ra này là kết quả của sự tăng hoặc giảm kích thước và số lượng dòng máu cung cấp cho mô.

Hình 17.1: Ảnh hưởng của sự tăng tốc độ chuyển hóa lên dòng máu đến mô ( chèn ảnh giúp c )

Bảng 17.1 Máu đến các cơ quan và mô ở trạng thái cơ bản

	Phần trăm cung lượng tim	ml/phút	ml/phút/100 g mô
Não	14	700	50
Tim	4	200	70
Cuồng phổi	2	100	25
Thận	22	1100	360
Gan	27	1350	95
Hệ cửa	(21)	(1050)	
Động mạch	(6)	(300)	
Cơ ( trạng thái không hoạt động)	15	750	4
Xương	5	250	3
Da ( thời tiết lạnh)	6	300	3
Tuyến giáp	1	50	160
Tuyến thượng thận	0.5	25	300
Mô khác	3.5	175	1.3
Tổng	100.0	5000	

### Kiểm soát nhanh lưu lượng máu tại chỗ

Tăng chuyển hóa mô- tăng lưu lượng máu đến mô: Hình 17.1 chỉ ra tác động nhất thời lên dòng máu khi tăng tốc độ chuyển hóa tại chỗ ở mô, như cơ vận. Chú ý rằng tăng chuyển hóa lên 8 lần so với bình thường thì dòng máu sẽ tăng gấp 4 lần.

Giảm oxy mô sẽ làm tăng lưu lượng máu đến mô: Một trong những chất dinh dưỡng cần thiết nhất là oxy. Bất cứ khi nào oxy đến mô giảm như là (1) ở trên đỉnh núi cao (2) Viêm phổi (3) ngộ độc CO hoặc (4) ngộ độc CN, máu qua mô tăng lên rõ ràng.

Hình 17.2 ảnh hưởng của sự giảm bão hòa oxy động mạch lên dòng máu tới một chân của con chó ( chèn ảnh giúp c)

Hình 17.2 chỉ ra rằng sự bão hòa oxy máu động mạch giảm 25 % so với bình thường, dòng máu chảy qua một chân của con chó tăng gấp 3 lần. Máu tăng gần như đủ nhưng không thực sự đủ, đáp ứng với sự giảm lượng oxy máu, do đó hầu hết duy trì ở mức tương đối hằng định oxy cung cấp cho mô.

Tổng lượng CN bị ngộ độc sử dụng oxy bởi mô tại chỗ có thể làm tăng lưu lượng máu lên 7 lần, do đó chứng minh tác động đặc biệt của sự thiếu oxy đến dòng máu.

Cơ chế thay đổi chuyển hóa mô hoặc lượng oxy máu làm thay đổi dòng máu vẫn chưa được hiểu đầy đủ, nhưng 2 giả thuyết chính này đến nay đã được đưa ra: giả thuyết co mạch và giả thuyết về nhu cầu oxy.

Giả thuyết co mạch với sự điều chỉnh nhanh lưu lượng máu tại chỗ- Vai trò đặc biệt của Adenosin: theo giả thuyết co mạch , tăng tốc độ chuyển hóa hoặc giảm oxy hoặc các chất dinh dưỡng khác đến mô sẽ tăng tốc độ tạo thành các chất gây co mạch trogn tế bào. Các chất gây co mạch được cho là khuếch tán qua mô đến cơ vòng trước mao mạch và các mao mạch gây ra co mạch. Một số chất gây co mạch như Adenosin, CO<sub>2</sub>, Adenosin phosphate, histamine, ion kali và ion H<sup>+</sup> .

Các chất gây co mạch có thể được giải phóng từ tế bào để đáp ứng với sự thiếu hụt oxy. Ví dụ, thí nghiệm chỉ ra rằng sự giảm oxy mô gây ra giải phóng Adenosin và acid lactic ( cả ion H<sup>+</sup> ) từ khoang gian bào. Những chất này có thể gây ra co mạch rất nhanh, hoàn toàn hoặc một phần điều chỉnh lưu lượng máu đến mô. Các chất gây co mạch như CO<sub>2</sub>, acid lactic, ion Kali có xu hướng tăng lên trong tế bào khi máu đến mô giảm và chuyển hóa tế bào sẽ tiếp tục với tốc độ như trước hoặc khi chuyển hóa tế bào đột ngột tăng. Sự tăng sự tập trung các chất chuyển hóa gây ra co tiêu động mạch, do đó tăng dòng máu đến mô và sự tập trung các chất chuyển hóa sẽ quay trở lại bình thường.

Nhiều nhà sinh lí học tin rằng Adenosin là một chất co mạch tại chỗ quan trọng giúp kiểm soát dòng máu tại chỗ. Ví dụ số lượng nhỏ adenosine được giải phóng từ tế bào cơ tim khi động mạch vành co lại và sự giải phóng adenosine gây ra co mạch tim đủ mạch vành trở về bình thường. Cũng tương tự, bất cứ khi nào tim hoạt động nhiều hơn bình thường và chuyển hóa tim tăng thêm một lượng, sẽ gây ra tăng sự tận dụng oxy, theo các cách (1) giảm sự tập trung oxy ở tế bào cơ tim (2) giảm giáng hóa adenosine triphosphate (3) tăng giải phóng adenosine. Nhiều adenosine rò rỉ khỏi tế bào cơ tim để gây co động mạch, cung cấp máu động mạch giảm để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng cho tim đang hoạt động.

Mặc dù các bằng chứng nghiên cứu không rõ ràng , nhiều nhà sinh lí học cũng đưa ra cơ chế giống như adenosine chính là cơ chế điều hòa lưu lượng máu đến cơ vân và các mô khác quan trọng nhất. tuy nhiên, rất khó để chứng minh số lượng vừa đủ của các chất co mạch riêng biệt

bao gồm cả adenosine thực sự được tạo thành trong mô để gây ra sự tăng đēu đēn của dòng máu. Nhiều khả năng có sự kết hợp của một vài chất co mạch được giải phóng từ mô đóng góp vào sự điều chỉnh dòng máu.

Giả thuyết nhu cầu oxy với sự kiềm soát máu mô: mặc dù giả thuyết co mạch được nhiều người công nhận nhưng có một giả thuyết khác được các nhà sinh lí học công nhận, là giả thuyết về nhu cầu oxy, chính xác hơn là nhu cầu dinh dưỡng của mô (vì các chất dinh dưỡng khác bên cạnh oxy cũng liên quan). Oxy là một chất dinh dưỡng chuyển hóa được yêu cầu để co mạch, co cơ (cũng như các chất dinh dưỡng khác). Do đó sự vắng mặt một lượng oxy thích hợp trong mô, mạch máu có thể giãn. Cũng như vậy, sự sử dụng oxy trong mô là kết quả của sự tăng chuyển hóa (theo lí thuyết) sẽ làm giảm oxy trên cơ trơn, gây co mạch.

Cơ chế mà do nó, oxy trong mô có thể hoạt động được chỉ ra trong hình 17.3. Hình chỉ ra một đơn vị mô, bao gồm cả các mao mạch cùng với mao mạch **sidearm** và mô xung quanh nó. Ở đoạn gốc của mao mạch là cơ vòng tiền mao mạch và bao quanh các tiền mao mạch là một vài sợi cơ trơn. Khi quan sát mô dưới kính hiển vi, có thể thấy các cơ vòng tiền mao mạch bình thường hoặc là hoàn toàn giãn hoặc là hoàn toàn co. Số lượng cơ vòng tiền mao mạch đang giãn tại bất kì thời điểm nào tỉ lệ với nhu cầu dinh dưỡng của mô đó. Cơ vòng tiền mao mạch và tiểu mao mạch mở và đóng theo chu kỳ vài lần trên phút, với khoảng thời gian của pha mở cân xứng với nhu cầu chuyển hóa của oxy mô. Chu kỳ mở và đóng được gọi là vasomotion (vận động của mạch).

Hình 17.3 giản đồ về một đơn vị mô giải thích cho sự phản hồi tức thời của dòng máu, chỉ ra mao mạch chạy qua mô và tiểu mao mạch với cơ vòng trước mao mạch với kiểm soát dòng máu mao mạch (chèn ảnh giúp c)

Do cơ trơn yêu cầu oxy để duy trì co cơ, cho rằng sức mạnh của co cơ vòng sẽ tăng lên khi tăng tập trung oxy. Bởi vậy, khi sự tập trung oxy trong mô tăng trên mức nào đó, cơ vòng tiền mao mạch có lẽ sẽ đóng lại cho đến khi Tuy nhiên, khi sự vượt quá giới hạn oxy xảy ra và sự tập trung oxy té bào mô tiêu thụ hết lượng dư thừa oxy. Tuy nhiên, khi lượng oxy dư thừa hết, và sự tập trung oxy rơi xuống mức thấp hơn mức cần, cơ vòng lại mở ra hơn một lần để bắt đầu lại chu kỳ.

Do đó, trên cơ sở dữ liệu cơ bản, hoặc là giả thuyết adenosine hoặc là nhu cầu oxy sẽ giải thích sự điều chỉnh luuw lượng máu tức thời qua mô đáp ứng với nhu cầu chuyển hóa của mô. Trên thực tế, chắc chắn nằm ở sự kết hợp của cả 2 cơ chế này.

Vai trò của các chất dinh dưỡng khác ngoài oxy trong kiểm soát lưu lượng máu tới mô: dưới những điều kiện đặc biệt, sự thiếu glucose trong máu có thể gây ra co mạch tại chỗ. Nó có thể có tác động tương tự xảy ra khi các chất dinh dưỡng khác như amino acid hay acid béo bị thiếu hụt, mặc dù vấn đề này chưa được nghiên cứu đầy đủ. Ngoài ra, co mạch xảy ra khi thiếu hụt vitamin trong bệnh beriberi, bệnh nhân thiếu vit B (thiamin, niacin riboflavin). Ở bệnh này, lượng máu đến mạch ngoại vi ở khắp nơi trên cơ thể thường tăng gấp 2 đến 3 lần. bởi vì tất cả các vitamin đều cần thiết cho quá trình phosphoryl hóa tạo ra ATP cho tế bào, có thể biết được thiếu hụt bao nhiêu vitamin sẽ dẫn đến giảm khả năng co của cơ trơn, co mạch cũng xảy ra.

**Ví dụ đặc biệt của sự kiểm soát trao đổi chất tức thời của dòng máu:** cơ chế chúng ta miêu tả cho kiểm soát dòng máu tại chỗ được gọi là cơ chế trao đổi chất, bởi vì chức năng của tất cả chúng đều chịu trách nhiệm với nhu cầu chuyển hóa của mô. 2 ví dụ đặc biệt được thêm vào của sự kiểm soát trao đổi chất của dòng máu là sung huyết phản ứng và sung huyết tích cực.

“sung huyết phản ứng” xảy ra sau khi sự cung cấp máu mô bị chặn lại trong thời gian ngắn. khi sự cung cấp máu đến mô bị chặn lại một vài giây đến dài hàng giờ hoặc hơn , do đó dòng máu được lưu thông, dòng máu qua mô thường tăng ngay lập tức gấp 4 đến 7 lần bình thường. dòng máu tăng lên này sẽ tiếp tục trong một vài giây nếu sự tắc nghẽn này kéo dài chỉ một vài giây nhưng thỉnh thoảng tiếp tục kéo dài hàng giờ nếu dòng máu bị chặn trong 1 giờ hoặc hơn, hiện tượng này được gọi là sung huyết phản ứng.

Sung huyết phản ứng là sự biểu hiện khác của cơ chế điều chỉnh dòng máu trao đổi chất tại chỗ. Sau một thời gian ngắn co mạch, dòng máu được tăng cường trong lúc sung huyết phản ứng kéo dài đủ dài để đáp lại gần như chính xác sự thiếu hụt oxy mô dồn lại trong suốt thời gian tắc mạch. Cơ chế này nhấn mạnh sự kết nối chặt chẽ giữa oxy và các chất dinh dưỡng khác với mô.

Hình 17.4 Sung huyết phản ứng ở mô sau khi tắc động mạch tạm thời và sung huyết tích cực khi mô tăng hoạt động chuyển hóa ( chèn hình giúp c)

“sung huyết tích cực” xảy ra khi tốc độ chuyển hóa mô tăng. Khi bất kì mô nào tăng hoạt động như tập cơ, tuyển dạ dày-ruột trong suốt thời gian tăng bài tiết hoặc thậm chí khi não tăng các hoạt động trí óc, tốc độ dòng chảy qua mô tăng ( hình 17.4). sự tăng chuyển hóa tại chỗ dẫn đến sự tiêu thụ nhanh chóng các chất dinh dưỡng và cũng giải phóng ra số lượng lớn các chất gây co mạch. Kết quả là giãn các mao mạch tại chỗ và tăng máu đến mô. Bằng cách này, các mô hoạt động tích cực nhận được thêm các chất dinh dưỡng. như đã nói ở trên, sung huyết tích cực ở cơ vân có thể tăng lưu lượng máu đến mô gấp 20 lần trong suốt quá trình tập luyện ở cường độ cao.

Sự tự điều chỉnh của dòng máu trong suốt thời gian thay đổi áp lực động mạch – cơ chế “trao đổi chất” và cơ chế “myogenic” ( cơ chế tự điều chỉnh của cơ hơn là từ sự thích ứng của thần kinh”: ở bất kì mô nào của cơ thể, sự tăng nhanh áp lực động mạch đều gây ra sự tăng tức thì của dòng máu. Tuy nhiên, trong vòng nhỏ hơn một phút, dòng máu ở hầu hết các mô quay trở lại gần như bình thường, mặc dù áp lực động mạch vẫn duy trì ở mức cao. Xu hướng trở về bình thường của dòng máu được gọi là sự điều chỉnh tự động. Sau khi trao đổi chất tích cực xảy ra, dòng máu tại chỗ ở hầu hết các mô sẽ liên quan đến áp lực động mạch , thể hiện ở đường cong “acute” hình 17.5 . Chú ý giữa áp lực động mạch 70 và 175 mmhg, dòng máu chỉ tăng 20-30 % mặc dù ALDM tăng 150 %. Ở một số mô như não, ti., sự tự điều chỉnh thậm chí còn nghiêm trọng hơn. Trong gần một thế kỷ, 2 quan điểm được đưa ra để giải thích cho sự điều chỉnh tức thời này là thuyết trao đổi chất và thuyết myogenic.

Hình 17.5 ảnh hưởng của ALDM ở các mức khác nhau lên dòng máu qua cơ. Đường cong màu đỏ chỉ ra ảnh hưởng khi ALDM tăng lên quá một vài phút. Đường nét đứt màu xanh chỉ ra ảnh hưởng lên dòng máu khi ALDM tăng lên chậm trong vòng nhiều tuần. ( chèn ảnh giúp c)

Thuyết Trao đổi chất được hiểu một cách đơn giản , nguyên tắc cơ bản của sự điều chỉnh dòng máu đã được thảo luận ở phần trước. do đó, khi ALDM tăng quá cao, sự vượt quá giới hạn dòng

máu cung cấp quá nhiều oxy và chất dinh dưỡng khác đến mô và “pha loãng” các chất co mạch được mô giải phóng. Những chất dinh dưỡng này (đặc biệt là oxy và sự tăng giảm nồng độ các chất co mạch có thể gây ra sự co mạch máu và dòng máu quay trở về gần như bình thường mặc dù ALĐM vẫn tăng.

Tuy nhiên thuyết myogenic gợi một cơ chế khác không liên quan đến chuyển hóa để giải thích hiện tượng điều chỉnh tự động. Thuyết này dựa trên quan sát sự căng đột ngột của mạch máu nhỏ khi cơ trơn thành mạch co. Từ sự quan sát này đưa ra quan điểm rằng ALĐM cao sẽ làm căng mạch máu, làm co thắt mạch phản ứng, dòng máu trở về gần như bình thường. Ngược lại ở trạng thái HA thấp, co mạc rất ít, để cơ trơn nghỉ ngơi và áp lực lên thành mạch giảm và giúp dòng máu trở về bình thường.

Đáp ứng myogenic vốn có ở cơ trơn, có thể xảy ra khi không có sự ảnh hưởng của hormone hay thần kinh. Hầu hết dễ thấy ở các tiểu động mạch, cũng có thể quan sát ở động mạch, các tĩnh mạch nhỏ, thậm chí cả mạch bạch huyết. Co theo cơ chế myogenic khởi đầu bởi sự khử cực co mạch cảm ứng, sự tăng nhanh chóng của ion  $\text{Ca}^{++}$  đi vào tế bào từ khoang gian bào gây co mạch. Sự thay đổi áp lực mạch có thể cũng làm đóng hoặc mở các kênh ion ảnh hưởng đến sự co mạch. Cơ chế chính xác mà khi thay đổi áp lực gây ra đóng hoặc mở các kênh ion của mạch vẫn chưa được sáng tỏ nhưng nhiều khả năng có liên quan đến cơ chế ảnh hưởng của áp lực lên các yếu tố của thành mạch hoặc các kênh ion của mạch.

Cơ chế myogenic có vẻ quan trọng trong việc ngăn chặn co cơ quá mức của mạch máu khi áp lực dòng máu tăng lên. Tuy nhiên, vai trò của cơ chế này lên sự tự điều chỉnh mạch máu vẫn chưa rõ ràng bởi vì cơ chế nhạy với áp lực không phát hiện trực tiếp sự thay đổi của dòng máu ở mô. Thật vậy, các yếu tố chuyển hóa xuất có vẻ hợp lý hơn cơ chế myogenic ở một số trường hợp mà ở đó nhu cầu chuyển hóa của nó tăng đáng kể, như trong suốt quá trình tập luyện sức mạnh cho cơ, có thể gây ra tăng kịch phát dòng máu tới cơ vận.

### **Cơ chế đặc biệt của sự kiểm soát dòng máu tức thời ở những mô đặc biệt:**

Mặc dù các cơ chrrs chung cho kiểm soát dòng máu đã được thỏa luận áp dụng cho hầu hết các mô trong cơ thể nhưng vẫn có những cơ chế riêng cho một số vùng đặc biệt. Tất cả các cơ chế được thảo luận xuyên suốt mục này liên quan đến các cơ quan đặc biệt nhưng có 2 cơ chế đáng chú ý dưới đây:

- Ở thận, sự kiểm soát dòng máu được đảm nhiệm bởi cơ chế phản hồi tubuloglomerular, ở đó, sự pha trộn dịch ở các ống nhỏ ở ngoại vi được phát hiện bởi một cấu trúc biểu mô của chính ống đó, được gọi là macula densa. Cấu trúc này nằm ở nơi các ống ngoại vi nằm gần kề với các tiểu động mạch vào và ra ở nephron “juxtaglomerular apparatus”. Khi quá nhiều diichj dọc từ dòng máu qua glomerulus vào trong hệ thống ống, tín hiệu phản hồi từ macula densa có thể gây sự co các tiểu động mạch đến, bằng cách này giảm cả máu đến thận và tốc độ lọc của glomerular để quay trở về gần như bình thường. chi tiết của cơ chế này sẽ được thảo luận ở trang 27.
- Ở não, ngoài kiểm soát dòng máu bởi sự tập trung oxy trong mô, sự tập trung của  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}^+$  đóng vai trò chính. Sự tăng một hoặc cả 2 ion này đều làm giãn nở mạch máu não và cho phép loại bỏ nhanh chóng  $\text{CO}_2$  và  $\text{H}_+$  dư thừa từ mô não. Cơ chế này quan trọng vì

mức kích thích của não phụ thuộc nhiều vào sự kiểm soát chính xác của cả sự tập trung CO<sub>2</sub> và H<sup>+</sup>. cơ chế đặc biệt cho sự kiểm soát dòng máu được thảo luận ở chương 62.

3. Ở da, kiểm soát dòng máu liên quan chặt chẽ với sự điều chỉnh của cơ thể. Dòng chảy ở da và dưới da điều chỉnh sự tỏa nhiệt từ cơ thể bằng cách đo lường dòng chảy của tim từ bên trong ra đến bề mặt cơ thể, nơi nhiệt được tỏa ra môi trường. Dòng chảy ở da được kiểm soát chủ yếu bởi hệ thống thần kinh trung ương qua thần kinh giao cảm, được thảo luận ở chương 74. Mặc dù dòng máu qua da chỉ vào khoảng 3ml/phút/100g mô khi trời lạnh, nhưng cũng có thể có thay đổi lớn về lưu lượng khi cần thiết. Khi cơ thể tiếp xúc với môi trường bên ngoài, máu đến da có thể tăng gấp nhiều lần, có thể cao tới 7 đến 8 l/phút cho toàn bộ cơ thể. Khi nhiệt độ cơ thể giảm xuống, máu đến da giảm, giảm xuống chỉ ở trên) ở nhiệt độ rất thấp. Thậm chí với một vài sự co mạch quá mức, máu đến da thường rất lớn để đáp ứng nhu cầu chuyển hóa cơ bản của da.

### **Kiểm soát máu đến mô bởi các yếu tố co thắt mạch hoặc giãn mạch gây ra bởi tế bào nội mô.**

Các tế bào nội mô nằm trên mạch máu tổng hợp một vài chất mà khi giải phóng ra có thể ảnh hưởng đến độ co hoặc giãn của thành mạch. Vai trò của các nhà sinh lý học mới chỉ là hiểu và áp dụng vào lâm sàng trong hầu hết các trường hợp nhưng không phát triển chúng.

Nitro oxid- một chất gây co mạch giải phóng từ các tế bào nội mô khỏe mạnh. Điều quan trọng nhất của các yếu tố giãn mạch nội mô là NO, một khí ura mỡ được giải phóng từ tế bào nội mô đáp ứng với rất nhiều kích thích hóa học và vật lý. Enzyme tổng hợp NO tổng hợp NO từ arginine và oxy và bằng cách giảm nitrat vô cơ. Sau khi khuếch tán ra khỏi tế bào nội mô, NO có thời gian half-life khoảng 6 phút và hoạt động chủ yếu ở mô tại chỗ nơi nó giải phóng ra. NO hoạt hóa Guanyl cyclase ở tế bào cơ vân (hình 17.6) chuyển dạng cGTP thành cGMP và sự hoạt hóa PKG, PKG có tác dụng làm giãn mạch.

Hình 17.6 eNOS- enzyme trong tế bào nội mô tổng hợp NO từ arginine và oxy. NO hoạt hóa guanyl cyclase ở tế bào cơ trơn thành mạch, dẫn đến chuyển dạng cGTP thành cGMP- chất cuối cùng giúp giãn mạch máu (chèn ảnh giúp c)

Dòng máu qua động mạch và tiểu động mạch gây ra “shear stress” trên tế bào nội mô do độ nhớt của máu chống lại thành mạch. Áp lực làm các tế bào nội mô làm méo mó về hướng dòng máu chảy và gây ra sự tăng đáng kể NO được giải phóng, NO được giải phóng ra làm giãn thành mạch, đó là một sự thuận lợi, bởi vì cơ chế chuyển hóa tại chỗ để kiểm soát dòng máu chủ yếu gây co các động mạch nhỏ và các tiểu động mạch ở mỗi mô. Khi dòng máu chảy qua một phần vi mạch máu của tuần hoàn tăng lên, hiện tượng này có vai trò thứ yếu khuyến khích giải phóng NO từ các mạch máu lớn như là kết quả của dòng máu tăng cường và “shear stress” trên những mạch máu này. NO được giải phóng làm tăng đường kính của mạch máu ở thượng lưu lớn hơn, bất cứ khi nào các vi mạch tăng ở hạ nguồn. Nếu không đáp ứng, hiệu lực của sự kiểm soát dòng máu sẽ giảm dần bởi vì phần quan trọng của sự kháng cự mạch máu ở hạ lưu của các động mạch nhỏ.

Sự tổng hợp và giải phóng NO từ các tế bào nội mô cũng được khuyến khích bởi một số chất co mạch như angiotensin 2- nó gắn với các receptor đặc biệt trên tế bào nội mô. Giải phóng các NO được tăng thêm sẽ bảo vệ chống lại sự co mạch quá mức.

Khi tế bào nội mô bị phá hủy bởi tăng huyết áp mạn tính hoặc xơ vữa động mạch, sự tổng hợp các NO hư hại sẽ góp phần làm co mạch quá mức và làm tồi tệ hơn tình trạng tăng huyết áp và phá hủy tế bào nội mô, nếu tình trạng này không được sửa chữa có thể cuối cùng sẽ gây ra tổn thương mạch và phá hủy các mô dễ bị tổn thương như tim, thận và não.

Thậm chí trước khi NO được khám phá, các nhà lâm sàng đã sử dụng nitroglycerin, amyl nitrat và dẫn xuất của nitrat để chữa trị cho bệnh nhân bị chứng đau thắt ngực, đau ngực dữ dội do thiếu máu cục bộ cơ tim. Những thuốc này khi bị phân hủy sẽ giải phóng NO và kích thích sự giãn mạch xuyên suốt cơ thể, bao gồm cả mạch vành.

Một ứng dụng quan trọng khác của NO trong sinh lý học và được lý là sự phát triển và sử dụng thuốc trong lâm sàng, ức chế cGMP-specific phosphodiesterase (PDE-5) là một enzyme giáng chức của cGMP. Bằng cách ngăn chặn giáng hóa cGMP, chất ức chế PDE-5 kéo dài hoạt động của NO với sự co mạch. Ứng dụng lâm sàng đầu tiên của chất ức PDE-5 là chữa trị rối loạn chức năng cương dương. Cương dương vật gây ra bởi xung thần kinh đối giao cảm xuyên qua thần kinh vùng chậu đến dương vật, nơi các chất dẫn truyền thần kinh acetylcholin và NO được giải phóng. Bằng cách ngăn chặn sự giáng hóa của NO, chất ức chế PDE-5 làm tăng giãn mạch máu ở dương vật, hỗ trợ sự cương dương, như đã được thảo luận ở chương 81.

**Sự co mạch mạnh mẽ của Endothelin-A giải phóng từ màng trong bị phá hủy:** tế bào nội mô cũng giải phóng các chất co mạch. Một trong những chất quan trọng nhất là endothelin-peptid lớn chứa 27 acid amin, chỉ với một lượng rất nhỏ (nanogram) có thể gây ra co mạch mạnh. Chất này có sẵn trong tế bào nội mô ở hầu hết các mạch máu nhưng tăng lên nhiều nhất khi mạch máu bị thương. Sự kích thích bất thường này bất lợi với endothelium, nó bị gây ra bởi sự chèn ép các mô hoặc tiêm các chất hóa học gây tổn thương đến các mạch máu. Sau khi các mạch máu bị phá hủy mạnh, giải phóng endothelin tại chỗ và các chất co mạch đến sau giúp ngăn chặn chảy máu rộng rãi từ động mạch với đường kính tổn thương mạch 5 milimet có thể gây ra bởi sự chèn ép tổn thương.

Sự giải phóng endothelin tăng lên đó cũng kì vọng có đóng góp gây co mạch khi receptor của endothelin cũng được sử dụng để làm hạ áp ở bệnh nhân có tăng huyết áp động mạch hệ thống.

### **Sự điều lưu lượng máu lâu dài**

Đến đây, hầu hết các cơ chế tại chỗ của việc điều chỉnh lưu lượng máu chúng ta đã thảo luận diễn ra trong vòng từ vài giây đến vài phút sau khi tình trạng mô tại chỗ thay đổi. Hiện tại, ngay cả sau khi tất cả các cơ chế hoạt động tức thì, thì dòng máu thường thiết lập chỉ khoảng  $\frac{3}{4}$  con đường... Ví dụ, khi ALDM tăng đột ngột từ 100 lên 150 mmhg, dòng máu tăng lên gần như tức thời 100 %. Sau đó, trong vòng 30 giây đến 2 phút, dòng máu giảm từ 10 đến 15 %, trên giới hạn kiểm soát. Ví dụ này minh họa cho cơ chế điều chỉnh dòng máu ngay tức thì, nhưng nó chứng minh rằng sự tự điều chỉnh vẫn chưa hoàn thiện, bởi vì nó vẫn duy trì 10 đến 15 % dòng máu quá tải ở một số mô.

Tuy nhiên, qua nhiều giờ, ngày, tuần, một typ lâu dài cầu sự điều chỉnh dòng máu tại chỗ phát hiện ngoài cơ chế kiểm soát ngay tức thì. Sự điều chỉnh lâu dài mang lại sự kiểm soát dòng máu hoàn thiện hơn nhiều. ví dụ, như ví dụ đã đề cập ở trước, nếu ALDM duy trì ở mức 150 mmHg lâu dài, trong vòng vài tuần, mạch máu qua mô dần dần tiến tới trạng thái bình thường vốn có. Hình 17.5 chỉ ra đường cong nét đứt màu xanh, hiệu lực quá khích của sự điều chỉnh dòng máu tại chỗ lâu dài. Chú ý rằng một khi sự điều chỉnh theo hướng lâu dài có đủ thời gian để xảy ra, thay đổi lâu dài ở ALDM giữa 50 và 250 mmHg có ít hiệu lực lên tốc độ dòng chảy.

Sự điều chỉnh lâu dài dòng máu có tầm quan trọng đặc biệt khi nhu cầu chuyển hóa của mô thay đổi. do đó, nếu mô hoạt động quá mức quá lâu, yêu cầu tăng số lượng oxy và các chất dinh dưỡng, các tiểu động mạch và các mao mạch thường tăng cả số luowgnj và kích thước trong một vài tuần để cân xứng với nhu cầu của mô, nếu không hệ thống tuần hoàn sẽ bị hư hỏng hoặc dần sẽ mất khả năng đáp ứng .

**Điều chỉnh lưu lượng máu bởi sự thay đổi tưới máu mô:** cơ chế chính của sự điều chỉnh dòng máu là thay đổi lượng tưới máu mô. Ví dụ, nếu sự trao đổi chất ở mô tăng lên trong thời gian kéo dài sự tưới máu tăng, quá trình này được gọi là angiogenesis. Nếu trao đổi chất giảm, tưới máu giảm. Hình 17.7 chỉ ra sự tăng lượng lớn số lượng mao mạch trên kính hiển vi điện tử để co lại trong thời gian ngắn vài ngày đến 30 ngày, so sánh với cơ không được kích thích ở chân khác của động vật.

Do đó, sự tái tạo vật chất của mạch xảy ra để đáp ứng với nhu cầu của mô. Sự tái cấu trúc này xảy ra nhanh trong vòng vài ngày ở những động vật non. Nó cũng xảy ra nhanh ở những mô mới lớn như mô seо, mô ung thư, nhưng nó xảy ra chậm hơn nhiều ở các mô đã già, mô vững chắc. Do đó, thời gian yêu cầu cho sự điều chỉnh lâu dài diễn ra có thể chỉ ít ngày ở trẻ sơ sinh hoặc dài hàng tháng ở người lớn tuổi. Hơn nữa, mức độ đáp ứng tốt hơn nhiều ở mô non so với mô già. Do đó, ở mô non, sự tưới máu sẽ điều chỉnh để cân xứng gần như chính xác với nhu cầu của mô, nhưng tái lại ở các mô già, sự tưới máu thường chậm hơn nhiều so với nhu cầu của mô.

Hình 17.7 sự tăng lớn số lượng các mao mạch ( chấm trắng) ở cơ chày trước của chuột, nó được kích thích bằng điện để gây co trong mỗi ngày trong 30 ngày (B) so sánh với cơ không được kích thích (A) trong 30 ngày ngắt quãng kích thích điện được biến đổi chủ yếu sự co rút nhanh, cơ chày trước biến đổi chủ yếu co rút chậm, cơ oxy hóa cùng với tăng số lượng của mao mạch và giảm đường kính cơ như đã chỉ ra. ( chèn ảnh giúp c)

Vai trò của oxy trong điều chỉnh lâu dài: oxy quan trọng nhưng không phải chỉ cho cơ chế điều hòa tức thời mà cả cơ chế kiểm soát lâu dài. Ví dụ như tăng tưới máu mô trên động vật sống ở trên cao, nơi có oxy trong khí quyển thấp. Với những trẻ sinh non được thở oxy lùi với mục đích điều trị, oxy quá mức gây ra sự dừng phát triển ngay lập tức các mạch mới ở võng mạc mắt trẻ sinh non và thậm chí có thể gây ra sự thoái hóa của một số mạch nhỏ đã định hình. Khi trẻ nhỏ được ngừng thở oxy lùi, sự phát triển bùng nổ của các mạch máu mới xảy ra để chống lại sự giảm đột ngột oxy máu. Thật vậy, sự phát triển quá mức xảy ra, các mạch máu ở võng mạc phát triển từ võng mạc vào trong dịch thủy tinh của mắt, cuối cùng gây ra mù, tình trạng này gọi là xơ hóa võng mạc.

Tầm quan trọng của các yếu tố phát triển mạch trong sự hình thành mạch máu mới: nhiều các yếu tố tăng sự phát triển của mạch máu mới đã được tìm ra, hầu như tất cả đều là các peptid. Có 4 yếu tố được miêu tả rõ nhất là yếu tố tăng trưởng mạch endothelial VEGF, yếu tố phát triển nguyên bào sợi, yếu tố phát triển bắt nguồn từ tiểu cầu PDGF và angiogenin, mỗi yếu tố được tách ra từ mô mà có sự cung cấp máu không cân xứng. có lẽ nó là do thiếu hụt oxy mô hoặc các chất dinh dưỡng hoặc cả 2 , dẫn đến sự hình thành các yếu tố phát triển mạch ( gọi là “angiogenic factors” )

Agiogenesis bắt đầu với mạch máu mới mọc ra từ mạch máu khác. Bước đầu tiên là sự hòa tan màng cơ bản của tế bào nội mô tại điểm mọc ra. Sau bước này là sự tái sản xuất các tế bào nội mô mạch máu mới chảy ra ngoài qua thành mạch trên những đường mở rộng trực tiếp về phía nguồn của các yếu tố angiogenic. Những tế bào trên mỗi dây tiếp tục phân chia và nhanh chóng phủ vào mặt trong ống. tiếp theo, ống kết nối với những ống khác mọc ra từ mạch máu mới( tiểu động mạch khác). Nếu dòng máu lớn hơn, tế bào cơ trơn cuối cùng lan vào thành mạch, nên một số mạch máu mới phát triển ở các tiểu động mạch hoặc tĩnh mạch hoặc có thể ở các mạch máu lớn hơn. Do đó, angiogenesis giải thích các thức mà các yếu tố chuyển hóa ở mô tại chỗ có thể làm phát triển các mạch máu mới.

Với các chất khác như một số hormone steroid có tác dụng đối ngược trên mạch máu nhỏ, thỉnh thoảng thậm chí làm cho các tế bào thành mạch bị chết và mạch máu biến mất. do đó, mạch máu có thể cũng biến mất khi chúng không cần thiết. Các peptid được sản xuất ở mô có thể chặn sự phát triển của mạch máu mới. ví dụ, angiostatin, các mảnh protein, là một chất ức chế tự nhiên của angiogenesis. Endostatin cũng là một chất đối kháng với angiogenic, nó được tách ra từ sự phá vỡ collagen typ XVII. Mặc dù các chức năng sinh học của những chất đối kháng angiogenic vẫn chưa được biết, nhưng nó có tầm quan trọng lớn trong việc ứng dụng làm ngừng phát triển dòng máu ở khối u và do đó, ngăn chặn sự tăng nhanh của dòng máu cần để choosing kaij sự cung cấp dinh dưỡng cho các khối u phát triển nhanh chóng.

**Sự tưới máu đã được xác định bởi nhu cầu dòng máu tối đa, không phải nhu cầu trung bình:** đặc tính quan trọng nhất của sự kiểm soát dòng máu lâu dài là tưới máu được xác định chủ yếu bởi mức tối đa nhu cầu dòng máu hơn là mức trung bình. Ví dụ, trong suốt quá trình luyện tập thể dục hao tổn nhiều năng lượng, nhu cầu dòng máu cho cả cơ thể thường tăng từ 6 đến 8 lần với dòng máu khi nghỉ ngơi. Sự vượt quá giới hạn dòng máu này có thể không được đòi hỏi hơn vài phút mỗi ngày. Tuy nhiên, thậm chí nhu cầu ngắn hạn này có thể khiến các yếu tố của cơ chế anngiogenic được cơ tạo ra để tăng lượng máu được yêu cầu. nếu nó không khả dụng, mỗi lần con người cố gắng những bài tập thể dục nặng, cơ sẽ nhận thiếu dinh dưỡng cần thiết, đặc biệt là oxy và do đó, cơ sẽ không co.

Tuy nhiên, sau khi mạch máu mới hình thành phát triển, mạch máu tăng thêm thường giữ ở trạng thái co, chỉ mở để cho dòng máu thêm qua khi có kích thích tại chỗ thích hợp như thiếu oxy, kích thích từ thần kinh gây giãn mạch, hoặc kích thích khác về phía dòng máu được đòi hỏi thêm.

**Sự điều chỉnh dòng máu bởi sự phát triển của tuần hoàn phụ:** ở hầu hết các mô của cơ thể, khi một động mạch hoặc tĩnh mạch bị chặn, một kênh mạch mới thường phát triển xung quanh và cho phép tái cung cấp một phần máu cho mô mà mạch máu bị tắc chi phổi. Bước đầu tiên của

quá trình này là vòng giãn các mạch máu nhỏ để săn sàng kết nối với những mạch máu ở trên chỗ tắc đến mạch máu phía dưới. sự giãn mạch xảy ra trong vòng một, hai phút đầu, dòng chảy thường vẫn ít hơn một phần tư của lượng yêu cầu mà tất cả các mô cần. Tuy nhiên, sự mở các tuần hoàn phụ sau đó trong vòng nhiều giờ kế tiếp, sao cho trong vòng 1 ngày, một nửa mô cần máu có thể được đáp ứng, và trong vòng 1 vài ngày dòng máu thường đủ để đến các mô.

Tuần hoàn phụ tiếp tục phát triển trong một vài tháng sau đó, thường là các kênh nối nhiều mạch máu nhỏ hơn là một mạch lớn duy nhất. Ở trạng thái nghỉ ngơi, dòng máu cũng có thể gần như đáp ứng được nhu cầu của mô, nhưng những kênh mạch máu mới này hiếm khi phát triển lớn hơn để cung cấp lưu lượng máu cần trong suốt quá trình hoạt động tích cực. Do đó, sự phát triển các mạch máu phụ tuân theo những nguyên tắc thông thường của cả sự kiểm soát tức thì và lâu dài lưu lượng máu tại chỗ, sự kiểm soát tức thời là giãn mạch nhanh, tuân theo sự lớn lên và mở rộng các mạch máu mới qua một vài tuần, vài tháng.

Một ví dụ quan trọng của sự phát triển hệ tuần hoàn bàng hệ xảy ra sau thuyên tắc của một trong các mạch vành. Từ 60 tuổi từ đi, hầu hết mọi người trải qua sự tắc mạch hoặc ít nhất sự tắc một phần của một hoặc nhiều những nhánh nhỏ của mạch vành nhưng họ không hề biết vì có các tuần hoàn phụ phát triển rất nhanh đủ để ngăn cản sự phá hủy cơ tim. Khi các mạch máu phụ không đủ khả năng phát triển nhanh để duy trì lưu lượng máu do sự nhanh chóng hoặc khắc nghiệt của sự thiếu máu mạch vành, cơn đau tim nghiêm trọng sẽ xảy ra.

**Sự tổ chức lại mạch máu đáp ứng với sự thay đổi kéo dài của lưu lượng máu hoặc áp lực dòng máu:** sự phát triển của mạch máu và sự tổ chức lại là sự hợp thành của sự lớn lên và phát triển các mô và cũng xảy ra như một đáp ứng mang tính thích nghi với sự thay đổi lâu dài của áp lực hoặc lưu lượng máu. Ví dụ, sau một vài tháng hướng dẫn luyện tập, các mạch máu của các cơ được luyện tập sẽ tăng thích nghi với sự yêu cầu lưu lượng máu cao hơn. Bên cạnh sự thay đổi mật độ mao mạch, cũng có những thay đổi trong cấu trúc của các mạch máu lớn để đáp ứng với sự thay đổi lâu dài của áp lực hay lưu lượng máu. Khi áp lực dòng máu cao thường kì hơn mức bình thường, ví dụ các động mạch và tiểu động mạch lớn nhỏ cấu trúc lại để thành mạch máu thích nghi với áp lực mạch máu lớn hơn. Ở hầu hết các mô, thành động mạch và tiểu động mạch nhanh chóng (trong khoảng vài giây) đáp ứng với sự tăng áp lực động mạch bằng cách co mạch, nó giúp điều chỉnh dòng máu qua mô, như đã thảo luận ở trước. sự co mạch giảm đường kính mạch, có xu hướng quay trở về cung bình thường của thành mạch (T), tuân theo phương trình Laplace, là kết quả của bán kính mạch máu với áp lực của nó (P) :  $T = r * P$

Ở những mạch máu nhỏ co lại để đáp ứng với áp lực mạch máu, tế bào cơ trơn mạch máu và tế bào nội mạch dần dần (khoảng vài ngày, vài tuần) tự thay đổi lại đường kính mạch nhỏ hơn, quá trình này gọi là “inward eutrophic remodeling” mà không thay đổi trong vùng giao nhau của thành mạch (hình 17.8). Ở những mạch máu lớn hơn mà không co lại để đáp ứng với sự tăng áp lực, thành mạch dễ bị tăng sức căng, kích thích sự đáp ứng phì đại và tăng lên ở vùng giao nhau của thành mạch. Đáp ứng phì đại tăng kích thước của tế bào cơ trơn và kích thích hình thành protein của mạng lưới ngoài thành mạch được thêm vào như collagen và fibronectin, tăng cường sức mạnh của thành mạch thích nghi với áp lực máu cao hơn.

Hình 17.8 cấu trúc lại mạch máu đáp ứng với sự tăng mạn tính áp lực hoặc lưu lượng máu. Ở các động mạch và tiêu động mạch nhỏ có xảy ra sự co mạch để đáp ứng lại, “inward eutrophic remodeling” xảy ra vì đường kính nhỏ hơn và thành mạch dày hơn, nhưng toàn bộ vùng giao nhau của thành mạch hầu như không thay đổi. Ở mạch máu lớn hơn không xảy ra sự co mạch đáp ứng thì xảy ra sự phì đại các tế bào nội mô mạch máu và tế bào cơ trơn thành mạch với sự tăng độ dày. Nếu mạch máu trong tình trạng tăng mạn tính lưu lượng, mạch máu sẽ đáp ứng theo cơ chế phì đại ra phía ngoài, tăng đường kính mạch máu, ít thay đổi độ dày thành mạch và toàn bộ vùng giao nhau của thành mạch được tăng lên. Nếu mạch máu trong tình trạng tăng lâu dài áp lực và lưu lượng máu, nó thường đáp ứng theo cơ chế phì đại ra phía ngoài, tăng đường kính độ dày thành mạch, và toàn bộ vùng giao nhau của thành mạch. Sự giảm kéo dài áp lực và lưu lượng có những tác động đối ngược như đã mô tả ở trên (chèn ảnh giúp c)

Tuy nhiên, đáp ứng phì đại cũng làm cho thành mạch máu lớn cứng hơn, nó là một tiêu chuẩn của tăng áp mạn tính.

Một ví dụ khác của sự tái cấu trúc mạch máu là sự thay đổi xảy ra khi một mạch máu lớn (thường là saphenous vein) được cấy ghép vào bệnh nhân cho thủ thuật bắc cầu mạch vành. Mạch máu thường trong tình trạng áp lực thấp hơn nhiều so với động mạch và thành mỏng hơn, nhưng khi mạch máu được khâu vào động mạch chủ và kết nối với mạch vành, nó dễ bị tăng áp lực nội mạch và tăng độ căng mạch. Sự tăng độ căng thành mạch khởi đầu từ phì đại của tế bào cơ trơn thành mạch và mạng lưới tế bào ngoại mạch tăng thêm làm thành mạch máu dày và khỏe hơn. Kết quả là sau vài tháng cấy ghép vào hệ thống động mạch, mạch máu sẽ dày thành mạch giống như một động mạch.

Sự cấu trúc lại mạch cũng xảy ra khi mạch máu trong tình trạng tăng hoặc giảm lâu dài lưu lượng máu. Sự hình thành của một đường nối động mạch lớn với tĩnh mạch nhỏ cho ta một ví dụ của sự cấu trúc lại trên các động mạch và tĩnh mạch bị tác động. Ở bệnh nhân suy thận phải lọc máu, một cầu nối động tĩnh mạch trực tiếp từ động mạch quay đến tĩnh mạch trụ trước của cẳng tay được tạo ra để cho phép máu đi vào tĩnh mạch tăng lên để lọc máu. Tốc độ dòng máu ở động mạch quay có thể tăng gấp 10 đến 15 lần so với bình thường, phụ thuộc vào độ lớn của cầu tay. Do sự tăng tốc độ dòng máu và tăng áp lực lên thành mạch, đường kính của động mạch quay dần tăng lên trong khi độ dày của thành mạch có thể vẫn duy trì, không thay đổi, dẫn đến sự tăng ở vùng giao nhau của thành mạch. Ngược lại, sự dày thành mạch, đường kính thành mạch và vùng giao nhau của thành mạch trên tĩnh mạch trụ tăng lên, đáp ứng với sự tăng áp lực và lưu lượng máu. Kiểu tái cấu trúc lại phù hợp với quan điểm tăng lâu dài độ căng thành mạch gây ra phì đại và dày thành ở mạch máu lớn trong khi tốc độ dòng máu tăng và áp lực lên thành mạch gây ra tái cấu trúc ra phía bên ngoài và tăng đường kính của thành mạch để thích nghi với sự tăng lưu lượng dòng máu.

Sự giảm mạn tính của áp lực và lưu lượng máu có ảnh hưởng ngược lại những gì đã được mô tả. Khi dòng máu giảm quá nhiều, đường kính của thành mạch cũng giảm và khi áp lực giảm, độ dày thành mạch thường giảm, do đó, sự tái cấu trúc lại mạch máu là một đáp ứng mang tính thích nghi của mạch máu với sự lớn lên và phát triển của mô, cũng như thay đổi vật lý và bệnh học của áp lực và lưu lượng mạch máu với mô.

## Kiểm soát thể dịch của tuần hoàn:

Kiểm soát thể dịch của tuần hoàn có nghĩa là kiểm soát nới các chất tiết ra hoặc hấp thụ vào trong dịch của cơ thể như hormone và các yếu tố được sản xuất. Một trong những chất được tạo ra bởi các tuyến đặc biệt và vận chuyển trong máu ra toàn bộ cơ thể. Những chất còn lại được tạo ra từ các mô tại chỗ và chỉ gây ra các hiệu ứng tuần hoàn tại chỗ. Những yếu tố thể dịch quan trọng nhất ảnh hưởng đến chức năng của tuần hoàn sẽ được mô tả ở phần sau đây.

### Chất co mạch

**Norepinephrine và epinephrine:** norepinephrine là một hormone co mạch mạnh, epinephrine thì ít hơn và ở một số mô thậm chí gây ra giãn mạch nhẹ (ví dụ đặc biệt của giãn mạch gây ra bởi epinephrine là xảy ra giãn mạch vành trong suốt khi tim tăng hoạt động)

Khi hệ thống thần kinh giao cảm bị kích thích ở hầu hết các phần của cơ thể khi căng thẳng hoặc khi tập luyện, tận cùng của hệ thống thần kinh giao cảm ở các mô riêng biệt giải phóng ra norepinephrine, kích thích tim và co tĩnh mạch và tiêu động mạch. Hơn nữa, thần kinh giao cảm ở tủy thượng thận cho các tuyến của nó tiết ra cả norepinephrine và epinephrine vào máu. Những hormone này lưu hành đến mọi vùng của cơ thể, gây ra hầu hết các tác dụng trên tuần hoàn như kích thích hệ giao cảm : (1) kích thích thần kinh trực giao cảm (2) tác dụng gián tiếp của norepinephrine và/hoặc tác dụng của epinephrine trên tuần hoàn

**Angiotensin 2 :** angiotensin 2 là một chất co mạch khác. Nhỏ hơn một phần triệu trong một gam có thể tăng áp lực động mạch của người lên 50 mmHg hoặc hơn. Ảnh hưởng của Angiotensin 2 là co mạch mạnh trên các động mạch nhỏ. Nếu co mạch xảy ra ở những vùng mô bị cô lập, lưu lượng máu đến vùng này có thể bị đình trệ. Tuy nhiên, tầm quan trọng thực sự của angiotensin 2 là nó hoạt động bình thường trên các tiểu động mạch của cơ thể ở cùng thời điểm để tăng sức chống cự của toàn bộ mạch ngoại biên và giảm bài tiết dịch và điện giải qua thận, do đó làm tăng áp lực động mạch. Do đó, hormone này đóng vai trò nhạy cảm trong sự điều chỉnh áp lực máu, như sẽ thảo luận chi tiết ở chương 19.

**Vasopressin:** vasopressin cũng gọi là hormone chống bài niệu, thậm chí còn có tác dụng mạnh hơn angiotensin 2 do đó, nó là một trong những chất co mạch mạnh nhất trong cơ thể. Nó được tạo ra ở tế bào thần kinh ở hệ hypothalamus của não (chương 29 và 76) nhưng sau đó được vận chuyển xuống dưới thùy sau tuyến yên bởi sợi trực thần kinh, nơi mà nó được bài tiết vào máu. Vasopressin có ảnh hưởng mạnh mẽ trên chức năng của hệ tuần hoàn. Bởi vì chỉ một lượng nhỏ vasopressin được bài tiết ở hầu hết các điều kiện sinh lý, hầu hết các nhà sinh lý học đều nghĩ rằng vasopressin đóng vai trò trong việc kiểm soát mao mạch. Tuy nhiên, thí nghiệm chỉ ra rằng sự tập trung trong tuần hoàn của vasopressin sau chảy máu dữ dội có thể tăng để tăng áp lực mạch máu lên 60mmHg. Ở nhiều thí dụ, tác động có thể xảy ra là đưa áp lực động mạch quay trở lại gần như bình thường. Vasopressin có vai trò chính trong làm tăng tái hấp thụ nước từ ống thận vào máu (chương 29) và do đó giúp kiểm soát lượng dịch của cơ thể. Đó là lí do tại sao hormone này được gọi là hormone chống bài niệu.

**Bradykinin:** một vài chất được gọi là kinin, gây ra co mạch mạnh khi ở trong máu và dịch của một số cơ quan. Những kinin này là các polypeptide nhỏ bị phân chia bởi các enzyme proteolytic

từ alpha 2 globulin của huyết tương hoặc dịch của mô. Một enzym proteolytic quan trọng là kallikrein, có sẵn trong máu và dịch mô ở dạng bất hoạt. Dạng bất hoạt kallikrein được hoạt hóa bởi sự giảm dịch mạch máu, nhiễm khuẩn mô hoặc các tác động hóa học, vật lý lên mô và mạch máu.

Vì kallikrein trở nên hoạt động ngay tức thì trên alpha Globulin để giải phóng kinin tên kallidin, sau đó được chuyển dạng bởi enzyme của mô thành bradykinin. Một lần được định dạng, bradykinin tồn tại chỉ trong một vài phút bởi vì nó bị bắt hoát bởi enzyme carboxypeptidase hoặc enzyme chuyển dạng, enzyme có vai trò cốt yếu trong hoạt hóa angiotensin ( chương 19). Enzyme hoạt hóa Kallikrein bị phá hủy bởi kallikrein inhibitor cũng có mặt trong máu.

Bradykinin gây ra giãn tiêu động mạch và tăng tính thấm thành mạch. Ví dụ như tiêm một microgam bradykinin vào động mạch cánh tay của người sẽ làm tăng mạch máu qua cánh tay gấp 6 lần, và thậm chí một lượng nhoe hơn tiêm vào mô có thể gây phù do tăng kích thước mao mạch.

Các kinin dường như đóng vai trò đặc biệt trong điều hòa lưu lượng máu và sự thoát dịch trong các mô viêm. Bradykinin được cho rằng đóng vai trò bình thường trong việc giúp điều chỉnh lưu lượng máu ở da cũng như nước bọt và dịch tiêu hóa.

**Histamine:** histamine được giải phóng ở mỗi mô của cơ thể nếu mô đó bị phá hủy hoặc nhiễm trùng hoặc từ phản ứng dị ứng của cơ thể. Hầu hết histamine được tiết ra từ tế bào mast ở mô bị phá hủy hoặc từ basophil ở trong máu.

Histamine có tác dụng co mạch mạnh trên các tiêu động mạch như bradykinin, có khả năng tăng các lỗ thông ở mao mạch, cho phép rò rỉ dịch và protein huyết tương vào mô. Ở một vài điều kiện sinh lý, sự giãn mạch mạnh và rò rỉ dịch mao mạch tăng lên được tạo ra bởi histamin làm mất một lượng dịch lớn ra khỏi tuần hoàn vào trong mô, gây phù. Sự giãn mạch tại chỗ và phù được tạo ra bởi ảnh hưởng của histamin được đặc biệt chú ý trong phản ứng dị ứng ( chương 35)

#### Kiểm soát thể dịch bởi các ion và các yếu tố hóa học khác:

Nhiều các ion khác nhau và các yếu tố hóa học có thể làm giãn hoặc co mạch máu tại chỗ, danh sách chi tiết sau đây gồm một số ảnh hưởng đặc biệt:

1. Tăng tập trung ion Calci gây co mạch do ảnh hưởng chung của Calci gây kích thích cơ trơn co ( chương 8)
2. Tăng tập trung ion kali trong giới hạn sinh lý gây giãn mạch. Tác động này đến từ khả năng ức chế co cơ trơn của ion kali
3. Tăng tập trung ion Magie gây giãn mạch mạnh do ion Mg++ ức chế co cơ trơn.
4. Tăng tập trung ion H<sup>+</sup> ( giảm pH ) gây giãn tiêu động mạch. Ngược lại làm giảm nhẹ tập trung ion H<sup>+</sup> gây co các tiêu động mạch.
5. Các anion có ảnh hưởng đáng kể lên mạch máu là acetat và citrate, cả hai đều gây tác dụng giãn mạch.

6. Tăng tập trung ion CO<sub>2</sub> gây giãn mạch vừa phải ở hầu hết các mô nhưng rõ ràng nhất ở não. CO<sub>2</sub> trong máu, hoạt động trên trung tâm vận mạch của não có tác động gián tiếp rất mạnh, truyền qua hệ thần kinh giao cảm co mạch, gây ra co mạch trên toàn bộ cơ thể.

Hầu hết các chất giãn mạch và co mạch đều có tác dụng nhỏ trên lưu lượng máu trừ khi chúng thay đổi tốc độ chuyển hóa của mô: trong hầu hết các trường hợp, lưu lượng máu tới mô và cung lượng tim không thay đổi, trừ trường hợp trong 1 hoặc 2 ngày, trong nghiên cứu khi truyền một lượng lớn chất co mạch như angiotensin 2 hoặc chất giãn mạch mạnh như bradykinin. Tại sao lưu lượng máu không thay đổi đáng kể ở mô thậm chí khi có mặt lượng rất lớn các chất co giãn mạch ở trạng thái hoạt động?

Để trả lời câu hỏi này chúng ta buộc phải quay trở lại một nguyên tắc cơ bản của chức năng tuần hoàn chúng ta đã thảo luận là khả năng của mỗi mô tự động điều hòa lượng máu theo nhu cầu chuyển hóa và các chức năng khác của mô. Sự phân phối của một chất co mạch mạnh như angiotensin 2 có thể gây ra tạm thời làm giảm lưu lượng máu đến mô và cung lượng tim nhưng thường tác động ngắn hạn nếu nó không thay đổi tốc độ chuyển hóa mô. Cũng vậy, hầu hết các chất giãn mạch chỉ gây ra tạm thời làm giảm lưu lượng máu đến mô và cung lượng tim nếu chúng không thay đổi tốc độ chuyển hóa mô. Do đó, lưu lượng máu nhìn chung là được điều chỉnh theo nhu cầu riêng của mô như áp lực động mạch tương xứng với tưới máu mô.

## Chương 18

# Thần kinh điều hòa tuần hoàn và điều chỉnh nhanh huyết áp động mạch

### Thần kinh điều hòa tuần hoàn

Như đã bàn luận ở chương 17, chức năng của cơ chế điều khiển mô địa phương đóng vai trò chủ yếu trong điều hòa dòng máu đến mô và cơ quan của cơ thể. Trong chương này chúng ta cùng bàn luận về vai trò điều hòa tuần hoàn của thần kinh một cách toàn diện hơn, như sự phân phối lại dòng máu đến các khu vực của cơ thể, sự tăng hoăccj giảm hoạt động bơm của tim, và sự điều chỉnh nhanh của huyết áp động mạch toàn thân.

Hệ thống thần kinh điều khiển tuần hoàn chủ yếu qua hệ thần kinh tự chủ. Toàn bộ chức năng của hệ thống này được trình bày ở chương 61, và cũng được giới thiệu ở chương 17. Trong chương này chúng ta chú ý đến giải phẫu và đặc trưng và chức năng.

#### Hệ thần kinh tự chủ

Phần quan trọng nhất của hệ thần kinh tự chủ điều hòa tuần hoàn là hệ thần kinh giao cảm, hệ thần kinh phó giao cảm cũng đóng góp một phần khá quan trọng và sẽ được bàn luận sau ở chương này.

**Hệ thần kinh giao cảm**, hình 18-1 trình bày giải phẫu của thần kinh giao cảm điều chỉnh tuần hoàn. Sợi thần kinh vận mạch giao cảm dời tuy sống từ T1 đến L1 hoặc L2. Sau đó ngay lập tức đi vào chuỗi hạch giao cảm nằm ở hai bên của cột sống. Tiếp theo chúng đi theo hai đường để đến hệ tuần hoàn:(1) qua các thần kinh giao cảm đặc biệt phân bố chủ yếu ở mạch tạng và tim, như trình bày ở bên phải của hình 18-1, (2) hầu như lập tức vào phần ngoại vi của tuy sống phân boos vào mạch của khu vực ngoại vi. Đường đi cụ thể của những sợi này vào tuy sống và vào chuỗi hạch giao cảm được bàn luận ở chương 61

**Thần kinh giao cảm phân bố vào mạch máu.** Hình 18-2 thể hiện sự phân bố của các sợi giao cảm đến mạch máu, chứng minh rang tất cả các mạch máu trừ mao mạch là có sự phân bố của sợi giao cảm. Ở một số mô cở thắt tiền mao mạch và tiền mao mạch có sự phân bố của sơ giao cảm , như mạch mạc treo ruột, tuy nhiên sự phân bố thần kinh giao cảm ở những khu vực này là không phong phú như ở tiểu động mạch, động mạch và tĩnh mạch.

Sự phân bố thần kinh ở tiểu động mạch và tiểu động mạch tận cho phép sự kích thích thần kinh giao cảm gây ra sự kháng cự dòng máu và do đó làm giảm tốc độ cù dòng máu đến mô.

Sự phân bố thần kinh ở các mạch máu lớn, đặc biệt là tĩnh mạch, cho phép kích thích giao cảm làm giảm thể tích cầu mạch. Điều này làm tăng lượng máu trở lại tim và do đó đóng vai trò chính trong điều hòa sự bơm của tim, được bàn luận tiếp đây.

**Kích thích giao cảm làm tăng nhịp tim và sự co cơ tim.** Sợi giao cảm trực tiếp đến tim, như trình bày ở hình 18-1 và được bàn luận ở chương 9. Nó thể hiện rằng kích thích giao cảm rõ ràng làm tăng hoạt động của tim, bao gồm việc tăng nhịp tim, tăng lực và thể tích nhát bóp.

**Kích thích phó giao cảm làm giảm nhịp tim và sự co cơ tim.** Mặc dù hệ phó giao cảm có vai trò cực kỳ quan trọng trong nhiều hoạt động tự chủ của cơ thể, như điều hòa nhiều hoạt động tiêu hóa, nhưng nó chỉ đóng vai trò thứ yếu trong điều hòa chức năng tim mạch ở hầu hết các mô. Tác dụng điều hòa quang trọng nhất trên hệ tuần hoàn là điều khiển nhịp tim, bởi sợi phó giao cảm đến tim thông qua dây X, như thể hiện trong hình 18-1 bởi đường màu đỏ từ não túy trực tiếp đến tim.

Tác dụng của kích thích phó giao cảm đến chức năng tim đã được bàn luận chi tiết ở chương 9. Kích thích phó giao cảm gây ra giảm nhịp tim và giảm nhẹ sự co cơ tim.

Hình 18-1. Giải phẫu thần kinh giao cảm điều khiển tuần hoàn. Đường nét đứt màu đỏ, thần kinh X mang tín hiệu phó giao cảm đến tim.

Hình 18-2. Phân bố thần kinh giao cảm trong hệ thống tuần hoàn.

Hình 18-3. Các khu vực của não đóng vai trò quan trọng trong điều hòa tuần hoàn. Đường nét đứt thể hiện sự ức chế.

## **Hệ thống co mạch giao cảm được điều khiển bởi hệ thần kinh trung ương**

Thần kinh giao cảm mang một số lượng lớn sợi co mạch và chỉ một số ít sợi giãn mạch. Sợi co mạch được phân bố đến tất cả các đoạn của hệ tuần hoàn, nhưng nhiều hơn ở một số mô so với mô khác. Tác dụng co mạch giao cảm là đặc biệt mạnh ở thận, ruột, lách và da nhưng kém hiệu quả hơn ở cơ xương và não.

**Trung tâm vận mạch ở não điều khiển hệ thống co mạch.** Được phân bố ở hai bên chủ yếu là ở chất lƣới của tủy và thấp hơn não thất ba của cầu não được gọi là trung tâm vận mạch, được mô tả ở hình 18-1 và 18-3. Trung tâm này dẫn truyền tín hiệu phó giao cảm qua dây X đến tim và tín hiệu giao cảm qua tủy sống và sợi giao cảm ngoại vi đến hầu như tất cả động mạch, tiểu động mạch và tĩnh mạch của cơ thể.

Mặc dù tất cả các cơ quan của trung tâm vận mạch là vẫn chưa rõ ràng, việc tiến hành thí nghiệm có thể xác định một vài khu vực quan trọng của trung tâm:

1. Vùng co mạch phân bố hai bên ở phần trước trên của tủy trên. Các sợi thần kinh bắt nguồn ở khu vực này phân phối các sợi của chúng đến tất cả các mức của tủy sống, nơi mà chúng kích thích thần kinh co mạch trước hạch của hệ giao cảm.
2. Vùng giãn mạch phân bố hai bên ở phần trước bên của nửa dưới của ..... các neurons từ vùng này đi lên vùng co mạch và úc chế hoạt động của vùng này do đó gây ra giãn mạch.

3. Một vùng cảm giác phân bố hai bên bó nhân đơn độc ở vùng sau bên của hành não và thấp hơn cầu não. Các neurons của khu vực này nhận tín hiệu thần kinh cảm giác từ hệ thống tuần hoàn qua dây X, và dây IX, và tín hiệu ra từ vùng cảm giác sau đó giúp điều khiển hoạt động của vùng co mạch và giãn mạch của trung tâm vận mạch, vì vậy tạo phản xạ điều khiển nhiều chức năng tuần hoàn. Ví dụ phản xạ receptor áp suất để điều khiển huyết áp động mạch, trình bày sau ở chương này.

#### **Co từng phần liên tục của mạch máu bình thường gây ra bởi trương lực co mạch giao cảm.**

Trong tình trạng bình thường, vùng co mạch của trung tâm vận mạch liên tục dẫn truyền tín hiệu đến sợi co mạch giao cảm trên toàn cơ thể với tốc độ khoảng 1.5 đến 2 xung động trên giây. Tín hiệu liên tục này được gọi là trương lực co mạch giao cảm. Tín hiệu này bình thường duy trì trạng thái co của mạch máu, được gọi là trương lực vận mạch.

Hình 18-4 giải thích sự quan trọng của trương lực co mạch. Sơ đồ theo dõi thí nghiệm trên động vật gây mê toàn bộ tủy. Việc gây mê gây ra sự block tín hiệu giao cảm đến từ tủy sống đến ngoại vi. Kết quả là huyết áp giảm từ 100 đến 50mmHg, chứng minh sự mất trương lực co mạch trên toàn cơ thể. Một vài phút sau, tiêm một lượng nhỏ hormone norepinephrine vào máu (norepinephrine là hormone co mạch chủ yếu ở tận cùng của sợi co mạch giao cảm). Hormone được tiêm này được vận chuyển vào máu đến mạch máu, mạch co và huyết áp động mạch tăng lên ngưỡng lớn hơn bình thường trong 1 đến 3 phút, cho đến khi norepinephrine bị phá hủy.

**Sự điều hòa hoạt động tim bởi trung tâm vận mạch.** Trung tâm vận mạch điều hòa lượng mạch co đồng thời với sự điều khiển hoạt động tim. Vùng bên của trung tâm vận mạch dẫn truyền tín hiệu kích thích qua sợi giao cảm đến tim khi nó cần tăng nhịp và sự co cơ. Ngược lại, khi nó cần giảm sự bơm của tim, vùng trung gian của trung tâm vận mạch gửi tín hiệu đến vùng gần kề nhân vận động trương lực của dây X, khi tín hiệu phó giao cảm qua dây X đến tim làm giảm nhịp tim và sự co của tim. Do đó trung tâm vận mạch không những làm tăng mà còn giảm hoạt động của tim. Thông thường nhịp tim và lực co cơ tim tăng khi xuất hiện co mạch và giảm khi ức chế co mạch.

**Điều khiển trung tâm vận mạch bởi trung tâm thần kinh cao hơn.** Một số lượng lớn của neurone nhỏ phân bố ở khía chất lưới của cầu não, não giữa, và **diencephalon** có thể cả kích thích và ức chế trung tâm vận mạch. Chất lưới được mô tả ở hình 18-3, bình thường neurone ở trên và bên của chất lưới gây ra sự kích thích, trong khi vùng giữa và trước gây ra sự ức chế.

Vùng dưới đồi đóng vai trò quan trọng trong điều khiển hệ thống co mạch bởi vì nó có thể gây ra sự ức chế hoặc kích thích mạnh trung tâm vận mạch. Vùng sau bên của hạ đồi chủ yếu gây ra kích thích, trong khi vùng trước có thể gây ra ức kích thích nhẹ hoặc ức chế, phụ thuộc vào vùng cụ thể được kích thích.

Nhiều vùng của vỏ não có thể kích thích hoặc ức chế trung tâm vận mạch. Sự kích thích vỏ não vận động gây ra sự kích thích trung tâm co mạch bởi vì tín hiệu được dẫn truyền đến vùng dưới đồi sau đó đến trung tâm vận mạch. Ngoài ra sự kích thích thùy thái dương trước, vùng ổ mắt

của vỏ não trán, phần trước của hồi đai, hạnh nhân, vách, hải mã có thể kích thích hoặc ức chế trung tâm vận mạch, phụ thuộc vào vùng cụ thể của khu vực được kích thích và cường độ kích thích. Như vậy, có nhiều vùng của não có ảnh hưởng đến hệ thống tim mạch.

**Norepinephrine là chất trung gian thần kinh dẫn truyền co mạch giao cảm.** chất được tiết ở tận cùng của sợi co mạch chủ yếu là norepinephrine, tác động trực tiếp lên receptor alpha của cơ trơn thành mạch gây ra co mạch, được bàn luận ở chương 61.

**Tủy thượng thận và mối liên quan đến hệ thống co mạch giao cảm.** tín hiệu giao cảm được dẫn truyền đến tủy thượng thận cùng lúc với đến mạch máu. Tín hiệu này khiến tủy thượng thận tiết ra cả epinephrine và norepinephrine vào máu và được vận chuyển đến khắp cơ thể, tác động trực tiếp lên tất cả mạch máu gây ra dẫn mạch. Ở một vài mô epinephrine gây ra co mạch vì nó tác dụng lên receptor beta, gây ra dẫn nhiều hơn là co mạch, bàn luận ở chương 61.

**Hệ giãn mạch giao cảm được điều khiển bởi thần kinh trung ương.** Sợi giao cảm đến cơ xương mang theo các sợi giãn mạch giao cảm cùng với các sợi co mạch. Ở một vài loài động vật như lai mèo, sợi giãn mạch giải phóng acetylcholine ở cúc tận cùng, mặc dù ở người tác dụng giãn mạch được coi như là do epinephrine kích thích receptor beta ở mạch máu cơ.

Con đường điều khiển hệ thống giãn mạch của hệ thần kinh trung ương được thể hiện bởi đường nét đứt ở hình 18-3. Khu vực chính của não điều khiển hệ thống này là vùng hạ đồi trước.

**Vai trò của hệ dẫn mạch giao cảm.** hệ giãn mạch giao cảm không đóng vai trò chính trong điều chỉnh tuần hoàn ở người bởi vì block hoàn toàn thần kinh giao cảm đến cơ hoạt động gắng sức tác động đến khả năng điều chỉnh dòng máu của cơ trong nhiều trạng thái sinh lý. Một vài thí nghiệm chỉ ra rằng khi có sự bắt đầu luyện tập, hệ giao cảm có thể gây ra dẫn mạch ban đầu ở cơ xương cho phép sự tăng trước dòng máu đến thận chí trước khi cơ cần tăng dinh dưỡng. bằng chứng ở người chỉ ra rằng đáp ứng giãn mạch giao cảm ở cơ xương có thể là ngay lập tức bởi epinephrine ở trong tuần hoàn, nó kích thích receptor beta, hoặc bởi NO giải phóng từ tế bào nội mô mạch máu khi có đáp ứng với acetylcholine.

**Emotional Fainting—Vasovagal Syncope.** Phản ứng dẫn mạch đáng chú ý xuất hiện ở người xúc động quá mức gây ra ngất. Trong trường hợp này hệ thống dẫn mạch cơ hoạt hóa cùng lúc đó trung tâm ức chế tim của dây X dẫn truyền tín hiệu mạnh đến tim làm chậm nhịp tim rõ rệt. huyết áp động mạch hạ nhanh chóng, làm giảm dòng máu đến não gây mất ý thức. toàn bộ những ảnh hưởng này gọi là **vasovagal syncope**. **Emotional fainting** bắt đầu với sự xáo động ở vỏ não. Con đường này theo thứ tự từ trung tâm dẫn mạch của dưới đồi trước đến trung tâm dây X của tủy, đến tim qua dây X, và qua tủy sống đến thần kinh dẫn mạch giao cảm của cơ.

## **Vai trò của hệ thống thần kinh trong điều chỉnh nhanh huyết áp**

Chức năng quan trọng số một của hệ thần kinh lên điều chỉnh huyết áp là nó có khả năng gây ra sự tăng nhanh huyết áp. Nhằm mục đích kích thích đồng bộ sự co mạch và chức năng tim mạch

của hệ thần kinh giao cảm. cùng lúc có sự ức chế qua lại của phó giao cảm thông qua dây X đến tim. Theo sau là 3 thay đổi chính xuất hiện đồng thời làm tăng huyết áp:

1. Tất cả tiểu động mạch của tuần hoàn hệ thống co, sự tăng cao của tổng kháng cự ngoại vi làm tăng huyết áp.
2. Tĩnh mạch co mạnh, nén máu được dồn từ các mạch lớn ở ngoại vi về tim, do đó làm tăng thể tích máu trong buồng tim, làm sợi cơ tim căng, co bóp tim với lực lớn hơn, tăng lượng máu được bơm đi. Do đó tăng huyết áp.
3. Cuối cùng, tim trực tiếp được kích thích bởi hệ thần kinh tự động làm tăng sự bơm của tim, gây ra bởi sự tăng tần số, đôi khi tăng gấp 3 lần bình thường. thêm vào đó, tín hiệu giao cảm trực tiếp làm tăng lực co của cơ tim, làm tăng lượng máu được bơm đi. Khi kích thích giao cảm mạnh, tim có thể bơm lớn hơn hai lần so với mức bình thường gây ra tăng huyết áp cấp tính.

**Thần kinh điều chỉnh nhanh huyết áp.** tính chất đặc biệt quan trọng của thần kinh điều chỉnh huyết áp là sự đáp ứng nhanh, bắt đầu ở giây đầu tiên và thường tăng huyết áp gấp 2 lần bình thường trong 5 đến 10 giây. Ngược lại, hiếm khi sự ức chế có thể làm giảm huyết áp xuống một nửa trong 10 đến 40s. Do đó điều chỉnh thần kinh là cơ chế nhanh nhất trong điều hòa huyết áp động mạch.

## Sự tăng huyết áp trong hoạt động cơ và các type khác nhau của stress

Một ví dụ quan trọng chứng minh cho khả năng làm tăng huyết áp của hệ thần kinh là sự tăng huyết áp xuất hiện trong vận cơ. Trong bài tập nặng, cơ đòi hỏi một lượng máu lớn. Một phần nguyên nhân là từ sự giãn mạch địa phương của mạch cơ gây ra bởi sự tăng chuyển hoa của tế bào cơ, được giải thích ở chương 17. Thêm vào đó là từ sự tăng kích thích giao cảm trong toàn bộ hệ tuần hoàn. Trong bài tập nặng huyết áp có thể tăng 30 đến 40%, lưu lượng máu có thể tăng gấp 2 lần.

Sự tăng huyết áp trong luyện tập có kết quả chủ yếu từ tác dụng của hệ thần kinh. Cùng lúc, vùng hoạt động của não trở lên hoạt hóa để gây ra vận động, hệ thống lưới của thân não cũng được hoạt hóa, làm tăng kích thích lên vùng co mạch và vùng tim não của trung tâm vận mạch. Tác dụng tăng huyết áp được duy trì cùng sự tăng hoạt động cơ.

Nhiều type khác của stress cùng với hoạt động cơ là giống nhau ở sự tăng huyết áp. ví dụ trong hoảng sợ quá mức huyết áp có thể tăng thêm 70-100mmHg trong 1 vài s. Đáp ứng này được gọi là alarm reaction , và nó tạo ra huyết áp quá mức cần thiết để ngay lập tức cung cấp máu cho cơ có thể cần thiết để đáp ứng ngay lập tức với sự sợ hãi do nguy hiểm.

## Cơ chế phản xạ để duy trì huyết áp bình thường

Ngoài chức năng làm tăng huyết áp trong hoạt động thể lực và stress, nhiều cơ chế điều chỉnh thần kinh đặc biệt ở mức tiềm thức để duy trì huyết áp ở hoặc gần mức bình thường. hầu như tất cả là cơ chế điều hòa ngược âm tính, được mô tả ở phần tiếp theo.

## **Baroreceptor Arterial Pressure Control System—Baroreceptor Reflexes**

Được biết đến như cơ chế thần kinh tết nhất để điều chỉnh huyết áp phản xạ của thụ thể cảm áp (**baroreceptor reflex**). Về cơ bản, đây là phản xạ được bắt đầu từ sự căng receptor, được gọi là baroreceptors or pressoreceptors, phân bố ở những vùng đặc biệt ở thành của màng động mạch lớn. sự tăng huyết áp làm căng receptor áp suất và gây ra sự dẫn truyền tín hiệu vào hệ thần kinh trung ương. “Feedback” tín hiệu gửi trở lại qua hệ thần kinh tự chủ đến tuần hoang để để giảm huyết áp đến ngưỡng bình thường.

Giải phẫu sinh lý của receptor áp suất và sự phân bố. Receptor áp suất là tận cùng thần kinh dạng chùm(spray-type) nằm ở thành của động mạch và được kích thích khi căng, phân bố ở thành động mạch lớn của ngực và cổ, hình 18-5, baroreceptor phân bố rất phong phú ở(1) thành của mỗi động mạch cảnh trong ở phía trên chỗ chia đôi của động mạch cảnh( xoang cảnh), (2) thành của quai động mạch chủ.

Hình 18-5 mô tả tín hiệu từ receptor áp suất ở xoang cảnh được dẫn truyền qua thần kinh Hering đến thần kinh thiêt hầu ở cổ cao, và sau đó đến bó nhân đơn độc ở hành não.

**Đáp ứng của baroreceptor với huyết áp.** hình 18-6 thể hiện tác động của các mức huyết áp khác nhau lên tốc độ của tín hiệu dẫn truyền ở thần kinh xoang cảnh Hering. Chú ý rằng baroreceptor xoang cảnh không bị kích thích khi huyết áp ở giữa mức 0 đến 50-60 mmHg, nhưng ở trên ngưỡng này chúng đáp ứng nhanh tăng dần và đạt cực đại ở khoảng 180mmHg. Đáp ứng của baroreceptor động mạch chủ là tương tự với cảnh ngoại trừ tác sự hoạt động, bình thường, huyết áp ở ngưỡng cao hơn 30mmHg.

Chú ý đặc biệt là bình thường huyết áp được điều chỉnh trong phạm vi 100mmHg, chỉ một thay đổi nhỏ trong huyết áp cũng làm thay đổi đáng kể tín hiệu từ baroreceptor để điều chỉnh lại huyết áp về mức bình thường.

Baroreceptor đáp ứng rất nhanh trong thay đổi huyết áp, tốc độ xung tăng lên trong mỗi thi công thu và giảm trở lại trong thi công trương. Hơn nữa baroreceptor đáp ứng với sự thay đổi huyết áp nhanh nhiều hơn so với huyết áp không thay đổi ,nghĩa là cùng là mức huyết áp 150 nhưng nếu nó đang biến động thì tốc độ tín hiệu dẫn truyền có thể lớn hơn 2 lần so với huyết áp ở ngưỡng cố định.

**Phản xạ tuần hoàn bắt đầu từ baroreceptor.** Sau khi tín hiệu từ baroreceptor được gửi đến bó nhân đơn độc của tủy, tín hiệu thứ 2 ức chế trung tâm co mạch của tủy và kích thích trung tâm phó giao cảm dây X. Mạng lưới ảnh hưởng gồm (1) giãn tĩnh mạch và tiểu động mạch trong hệ thống tuần hoàn ngoại vi, (2) giảm nhịp tim và lực co cơ tim. Do đó kích thích baroreceptor bởi huyết áp cao gây ra sự giảm huyết áp vì làm giảm kháng cự ngoại vi và làm giảm lưu lượng tim. Ngược lại , huyết áp thấp gây ra tác dụng đối ngược làm huyết áp tăng về mức bình thường.

Hình 18-7 thể hiện phản xạ đặc thù trong thay đổi huyết áp gây ra bởi sự nghẽn hai động mạch cảnh chung. Sự giảm áp lực ở xoang cảnh, làm giảm tín hiệu từ baroreceptor và gây ra sự giảm sức chế tác dụng của trung tâm vận mạch. Do đó trung tâm vận mạch hoạt động nhiều hơn bình thường, gây ra sự tăng huyết áp và duy trì ở mức cao trong 10 phút khi mà động mạch cảnh bị kẹp. việc tháo loại bỏ bít tắc làm cho áp lực ở xoang cảnh tăng lên, và phản xạ xoang cảnh gây ra sự giảm huyết áp ngay lập tức, và xuống thấp hơn ngưỡng bình thường trong chốc lát sau đó trở về ngưỡng bình thường.

**Baroreceptor làm giảm thay đổi huyết áp tư thế.** Vai trò của baroreceptor trong duy trì huyết áp ở phần trên cơ thể là rất quan trọng khi đứng lên sau khi nằm. Ngay lập tức khi đứng lên huyết áp ở đầu và phần trên của cơ thể có xu hướng giảm, sự giảm mạnh có thể gây ra mất ý thức. Tuy nhiên sự giảm huyết áp ở baroreceptor ngay lập tức gây ra phản xạ, kết quả là hệ giao cảm phát huy tác dụng mạnh mẽ trên toàn cơ thể và làm cho huyết áp ở đầu và phần trên cơ thể giảm tối thiểu.

**Áp suất “đêm” chức năng điều khiển hệ thống của baroreceptor.** Bởi vì hệ thống baroreceptor có khả năng làm tăng và giảm huyết áp nên nó được gọi là hệ thống đệm huyết áp, và thần kinh từ baroreceptor được gọi là thần kinh đệm.

Hình 18-8, thể hiện chức năng đệm quan trọng của baroreceptor, hình trên là đồ thị ghi huyết áp động mạch trong vòng 2 giờ của 1 con chó bình thường, và ở dưới là bản ghi huyết áp động mạch của một con chó bị cắt tất cả các dây thần kinh đến baroreceptor. Ta thấy rằng ở con chó bị cắt dây thần kinh có sự biến thiên huyết áp gây ra bởi các hoạt động bình thường trong ngày như nằm xuống, đứng lên, ăn, đại tiện, sủa.

Hình 18-9, thể hiện tần số phân bố huyết áp được ghi trong vòng 24 h ở cả hai con chó bình thường và bị cắt dây thần kinh. Khi baroreceptor hoạt động chức năng bình thường thì giá trị huyết áp duy trì trong một khoảng hẹp 85-115mmHg trong cả ngày, và hầu như ở khoảng 100mmHg. Sau khi cắt dây thần kinh của baroreceptor, đường cong tần số phân bố huyết áp mở rộng hơn và thấp hơn, thể hiện mức độ biến đổi gấp 2,5 lần so với bình thường, thường giảm xuống đến mức 50mmHg, và cao hơn 160mmHg. Qua đó thể hiện sự biến thiên lớn của huyết áp khi vắng mặt hệ thống nhận cảm áp suất động mạch.

**Baroreceptor có quan trọng trong điều hòa lâu dài huyết áp?** Mặc dù baroreceptor động mạch có vai trò quan trọng trong điều hòa huyết áp tức thời, nhưng vai trò trong điều hòa dài hạn còn nhiều tranh cãi. Một số nhà sinh lý học cho rằng nó không quan trọng trong điều hòa lâu dài một mức huyết áp, nó có thể thay đổi ngưỡng huyết áp khi huyết áp đó kéo dài trong 1-2 ngày. Cụ thể, nếu huyết áp tăng từ ngưỡng bình thường 100 lên 160mmHg, lúc đầu tín hiệu dẫn truyền từ baroreceptor là rất cao. Trong một vài phút tiếp theo xung động giảm xuống đáng kể, và giảm xuống rất nhiều trong một đến 2 ngày, cuối cùng sẽ trở về gần ngưỡng bình thường, cho dù giá trị huyết áp vẫn duy trì ở mức 160mmHg. Ngược lại, khi huyết áp giảm xuống một ngưỡng rất thấp, baroreceptor ban đầu không dẫn truyền tín hiệu, nhưng dần dần, qua 1-2 ngày, tốc độ xung của baroreceptor lại trở về mức điều khiển.

Việc “resetting” của baroreceptor có thể làm yếu đi khả năng điều hòa của chúng khi có sự biến động huyết áp trong thời gian dài. Nghiên cứu chỉ ra rằng, baroreceptor không hoàn toàn reset đó nó có đóng góp vào điều hòa huyết áp lâu dài, đặc biệt là khi có sự hỗ trợ tích cực của thần kinh giao cảm thận. Ví dụ, khi huyết áp tăng kéo dài, phản xạ baroreceptor ngay lập tức làm hoạt động của thần kinh giao cảm thận để tăng sự bài xuất Na và nước của thận. Điều này làm giảm thể tích máu, giúp huyết áp trở về bình thường. Do đó điều hòa lâu dài huyết áp động mạch bởi baroreceptor cần có sự phối hợp hoạt động của nhiều hệ thống, đóng vai trò chủ yếu là hệ thống điều hòa thận-thể dịch- huyết áp (cùng với sự kết hợp cơ chế thần kinh và thể dịch), bàn luận ở chương 19,20.

**Điều hòa huyết áp động mạch bởi receptor hóa học(chemoreceptor) – tác động của sự giảm nồng độ oxi lên huyết áp.** Kết hợp chặt chẽ với baroreceptor trong điều hòa huyết áp.

Chemoreceptor là những tế bào nhạy cảm hóa học nhạy cảm với sự giảm oxi, sự quá mức của CO<sub>2</sub> và H+. Tạo thành đám nhỏ khoảng 2mm (hai thân cảnh, nằm ở chỗ chia đôi của mỗi động mạch cảnh chung, và 1 đến 3 thân động mạch chỗ nối với động mạch chủ). Chemoreceptor kích thích các sợi thần kinh, cùng với các sợi của baroreceptor qua dây Hering và dây X đến trung tâm vận mạch ở thân não.

Mỗi thân cảnh và thân chủ được cung cấp máu bởi 1 động mạch dinh dưỡng nhỏ. Khi huyết áp động mạch giảm xuống mức nguy hiểm, receptor hóa học bị kích thích bởi sự giảm lưu lượng máu dẫn gây ra sự giảm oxi, và sự tạo thành quá mức của CO<sub>2</sub> và H+ do chúng không được loại bỏ bởi dòng máu chảy chậm.

Tín hiệu dẫn truyền từ receptor hóa học kích thích trung tâm vận mạch làm huyết áp tăng về mức bình thường. Tuy nhiên, phản xạ này không mạnh cho đến khi huyết áp giảm dưới 80mmHg. Do đó, khi huyết áp thấp phản xạ này rất quan trọng ngăn không cho huyết áp giảm thêm nữa.

Receptor hóa học được bàn luận chi tiết hơn ở chương 42 trong mối quan hệ với điều hòa hô hấp, đóng vai trò quan trọng hơn so với điều hòa huyết áp.

**Phản xạ nhĩ và động mạch phổi điều hòa huyết áp.** Ở thành của tâm nhĩ và động mạch phổi có receptor căng gọi là receptor hạ áp, nó giống với baroreceptor của động mạch hệ tuần hoàn lớn. Receptor giảm áp đóng vai trò quan trọng giúp thay đổi tối thiểu huyết áp khi có sự đáp ứng với thay đổi thể tích máu. Ví dụ, nếu truyền 300ml máu cho chó trong tình trạng các receptor còn nguyên vẹn thì huyết áp chỉ tăng 15mmHg. Nếu cắt dây thần kinh của baroreceptor thì huyết áp tăng khoảng 40mmHg, còn khi cắt của receptor giảm áp thì huyết áp tăng khoảng 100 mmHg.

**Phản xạ nhĩ hoạt hóa thận – phản xạ thể tích.** Sự căng của tâm nhĩ luôn gây ra phản xạ làm dãn tiểu động mạch đến của thận. Tín hiệu đồng thời được dẫn truyền từ nhĩ đến vùng dưới dồi để làm giảm bài tiết ADH. Sự giảm kháng cự của tiểu động mạch đến làm áp lực mao mạch cầu thận tăng, làm tăng lượng dịch được lọc vào ống thận. Giảm ADH làm giảm tái hấp thu nước từ ống thận. Hai tác dụng kết hợp- làm tăng lọc ở tiểu cầu thận, giảm tái hấp thu dịch- làm tăng

mất dịch qua thận qua đó làm giảm thể tích máu về mức bình thường.( Ở chương 19, sự căng tâm nhĩ do tăng thể tích máu làm giải phóng 1hormon có tác dụng lên thận là atrial natriuretic peptide làm bài xuất thêm dịch ra nước tiểu và thể tích máu trở về bình thường)

Tất cả các cơ chế làm thể tích máu trở về bình thường khi có sự quá tái thể tích gián tiếp làm huyết áp trở về bình thường, bởi vì thể tích tăng làm tăng lưu lượng tin và dẫn tới tăng huyết áp. Cơ chế phản xạ thể tích được nhắc lại ở chương 30, cùng với các cơ chế khác của điều hòa thể tích máu.

**Phản xạ nhĩ điều khiển nhịp tim( phản xạ Bainbridge).** Tăng huyết áp luôn gây ra tăng nhịp tim, đôi khi có thể tăng 75%. Một phần của việc tăng này là gây ra bởi tác động trực tiếp của sự tăng thể tích tâm nhĩ lên sự căng của nút xoang(15%), 40-60 % của sự tăng gây ra bởi phản xạ thần kinh đc gọi là phản xạ Bainbridge. Sự căng của tâm nhĩ tạo ra tín hiệu dẫn truyền qua dây X đến hành não. Sau đó tín hiệu được dẫn truyền trở lại dây X và sợi giao cảm để làm tăng nhịp tim và lực co cơ tim. Do đó , đây là phản xạ ngăn chặn sự phá hủy tĩnh mạch, tâm nhĩ, và tuần hoàn phổi.

## **Đáp ứng với thiếu máu của thần kinh trung ương- điều chỉnh huyết áp của trung tâm vận mạch để đáp ứng với sự giảm lưu lượng máu não.**

Thần kinh điều khiển huyết áp có hiệu quả là nhờ phản xạ bắt nguồn từ baroreceptor, receptor hóa học và receptor giảm áp, tất cả nằm ở tuần hoàn ngoại vi bên ngoài não. Tuy nhiên khi dòng máu đến trung tâm vận mạch giảm đến mức gây ra thiếu dinh dưỡng sẽ gây ra thiếu máu não, thì trung tâm vận mạch và neuron tăng nhịp tim ở trung tâm vận mạch sẽ đáp ứng trực tiếp với thiếu máu và bị kích thích mạnh. Khi sự kích thích này xuất hiện thì huyết áp thường tăng đến mức cao nhất có thể tương ứng với khả năng bơm của tim. Điều này được cho là gây ra bởi sự suy giảm dòng máu mang CO<sub>2</sub> ra khỏi trung tâm vận mạch. CO<sub>2</sub> tăng cao ở vùng trung tâm kích thích khu vực điều khiển thần kinh vận mạch giao cảm.

Các yếu tố khác, như sự tạo thành axid lactic , và một số axid khác ở trung tâm vận mạch, luôn tham gia để kích thích và làm tăng huyết áp. Huyết áp tăng để đáp ứng với thiếu máu não đc biết đến như là đáp ứng thiếu máu của hệ thống thần kinh trung ương.

Thiếu máu ảnh hưởng lên hoạt động vận mạch có thể làm tăng huyết áp đột ngột lên mức 250mmHg trong 10 phút. Mức độ co mạch giao cảm gây ra bởi thiếu máu não thường rất lớn ở mạch ngoại vi làm cho tất cả hoặc gần như tất cả các mạch bị nghẽn. ví dụ ở thận có thể ngừng toàn bộ việc sản xuất nước tiểu bởi vì tất cả các mạch thận đều co. Như vậy, đáp ứng thiếu máu hệ thống thần kinh trung ương hoạt hóa mạnh hoạt động của hệ co mạch giao cảm.

Sự đáp ứng với thiếu máu của hệ thần kinh trung ương không rõ ràng cho đến khi huyết áp giảm xa mức bình thường, đến 60mmHg và thấp hơn. Mức độ lớn nhất của kích thích ở mức huyết áp 15-20mmHg. Do đó đáp ứng thiếu máu não không phải là cơ chế bình thường trong

điều hòa huyết áp động mạch. Hệ thống điều khiển huyết áp khẩn cấp tác dụng nhanh và mạnh để ngăn chặn sự giảm sâu của huyết áp khi mà lưu lượng máu đến não giảm gây nguy hiểm đến mức tử vong.

**Phản ứng Cushing để tăng áp lực quanh não.** Phản ứng Cushing là một dạng đặc biệt của đáp ứng thiếu máu não kết quả là làm tăng áp lực của dịch não tủy xung quanh não. Ví dụ, khi áp lực dịch não tủy bằng với huyết áp động mạch, nó chèn ép não cũng như động mạch não và cắt đứt dòng máu cung cấp cho não. Phản ứng này khởi động đáp ứng thiếu máu não, gây ra tăng huyết áp. Khi huyết áp tăng đến ngưỡng lớn hơn áp lực dịch não tủy thì máu lại quay trở về não. Thông thường huyết áp đạt đến một ngưỡng cân bằng mới cao hơn một chút so với áp lực dịch não tủy, cho phép dòng máu đến não. Phản ứng cushing giúp bảo vệ trung tâm sinh tồn khỏi sự thiếu dinh dưỡng khi áp lực dịch não tủy tăng đủ lớn để ép vào động mạch não.

## SPECIAL FEATURES OF NERVOUS CONTROL OF ARTERIAL PRESSURE

### Vai trò của thần kinh xương và thần kinh cơ xương trong tăng lưu lượng tim và tăng huyết áp.

Mặc dù hoạt động thâng kinh điều khiển tuần hoàn nhanh nhất là qua hệ thần kinh tự chủ, nhưng một vài trường hợp hệ thần kinh cơ xương lại đóng vai trò chính trong đáp ứng tuần hoàn.

**Phản xạ Abdominal Compression.** Khi phản xạ của receptor cảm áp và receptor hóa học diễn ra, tín hiệu thần kinh được dẫn truyền liên tục đến thần kinh xương, sau đó đến cơ xương, một phần cơ bụng. Sự co cơ sau đó ép vào tất cả các tĩnh mạch chứa ở bụng, đẩy máu ra khỏi mạch chứa và về tim. Kết quả là tăng lượng máu có sẵn để tim bơm. Hiệu quả tác động lên tuần hoàn giống như gây ra bởi tín hiệu co mạch giao cảm khi chúng co tĩnh mạch: tăng cả trong lưu lượng tim và huyết áp. Phản xạ này có thể quan trọng hơn được miêu tả. Nhận thấy rằng những người bị liệt thường có huyết áp thấp hơn những người có cơ xương bình thường.

**Sự tăng lưu lượng tim và huyết áp bởi sự co cơ trong hoạt động thể lực.** Khi cơ co trong hoạt động, chúng chèn ép vào mạch máu khắp cơ thể. Do đó có sự di chuyển dòng máu vào phổi và tim do đó làm tăng lưu lượng tim. Điều này làm tăng lưu lượng tim có thể tăng lên 5-7 lần trong hoạt động mạnh, sự tăng lưu lượng tim cần thiết để tăng huyết áp trong tập luyện. Tăng từ mức bình thường 100 lên 130-160mmHg.

### Sóng hô hấp trong huyết áp động mạch.

Với mỗi chu kỳ hô hấp huyết áp luôn tăng và giảm 4-6mmHg gây ra sóng hô hấp ở huyết áp. Kết quả của song là từ các phản xạ tự nhiên sau:

1. Tín hiệu thở phát sinh ở trung tâm hô hấp của tủy lan vào trung tâm vận mạch với mỗi chu kỳ hô hấp.

2. Mỗi một lần hít vào, áp suất trong lồng ngực trở lên âm hơn bình thường giúp mạch máu ở ngực giãn ra. Điều này làm giảm lượng máu về bên trái của tim, và do đó làm giảm lưu lượng tim và huyết áp.
3. Thay đổi áp lực mạch máu trong ngực có thể kích thích receptor áp lực ở mạch và tâm nhĩ.

Mặc dù, khó để phân tích chính xác mối liên quan của tất cả các yếu tố gây ra sóng huyết áp hô hấp, nhưng kết quả luôn là có một sự tăng huyết áp trong giai đoạn sớm của thì thở ra và giảm trong phần còn lại của chu kỳ hô hấp. Khi thở sâu, huyết áp có thể tăng 20mmHg với mỗi chu kỳ hô hấp.

### **Huyết áp sóng “vận mạch”- dao động của hệ thống điều chỉnh phản xạ huyết áp**

Thường trong đồ thị ghi huyết áp, kết hợp với sóng nhỏ gây ra bởi hô hấp, một vài sóng lớn cũng được chú ý- 10-40mmHg- tăng và giảm chậm hơn so với sóng hô hấp. Khoảng thời gian cho mỗi chu kỳ là 26s đối với chó đã gây mê, 7-10s ở người không gây mê. Sóng này được gọi là sóng vận mạch hay sóng Mayer, giải thích ở hình 18-10.

Nguyên nhân có sóng vận mạch là “phản xạ dao động” của 1 hoặc nhiều cơ chế thần kinh điều chỉnh huyết áp,

**Dao động của phản xạ baroreceptor và chemoreceptor.** Sóng vận mạch của hình 18-10B thường được ghi trong thí nghiệm., mặc dù chúng luôn có cường độ nhỏ hơn so với hình. Được gây ra chủ yếu bởi sự dao động của baroreceptor. Huyết áp cao kích thích baroreceptor, sau đó ức chế hệ giao cảm và làm hạ huyết áp ở một vài s tiếp theo, ngược lại đối với giảm huyết áp. Sự dao động cứ thế luân phiên tiếp tục.

Chemoreceptor cũng gây ra sóng dao động này, phản xạ này luôn diễn ra đồng thời với phản xạ baroreceptor. Nó có thể đóng vai trò chính gây ra sóng vận mạch khi huyết áp từ 40-80mmHg, bởi vì ở giá trị thấp vai trò điều khiển tuần hoàn của nó trở lên mạnh hơn. Trong khi baroreceptor trỗi lên yếu hơn.

**Sự dao động của đáp ứng thiếu máu não.** Bản ghi hình 18-10A là kết quả dao động trong cơ chế điều chỉnh huyết áp thiếu máu não. Trong thí nghiệm, áp lực dịch não tủy tăng đến 160mmHg, ép vào mạch não và lúc này đáp ứng làm huyết áp tăng lên 200mmHg. Khi huyết áp tăng đến một giá trị cao, cơn thiếu amus não qua đi và hệ giao cảm trở lên không hoạt động. Kết quả là huyết áp lại nhanh chóng hạ thấp và lại gây ra thiếu máu não. Sự thiếu máu lại gây tăng huyết áp, và cứ lặp đi lặp lại thành chu kỳ.

Như vậy , cơ chế phản xạ điều chỉnh huyết áp có thể dao động nếu cường độ của điều hòa ngược đủ mạnh, và nếu có sự gián đoạn giữa kích thích của receptor áp suất và đáp ứng huyết áp tiếp sau. Sóng vận mạch mô tả phản xạ thần kinh thứ mà điều chỉnh huyết áp tuân theo những cơ chế và hệ thống điều khiển điện thế. Ví dụ, nếu sự phản hồi là quá lớn so với cơ chế

hướng dẫn lái tự động của một máy bay, nó sẽ gián đoạn trong thời gian đáp ứng với cơ chế lái, và nó sẽ di chuyển từ vị trí này đến vị trí khác nhưng vẫn đi trên đường thẳng.

## Tham khảo

Cowley AW Jr: Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.

DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.

Fadel PJ, Raven PB: Human investigations into the arterial and cardiopulmonary baroreflexes during exercise. *Exp Physiol* 97:39, 2012.

Freeman R: Clinical practice. Neurogenic orthostatic hypotension. *N Engl J Med* 358:615, 2008.

Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.

Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res* 1511: 126, 2013.

Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.

Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 285:17271, 2010.

Jardine DL: Vasovagal syncope: new physiologic insights. *Cardiol Clin* 31:75, 2013.

Joyner MJ: Baroreceptor function during exercise: resetting the record. *Exp Physiol* 91:27, 2006.

Kaufman MP: The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol* 97:51, 2012.

Ketch T, Biaggioni I, Robertson R, Robertson D: Four faces of baroreflex failure: hypertensive crisis, volatile hypertension, orthostatic tachycardia, and malignant vagotonia. *Circulation* 105:2518, 2002.

Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension* 57:880, 2011.

Parati G, Esler M: The human sympathetic nervous system: its relevance in hypertension and heart failure. *Eur Heart J* 33:1058, 2012.

Paton JF, Sobotka PA, Fudim M, et al: The carotid body as a therapeutic target for the treatment of sympathetically mediated diseases. *Hypertension* 61:5, 2013.

Schultz HD, Li YL, Ding Y: Arterial chemoreceptors and sympathetic nerve activity: implications for hypertension and heart failure. *Hypertension* 50:6, 2007.

Seifer C: Carotid sinus syndrome. *Cardiol Clin* 31:111, 2013.

Stewart JM: Common syndromes of orthostatic intolerance. *Pediatrics* 131:968, 2013.

Zucker IH: Novel mechanisms of sympathetic regulation in chronic heart failure. *Hypertension* 48:1005, 2006

## **Chương 19**

### **Vai trò của thận trong điều chỉnh dài hạn huyết áp và trong cao huyết áp: hệ thống kết hợp trong điều hòa huyết áp**

Hệ thần kinh giao cảm đóng vai trò chính trong điều hòa huyết áp tức thời, thông qua ảnh hưởng của hệ thần kinh lên tổng kháng cự mạch của tuần hoàn ngoại vi, và khả năng chứa đựng, cũng như khả năng bơm của tim được bàn luận ở chương 18.

Tuy nhiên, cũng có những cơ chế mạnh mẽ để điều chỉnh huyết áp động mạch tuần này sang tuần khác và tháng này qua tháng khác. Việc kiểm soát lâu dài huyết áp động mạch được gắn bó chặt chẽ với trạng thái cân bằng thể tích dịch cơ thể, được xác định bởi sự cân bằng giữa lượng chất lỏng vào và ra. Đối với sự tồn tại lâu dài, lượng dịch vào và ra phải cân bằng tuyệt đối, nhiệm vụ này được thực hiện bởi điều khiển thần kinh và nội tiết và bởi hệ thống kiểm soát tại thận, nơi mà điều hòa bài tiết muối và nước. Trong chương này, chúng tôi thảo luận về tầm quan trọng của hệ thống thận-thể dịch trong việc điều hòa huyết áp lâu dài.

#### **Hệ thống thận- thể dịch trong điều chỉnh huyết áp**

Hệ thống này chậm nhưng mạnh và được mô tả như sau: nếu thể tích máu tăng và sức chứa của mạch máu là không đổi, thì huyết áp sẽ tăng. Tăng huyết áp kéo theo việc thận bài xuất một lượng dịch lớn, vì vậy huyết áp quay trở về bình thường.

Trong lịch sử phát sinh và tiến hóa của động vật, hệ thống thần kinh thể dịch điều hòa huyết áp đã có từ ban đầu. Nó hoạt động hoàn chỉnh ngay ở động vật có xương sống sơ khai nhất xương sống, như hagfish. Loài động vật này có huyết áp thấp, chỉ 8-14 mm Hg, và áp huyết áp tăng gần như trực tiếp theo tỷ lệ với thể tích máu. Hagfish liên tục uống nước biển, sau đó được hấp thụ vào máu, làm tăng thể tích máu và huyết áp. Tuy nhiên, khi huyết áp tăng quá cao, thận chỉ đơn giản là đào thải thể tích dư thừa vào nước tiểu và làm giảm huyết áp. Khi huyết áp thấp, thận đào thải lượng chất lỏng ít hơn so với nhập phải. Sau đó, do tiếp tục uống nước, thể tích dịch ngoại bào, thể tích máu, và huyết áp lại tăng lên cao hơn.

Cơ chế điều hòa huyết áp nguyên thủy này tồn tại qua các thời đại, từ hagfish đến loài người, tuy nhiên người nhạy cảm với sự thay đổi huyết áp hơn hagfish. Thật vậy, sự tăng huyết áp động mạch chỉ một vài mm Hg có thể làm tăng gấp đôi lượng nước bài xuất của thận, hiện tượng này được gọi là lợi tiểu áp lực, cũng như tăng gấp đôi lượng muối được bài xuất, được gọi là tăng natri niệu áp lực.

Ở người, cũng giống như hagfish, hệ thống dịch thận- thể dịch trong kiểm soát huyết áp là một cơ chế căn bản cho kiểm soát huyết áp lâu dài. Tuy nhiên, qua các giai đoạn của quá trình tiến hóa, đã có nhiều biến đổi để làm cho hệ thống này chính xác hơn trong thực hiện vai trò của nó. Một sự cung cấp đặc biệt quan trọng, được thảo luận sau, là cơ chế renin-angiotensin.

## Lợi liệu áp lực như một cơ sở để kiểm soát huyết áp động mạch

Hình 19-1 cho thấy tác dụng gần đúng của các mức huyết áp động mạch khác nhau trong việc tạo ra lượng nước tiểu nhiều hay ít của một quả thận bị cô lập, chứng minh sự tăng đáng kể thể tích nước tiểu khi huyết áp tăng. Việc tăng lượng nước tiểu này là hiện tượng lợi niệu áp lực. Các đường cong trong hình này được gọi là đường cong lưu lượng nước tiểu của thận hay đường cong chức năng thận. Ở người, khi huyết áp động mạch là 50 mm Hg, thì lượng nước tiểu về cơ bản là bằng 0. Tại 100 mm Hg nó là bình thường, và ở mức 200 mm Hg nó gấp khoảng sáu đến tám lần bình thường. Hơn nữa, không chỉ làm tăng lưu lượng nước tiểu, lượng natri bài xuất cũng gần như ngang bằng, đó là hiện tượng tăng natri niệu áp lực.

**Một thí nghiệm chứng minh hệ thống thận- thể dịch điều khiển huyết áp động mạch.** Hình 19-2 cho thấy các kết quả của một thí nghiệm trên chó, trong đó tất cả các cơ chế phản xạ thần kinh để kiểm soát huyết áp bị chặn. Sau đó, huyết áp động mạch đột ngột được nâng lên bằng cách truyền tĩnh mạch khoảng 400 ml máu. Lưu ý cung lượng tim nhanh chóng tăng gấp đôi bình thường và huyết áp động mạch trung bình tăng đến 205 mm Hg, lớn hơn 115 mm Hg so với ngưỡng ban đầu. Đường cong ở giữa là ảnh hưởng của tăng huyết áp động mạch lên lưu lượng nước tiểu, tăng gấp 12 lần. Cùng với sự mất một lượng lớn dịch trong nước tiểu, cả cung lượng tim và huyết áp động mạch trở lại bình thường trong giờ tiếp theo. Do đó, người ta thấy khả năng của thận trong loại bỏ lượng nước thừa ra khỏi cơ thể để đáp ứng với cao huyết áp và khiến nó trở lại bình thường.

**Cơ chế thận- thể dịch cung cấp lợi ích điều hòa ngược gần như vô hạn trong điều hòa huyết áp động mạch dài hạn.** Hình 19-3 cho thấy một phương pháp đồ họa có thể được sử dụng để phân tích điều hòa huyết áp bởi hệ thống thận- thể dịch. Phân tích này dựa trên hai đường cong riêng biệt cắt nhau: (1) các đường cong lưu lượng nước và muối của thận đáp ứng với việc tăng huyết áp, giống với đường cong lưu lượng thận thể hiện trong hình 19-1, và (2) đường nằm ngang đại diện cho lượng nước và muối nhập vào.

Trong một thời gian dài, nước và muối ra phải ngang bằng với nhập. Hơn nữa, nơi duy nhất trên đồ thị trong Hình 19-3 nơi ngang bằng giữa lượng nhập và xuất, nơi hai đường giao nhau, gọi là điểm cân bằng. Vậy giờ chúng ta hãy xem những gì sẽ xảy ra nếu huyết áp động mạch tăng trên hoặc giảm dưới điểm cân bằng.

Đầu tiên, cho huyết áp động mạch tăng lên đến 150 mm Hg. Ở mức này, lượng nước và muối bài xuất tăng gấp 3 lần. Do đó, cơ thể mất dịch, thể tích máu giảm, và áp lực động mạch giảm. Hơn nữa, "cân bằng âm tính" này của dịch sẽ không ngừng cho đến khi huyết áp giảm trở lại chính xác mức cân bằng. Thực vậy, ngay cả khi huyết áp động mạch chỉ lớn hơn một vài mm Hg

so với ngưỡng cân bằng, thì nước và muối vẫn mất nhiều hơn một chút so với lượng nhập vào, do đó huyết áp tiếp tục giảm cho đến khi thực sự trở về điểm cân bằng.

Nếu huyết áp động mạch giảm xuống dưới điểm cân bằng, lượng nước và muối đầu vào sẽ lớn hơn đầu ra. Do đó, thể tích dịch cơ thể tăng lên, thể tích máu tăng lên, và huyết áp động mạch sẽ tăng trở về điểm cân bằng. Huyết áp luôn luôn quay trở lại điểm cân bằng là nguyên lý điều hòa ngược gần như vô hạn để kiểm soát huyết áp bằng cơ chế thận-thể dịch.

**Hai yếu tố quyết định chính trong điều hòa huyết áp lâu dài.** Hình 19-3 cho thấy hai yếu tố cơ bản quyết định ngưỡng huyết áp lâu dài.

Miễn là hai đường cong hiện diện (1) lưu lượng muối và nước của thận, và (2) lượng muối và nước nhập vào vẫn còn chính xác như được hiển thị trong hình 19-3, thì giá trị huyết áp trung bình cuối cùng sẽ là 100 mm Hg, đó là ngưỡng huyết áp được mô tả bởi điểm cân bằng trong hình. Hơn nữa, chỉ có hai con đường để làm thay đổi điểm cân bằng này. Một cách là dịch chuyển ngưỡng huyết áp của đường cong (1), và hai là bằng cách thay đổi đường (2). Do đó, hai yếu tố quyết định chính ngưỡng huyết áp động mạch lâu dài, như sau:

1. Mức độ của sự thay đổi huyết áp của đường cong lưu lượng nước và muối
2. Ngưỡng nước và muối nhập vào

Sự hoạt động của hai yếu tố quyết định này trong việc kiểm soát huyết áp được thể hiện trong hình 19-4. Trong hình 19-4A, một số bất thường của thận đã làm dịch chuyển đường cong thêm 50 mm Hg theo hướng tăng huyết áp (sang phải). Lưu ý rằng điểm cân bằng cũng đã chuyển đến mức cao hơn bình thường 50mmHg. Do đó, có thể nói rằng nếu đường cong lưu lượng thận chuyển sang một ngưỡng huyết áp mới, thì huyết áp động mạch sẽ chuyển sang mức mới này trong vòng một vài ngày.

Hình 19-4B cho thấy một sự thay đổi trong ngưỡng muối và nước nhập vào cũng có thể thay đổi huyết áp động mạch. Trong trường hợp này, lượng nhập vào đã tăng gấp bốn lần và điểm cân bằng đã chuyển sang một mức huyết áp 160 mm Hg, cao hơn 60 mm Hg so với bình thường. Ngược lại, giảm mức tiêu thụ sẽ giảm huyết áp động mạch.

Vì vậy, nó là không thể thay đổi huyết áp động mạch trung bình dài hạn sang một giá trị mới mà không thay đổi một hoặc cả hai yếu tố quyết định cơ bản huyết áp động mạch dài hạn hoặc một trong hai- (1) lượng muối và nước uống vào hoặc (2) mức độ thay đổi của đường cong chức năng thận dọc theo trục áp lực. Tuy nhiên, nếu một trong hai thay đổi, người ta thấy huyết áp động mạch sau đó được điều hòa ở một ngưỡng mới, huyết áp động mạch mà tại đó hai đường cong mới giao nhau.

Tuy nhiên, ở hầu hết mọi người, đường cong chức năng thận là dốc hơn nhiều so với trong hình 19-4 và thay đổi lượng muối nhập vào chỉ có tác dụng khiêm tốn đối với huyết áp động mạch, thảo luận trong phần tiếp theo.

**Đường cong lưu lượng thận mẫn tính dốc hơn nhiều đường cong cấp tính.** Một đặc tính quan trọng của tăng natri niệu áp lực (và lợi niệu áp lực) là sự thay đổi mẫn tính trong huyết áp động mạch, kéo dài trong nhiều ngày hoặc vài tháng, có hiệu quả lớn hơn nhiều trên đường cong lưu lượng muối và nước, so với quan sát được ở những thay đổi cấp tính đối với thay đổi huyết áp(Hình 19-5). Vì vậy, khi thận hoạt động bình thường, đường cong lưu lượng muối nước dốc hơn nhiều so với đường cong cấp tính.

Các hiệu ứng mạnh mẽ của tăng huyết áp mẫn tính trên lượng nước tiểu xuất hiện bởi vì tăng huyết áp không chỉ có tác dụng huyết động trực tiếp trên thận để tăng bài tiết mà còn ảnh hưởng gián tiếp bởi những thay đổi thần kinh và nội tiết xuất hiện khi huyết áp tăng. Ví dụ, tăng huyết áp làm giảm hoạt động của hệ thống thần kinh giao cảm và một vài hormone như angiotensin II và aldosteron mà có xu hướng giảm bài xuất muối và nước qua thận. Giảm hoạt động của các hệ thống chống bài niệu do đó khuếch đại ảnh hưởng của tăng natri niệu áp lực và lợi tiểu áp lực trong việc tăng bài tiết muối, nước trong cao huyết áp mẫn tính (xem Chương 28 và 30 ).

Ngược lại, khi huyết áp giảm, hệ thần kinh giao cảm được kích hoạt và tăng hình thành các hormone chống bài niệu, thêm vào là tác động trực tiếp làm giảm lượng muối, nước bài xuất . Sự kết hợp giữa ảnh hưởng trực tiếp của huyết áp lên thận và gián tiếp lên hệ thống thần kinh giao cảm và hệ thống nội tiết giúp điều hòa dài hạn huyết áp động mạch và thể tích dịch.

Ảnh hưởng quan trọng của thần kinh và nội tiết lên tăng natri niệu áp lực là đặc biệt rõ ràng trong những thay đổi mẫn tính lượng natri nhập vào. Nếu thận và các cơ chế thần kinh và hormone hoạt động bình thường, tăng mạn tính lượng muối và nước nhập vào gấp sáu lần bình thường thì huyết áp cũng chỉ tăng nhẹ. Lưu ý rằng huyết áp ở điểm cân bằng B trên đường cong là gần bằng ở điểm A- điểm cân bằng khi lượng muối ăn bình thường. Ngược lại, giảm muối và nước tiêu thụ đến thấp hơn một phần sáu bình thường thường có ít ảnh hưởng đến huyết áp. Do đó, nhiều người được cho là không nhạy cảm muối vì biến đổi lớn trong lượng muối không thay đổi huyết áp nhiều hơn một vài mm Hg.

Người có tổn thương thận hoặc tiết quá nhiều hormon chống bài niệu như angiotensin II hoặc aldosterone, có thể nhạy cảm muối, với một đường cong lưu lượng thận tương tự như đường cong cấp tính thể hiện trong hình 19-5. Trong những trường hợp này, thậm chí tăng vừa phải lượng muối nhập vào có thể gây ra sự gia tăng đáng kể huyết áp động mạch.

Một vài yếu tố làm cho huyết áp trở lên nhạy cảm muối bao gồm mất chức năng nephron do chấn thương và sự hình thành quá nhiều hormone chống bài niệu như angiotensin II hoặc aldosterone. Ví dụ, giảm phẫu thuật cắt một phần lớn thận hoặc tổn thương thận do tăng huyết áp, tiểu đường và bệnh thận tất cả các nguyên nhân trên có thể khiến huyết áp nhạy cảm hơn với những thay đổi trong lượng muối. Trong những trường hợp này, huyết áp tăng cao hơn bình thường bình thường cần thiết để tăng lưu lượng thận đủ để duy trì một sự cân bằng giữa lượng muối , nước xuất và nhập.

Có bằng chứng cho rằng việc tiêu thụ lâu dài nhiều muối, kéo dài trong nhiều năm, có thể thực sự gây hại cho thận và cuối cùng làm cho huyết áp nhạy cảm hơn với muối. Chúng tôi sẽ thảo luận nhạy muối của huyết áp ở bệnh nhân tăng huyết áp ở phần sau của chương này

### **Thất bại của tăng tổng kháng cự ngoại vi lên tăng dài hạn ngưỡng huyết áp nếu lượng dịch nhập vào và chức năng thận không thay đổi**

Nhắc lại các phương trình cơ bản của huyết áp- huyết áp động mạch bằng cung lượng tim nhân tổng kháng ngoại vi -rõ ràng rằng sự tăng tổng kháng ngoại vi làm tăng huyết áp. Thực vậy, khi tổng tầm kháng ngoại vi được tăng mạnh, huyết áp động mạch không tăng ngay lập tức. Tuy nhiên, nếu thận tiếp tục hoạt động bình thường sự gia tăng cấp tính trong huyết áp thường không được duy trì. Thay vào đó, huyết áp động mạch trở về bình thường trong vòng một ngày hoặc lâu hơn. Tại sao?

Lý do cho hiện tượng này là tăng sức đề kháng mạch máu ở khắp nơi trong cơ thể trừ thận không làm thay đổi điểm cân bằng để kiểm soát huyết áp bởi thận (xem lại Hình 19-3 và 19-4). Thay vào đó, thận ngay lập tức đối phó với tăng huyết áp, gây lợi niệu áp lực và tăng natri niệu áp lực. Trong vòng vài giờ, một lượng lớn muối và nước bị mất khỏi cơ thể, và quá trình này tiếp tục cho đến khi huyết áp trở về ngưỡng cân bằng. Tại thời điểm này huyết áp là bình thường và thể tích dịch ngoại bào, thể tích máu giảm xuống mức dưới mức bình thường.

Bằng chứng cho nguyên tắc này là thay đổi trong tổng kháng ngoại vi không ảnh hưởng đến mức huyết áp lâu dài nếu chức năng của thận vẫn bình thường, cẩn thận nghiên cứu Hình 19-6. Hình này cho thấy các kết quả gần đúng cung lượng tim và huyết áp động mạch trong các điều kiện lâm sàng khác nhau, trong đó tổng kháng ngoại vi lâu dài hoặc là ít hơn nhiều hơn hoặc lớn hơn nhiều so với bình thường, nhưng sự đào thải muối và nước của thận là bình thường. Lưu ý trong tất cả các điều kiện lâm sàng khác nhau này huyết áp động mạch vẫn bình thường.

Nhiều khi tổng kháng ngoại vi tăng, điều này cũng làm tăng kháng lực mạch máu bên trong thận cùng một lúc, làm thay đổi chức năng của thận và có thể gây tăng huyết áp bằng cách thay đổi đường cong chức năng thận đến mức huyết áp cao hơn, hình 19-4A. Chúng tôi lấy một ví dụ về cơ chế này ở phần sau này khi chúng ta thảo luận về tăng huyết áp gây ra do cơ chế co mạch. Tuy nhiên, sự tăng kháng tại thận đó là thủ phạm, không phải là tăng tổng kháng ngoại vi - khác biệt quan trọng.

### **Tăng thể tích dịch có thể gây tăng huyết áp động mạch bằng cách tăng cung lượng tim hoặc tổng kháng ngoại vi.**

Cơ chế tổng thể mà tăng thể tích dịch ngoại bào có thể nâng cao huyết áp động mạch, nếu sức chứa của mạch máu không tăng cùng lúc, được thể hiện trong hình 19-7. Các sự kiện liên tục được (1) tăng thể tích dịch ngoại bào, trong đó (2) làm tăng thể tích máu, (3) làm tăng áp lực tuần hoàn trung bình , trong đó (4) tăng trở lại của máu tĩnh mạch về tim, trong đó (5) làm tăng cung lượng tim, trong đó (6) làm tăng huyết áp động mạch. Sự gia tăng huyết áp động mạch,

lần lượt, tăng bài tiết qua thận của muối và nước và làm thể tích dịch ngoại bào trở về gần như bình thường nếu chức năng thận bình thường.

Lưu ý đặc biệt ở lược đồ này là hai cách thức mà sự gia tăng cung lượng tim có thể làm tăng huyết áp. Một trong số đó là tác động trực tiếp của việc tăng cung lượng tim để tăng huyết áp, và hai là tác động gián tiếp qua sự tăng sức cản của mạch ngoại vi thông qua sự tự điều hòa lưu lượng máu. Tác động thứ hai có thể được giải thích như sau.

Đề cập đến chương 17, chúng ta hãy nhớ lại rằng bất sự vượt quá lưu lượng máu chảy qua một mô, đều làm co mạch cục bộ và làm giảm lưu lượng máu về bình thường. Hiện tượng này được gọi là "tự điều hòa", điều đó có nghĩa đơn giản là sự điều hòa lưu lượng máu của chính mô đó. Khi tăng khối lượng máu tăng cung lượng tim, tăng lưu lượng máu trong các mô của cơ thể, do cơ chế tự điều này co các mạch máu trên khắp cơ thể, do đó làm tăng tổng kháng ngoại biên. Cuối cùng, vì huyết áp động mạch bằng cung lượng tim nhân tổng kháng ngoại vi, nên tăng thứ cấp trong tổng kháng ngoại vi là kết quả của cơ chế tự điều chỉnh giúp ích rất nhiều trong việc làm tăng huyết áp. ví dụ, chỉ tăng 5- 10% cung lượng tim có thể làm tăng huyết áp trung bình từ 100 lên 150mmHg. Thực tế, sự tăng nhẹ trong cung lượng tim thường không đo được.

### Tầm quan trọng của muối (NaCl) ở thận – biểu đồ thể tích dịch điều hòa huyết áp

Mặc dù đến nay, các bàn luận đã nhấn mạnh tầm quan trọng của thể tích trong điều hòa huyết áp, song nghiên cứu thực nghiệm đã chỉ ra rằng việc tăng lượng muối nhập vào làm tăng huyết áp nhiều hơn so với tăng lượng nước nhập vào. Lý do là nước tinh khiết được bài xuất ở thận cũng nhanh như việc nó được hấp thu, nhưng muối thì không được bài xuất dễ như vậy. Lượng muối tích lũy trong cơ thể gián tiếp làm tăng thể tích dịch ngoại bào do 2 lý do sau:

1. Khi thừa muối ở dịch ngoại bào thì áp suất thẩm thấu của dịch tăng dẫn tới kích thích trung tâm khát ở não, làm người đó uống nhiều nước hơn bình thường để nồng độ muối trong dịch ngoại bào trở về mức bình thường. Điều này làm tăng thể tích dịch.

2. Tăng áp suất thẩm thấu gây ra bởi sự thừa muối trong dịch ngoại bào luôn kích thích hệ dưới đồi – tuyến yên sau để tăng bài tiết hormon chống bài niệu (ADH) (Chương 29) ADH làm thận tăng tái hấp thu một lượng lớn nước từ dịch ống thận, do đó làm giảm thể tích nước tiểu nhưng làm tăng thể tích dịch ngoại bào. Vì 2 lý do quan trọng trên, lượng muối tích lũy trong cơ thể là yếu tố chính quyết định thể tích dịch ngoại bào. Bởi vì chỉ cần tăng một lượng nhỏ thể tích ngoại bào và thể tích máu có thể làm tăng cao huyết áp nếu sức chứa của mạch không tăng tương ứng, thậm chí một lượng nhỏ muối tích lũy nhiều hơn thường lệ cũng có thể khiến huyết áp tăng đáng kể. Điều này chỉ đúng nếu lượng muối được tích lũy quá mức dẫn đến tăng thể tích máu và sức chứa của mạch không tăng tương ứng. Như đã bàn luận từ trước, việc tăng lượng muối nhập vào mà không có sự suy giảm chức năng thận hoặc việc tạo thành quá mức của hormon chống bài niệu tâm nhĩ (AAH) thì sẽ không luôn làm tăng huyết áp bởi vì thận sẽ đào thải nhanh lượng muối thừa và thể tích máu khó thay đổi.

### Tăng huyết áp mãn tính gây ra bởi sự suy giảm chức năng thận.

Khi một người cao huyết áp, điều này có nghĩa là huyết áp động mạch trung bình của cô ấy hoặc anh ấy lớn hơn ngưỡng trên của trị số bình thường được thừa nhận. Trị số huyết áp trung bình lớn hơn 110 mmHg (bình thường khoảng 90 mmHg) là nghĩ đến cao huyết áp (Đây là mức huyết áp trung bình xuất hiện khi huyết áp tâm trương lướn hơn 90 mmHg và huyết áp tâm thu lớn hơn 135 mmHg). Một người với cao huyết áp nghiêm trọng thì huyết áp trung bình có thể tăng đến 150 – 170 mmHg, với huyết áp tâm trương thường cao 130 mmHg và huyết áp tâm thu có khi cao đến 250 mmHg. Mức độ tăng vừa phải của huyết áp cũng dẫn đến sự rút ngắn kỳ vọng sống. Cao huyết áp nghiêm trọng nghĩa là giá trị huyết áp trung bình tăng 50% hoặc ở trên ngưỡng bình thường thì kỳ vọng sống là không lớn hơn một vài năm, trừ khi được điều trị thích hợp. Nguy cơ tử vong của cao huyết áp được tao ra theo 3 hướng sau:

1. Tim làm việc quá sức dẫn đến suy tim sớm và bệnh mạch vành, thường gây ra tử vong như là kết quả của nhồi máu cơ tim.
2. Áp lực cao thường phá hủy các mạch máu chính của não gây ra chết phần lớn não, điều này xuất hiện như là một nhồi máu não. Trên lâm sàng gọi là đột quỵ. Phụ thuộc vào phần não có liên quan mà có thể gây ra tử vong, liệt, mất trí, mù, hoặc nhiều rối loạn nghiêm trọng khác.
3. Áp lực cao luôn gây ra tổn thương thận, kết quả là phá hủy nhiều vùng của thận, thậm chí suy thận, đái máu và chết.

Cao huyết áp thể tích tái là rất quan trọng để tìm hiểu vai trò của thận – cơ chế thể dịch trong điều hòa huyết áp. Cao huyết áp thể tích tái nghĩa là các huyết áp gây ra bởi sự tích lũy quá mức dịch ngoại bào trong cơ thể, một vài ví dụ như sau:

### **Thí nghiệm tăng huyết áp thể tích tái gây ra bởi sự giảm khói lượng thận và sự tăng đồng thời lượng muối nhập vào.**

Hình 19 – 8 cho thấy một thí nghiệm điển hình chứng minh tăng huyết áp thể tích tái ở nhóm chó bị cắt 70% khói lượng thận được cắt bỏ. Tại điểm khoanh tròn thứ 2, toàn bộ thận bên đối diện bị cắt bỏ, để lại 30% khói lượng thận. Chú ý rằng việc cắt khói lượng thận này chỉ làm huyết áp tăng trung bình 6 mmHg. Sau đó, chó được dùng dung dịch muối thay vì nước uống. Bởi nhiều muối không làm dịu cơn khát, con chó uống gấp 2 – 4 lần bình thường, và trong vài ngày trung bình huyết áp của nó tăng 40 mmHg so với bình thường. Sau 2 tuần con chó được cho dùng nước thay vì dung dịch muối, huyết áp trở về bình thường trong 2 ngày. Giai đoạn cuối của thí nghiệm con chó lại được truyền dung dịch muối và trong thời gian này huyết áp tăng rất nhanh và ở mức cao, lại một lần nữa chứng minh cao huyết áp thể tích tái.

Nếu ta xem lại những yếu tố cơ bản trong điều hòa lượng huyết áp lâu dài thì có thể hiểu được tại sao cao huyết áp xuất hiện trong thí nghiệm thể tích thải được minh họa trong hình 18-9. Đầu tiên, việc giảm 70% khói lượng thận làm giảm khả năng bài xuất muối và nước của thận. Do đó muối và nước tích lũy trong cơ thể và vài ngày sau huyết áp đã tăng đủ để bài xuất muối và nước thừa.

**Những thay đổi liên tục trong chức năng tuần hoàn trong sự tiến triển của cao huyết áp thể tích tải.** Hình 19-9 thể hiện những thay đổi liên tục. Một tuần hoặc trước đó lâu hơn điểm dán nhãn ngày “0”, khối lượng thận đã giảm xuống chỉ còn 30% mức bình thường. Sau đó ở điểm này, muối và nước nhập vào tăng gấp 6 lần và cứ duy trì như thế. Ảnh hưởng cấp tính là tăng thể tích dịch ngoại bào, và cung lương tim lên đến 20-40% mức bình thường. Đồng thời huyết áp bắt đầu tăng nhưng không tương ứng với thể tích dịch và cung lương tim. Lý do cho việc huyết áp tăng chậm có thể được sáng tỏ qua việc nghiên cứu đường cong tổng kháng ngoại vi. Sự giảm này được gây ra bởi cơ chế baroreceptor (Chương 18), điều tạm thời làm yếu đi sự tăng huyết áp. Tuy nhiên, sau 2-4 ngày baroreceptor thích nghi (reset), và không còn khả năng ngăn chặn việc tăng huyết áp. Tại thời điểm này, huyết áp đã tăng gần như cao nhất, vì sự tăng cung lương tim mặc dù tổng kháng cự ngoại vi gần như ở mức bình thường.

Sau khi những thay đổi cấp trong tuần hoàn đã diễn ra. Những thay đổi thứ phát kéo dài xảy ra trong vài tuần tiếp theo. Đặc biệt quan trọng là sự tăng dần tổng kháng ngoại vi, trong khi đó cung lương tim giảm gần như về mức bình thường, chủ yếu là kết quả của cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu lâu dài được bàn luận ở chương 17 và phần trên của chương này. Đó là sau khi cung lương tim đã tăng lên một mức cao và bắt đầu có cao huyết áp, lưu lượng máu quá mức qua các mô làm tăng co thắt của tiểu động mạch địa phương.

Chú ý rằng thể tích dịch ngoại bào và thể tích máu luôn trở về gần như bình thường cùng với sự giảm cung lương tim. Kết quả này là từ 2 yếu tố: đầu tiên, sự tăng sức cản động mạch làm giảm huyết áp mao mạch, điều này cho phép dịch ở khoảng kẽ được tái hấp thu vào máu. Thứ hai, tăng huyết áp động mạch khiến thận bài tiết lượng dịch dư thừa mà ban đầu đã tích lũy trong cơ thể. Vài tuần sau khi khởi phát thể tích tải, chúng tôi tìm thấy những tác dụng sau:

1. Tăng huyết áp
2. tăng rõ rệt trong tổng kháng ngoại vi
3. thể tích dịch ngoại bào, thể tích máu, và cung lương tim trở lại gần như hoàn toàn bình thường.

Vì vậy, chúng ta có thể phân chia tăng huyết áp thể tích tải thành hai giai đoạn tuần tự. Kết quả của giai đoạn đầu tiên từ tăng thể tích dịch gây tăng cung lương tim. tăng cung lương tim này làm trung gian cho tăng huyết áp. Giai đoạn thứ hai trong tăng huyết áp thể tích-tải được đặc trưng bởi huyết áp cao và tổng kháng ngoại vi cao nhưng cung lương tim trở về gần bình thường mà các kỹ thuật đo lường thông thường không thể phát hiện được tăng bất thường cung lương tim. Như vậy, việc tăng tổng kháng ngoại vi trong tăng huyết áp thể tích tải xuất hiện sau khi tăng huyết áp đã phát triển và, do đó, là hệ quả của tăng huyết áp chứ không phải là nguyên nhân của tăng huyết áp.

**Cao huyết áp thể tích tải ở bệnh nhân không có thận nhưng đang được duy trì với chạy thận nhân tạo**

Khi bệnh nhân được duy trì với thận nhân tạo, nó là đặc biệt quan trọng để giữ thể tích dịch của bệnh nhân ở mức bình thường bằng cách loại bỏ lượng thích hợp nước và muối qua mỗi lần lọc máu. Nếu bước này không được thực hiện và thể tích dịch ngoại bào sẽ tăng, tăng huyết áp hầu như luôn phát triển theo cách chính xác giống như thể hiện trong hình 19-9. Đó là, cung lượng tim tăng đầu tiên và gây tăng huyết áp. Sau đó, cơ chế tự điều hòa làm cung lượng tim trở về bình thường trong khi gây ra một sự tăng thứ cấp trong tổng kháng ngoại vi. Vì vậy, cuối cùng, tăng huyết áp xuất hiện như là một loại cao huyết áp tăng kháng ngoại vi, mặc dù nguyên nhân ban đầu là tích lũy dịch quá mức.

### Cao huyết áp gây ra bởi dư thừa Aldosterone

Một loại cao huyết áp thể tích tải được gây ra bởi aldosterone dư thừa trong cơ thể hoặc, đôi khi, do dư thừa của các loại steroid. Một khối u nhỏ ở tuyến thượng thận đôi khi tiết ra một lượng lớn aldosterone, đó là tình trạng gọi là "cường aldosterone nguyên phát." Như thảo luận trong chương 28 và 30, aldosterone tăng tỷ lệ tái hấp thu muối và nước bởi ống thận, do đó làm giảm sự mất của các chất này ra nước tiểu trong khi gây ra sự tăng trong thể tích máu và thể tích dịch ngoại bào. Do đó, cao huyết áp xảy ra. Nếu lượng muối được tăng lên đồng thời, tăng huyết áp trở nên lớn hơn. Hơn nữa, nếu tình trạng này kéo dài trong nhiều tháng hoặc nhiều năm, huyết áp động mạch quá mức thường gây ra biến đổi bệnh lý ở thận làm cho thận giữ lại nhiều muối và nước cộng với tình trạng do aldosterone trực tiếp gây ra. Do đó, tăng huyết áp thường cuối cùng cũng trở nên trầm trọng đến mức gây chết người.

Ở đây một lần nữa, trong giai đoạn đầu của loại hình tăng huyết áp này, cung lượng tim tăng lên, nhưng trong giai đoạn sau, cung lượng tim thường trở lại gần như bình thường trong khi tổng kháng ngoại vi tăng cao thứ phát, như đã giải thích ở phần tăng huyết áp thể tích tải.

### Hệ renin-angiotensin: vai trò trong điều hòa áp động mạch

Ngoài khả năng của thận để kiểm soát huyết áp thông qua những thay đổi về thể tích dịch ngoại bào, thận cũng có một cơ chế mạnh mẽ để kiểm soát huyết áp: hệ thống renin-angiotensin.

Renin là một enzyme protein phát hành bởi thận khi huyết áp động mạch giảm quá thấp. Đổi lại, nó làm tăng huyết áp động mạch theo nhiều cách, do đó giúp điều chỉnh lại sự giảm huyết áp.

#### Thành phần của hệ renin-angiotensin

Hình 19-10 cho thấy các bước mà hệ thống renin-angiotensin giúp điều hòa huyết áp.

Renin được tổng hợp và lưu trữ ở dạng không hoạt động gọi là prorenin trong các tế bào cận cầu thận (juxtaglomerular - tế bào JG) của thận. Các tế bào JG được biến đổi từ các tế bào cơ trơn nằm chủ yếu trong thành của tiểu động mạch đến ngay gần cầu thận. Khi huyết áp động mạch giảm, phản ứng nội tại trong thận tạo ra nhiều phân tử prorenin trong các tế bào JG để

phân cắt và giải phóng renin. Hầu hết các renin đi vào máu thận và sau đó đi ra khỏi thận lưu thông khắp cơ thể. Tuy nhiên, một lượng nhỏ của renin ở lại trong thận và thực hiện một số chức năng bên trong thận.

Renin tự nó là một loại enzyme, không phải là một chất vận mạch. Như thể hiện trong sơ đồ của hình 19-10, renin hoạt động như một enzyme trên một protein huyết tương khác, một globulin được gọi là chất nền của renin (hoặc angiotensinogen), để giải phóng một peptide 10aa, angiotensin I. Angiotensin I có tính chất co mạch nhẹ nhưng không đủ gây ra những thay đổi đáng kể trong chức năng tuần hoàn. Renin tồn tại trong máu trong vòng 30 phút đến 1 giờ và tiếp tục gây ra sự hình thành của nhiều angiotensin I hơn trong suốt thời gian này.

Trong vòng một vài giây đến vài phút sau khi hình thành angiotensin I, hai axit amin tiếp tục được tách ra từ angiotensin I để tạo thành peptid 8aa là angiotensin II. Việc chuyển đổi này xảy ra với một mức độ lớn trong phổi trong khi máu chảy qua các mạch máu nhỏ của phổi, xúc tác bởi một enzyme gọi là angiotensin-converting enzyme có ở tế bào nội mô của mạch phổi. Các mô khác như thận và mạch máu cũng chứa men chuyển và do đó tạo angiotensin II tại địa phương. Angiotensin II là một chất co mạch cực kỳ mạnh, và nó ảnh hưởng đến chức năng tuần hoàn theo những cách khác. Tuy nhiên, nó vẫn tồn tại trong máu chỉ trong 1 hoặc 2 phút, vì nó nhanh chóng bị bất hoạt bởi nhiều enzyme của máu và mô gọi chung angiotensinases.

Angiotensin II có hai tác dụng chính để làm tăng huyết áp. Việc đầu tiên trong số này, co mạch ở nhiều vùng của cơ thể, xảy ra nhanh chóng. Co mạch xảy ra mạnh mẽ ở các tiểu động mạch và ít hơn ở các tĩnh mạch. Co thắt các tiểu động mạch làm tăng tổng kháng ngoại vi, qua đó nâng cao huyết áp, như đã chứng minh ở phía dưới của giản đồ trong hình 19-10. Ngoài ra, co thắt nhẹ của các tĩnh mạch làm tăng lượng máu trở về tim, qua đó giúp tim bơm máu với áp lực ngày càng tăng.

Tác dụng thứ hai khiến angiotensin II làm tăng huyết áp động mạch là làm giảm sự bài tiết của cả muối và nước do thận. Điều này làm tăng thể tích dịch ngoại bào, sau đó làm tăng huyết áp động mạch trong giờ và ngày tiếp theo. Ảnh hưởng lâu dài này, diễn ra thông qua cơ chế thể tích dịch ngoại bào, thậm chí còn mạnh hơn cơ chế co mạch cấp tính cuối cùng làm tăng huyết áp.

### **tốc độ và cường độ co mạch đáp ứng lại hệ thống Renin-Angiotensin**

Hình 19-11 cho thấy một thí nghiệm chứng minh ảnh hưởng của chảy máu lên huyết áp động mạch dưới hai điều kiện: (1) với các hệ renin-angiotensin hoạt động và (2) không hoạt động chức năng (hệ thống đã bị gián đoạn bởi một kháng thể renin-blocking). Lưu ý rằng sau khi xuất huyết, đủ để gây giảm cấp tính huyết áp động mạch đến 50 mm Hg-huyết áp tăng trở lại đến 83 mm Hg khi hệ renin-angiotensin hoạt động chức năng. Ngược lại, nó tăng lên chỉ có 60 mm Hg khi hệ thống renin-angiotensin đã bị chặn lại. Hiện tượng này cho thấy hệ renin-angiotensin là đủ mạnh mẽ để làm huyết áp trở lại quá một nửa so với bình thường trong vòng vài phút sau

khi xuất huyết nặng. Vì vậy, đôi khi nó có thể được dùng để giữ mạng sống, đặc biệt là trong sốc tuần hoàn.

Cũng lưu ý rằng hệ thống co mạch renin-angiotensin cần khoảng 20 phút để hoạt động đầy đủ. Vì vậy, nó hơi chậm trong kiểm soát huyết áp hơn là những phản xạ thần kinh và hệ norepinephrine-epinephrine giao cảm.

### **Angiotensin II nguyên nhân gây giữ muối và nước của thận- phương tiện quan trọng kiểm soát lâu dài của huyết áp động mạch**

Angiotensin II làm thận giữ lại muối và nước theo hai cách chính:

1. Angiotensin II tác dụng trực tiếp trên thận gây ra giữ muối và giữ nước.
2. Angiotensin II khiến tuyến thượng thận tiết ra aldosteron, và aldosterone lần lượt làm tăng tái hấp thu muối và nước bởi ống thận.

Vì vậy, bất cứ khi nào angiotensin II tích lũy quá nhiều trong máu, cơ chế thận- thể dịch tự động làm huyết áp động mạch cao hơn so với bình thường.

**Cơ chế tác động trực tiếp lên thận của Angioten- II nguyên nhân thận giữ muối và nước.** Angiotensin có một số tác dụng trực tiếp lên thận làm cho thận giữ muối và nước. Một tác dụng chính là sự co tiểu động mạch thận, từ đó làm giảm lưu lượng máu qua thận. Dòng máu chảy chậm làm giảm áp lực trong các mao mạch quanh ống thận, gây tái hấp thu nhanh chóng dịch từ các ống. Angiotensin II cũng tác động trực tiếp lên các tế bào ống thận để tăng tái hấp thu natri và nước như thảo luận ở Chương 28. Các ảnh hưởng kết hợp của angiotensin II đôi khi có thể làm giảm lượng nước tiểu ít hơn một phần năm lần bình thường.

**Angiotensin II làm thận tăng giữ muối và nước bởi kích thích Aldosterone.** Angiotensin II cũng là một trong những chất kích thích bài tiết aldosterone mạnh bởi các tuyến thượng thận, như chúng ta sẽ thảo luận liên quan đến điều hòa thể dịch trong Chương 30 và liên quan đến chức năng tuyến thượng thận trong Chương 78. Vì vậy, khi hệ renin- angiotensin bị kích hoạt, tỷ lệ bài tiết aldosterone cũng tăng lên, và chức năng quan trọng của aldosterone là làm tăng tái hấp thu Na bởi ống thận, do đó làm tăng natri trong dịch ngoại bào. Điều này làm tăng natri sau đó gây giữ nước, như đã giải thích, làm tăng thể tích dịch ngoại bào, thứ phát làm tăng lâu dài của huyết áp.

Như vậy cả hai tác động trực tiếp của angiotensin trên thận và tác động thông qua aldosterone là quan trọng trong việc kiểm soát huyết áp lâu dài. Tuy nhiên, nghiên cứu trong phòng thí nghiệm của chúng tôi đã gợi ý rằng tác động trực tiếp của angiotensin trên thận có lẽ mạnh hơn gấp ba hoặc nhiều lần so với ảnh hưởng gián tiếp thông qua aldosterone, mặc dù tác động gián tiếp là được biết đến rộng rãi nhất.

**Phân tích định lượng thay đổi huyết áp động mạch gây ra bởi Angiotensin II.** Hình 19-12 cho thấy một phân tích định tính về tác động của angiotensin trong kiểm soát huyết áp. biểu đồ này

cho thấy hai đường cong chức năng thận, cũng như một đường nằm ngang miêu tả mức độ bình thường của lượng natri. Đường cong chức năng thận bên trái được đo ở chó có hệ renin-angiotensin bị chặn bởi một enzyme ức chế angiotensin-converting chặn việc chuyển đổi angiotensin I thành angiotensin II. Đường cong, bên phải được đo ở chó truyền liên tục angiotensin II ở mức khoảng 2,5 lần so với mức bình thường được hình thành trong máu. Lưu ý sự dịch chuyển của đường cong dưới ảnh hưởng của angiotensin II. Sự thay đổi này là do cả những tác động trực tiếp của angiotensin II trên thận và ảnh hưởng gián tiếp tác động thông qua sự bài tiết aldosterone, như đã giải thích trước đó.

Cuối cùng, lưu ý hai điểm cân bằng, một không có angiotensin cho thấy một mức huyết áp động mạch là 75 mm Hg, và một có nhiều angiotensin cho thấy mức huyết áp là 115 mm Hg. Do đó, tác dụng của angiotensin gây giữ muối và nước của thận có thể có một tác động mạnh mẽ trong việc thúc đẩy cao huyết áp mãn tính.

### **Vai trò của hệ thống Renin-Angiotensin trong duy trì huyết áp động mạch bình thường mặc dù có biến đổi lớn ở lượng muối nhập vào**

Một trong những chức năng quan trọng nhất của hệ thống renin-angiotensin là để cho phép một người ăn lượng muối rất nhỏ hoặc rất lớn mà không gây ra thay đổi lớn trong thể tích dịch ngoại bào hoặc huyết áp. Chức năng này được giải thích bởi các lược đồ trong hình 19-13, trong đó cho thấy rằng tác động ban đầu của lượng muối tăng là tăng thể tích dịch ngoại bào, tiếp theo làm tăng huyết áp động mạch. Sau đó, tăng huyết áp làm tăng lưu lượng máu qua thận, cũng như các hiệu ứng khác, trong đó giảm tiết renin làm thận giảm giữ muối, nước, làm thể tích dịch ngoại bào trở về gần như bình thường, và, cuối cùng, trở lại gần như bình thường của huyết áp. Như vậy, hệ thống renin-angiotensin là một cơ chế phản hồi tự động giúp duy trì huyết áp ở mức hoặc gần mức bình thường ngay cả khi lượng muối được tăng lên. Khi lượng muối được giảm dưới mức bình thường, hiệu ứng hoàn toàn ngược lại diễn ra.

Để nhấn mạnh tính hiệu quả của hệ thống renin-angiotensin trong việc kiểm soát huyết áp, khi các chức năng hệ thống bình thường, huyết áp tăng không quá 4-6 mm Hg trong đáp ứng với sự tăng 100 lần lượng muối ăn (Hình 19-14). Ngược lại, khi hệ renin-angiotensin bị chặn và thông thường là ngăn cản sự hình thành của angiotensin, cùng mức tăng trong lượng muối đôi khi làm cho huyết áp tăng 50-60 mm Hg, hơn 10 lần mức tăng bình thường. Khi lượng muối giảm xuống mức thấp 1/10 bình thường, huyết áp động mạch hầu như không thay đổi miễn là các chức năng của hệ renin-angiotensin bình thường. Tuy nhiên, khi sự hình thành angiotensin II bị chặn bởi một chất ức chế enzyme angiotensin-converting, huyết áp giảm rõ rệt khi lượng muối giảm (Hình 19-14). Như vậy, hệ thống renin-angiotensin có lẽ là hệ thống mạnh mẽ nhất của cơ thể, làm thay đổi nhỏ trong huyết áp động mạch khi có lượng muối nhập vào dao động lớn.

### **Cao huyết áp có sự tham gia của angiotensin : cao huyết áp gây ra bởi một khói u tiết renin hoặc thiếu máu thận cục bộ**

Thỉnh thoảng một khối u của các tế bào JG tiết renin xuất hiện và tiết số lượng lớn của renin, tiếp theo, một lượng tương ứng angiotensin II được hình thành. Trong tất cả các bệnh nhân có hiện tượng này đã xảy ra, đã phát triển tăng huyết áp nặng. Ngoài ra, khi một lượng lớn của angiotensin II được truyền liên tục trong nhiều ngày hoặc nhiều tuần vào động vật, tăng huyết áp lâu dài nghiêm trọng thường tự phát triển.

Chúng tôi đã lưu ý rằng angiotensin II có thể làm tăng huyết áp động mạch theo hai cách:

1. Bằng cách co các tiểu động mạch trong toàn bộ cơ thể, do đó làm tăng tổng kháng ngoại vi và huyết áp động mạch; hiệu ứng này xảy ra trong vòng vài giây sau khi bắt đầu truyền angiotensin.

2. Bằng cách gây ra giữ muối và nước bởi thận; gây tăng huyết áp và là nguyên nhân chính của việc tiếp tục lâu dài của cao huyết áp.

"một -thận" cao huyết áp goldblatt. Khi một thận bị cắt bỏ và kẹp động mạch thận ở thận còn lại, như thể hiện trong hình 19-15, ảnh hưởng trực tiếp sẽ giảm đáng kể áp lực trong động mạch thận ở sau chỗ kẹp, như được minh chứng bởi những đường cong nét đứt trong hình. Sau đó, chỉ trong vài giây hoặc vài phút, huyết áp động mạch hệ thống bắt đầu tăng cao và tiếp tục tăng trong vài ngày. Huyết áp thường tăng nhanh trong những giờ đầu tiên hoặc lâu hơn, và hiệu ứng này chậm lại bởi sự tăng chậm hơn trong vài ngày tới. Khi huyết áp động mạch hệ thống đạt đến mức ổn định mới của mình, huyết áp động mạch thận (đường nét đứt trong hình) sẽ trở về gần như bình thường. Tăng huyết áp được tạo ra theo cách này được gọi là cao huyết áp một thận goldblatt trong danh dự của Harry Goldblatt, người đầu tiên nghiên cứu tăng huyết áp do co thắt động mạch thận.

Sự tăng sớm trong huyết áp trong cao huyết áp Goldblatt gây ra bởi cơ chế co mạch renin-angiotensin. Đó là, bởi vì lưu lượng máu nghèo qua thận sau khi thắt đột ngột động mạch thận, lượng lớn renin được tiết qua thận, như chứng minh bằng đường cong thấp nhất trong hình 19-15, và điều này làm tăng angiotensin II và aldosteron ở máu. Các angiotensin lần lượt làm tăng mạnh huyết áp động mạch. Sự tiết renin tăng lên đến một đỉnh cao trong một giờ hoặc lâu hơn nhưng trở về gần bình thường trong 5-7 ngày vì huyết áp động mạch thận lúc này đã tăng trở lại bình thường, vì vậy thận không còn thiếu máu cục bộ.

Sự gia tăng thứ phát trong huyết áp động mạch là do sự giữ muối và nước bởi thận bị kẹp (mà cũng được kích thích bởi angiotensin II và aldosteron). Trong 5-7 ngày, thể tích dịch cơ thể tăng đủ để tăng huyết áp động mạch đến mức bền vững mới của nó. Giá của mức huyết áp này liên quan đến mức độ kẹp động mạch thận. Đó là, huyết áp động mạch phải tăng đủ cao để tạo ra lượng nước tiểu bình thường.

Một kịch bản tương tự xảy ra ở những bệnh nhân bị hẹp động mạch thận của một quả thận còn lại duy nhất, đôi khi lần xảy ra sau khi ghép thận. Ngoài ra, tăng chức năng hoặc bệnh lý trong đề kháng của các tiểu động mạch thận, do xơ vữa động mạch hoặc co mạch quá mức, có thể gây tăng huyết áp thông qua cơ chế tương tự như thắt động mạch thận chính.

**Cao huyết áp "Hai thận" Goldblatt**. cao huyết áp cũng có thể xảy ra khi động mạch của một thận co trong khi của thận còn lại là bình thường. Thận bị kẹp tiết renin và cũng giữ muối và nước do giảm huyết áp động mạch thận ở thận này. Sau đó bên bình thường giữ muối và nước do renin được sản xuất bởi thận thiếu máu. Như vậy, cả hai thận-nhưng khác nhau lý do-đều giữ muối và nước. Do đó, phát triển tăng huyết áp.

Các bản sao lâm sàng của cao huyết áp hai thận Goldblatt xảy ra khi có hẹp động mạch thận ở một bên, ví dụ, do xơ vữa động mạch, trong một người có hai quả thận.

**Tăng huyết áp gây ra bởi bệnh thận tiết ra Renin mãn tính.** Thông thường, các khu vực cục bộ của một hoặc cả hai thận bị bệnh và bị thiếu máu bởi vì co mạch máu cục bộ hay nhồi máu, trong khi các khu vực khác của thận là bình thường. Khi tình trạng này xảy ra, tác động gần như giống như trong cao huyết áp hai thận Goldblatt. Đó là, các mô thận thiếu máu cục bộ tiết renin, tiếp theo hình thành của angiotensin II làm khối lượng thận còn lại cũng để giữ muối và nước. Thật vậy, một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh cao huyết áp thận, đặc biệt là ở người già, là bệnh thận thiếu máu cục bộ như vậy.

#### **Các loại khác của cao huyết áp gây ra bởi sự kết hợp của thể tích tải và co mạch**

**tăng huyết áp phần trên của cơ thể gây ra bởi hẹp động mạch chủ.** Một trong số vài ngàn trẻ sơ sinh sinh ra với bệnh lý hẹp hoặc tắc nghẽn của động mạch chủ ở một điểm xa hơn nhánh động mạch động mạch cánh tay đầu nhưng gần hơn động mạch thận, một tình trạng gọi là hẹp của động mạch chủ. Khi điều này xảy ra, máu đến phần dưới cơ thể đi qua các động mạch nhỏ ở thành bên cơ thể, với sức cản mạch nhiều giữa động mạch chủ trên và động mạch chủ dưới. Như một hệ quả, huyết áp động mạch ở phần trên của cơ thể có thể lớn hơn 40 đến 50 % so với phần dưới cơ thể.

Trong một số trường hợp tái hấp thu tăng là do đột biến gen trực tiếp làm tăng vận chuyển natri hay clo vào trong các tế bào biểu mô ống thận. Trong trường hợp khác, các đột biến gen gây ra sự gia tăng tổng hợp hoặc hoạt động của hormone kích thích ống thận tái hấp thu muối và nước. Như vậy, trong tất cả các rối loạn tăng huyết áp đơn gen phát hiện cho đến nay, con đường chung cuối cùng để tăng huyết áp xuất hiện là tăng hấp thu muối và mở rộng khối lượng dịch ngoại bào. tăng huyết áp đơn gen, là rất hiếm, và tất cả các chúng cộng lại ít hơn 1% tổng số người cao huyết áp.

#### **Cao huyết áp nguyên phát( essential)**

Khoảng 90 đến 95 phần trăm của tất cả những người cao huyết áp được cho là "tăng huyết áp nguyên phát", cũng được biết đến rộng rãi như là "tăng huyết áp cần thiết" bởi nhiều bác sĩ lâm sàng. Những thuật ngữ này có nghĩa là chỉ đơn giản là tăng huyết áp là không rõ nguồn gốc, trái ngược với các hình thức cao huyết áp thứ phát mà nguyên nhân đã biết, như hẹp động mạch thận hoặc các hình thức đơn gen của tăng huyết áp.

Trong hầu hết các bệnh nhân, tăng cân quá mức và một lối sống ít vận động đóng vai trò quan trọng trong việc gây ra cao huyết áp. Đa số bệnh nhân cao huyết áp có trọng lượng quá mức, và các nghiên cứu của các quần thể khác nhau cho thấy rằng tăng cân quá mức và béo phì có thể đóng 65-75 phần trăm nguy cơ phát triển bệnh cao huyết áp nguyên phát. Các nghiên cứu lâm sàng cho thấy rõ giá trị của việc giảm cân để giảm huyết áp ở hầu hết các bệnh nhân bị cao huyết áp. Trong thực tế, hướng dẫn lâm sàng cho điều trị cao huyết áp khuyên bạn nên tăng hoạt động thể chất và giảm trọng lượng như một bước đầu tiên trong điều trị hầu hết các bệnh nhân bị cao huyết áp.

Những đặc điểm sau đây của cao huyết áp nguyên phát, trong số những người khác, là do tăng cân quá mức và béo phì:

1. cung lượng tim tăng lên một phần là do lưu lượng máu bổ sung cần thiết cho các mô mỡ. Tuy nhiên, lưu lượng máu ở tim, thận, đường tiêu hóa, và cơ xương cũng tăng lên cùng với sự tăng cân do tăng tỷ lệ trao đổi chất và tăng trưởng của các cơ quan và các mô để đáp ứng nhu cầu gia tăng trao đổi chất của họ. Khi tăng huyết áp được duy trì trong nhiều tháng và năm, sức cản mạch ngoại biên có thể tăng lên.
2. Hoạt động thần kinh giao cảm, đặc biệt là ở thận, tăng ở bệnh nhân thừa cân. Nguyên nhân của việc gia tăng hoạt động giao cảm ở những người béo phì không rõ ràng, nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy hormone như leptin được giải phóng từ các tế bào mỡ có thể trực tiếp kích thích nhiều khu của vùng dưới đồi, do đó kích thích trung tâm vận mạch của tủy não. Cũng có bằng chứng cho giảm nhạy cảm của baroreceptors động mạch trong đệm tăng huyết áp ở những người béo phì.
3. Angiotensin II và aldosteron tăng gấp hai đến gấp ba ở nhiều bệnh nhân béo phì. Sự tăng này có thể được gây ra bởi một phần bởi tăng kích thích thần kinh giao cảm, làm tăng giải phóng renin ở thận và do đó tăng hình thành angiotensin II, do đó kích thích tuyến thượng thận tiết ra aldosteron.
4. Cơ chế thận- tăng natri niệu áp lực suy yếu và thận sẽ không b tiết ra đủ lượng muối và nước trừ khi áp lực động mạch cao hay chức năng thận bằng cách nào đó cải thiện. Nếu huyết áp động mạch trung bình trong người cao huyết áp nguyên phát là 150 mm Hg, giảm cấp tính huyết áp động mạch trung bình xuống giá trị bình thường của 100 mm Hg (nhưng không có cách khác làm thay đổi chức năng thận trừ huyết áp giảm) sẽ gây ra vô niệu; người sau đó sẽ giữ muối và nước cho đến khi áp suất tăng trở lại giá trị cao của 150 mm Hg. Giảm lâu dài trong huyết áp động mạch với phương pháp điều trị hạ huyết áp hiệu quả, tuy nhiên, thường không gây giữ muối và nước qua thận vì những liệu pháp này cũng cải thiện tăng natri niệu áp lực, được thảo luận sau.

Nghiên cứu thực nghiệm ở động vật béo phì và các bệnh nhân béo phì cho thấy suy giảm tăng natri niệu áp lực trong cao huyết áp béo phì chủ yếu là do tăng tái hấp thu muối và nước ở ống thận do tăng hoạt động thần kinh giao cảm và tăng nồng độ angiotensin II và aldosteron. Tuy nhiên, nếu tăng huyết áp không được điều trị có hiệu quả, có thể làm tổn hại

mạch máu trong thận mà có thể làm giảm tốc độ lọc cầu thận và làm tăng mức độ nghiêm trọng của cao huyết áp. Cuối cùng cao huyết áp không được kiểm soát kết hợp với bệnh béo phì có thể dẫn đến tổn thương mạch máu nghiêm trọng và mất toàn bộ chức năng thận.

**Phân tích biểu đồ kiểm soát huyết áp động mạch ở cao huyết áp nguyên phát.** Hình 19-16 là một biểu đồ phân tích cao huyết áp nguyên phát. Các đường cong của biểu đồ này được gọi là đường cong chức năng thận tải natri vì huyết áp động mạch trong mỗi trường hợp được tăng lên rất chậm, trong nhiều ngày hoặc nhiều tuần, bằng cách dần dần tăng mức độ hấp thu natri. Các loại đường cong tải natri có thể được xác định bằng cách tăng mức độ hấp thu natri đến một cấp độ mới mỗi vài ngày, sau đó chờ đợi cho lượng natri bài xuất cân bằng với lượng nhập, và đồng thời ghi nhận những thay đổi trong huyết áp động mạch.

Khi quy trình này được áp dụng ở những bệnh nhân bị tăng huyết áp nguyên phát, hai loại đường cong, thể hiện bên phải trong hình 19-16, có thể được ghi lại; một được gọi là (1) cao huyết áp không nhạy cảm muối và (2) cao huyết áp nhạy cảm với muối. Lưu ý trong cả hai trường hợp mà các đường cong chuyển sang phải, đến một ngưỡng huyết áp cao hơn so với những người bình thường. Trong trường hợp người bị tăng huyết áp nguyên phát không nhạy cảm muối, huyết áp động mạch không làm tăng đáng kể khi thay đổi từ lượng muối bình thường đến lượng muối cao. Tuy nhiên, ở những bệnh nhân có tăng huyết áp cần thiết nhạy cảm với muối, lượng muối cao làm tăng thêm đáng kể huyết áp.

Hai điểm bổ sung cần được nhấn mạnh. Đầu tiên, huyết áp nhạy cảm muối có tính định lượng, với một số cá nhân là nhạy cảm muối hơn những người khác. Thứ hai, huyết áp nhạy muối là một đặc tính cố định; thay vào đó, huyết áp thường trở nên nhạy muối nhiều hơn ở người có tuổi, đặc biệt là sau khi 50 hoặc 60 tuổi.

Lý do cho sự khác biệt giữa tăng huyết áp nguyên phát không nhạy muối và cao huyết áp nhạy cảm với muối có lẽ là liên quan đến sự khác biệt về cấu trúc hoặc chức năng thận của hai loại bệnh nhân tăng huyết áp. Ví dụ, tăng huyết áp nhạy cảm với muối có thể xảy ra với các loại khác nhau của bệnh thận mãn tính do sự mất dần của các đơn vị chức năng của thận (các nephron) hoặc do quá trình lão hóa, như thảo luận ở Chương 32. Chức năng bất thường của hệ renin-angiotensin cũng có thể khiến huyết áp để trở nên nhạy muối hơn, như đã trình bày trong chương này.

**Điều trị tăng huyết áp nguyên phát.** Một bản hướng dẫn hiện hành để điều trị cao huyết áp đề nghị, bước đầu tiên là, thay đổi lối sống đó là nhằm mục đích tăng cường hoạt động thể chất và giảm cân ở hầu hết các bệnh nhân. Thật không may, nhiều bệnh nhân không thể giảm cân, và các loại thuốc hạ huyết áp phải được bắt đầu dùng.

Hai nhóm thuốc được sử dụng để điều trị cao huyết áp: (1) loại thuốc giãn mạch làm tăng lưu lượng máu thận và tốc độ lọc cầu thận, và (2) các loại thuốc lợi tiểu bài tiết natri niệu làm giảm tái hấp thu muối và nước.

thuốc giãn mạch thường gây giãn mạch ở nhiều mô khác của cơ thể, cũng như trong thận. tác động theo một trong các cách sau đây: (1) bằng cách ức chế các tín hiệu thần kinh giao cảm đến thận hoặc bằng cách chặn các chất dẫn truyền giao cảm đến các mạch máu thận và ống thận, (2) bằng cách trực tiếp làm giãn cơ trơn của mạch máu thận, hoặc (3) bằng cách ngăn chặn các tác động của các hệ thống renin-angiotensin-aldosteron trên các mạch máu thận hay ống thận. Thuốc làm giảm tái hấp thu muối và nước của ống thận bao gồm, đặc biệt, loại thuốc ngăn chặn vận chuyển tích cực của natri qua thành ống; sự gián đoạn này tiếp theo cũng ngăn cản sự tái hấp thu nước, như đã giải thích . Những thuốc lợi tiểu sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong chương 32.

## Tóm tắt tổng hợp các hệ thống điều hòa huyết áp

Bởi bây giờ, rõ ràng là huyết áp động mạch được điều hòa không phải do một hệ thống kiểm soát duy nhất mà thay vào đó là nhiều hệ thống liên quan đến nhau, mỗi trong số đó thực hiện một chức năng cụ thể. Ví dụ, khi một người chảy máu nghiêm trọng hyết áp giảm xuống đột ngột, hai vấn đề đối đầu trong hệ thống kiểm soát huyết áp. Đầu tiên là sự sống còn; huyết áp động mạch phải nhanh chóng tăng cao đủ để người đó có thể sống qua giai đoạn cấp tính. Thứ hai là để bù lại thể tích máu và huyết áp động mạch cuối cùng về mức bình thường của họ để hệ thống tuần hoàn có thể thiết lập lại toàn bình thường, không phải chỉ đơn thuần là về lại mức cần thiết cho duy trì sự sống.

Trong chương 18, chúng ta thấy rằng hệ thống đầu tiên đáp ứng lại những thay đổi cấp tính ở huyết áp động mạch là hệ thống thần kinh. Trong chương này, chúng tôi đã nhấn mạnh đến cơ chế thận để kiểm soát lâu dài của huyết áp. Tuy nhiên, có những mảnh khác nhau của vấn đề. Hình 19-17 giúp ghép các mảnh với nhau.

Hình 19-17 cho thấy gần đúng ngay lập tức (giây và phút) và dài hạn (giờ và ngày) đáp ứng điều hòa, thể hiện như tăng thông tin phản hồi, tám cơ chế kiểm soát huyết áp động mạch. Những cơ chế này có thể được chia thành ba nhóm: (1) những phản ứng nhanh chóng, chỉ trong vài giây hoặc vài phút; (2) những phản ứng trong một khoảng thời gian trung gian, có nghĩa là, phút hoặc giờ; và (3) nhóm điều hòa lâu dài cho ngày, tháng và năm.

**Cơ chế điều hòa nhanh huyết áp trong giây hoặc phút.** Các cơ chế kiểm soát huyết áp nhanh gần như hoàn toàn là phản xạ thần kinh cấp tính hoặc phản ứng thần kinh khác. Lưu ý trong hình 19-17 ba cơ chế cho thấy đáp ứng trong vòng vài giây. Chúng là (1) cơ chế phản hồi nhận cảm áp lực, (2) cơ chế thiếu máu cục bộ hệ thần kinh trung ương, và (3) các cơ chế chemoreceptor. Không chỉ là các cơ chế đáp ứng nhanh trong vòng vài giây, mà chúng cũng rất mạnh. Sau khi giảm huyết áp đột ngột, như có thể được gây ra bởi xuất huyết nghiêm trọng, các cơ chế thần kinh kết hợp với nhau gây ra (1) co thắt các tĩnh mạch và truyền máu vào tim, (2) tăng nhịp tim và sự co bóp của tim để làm tăng công suất tim, và (3) co thắt hầu hết các tiểu động mạch ngoại vi bơm để cản trở dòng chảy của máu ra khỏi các động mạch. Tất cả những hiệu ứng xảy ra hầu như ngay lập tức để tăng huyết áp động mạch trở lại đến ngưỡng sinh tồn.

Khi huyết áp đột ngột tăng lên quá cao, như có thể xảy ra để đáp ứng với truyền nhanh và thừa máu , các cơ chế kiểm soát cùng hoạt động trong phương hướng ngược lại, một lần nữa đưa huyết áp về phía bình thường.

**Cơ chế điều hòa huyết áp hoạt động sau nhiều phút.** Một số cơ chế kiểm soát huyết áp phản ứng đáng kể chỉ sau một vài phút sau sự thay đổi huyết áp động mạch cấp tính. Ba trong số các cơ chế, thể hiện trong hình 19-17, là (1) cơ chế co mạch renin-angiotensin, (2) thư giãn stress-của mạch máu, và (3) sự thay đổi của lượng dịch qua thành mao mạch vào trong hoặc ra ngoài để điều chỉnh lượng máu khi cần thiết.

Chúng tôi kỹ vai trò của hệ thống co mạch renin-angiotensin để cung cấp một phương tiện bùn cấp để tăng huyết áp động mạch khi cần thiết. Cơ chế stress thư giãn được chứng minh bởi ví dụ sau: Khi áp suất trong mạch máu trở nên quá cao, chúng trở nên căng và tiếp tục căng hơn trong vài phút hoặc vài giờ; kết quả là, áp suất trong mạch giảm về bình thường. sự căng liên tục của mạch , gọi là stress thư giãn, có thể như là một “đệm” huyết áp trung hạn.

cơ chế chuyển dịch ở mao mạch có nghĩa đơn giản là áp lực mao mạch giảm quá thấp, dịch sẽ được hấp thụ từ mô thông qua màng mao mạch và vào máu, do đó tái lập thể tích máu và tăng huyết áp tuần hoàn. Ngược lại, khi áp lực mao mạch tăng quá cao, dịch ra khỏi tuần hoàn vào các mô, làm giảm thể tích máu, cũng như áp lực trong hệ tuần hoàn.

Ba cơ chế trung gian được hoạt hóa trong vòng 30 phút đến vài giờ. Trong thời gian này, các cơ chế thần kinh thường trở nên kém hiệu quả, điều này giải thích tầm quan trọng của các biện pháp kiểm soát huyết áp ở giai đoạn trung gian.

**Các cơ chế dài hạn cho điều hòa huyết áp** Mục tiêu của chương này là giải thích vai trò của thận trong việc kiểm soát lâu dài của huyết áp. Ngoài cùng bên phải trong hình 19-17 được thể hiện các cơ chế điều hòa huyết áp thận- thể dịch, chứng minh rằng phải mất một vài giờ để bắt đầu đáp ứng đáng kể. Tuy nhiên, cuối cùng sự kiểm soát của nó là vô tận.

Nhiều yếu tố có thể ảnh hưởng đến mức độ điều hòa huyết áp của cơ chế thận- thể dịch. Một trong số đó, thể hiện trong hình 19-17, là aldosterone. Sự giảm huyết áp động mạch trong vòng vài phút đến sự gia tăng bài tiết aldosterone-, và trong những giờ tiếp theo hoặc ngày, hiệu ứng này đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh các đặc điểm kiểm soát huyết áp của cơ chế thận- thể dịch.

Đặc biệt quan trọng là sự tương tác của hệ thống renin-angiotensin với aldosterone và cơ chế thận dịch. Ví dụ, lượng muối của một người thay đổi rất nhiều từ ngày này sang ngày khác. Chúng ta đã thấy trong chương này là muối nhập vào có thể giảm xuống còn một phần mười bình thường hoặc có thể tăng lên 10-15 lần bình thường nhưng mức huyết áp chỉ thay đổi chỉ một mm vài Hg nếu hệ renin-angiotensin - aldosterone hoàn chỉnh. Tuy nhiên, nếu khống có hệ renin-angiotensin-aldosterone thì huyết áp sẽ trở lên rất nhạy cảm với lượng muối nhập vào.

Tóm lại, điều hòa huyết áp với ý nghĩa bảo vệ sự sống bắt đầu từ cơ chế thần kinh, sau đó tiếp tục với cơ chế điều hòa trung đoạn, và cuối cùng mức huyết áp được ổn định dài hạn với cơ chế

thận- thể dịch. Cơ chế dài hạn , là sự kết hợp của nhiều hệ, hệ renin-angiotensin-aldosterone, hệ thần kinh, và các yếu tố khác cung cấp khả năng điều hòa huyết áp đặc biệt cho những mục đích đặc biệt

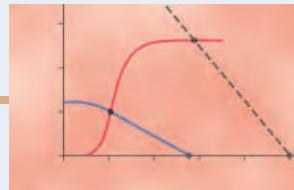
## Tham khảo

- Brands MW: Chronic blood pressure control. *Compr Physiol* 2:2481,2012.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al: Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh Report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 42:1206, 2003.
- Coffman TM: Under pressure: the search for the essential mechanisms of hypertension. *Nat Med* 17:1402, 2011
- Cowley AW: Long-term control of arterial blood pressure. *Physiol Rev* 72:231, 1992.
- Guyton AC: Arterial Pressure and Hypertension. Philadelphia: WB Saunders, 1980.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625,2003.
- Hall JE, daSilva AA, doCarmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin and melanocortins. *J Biol Chem* 285:17271, 2010.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2:2393, 2012.
- Hall ME, Juncos L, Wang Z, Hall JE: Obesity, hypertension and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Lohmeier TE, Iliescu R: Chronic lowering of blood pressure by carotid baroreflex activation: mechanisms and potential for hypertension therapy. *Hypertension* 57:880, 2011.
- Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 125:311, 2013.
- Oparil S, Zaman MA, Calhoun DA: Pathogenesis of hypertension. *Ann Intern Med* 139:761, 2003.
- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 208:224, 2013.

Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. FEBS Lett 587:1929, 2013

---

[dora.emon.ksc@gmail.com](mailto:dora.emon.ksc@gmail.com)



# Cung lượng tim, tuần hoàn tĩnh mạch và sự điều hòa

**Cung lượng tim:** là thể tích máu được tim bơm vào động mạch chủ mỗi phút, đó cũng đồng thời là thể tích máu lưu thông trong vòng tuần hoàn chung của cơ thể. Cung lượng tim là một trong những yếu tố quan trọng của vòng tuần hoàn bởi nó đánh giá tổng lượng máu cung cấp cho tất cả các mô trong cơ thể.

**Tuần hoàn tĩnh mạch:** là thể tích máu ngoại vi được đưa về tim qua tâm nhĩ mỗi phút. Tuần hoàn tĩnh mạch và cung lượng tim phải cân bằng nhau chỉ trừ trong một vài nhịp đập khi máu đổ về và tống đi tạm thời tại tim và phổi.

## Chỉ số sinh lý cung lượng tim khi nghỉ ngơi và khi gắng sức

Cung lượng tim thay đổi phụ thuộc vào mức độ hoạt động của cơ thể. Một số yếu tố có thể làm thay đổi trực tiếp cung lượng tim. (1) Nâng lượng chuyển hóa cơ bản (2) hoạt động của cơ thể (3) tuổi (4) kích thước cơ thể.

Đối với người nam trẻ khỏe mạnh, cung lượng tim khi nghỉ trung bình là khoảng 5,6 l/phút. Đối với người nữ trẻ khỏe mạnh là 4,9 l/phút.

Yếu tố tuổi cũng cần được quan tâm bởi vì khi càng nhiều tuổi, hoạt động cơ thể cũng như khối lượng mô cơ thể (VD: mô cơ xương) sẽ giảm vì vậy. Cung lượng tim nghỉ khi khoảng 5 l/phút đối với người trưởng thành.

### Chỉ số cung lượng tim

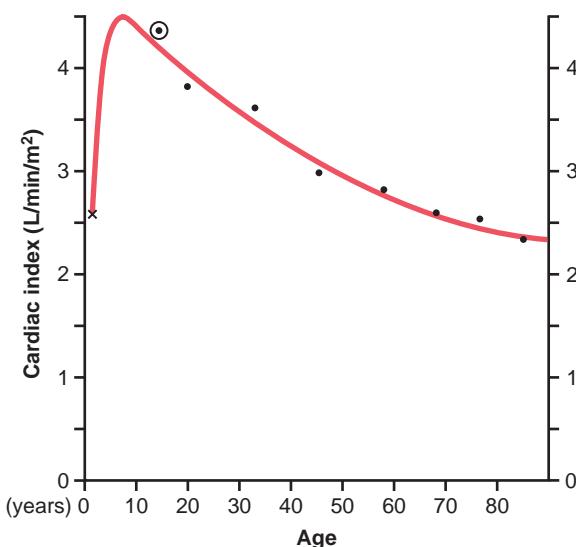
các nhà nghiên cứu đã chỉ ra rằng cung lượng tim sẽ tăng theo diện tích bề mặt cơ thể. Do vậy, cung lượng tim thường được đánh giá qua chỉ số cung lượng tim, được tính bằng thể tích cung lượng tim trên  $1\text{m}^2$  diện tích bề mặt cơ thể. Ở người bình thường cân nặng 70 kg, chỉ số cung lượng tim là khoảng 3 l/phút/ $\text{m}^2$ .

### Ảnh hưởng tuổi đến cung lượng tim

Ở hình 20.1, Cung lượng tim tăng nhanh đạt đỉnh ở khoảng trên 4 l/phút/  $\text{m}^2$  lúc 10 tuổi. Sau đó giảm dần xuống ở trên 2,4 l/phút/  $\text{m}^2$  ở tuổi 80. Cung lượng tim được điều chỉnh suốt cuộc đời thông qua chuyển hóa cơ bản chung của cơ thể. Vì vậy chỉ số cung lượng tim giảm biểu thị sự giảm hoạt động thể chất hay giảm khối cơ tương ứng với tuổi

### Sự điều chỉnh cung lượng tim thông qua tuần hoàn tĩnh mạch-Nguyên lý Frank-starling

Cung lượng tim được điều hòa qua tuần hoàn tĩnh mạch, nó có nghĩa là tim tham gia điều hòa cung lượng tim, nhưng không đóng vai trò là yếu tố chủ yếu. Một số yếu tố liên quan đến lượng máu tuần hoàn ngoại vi về tim, gọi là tuần hoàn tĩnh mạch mới đóng vai trò quyết định.



Hình 20.1: Biểu đồ thể hiện chỉ số cung lượng tim ở các lứa tuổi khác nhau.



Các yếu tố ngoại biên cũng đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát cung lượng tim; Tim hoạt động theo cơ chế ti lệ thuận, tim sẽ tự động bơm một khối lượng thể tích tỉ lệ thuận với khối lượng máu được tim đưa về tâm nhĩ phải từ tĩnh mạch. Đó gọi là cơ chế Frank-Staling, được mô tả ở chương 9. Cơ chế này được phát biểu như sau: Khi một lượng máu lớn hơn trở về tim là cho sợi cơ tim càng giãn ra, thì sức co cơ tim ở thành tâm thu càng mạnh đẩy lượng máu lớn hơn vào tuần hoàn chung. Do đó máu luôn luôn được bơm một cách tự động vào động mạch chủ đi khắp cơ thể.

Một yếu tố quan trọng khác đã được đề cập đến ở chương 10, sự giãn nở của các sợi cơ tim cũng làm cho tim đập nhanh hơn, kết quả nhịp tim tăng. Đó là vì sự giãn ra của nút xoang trên thành tâm nhĩ phải đã tác động trực tiếp đến hoạt động nhịp của tim tăng từ 10%-15%. Ngoài ra tâm nhĩ phải giãn ra kích thích đáp ứng thần kinh, gọi là phản xạ Bain Bridge. Khi áp lực tâm nhĩ phải tăng, làm tác động lên thụ thể áp lực trên trung khu tuần hoàn cầu não, ức chế dây thần kinh X và đi ra theo các dây giao cảm làm nhịp tim tăng.

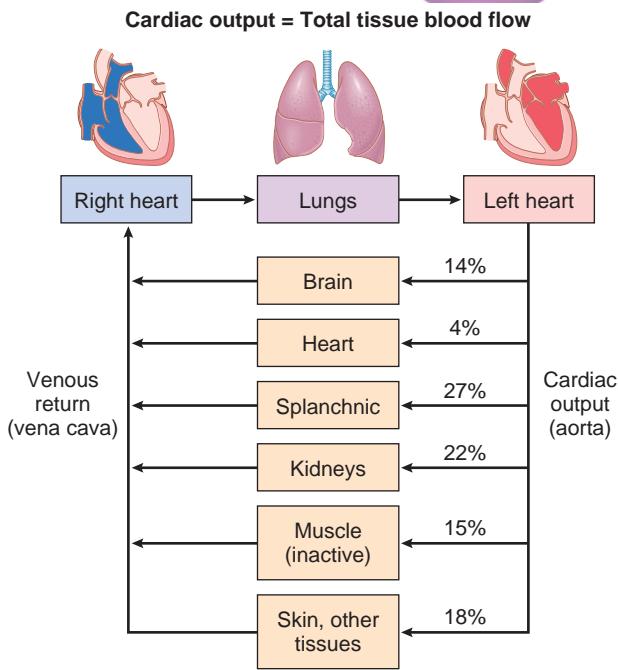
Dưới điều kiện sinh lý bình thường, cung lượng tim được kiểm soát bằng các yếu tố ngoại biên, được xác định bởi tuần hoàn tĩnh mạch. Tuy nhiên, chúng ta đề cập trong chương sau, khi lượng máu trở về lớn hơn khả năng bơm của tim thì sẽ trở thành yếu tố hạn chế cung lượng tim.

### CUNG LƯỢNG TIM LÀ TỔNG TUẦN HOÀN MÁU VẬN CHUYỂN CHUYỂN HÓA MÔ PHỤ THUỘC CHỦ YẾU VÀO TUẦN HOÀN NGOẠI VI

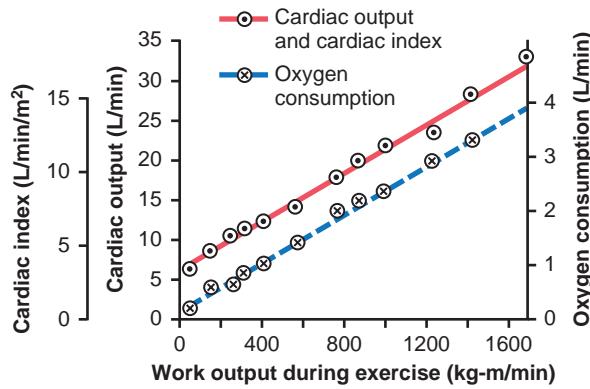
Tuần hoàn tĩnh mạch là tổng tất cả các dòng máu lấy từ các mô cơ thể thông qua hệ tuần hoàn ngoại vi (Hình 20-2). Vì vậy sự thay đổi cung lượng tim cũng dẫn đến thay đổi tuần hoàn ngoại vi.

Quy luật của thay đổi tuần hoàn ngoại vi đã được đề cập đến ở chương 17, ở hầu hết các mô, tuần hoàn máu tăng chủ yếu phụ thuộc vào phần trăm chuyển hóa từng mô. Ví dụ: tuần hoàn ngoại vi tăng khi nhu cầu O<sub>2</sub> của mô tăng, yếu tố này được minh họa ở hình 20-3 với các điều kiện thể lực khác nhau. Chú ý rằng với mỗi cường độ hoạt động thể lực nhất định. Mức tiêu thụ CO<sub>2</sub> và cung lượng tim tăng tỉ lệ thuận với nhau.

Tóm lại, cung lượng tim xác định bằng tổng hòa các yếu tố điều hòa tuần hoàn ngoại vi. Tổng lưu lượng máu của tuần hoàn ngoại vi chính là tuần hoàn tĩnh mạch, và tim hoạt động một cách tự động để bơm máu quay trở lại tuần hoàn chung của cơ thể.



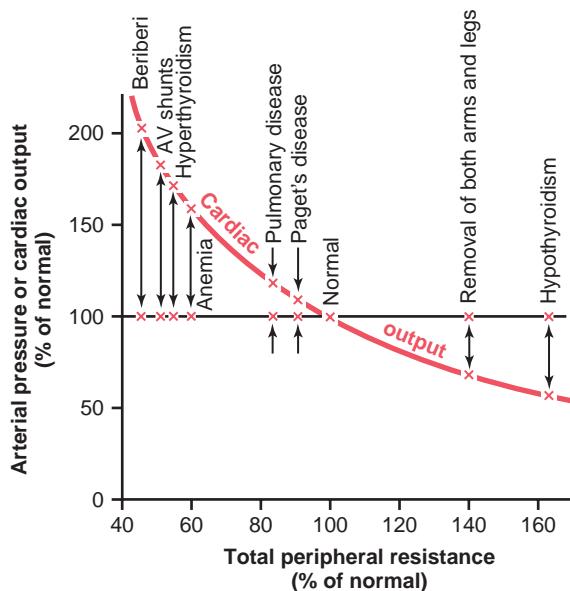
**Hình 20-2:** Cung lượng tim bằng tuần hoàn tĩnh mạch và cũng là tổng lượng máu ngoại vi qua mô, cơ quan.



**Hình 20.3:** Hoạt động thể lực làm tăng giá trị cung lượng tim (đường đỏ) và tăng nhu cầu oxy (đường xanh).

### Cung lượng tim tỉ lệ nghịch với sức cản ngoại vi khi huyết áp động mạch không đổi

Hình 20-3 tương tự như hình 19-6, chúng tôi đề cập lại một yếu tố quan trọng ảnh hưởng đến kiểm soát cung lượng tim: sự thay đổi cung lượng tim tỉ lệ nghịch với sức cản ngoại vi khi huyết áp không đổi, hình 20-4. Chú ý rằng khi sức cản ngoại vi bình thường (ở mức 100%) cung lượng tim cũng không thay đổi,



**Hình 20.4:** Tỉ lệ nghịch giữa sức cản tuần hoàn ngoại vi với cung lượng tim. AV : thông động tĩnh mạch

Khi sức cản ngoại vi tăng cung cung lượng tim giảm và ngược lại. Hiện tượng này có thể giải thích thông qua quy luật Ohm, đã được mô tả ở chương 14

$$\text{Cung lượng tim} = \frac{\text{huyết áp động mạch}}{\text{tổng sức cản ngoại vi}}$$

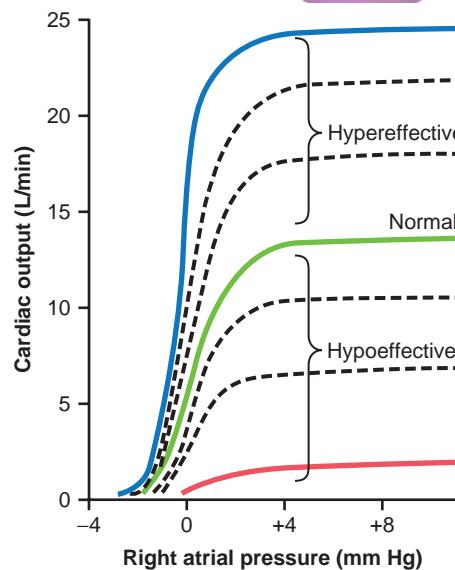
Vì vậy, mỗi khi sức cản tuần hoàn ngoại vi thay đổi với các yếu tố chức năng khác hằng định thì cung lượng tim thay đổi tỉ lệ nghịch tương ứng.

### Tim có thể trở thành các yếu tố ức chế cung lượng tim

Lượng máu do tim có thể bơm được biểu thị thông qua thể tích được gọi là đường cong cung lượng tim sinh lý.

Ở hình 20-5 biểu diễn cung lượng tim mỗi phút ở các mức áp lực tâm nhĩ phải khác nhau. Đó cũng là một dạng đường cong chức năng tim, đã được đề cập ở chương 9. Chú ý rằng cung lượng tim có thể đạt mức 13 lít/phút gấp 2,5 lần cung lượng tim sinh lý 5 lít/phút vẫn được coi là bình thường. Điều đó có nghĩa với một người khỏe mạnh tim hoạt động ở mức không chịu ảnh hưởng bởi các yếu tố kích thích, có thể bơm 1 lượng máu vào tuần hoàn chung gấp 2,5 lần bình thường trước khi tim trở thành yếu tố giới hạn cung lượng tim.

Hình 20-5 còn chỉ ra các đường cong cung lượng tim khi tim hoạt động không sinh lý.



**Hình 20.5:** Đường cong cung lượng tim ở tim bình thường, và khi tăng, giảm hiệu quả tổng máu của tim.

khi tim hoạt động hiệu quả tốt hơn, lượng tổng máu nhiều hơn bình thường và ngược lại

### Các yếu tố ảnh hưởng đến hoạt động hiệu quả tim

Hai yếu tố làm tim bơm máu tốt hơn (1) kích thích thần kinh (2)sự giãn nở các dẫn cơ tim

#### Kích thích thần kinh làm tăng nhịp tim

Trong chương 9, chúng ta nhận thấy kích thích giao cảm và ức chế phó giao cảm là hai yếu tố làm tăng hiệu quả hoạt động của tim(1) tăng nhịp tim , ở người trẻ nhịp tim bình thường là 72 nhịp/phút có thể tăng đến 180- 200 nhịp/phút(2) tăng lực co cơ tim( có thể gấp 2 lần lực co tim bình thường) . Sự kết hợp của hai yếu tố, một kích thích thần kinh cực đại làm cung lượng tim đạt đỉnh gấp 2 lần bình thường Ở đường cong cung lượng tim cao nhất với 25l/phút, hình 20-5.

**Sự giãn nở tim làm tăng hiệu quả bơm máu** sự giãn nở tim trong một thời gian dài có thể tăng hiệu quả tim, nhưng không hoạt động quá sức vì có thể ảnh hưởng đến chức năng tim vì sự giãn nở làm sợi cơ tim tăng khôi lượng và lực co,tương tự tập luyện thể lực giúp giãn nở cơ.Ví dụ với vận động viên maratông,tim có thể to hơn 50-70% so với bình thường. Yếu tố này có thể tăng đỉnh cung lượng tim lên 60 -100% và do đó có thể giúp tim có thể tổng máu nhiều hơn bình thường.



Khi kết hợp kích thích thần kinh với phì đại cơ tim, ở các vận động viên điền kinh thì tim có thể bơm một thể tích máu từ 30 đến 40 L/phút, gấp 2,5 lần so với người bình thường. Tăng cung lượng tim cũng là một trong những yếu tố quan trọng ảnh hưởng thời gian thi đấu của các vận động viên.

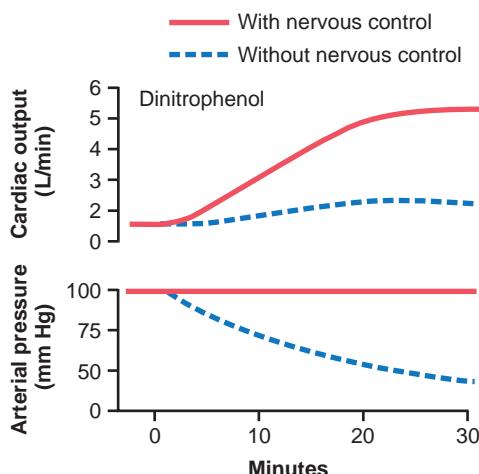
## Yếu tố làm giảm hiệu suất hoạt động của tim

Mọi yếu tố làm giảm tổng lượng máu của tim đều gây ra giảm hiệu suất tim. Trong đó:

- tăng áp lực động mạch làm tim cần một lực lớn hơn tổng máu, như tăng huyết áp ác tính
- ức chế, kích thích thần kinh
- yếu tố bệnh học gây bất thường nhịp tim
- nhồi máu cơ tim
- Bệnh van tim
- bệnh tim bẩm sinh
- viêm cơ tim
- thiếu máu cơ tim

## ĐIỀU HÒA HOẠT ĐỘNG TIM BẰNG CƠ CHẾ THẦN KINH

**Thần kinh đóng vai trò quan trọng, trong điều hòa hoạt động tim, đặc biệt khi mạng ngoại vi giãn và tuân hoàn tĩnh mạch, cung lượng tim giảm.** Hình 20-6 thể hiện sự thay đổi cung lượng tim khi có hay không có cơ chế thần kinh tham gia vào. Các đường cong biểu diễn sự ảnh hưởng của giãn mạch ngoại vi



**Hình 20-6:** Thí nghiệm trên chó về sự cần thiết của cơ chế thần kinh trong điều hòa huyết áp động mạch. Chú ý rằng, khi có cơ chế thần kinh, dinitrophenol làm cung lượng tim tăng đáng kể; loại bỏ cơ chế này, huyết áp động mạch giảm mạnh, cung lượng tim tụt xuống rất thấp.

ở chó khỏe mạnh khi tiêm dinitrophenol, đã làm tăng mức độ chuyển hóa các mô và cơ quan lên bốn lần. Khi cơ chế thần kinh còn nguyên vẹn, thì sự giãn của mạch máu ngoại vi cũng như huyết áp động mạch không đổi, nhưng cung lượng tim cũng tăng 4 lần. Tuy nhiên sau khi ức chế hoạt động thần kinh, dùng dinitrophenol để giãn mạch đã gây giảm đáng kể huyết áp tĩnh mạch xuống 1,5 lần và cung lượng tim chỉ tăng 1,6 lần thay vì 4 lần.

Như vậy, cơ chế điều hòa hoạt động tim thông qua phản xạ thần kinh và thể dịch, đã được mô tả ở chương 18 là yếu tố đặc biệt quan trọng để tăng cung lượng tim khi mạng ngoại vi giám, tăng tuân hoàn tĩnh mạch.

**Ảnh hưởng cơ chế thần kinh đến tăng huyết áp động mạch khi tập luyện thể lực** Trong quá trình hoạt động thể lực, quá trình trao đổi chất tăng đáng kể ở các nhóm cơ hoạt động, tác động trực tiếp đến tĩnh mạch vào cơ giúp tăng lượng máu, lượng Oxi và chất dinh dưỡng để giúp duy trì quá trình co cơ.

Rõ ràng là giãn mạch ngoại vi sẽ làm giảm sức cản ngoại vi cũng như huyết áp động mạch. Tuy nhiên cơ chế thần kinh hoạt động tức thì để bù trừ lại. Đường dẫn truyền xung thần kinh từ não đến làm co cơ và xung thần kinh từ hệ thần kinh tự chủ làm kích thích hoạt động cơ tim diễn ra đồng thời, gây ra tăng nhịp tim, tăng lực cơ tim và co các tĩnh mạch lớn. Các phản xạ này phối hợp với nhau để duy trì huyết áp ổn định, cung cấp lượng máu lớn đến hoạt động cơ

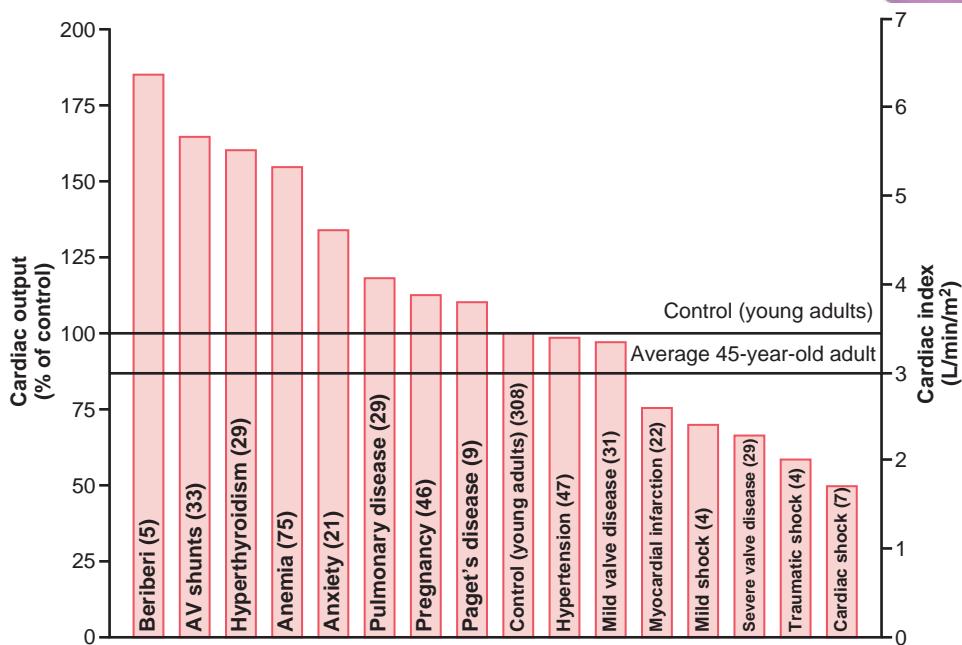
Tóm lại khi mạch máu ngoại vi giãn, tuân hoàn tĩnh mạch tăng, cơ chế thần kinh là yếu tố quyết định kiềm soát huyết áp tụt xuống quá thấp. Trên thực tế, khi vận cơ, cơ chế thần kinh kiềm soát mạnh hơn dẫn đến huyết áp duy trì ở trên mức bình thường, giúp tăng cung lượng tim thêm 30 -100%.

## Tăng và giảm cung lượng tim

Ở những người khỏe mạnh, chỉ số cung lượng tim sinh lý là hằng định. Tuy nhiên một số bệnh trên lâm sàng có thể làm tăng hoặc giảm cung lượng tim.

### Tăng cung lượng tim do giảm sức cản ngoại vi

Hình 20-7, phía bên trái minh họa các yếu tố làm cung lượng tim tăng cao hơn bình thường.



**Hình 20.7:** Cung lượng tim ở các trạng thái bệnh học khác nhau. Số được ghi trong mỗi cột là số bệnh nhân tham gia nghiên cứu

Tất cả các thông số trên đều xuất phát từ giảm sức cản ngoại vi trong thời gian đủ lớn và không phải hậu quả của kích thích quá mức thần kinh nội tại tim.

#### 1. Beriberi

Bệnh này gây ra do thiếu vitamin B1 trong khẩu phần ăn. Thiếu vitamin này làm giảm khả năng hấp thu dinh dưỡng ở mô và mạch ngoại vi, cùng với đó, sẽ giãn ra. Sức cản ngoại vi giảm hơn 1.5 lần, vì vậy làm tuần hoàn tĩnh mạch và cung lượng tim tăng gấp đôi.

#### 2. Thông động tĩnh mạch

Luồng thông (shunt) từ động mạch lớn sang tĩnh mạch lớn làm một lượng lớn máu chảy trực tiếp từ động mạch sang tĩnh mạch.

Điều đó làm giảm sức cản ngoại vi và đồng thời gây tăng tuần hoàn tĩnh mạch và cung lượng tim.

#### 3. Cường giáp

Chuyển hóa tại tất cả các mô cơ quan sẽ tăng khi bị cường giáp. Nhu cầu tại mô tăng và các yếu tố giãn mạch được giải phóng. Khi đó, sức cản ngoại vi sẽ giảm đáng kể, kết quả là giảm cung lượng tim, tuần hoàn ngoại vi 40% đến 80% so với bình thường.

#### 4. Thiếu máu

Khi bị thiếu máu, hai yếu tố ngoại vi làm giảm đáng kể tổng sức cản ngoại vi. Thứ nhất là, giảm độ nhớt của máu, do giảm độ tập trung của tế bào hồng cầu. Thứ hai là, giảm cung cấp oxy cho mô làm giãn mạch ngoại

vi. Do đó, thiếu máu làm tăng đáng kể cung lượng tim.

Các yếu tố khác làm giảm sức cản ngoại vi đều làm tăng cung lượng tim khi huyết áp động mạch ổn định, không giảm xuống quá mức.

## Cung Lượng Tim Giảm

Hình 20-7 về phía bên phải mô tả một số các yếu tố làm giảm cung lượng tim. Những yếu tố này có thể được chia theo 2 nhóm: 1, bất thường tim làm giảm hiệu quả tổng máu 2, giảm tuần hoàn tĩnh mạch.

### Giảm cung lượng tim do các yếu tố từ tim

Khi có một nguyên nhân nào đó làm tổn thương tim sẽ giới hạn khả năng bơm máu của tim xuống dưới ngưỡng đủ cung cấp máu cho mô. Một số yếu tố có thể là: 1, tắc động mạch vành hoàn toàn và nhồi máu cơ tim 2, bệnh lý van tim nặng 3, viêm cơ tim 4, hội chứng chèn ép tim cấp 5, rối loạn trao đổi chất tại tim. Tất cả các yếu tố này trình bày ở hình 20.7 cho thấy đều gây giảm cung lượng tim. Khi cung lượng tim giảm xuống quá thấp, tất cả các mô cơ thể bắt đầu tình trạng thiếu dinh dưỡng, được gọi là sốc tim. Chúng tôi sẽ đề cập đến phần này trong phần suy tuần hoàn ở chương 22.

### Giảm cung lượng tim do nguyên nhân ngoại tim mạch- gây giảm tuần hoàn tĩnh mạch

Các yếu tố ảnh hưởng đến tuần hoàn tĩnh mạch đều gây ra giảm cung lượng tim. Một số yếu tố đó là:



### 1. Giảm thể tích tuần hoàn

Đây là yếu tố chủ yếu gây giảm cung lượng tim, thường do xuất huyết, chảy máu. Mất máu làm giảm áp lực đỗ đầy hệ thống mạch máu, từ đó không cung cấp đủ máu để tạo áp lực đưa máu về tim.

### 2. Giãn mạch cấp

Giãn mạch cấp thường xảy ra khi hệ thống thần kinh giao cảm bị bất hoạt đột ngột. Ví dụ, ngắt thường gây ra khi ngừng hoạt động thần kinh giao cảm, làm cho các mạch ngoại vi, đặc biệt là tĩnh mạch, giãn rộng. Giãn các mạch này làm giảm áp lực đỗ đầy của hệ thống mạch máu vì lượng máu lưu thông không tạo đủ áp lực đầy máu. Kết quả là máu út trệ ở tuần hoàn ngoại vi, trở về tim chậm hơn bình thường.

### 3. Tắc tĩnh mạch lớn

Trong một số vài trường hợp, các tĩnh mạch lớn đưa máu trở về tim bị lắp tắc, máu từ ngoại vi không trở về tim được, làm giảm rất lớn cung lượng tim.

### 4. Giảm khối lượng mô, đặc biệt là ở cơ

Ở độ tuổi nhất định hay ở các nhóm cơ không hoạt động lâu ngày thường xuất hiện giảm kích thước, khối lượng cơ: làm giảm nhu cầu cung cấp máu và lượng máu đến mô. Từ đó, làm giảm lưu lượng máu tại cơ và cung lượng tim.

### 5. Giảm trao đổi chất tại mô

Khi mức độ trao đổi chất mô giảm xuống, thường trong trường hợp nằm viện lâu ngày, nhu cầu oxy và chất dinh dưỡng cũng giảm xuống, làm giảm lưu lượng máu và cung lượng tim. Ngoài ra, suy giáp cũng làm giảm nhu cầu chuyên hóa nên cũng gây giảm lưu lượng máu và cung lượng tim.

Khi nói đến nguyên nhân gây giảm cung lượng tim, kể cả do yếu tố tại tim hay ngoài tim gây giảm cung lượng tim xuống dưới mức đủ cung cấp máu cho mô thì đều được gọi là sốc tuần hoàn. Sốc tuần hoàn có thể gây tử vong trong vài phút đến vài giờ. Đây là bệnh lý quan trọng trên lâm sàng sẽ được đề cập đến ở chương 24.

## CÁC NGHIÊN CỨU ĐỊNH LƯỢNG TRONG ĐIỀU HÒA CUNG LUỢNG TIM

Các yếu tố điều hòa cung lượng tim ở trên đã khá đầy đủ trong hầu hết các trường hợp thông thường. Tuy nhiên, để làm rõ hơn sự điều hòa của tim trong các trường hợp gắng sức, như hoạt động thể lực nặng,

, suy tim, suy tuần hoàn, chúng ta sẽ thảo luận sau đây.

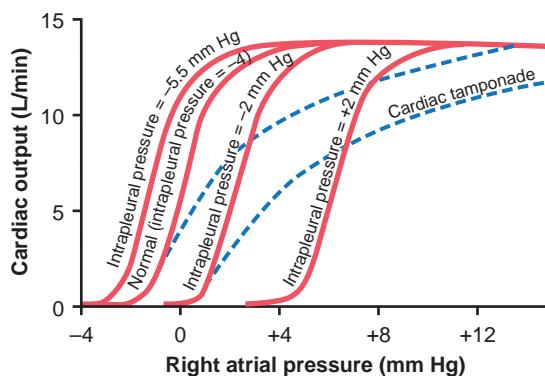
Trong các phương pháp định lượng, chúng ta cần làm rõ 2 yếu tố cơ bản sau: trong điều hòa cung lượng tim: (1) khả năng bơm máu của tim, được biểu diễn bằng đường cong cung lượng tim (2) các yếu tố ngoại vi ảnh hưởng đến tuần hoàn máu trở về tim, được biểu diễn bằng đường cong tuần hoàn tĩnh mạch. Sau đó, gộp hai đường cong theo cùng một phép định lượng để xem mối liên hệ giữa cung lượng tim, tuần hoàn tĩnh mạch và áp lực tâm nhĩ phải trong cùng một thời điểm.

## ĐƯỜNG CONG CUNG LUỢNG TIM SỬ DỤNG TRONG NGHIÊN CỨU ĐỊNH LƯỢNG

Một số đường cong cung lượng tim biểu diễn khả năng hoạt động hiệu quả của tim đã được trình bày ở hình 20.5. Tuy vậy, trong các phần tiếp, chúng ta sẽ mô tả hoạt động tim ảnh hưởng bởi thay đổi áp lực do các yếu tố ngoài tim, thông qua các đường cong cung lượng tim

### Áp lực ngoài tim ảnh hưởng đến cung lượng tim

Hình 20.8 biểu diễn đường cong cung lượng tim ảnh hưởng bởi các yếu tố thay đổi áp lực ngoài tim. Bình thường, áp suất ngoài tim luôn cân bằng với áp suất khoang màng phổi (áp suất trong lòng ngực), là -4 mmHg. Khi áp suất khoang màng phổi tăng lên -2 mmHg, đường cong cung lượng tim dịch chuyển sang phải. Sự dịch chuyển này là do áp lực đỗ đầy tâm nhĩ phải tăng thêm 2 mmHg làm tăng áp suất ngoài tim. Tương tự như vậy, khi áp lực lên đến 2 mmHg, tức là tăng 6 mmHg, đường cong cung lượng tim sẽ dịch chuyển sang phải 6 mmHg.



**Hình 20.8:** Đường cong cung lượng tim ở các áp suất khoang màng phổi và áp lực chèn ép tim khác nhau.

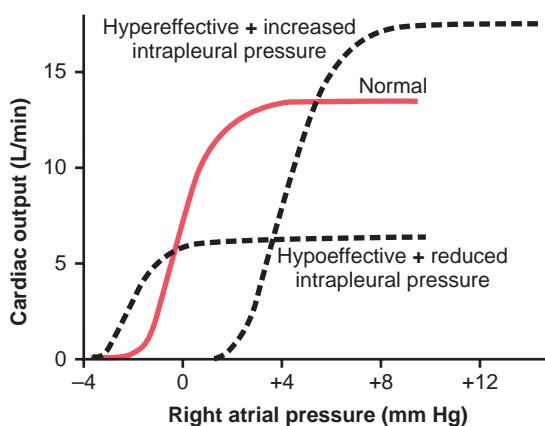


Một số tác nhân làm thay đổi áp suất ngoài tim và làm dịch chuyển đường cong cung lượng tim sang phải:

1. Thay đổi áp suất âm khoang mang phổi khi thở Sự dao động vào khoảng  $\pm 2$  mmHg khi thở bình thường và có thể tới  $\pm 50$  mmHg khi thở gắng sức.
2. Hít vào : làm tăng áp lực âm tâm nhĩ phải, đường cong dịch chuyển sang trái
3. Thở ra : đường cong dịch chuyển sang phải
4. Lồng ngực hở : áp lực âm khoang màng phổi tăng lên 0 mmHg, đường cong dịch chuyển sang phải 4 mmHg.
5. Hội chứng chèn ép tim cấp : khi một lượng lớn dịch trong khoang ngoài màng tim sẽ dẫn đến tăng áp suất ngoài tim, đường cong dịch chuyển sang phải . Ở hình 20.8, phân định đường cong tăng nhanh về phía bên phải hơn phần đáy, điều này là do áp lực chèn ép tim lớn hơn áp lực đỡ đáy nhĩ khi cung lượng tim đã tăng.

### Kết hợp các yếu tố đến thay đổi đường cong cung lượng tim

Hình 20.9 mô tả đường cong thay đổi do các yếu tố (a) áp suất ngoài tim (b) hiệu quả tổng máu của tim. Ví dụ, tăng khả năng bơm máu cùng với tăng áp suất khoang màng phổi làm cung lượng tim đạt đỉnh vì tăng hoạt động tim nhưng đường cong lại dịch sang phải vì áp suất khoang màng phổi tăng.



**Hình 20.9:** Ảnh hưởng của tăng áp suất ngoài tim và hiệu quả tổng máu đến đường cong cung lượng tim.

Vì vậy, cần hiểu rõ điều gì sẽ xảy ra khi tăng áp suất ngoài tim cũng như khả năng bơm máu của tim, mỗi yếu tố thể hiện cung lượng tim ở một dạng đường cong khác nhau.

## CÁC ĐƯỜNG CONG TUẦN HOÀN TĨNH MẠCH

Toàn bộ hệ thống tuần hoàn ngoại vi cần được đề cập đến khi đánh giá các yếu tố điều hòa cung lượng tim. Đề đánh giá ảnh hưởng của hệ thống tuần hoàn ngoại vi, trước hết, chúng tôi đã loại bỏ tim và phổi trên động vật thực nghiệm và thay bằng hệ thống hỗ trợ tim phổi nhân tạo. Sau đó, các tác nhân khác, như thể tích máu, sức cản thành mạch và áp lực tĩnh mạch trung tâm thay đổi để đánh giá ảnh hưởng lên tuần hoàn.

Nghiên cứu này đã khẳng định 3 yếu tố quan trọng liên quan đến tuần hoàn tĩnh mạch lấy máu từ hệ thống tuần hoàn ngoại vi:

1. Áp lực tâm nhĩ phải : áp lực cản trở máu từ tĩnh mạch về tâm nhĩ phải

2. Áp lực đỡ đáy hệ thống mạch máu (được đo bằng áp lực đỡ đáy mạch máu trung bình) giúp đưa máu trở về tim (áp lực này có thể đo bất kì đâu trên hệ thống mạch ngoại vi khi dòng máu ngừng chảy và sẽ được mô tả kĩ hơn ở phần sau)

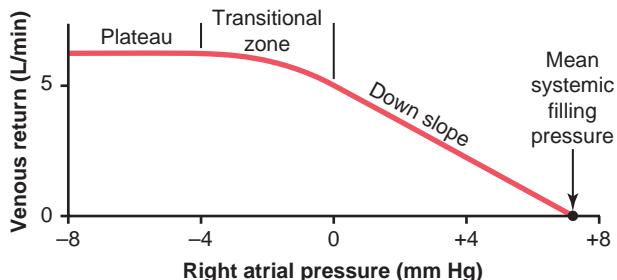
3. Sức cản dòng máu : ở mạch ngoại vi và tâm nhĩ phải

Các yếu tố trên sẽ được mô tả thông qua đường cong tuần hoàn tĩnh mạch trong phần sau của bài.

## ĐƯỜNG CONG TUẦN HOÀN TĨNH MẠCH BÌNH THƯỜNG

Đường cong cung lượng tim liên quan đến khả năng bơm máu của tim tới áp lực tâm nhĩ phải. Tương tự như vậy, đường cong tuần hoàn tĩnh mạch cũng liên hệ với dòng máu trả về tim thông qua áp lực tâm nhĩ phải, bởi vì nó thay đổi theo áp lực khác nhau của tâm nhĩ phải.

Hình 20.10 mô tả đường cong tuần hoàn tĩnh mạch bình thường, khi khả năng tổng máu của tim giảm và áp lực tâm nhĩ phải tăng, làm cản trở máu từ ngoại vi về tim. Nếu toàn bộ cơ chế thần kinh bị bất hoạt, thì tuần hoàn tĩnh mạch có áp lực bằng 0 mmHg, trong khi đó áp lực tâm nhĩ phải sẽ tăng lên 7 mmHg. Với một sự tăng áp lực tâm nhĩ phải nhẹ cũng đủ gây ra giảm tuần hoàn tĩnh mạch đáng kể, vì khi tăng áp lực cản trở dòng máu, máu ú trệ ở ngoại vi thay vì trả về tim.



**Hình 20.10:** Đường cong tuần hoàn tĩnh mạch bình thường. Đỉnh đường cong xảy ra khi áp lực tâm nhĩ phải thấp hơn áp lực khí quyển và tĩnh mạch lớn đổ về tim bị ép dẹt. Chú ý rằng tuần hoàn tĩnh mạch về 0 khi áp lực tâm nhĩ phải bằng áp lực hệ thống mạch máu trung bình.

Tương tự như vậy, thể tích tống máu của tim tiến dần về 0 khi giảm tuần hoàn tĩnh mạch. Khi áp lực toàn bộ hệ mạch máu dừng lại ở mức 7 mmHg thì huyết áp động, tĩnh mạch sẽ cân bằng, và được gọi là áp lực đỗ dây hệ thống mạch máu.

#### Đường cong tuần hoàn tĩnh mạch đạt cực đại khi duy trì áp lực âm tâm nhĩ phải

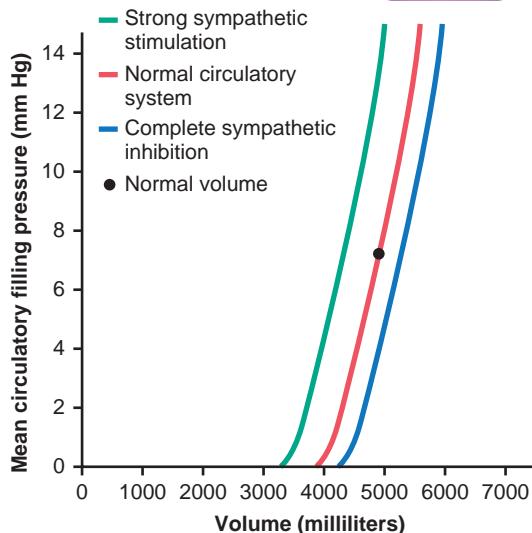
Trong trường hợp áp lực tâm nhĩ phải giảm xuống dưới 0 mmHg, hay dưới áp suất khí quyển thì áp lực dòng máu trở về tim sẽ tăng. Khi tâm nhĩ phải có áp lực -2 mmHg, tuần hoàn tĩnh mạch sẽ đạt đỉnh, và tiếp tục duy trì ngay cả khi áp lực tâm nhĩ phải giảm xuống -20 mmHg, -50 mmHg hoặc thấp hơn. Hiện tượng này gây do tĩnh mạch đưa máu về tim rỗng, áp lực âm kéo thành tĩnh mạch xẹp lại ở lòng ngực, vì vậy sẽ ngăn cản máu được đẩy thêm về tim. Kết quả là dù giảm áp lực tâm nhĩ phải xuống thấp hơn nữa, vẫn không làm thay đổi giá trị tuần hoàn tĩnh mạch nhiều so với chỉ số bình thường khi áp lực tâm nhĩ phải là 0 mmHg.

#### Áp lực hệ thống mạch máu trung bình, áp lực tuần hoàn trung bình và các ảnh hưởng

Khi tim ngừng đập bởi rung thất hay một tác nhân nào khác, dòng máu trong toàn bộ hệ thống mạch sẽ ngưng lại vài giây sau đó. Không có dòng máu lưu thông, áp suất ở bất kỳ chỗ nào trong hệ tuần hoàn sẽ hằng định. Áp lực cân bằng đó được gọi là áp lực tuần hoàn trung bình.

#### Ảnh hưởng của thể tích máu đến áp lực tuần hoàn trung bình

Thể tích máu càng lớn thì áp lực tuần hoàn trung bình càng cao, vì làm tăng áp lực dòng máu lên thành mạch. Đường cong đó ở hình 20.11 thể hiện mối liên hệ giữa áp lực tuần hoàn bình thường ở các thể tích máu khác nhau. Cần chú ý rằng, khi thể tích máu còn 4000 mL, áp lực tuần hoàn trung bình sẽ tiến về 0 mmHg vì nó là ‘thể tích không áp lực’ cho hệ tuần hoàn, nhưng khi tăng lên 5000 mL, áp lực tĩnh mạch



**Hình 20.11:** Thể tích máu ảnh hưởng đến đường cong tuần hoàn tĩnh mạch.

sẽ tăng lên chỉ số bình thường ở 7 mmHg. Tương tự, áp lực sẽ tăng tuyển tính khi thể tích máu tăng.

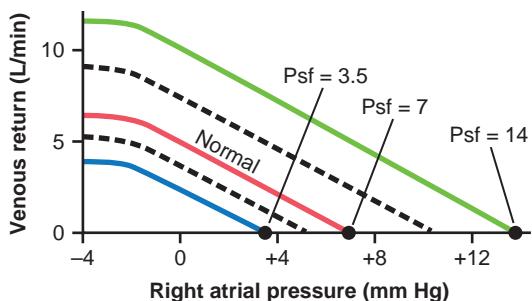
#### Hệ thống thần kinh giao cảm làm tăng áp lực tuần hoàn trung bình

Đường xanh lá cây và đường xanh nước biển ở hình 20.11 lần lượt biểu diễn mối liên hệ khi kích thích hay ức chế thần kinh giao cảm đối với áp lực tuần hoàn trung bình. Tăng hoạt động giao cảm sẽ làm co toàn bộ các mạch máu chịu chi phối bởi thần kinh, các mạch máu lớn ở phổi, kể cả buồng tim. Thể tích lòng mạch hẹp lại sẽ làm tăng áp lực tuần hoàn trung bình. Với một thể tích máu bình thường, kích thích giao cảm cực đại có thể tăng áp lực tuần hoàn trung bình từ 7 mmHg lên gấp 2,5 lần, vào khoảng 17 mmHg.

Ngược lại, khi hệ giao cảm bị bất hoạt, tim và hệ mạch ko chịu kích thích của thần kinh sẽ làm áp lực tuần hoàn trung bình giảm từ 7 mmHg xuống còn 4 mmHg. Các đường cong dốc đứng ở hình 20.11 cho ta thấy, dù một thay đổi rất nhỏ của thể tích máu hay sức chứa của hệ thống tuần hoàn ở các mức độ kích thích thần kinh thực vật khác nhau cũng đã làm thay đổi rất lớn đến giá trị của áp lực tuần hoàn trung bình.

#### Áp lực hệ thống mạch máu trung bình và mối liên quan với áp lực tuần hoàn trung bình

Áp lực hệ thống mạch máu trung bình (psf) có khác đôi chút so với áp lực tuần hoàn trung bình. Nó được tính là áp lực trung bình của toàn bộ hệ thống mạch máu, trừ các mạch máu lớn của tim,



**Hình 20.12:** Đường cong tuần hoàn tĩnh mạch sinh lý khi Psf là 7 mmHg và thay đổi khi Psf là 3,5 ;14 mmHg.

vì vậy tuần hoàn phổi không được đánh giá trong chỉ số này. Chỉ số này rất khó đánh giá trên động vật thực nghiệm sống, tuy vậy nó thường gần bằng áp lực tuần hoàn trung bình vì vòng tuần hoàn nhỏ qua phổi chỉ chiếm dưới 1/8 so với tuần hoàn hệ thống và chiếm dưới 1/10 thể tích máu toàn cơ thể.

**Ảnh hưởng của áp lực hệ thống mạch máu trung bình lên đường cong tuần hoàn tĩnh mạch.** Hình 20.12 mô tả sự thay đổi đường cong tuần hoàn tĩnh mạch thông qua sự thay đổi áp lực hệ thống mạch máu trung bình. Chú ý rằng đường cong sinh lý khi psf là 7 mmHg, đường cong cao hơn khi psf là 14 mmHg và thấp hơn khi psf là 3,5 mmHg. Vì vậy, với một giá trị psf cao hơn (hay áp lực đồ đáy tăng) thì đường cong sẽ dịch chuyển lên trên và sang phải. Ngược lại, khi psf xuống thấp, đồ thị sẽ xuống dưới, sang trái.

Nói một cách khác, áp lực dòng máu trong lòng mạch càng tăng thì máu di chuyển về tim càng dễ dàng, và ngược lại.

#### Khi không có chênh lệch áp lực, tuần hoàn tĩnh mạch sẽ trở về không

Khi áp lực tâm nhĩ phải tăng lên để bằng psf thì không có sự chênh lệch giữa áp lực ở tuần hoàn ngoại vi và tâm nhĩ phải. Hậu quả là, không có dòng máu trở về tim khi cân bằng áp lực. Tuy vậy, khi áp lực tâm nhĩ phải giảm xuống từ từ, psf cũng tăng lên tương ứng. Điều này đã được thể hiện qua 3 đường cong ở hình 20.12, đó là chênh lệch giữa áp lực tâm nhĩ phải và psf càng lớn, tuần hoàn tĩnh mạch càng tăng. Vì thế, sự chênh lệch này được coi là chênh lệch tuần hoàn tĩnh mạch.

#### Sức cản tuần hoàn tĩnh mạch

Như chúng ta đã biết, psf biểu thị áp lực đẩy máu về tim, cần phải thăng lại sức cản của toàn bộ hệ tĩnh mạch đồ về. Sức cản đó được gọi là sức cản tuần hoàn tĩnh mạch. Hầu hết sức cản này xảy ra ở các tĩnh mạch, nhưng cũng xảy ra ở một số động mạch lớn và nhỏ.

Tại sao sức cản tĩnh mạch lại đóng vai trò quan trọng để đánh giá tuần hoàn tĩnh mạch? câu trả lời là khi sức cản tĩnh mạch tăng, dòng máu sẽ ứ trệ ở tĩnh mạch, nhưng áp lực thành mạch lại không thay đổi nhiều vì tĩnh mạch có tính chun giãn lớn. Vì vậy, tăng áp lực tĩnh mạch sẽ dẫn đến tăng sức cản ngoại vi, trong khi tuần hoàn máu về tim lại giảm đáng kể. Mặt khác, khi sức cản thành các động mạch nhỏ tăng lên, làm máu ứ lại động mạch, nhưng sức chứa chỉ bằng 1/30 so với hệ thống tĩnh mạch, nên huyết áp động mạch tăng lên gấp 30 lần, và đồng thời làm tăng sức cản thành mạch. Tóm lại, sức cản hệ tĩnh mạch chiếm 2/3 và sức cản động mạch nhỏ chiếm 1/3 trong tổng số sức cản tuần hoàn tĩnh mạch.

Sức cản tuần hoàn tĩnh mạch còn được tính theo công thức sau:

$$VR = \frac{Psf - PRA}{RVR}$$

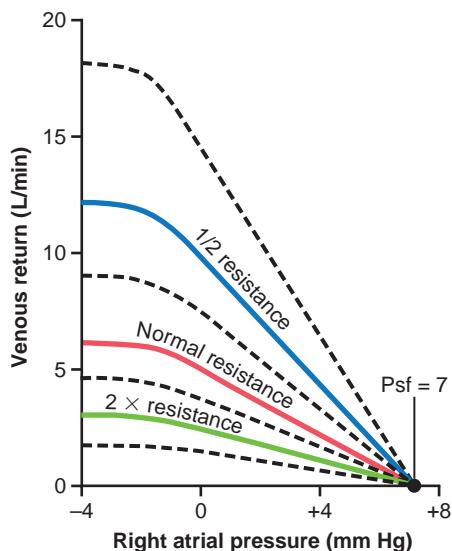
Trong đó: VR là tuần hoàn tĩnh mạch, Psf là áp lực hệ thống mạch máu trung bình, PRA là áp lực tâm nhĩ phải, RVR là sức cản tuần hoàn tĩnh mạch

Ở người trưởng thành khỏe mạnh, VR bằng 5L/phút, Psf bằng 7 mmHg, PRA bằng 0 mmHg và RVR bằng 1,4 mmHg/ phút.

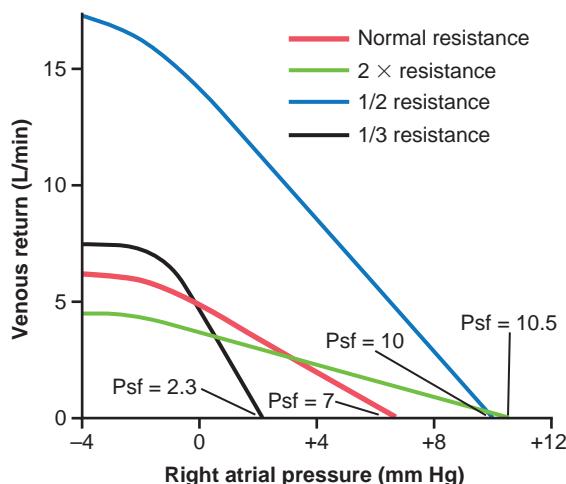
#### Ảnh hưởng của sức cản tuần hoàn tĩnh mạch lên đường cong tuần hoàn tĩnh mạch

Hình 20.13 cho thấy khi giảm sức cản xuống còn 1 nửa, thể tích dòng máu lưu thông tăng gấp đôi và làm đường cong đi lên, tạo một góc lớn gấp đôi so với hoành. Ngược lại, khi sức cản tăng lên gấp đôi, đường cong đi xuống và tạo với trực hoành góc nhỏ bằng nửa bình thường.

Cần chú ý thêm rằng, khi áp lực tâm nhĩ phải tăng lên bằng psf thì tuần hoàn tĩnh mạch về 0 ở bất cứ giá trị sức cản tuần hoàn tĩnh mạch nào vì không có sự chênh lệch áp suất. Vì vậy, khi áp lực tâm nhĩ phải càng tăng và đạt đến giá trị psf, có liên quan đến khả năng suy tuần hoàn.



**Hình 20.13:** Ảnh hưởng của sức cản tuần hoàn ngoại vi, Psf đến tuần hoàn ngoại vi

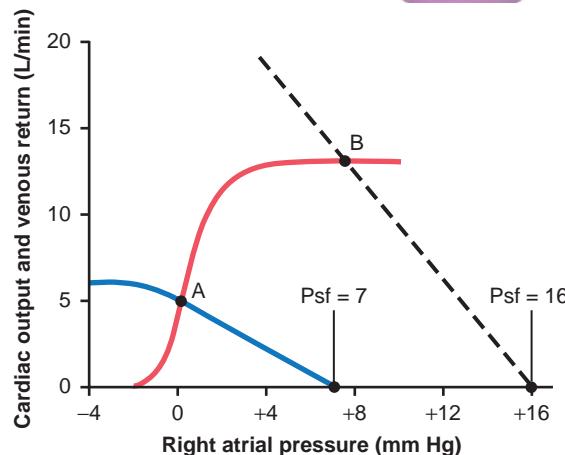


**Hình 20.14:** Đồ thị biểu diễn mối tương quan các yếu tố ảnh hưởng đến áp lực hệ thống mạch máu trung bình và đường cong tuần hoàn tĩnh mạch.

#### Đồ thị biểu diễn mối tương quan giữa các yếu tố ảnh hưởng đến đường cong tuần hoàn tĩnh mạch

Hình 20.14 mô tả sự ảnh hưởng đồng thời của Psf và sức cản tuần hoàn tĩnh mạch lên tuần hoàn tĩnh mạch.

#### ĐÁNH GIÁ CUNG LUONG TIM VÀ ÁP LỰC TÂM NHĨ PHẢI THÔNG QUA ĐƯỜNG CONG CUNG LUONG TIM VÀ ĐƯỜNG CONG TUẦN HOÀN TĨNH



**Hình 20.15:** Hai đường cong đánh giá cung lượng tim và tuần hoàn tĩnh mạch ở trạng thái bình thường. Khi truyền thêm 20% thể tích máu vào tuần hoàn hệ thống thì tuần hoàn tĩnh mạch là đường kẻ rời và di chuyển từ điểm cân bằng A dịch chuyển sang điểm B.

Trong hệ thống tuần hoàn hoàn chỉnh, tim và hệ thống mạch máu cùng phối hợp để vận chuyển máu. Điều này cần 2 yếu tố: (1) tuần hoàn tĩnh mạch đổ về phải bằng cung lượng tim (2) áp lực dòng máu đổ về phải bằng áp lực trong tâm nhĩ phải.

Vì vậy, ta có thể đánh giá cung lượng tim và áp lực tâm nhĩ phải qua 2 cách: (1) đo lưu lượng tim tại khoảng thời gian nhất định sau đó biểu diễn trên đường cong cung lượng tim, (2) đo lưu lượng tuần hoàn tĩnh mạch đổ về tim tại cùng khoảng thời gian trên và biểu diễn trên đường cong tuần hoàn tĩnh mạch, (3) sau đó biểu diễn 2 đường cong này trên cùng một đồ thị, hình 20.15.

Trên đồ thị thể hiện lần lượt đường cong cung lượng tim (màu đỏ) và đường cong tuần hoàn tĩnh mạch (màu xanh). Giao điểm của hai đường này tại điểm A khi tuần hoàn tĩnh mạch bằng cung lượng tim, cũng như áp lực tâm nhĩ phải bằng áp lực tĩnh mạch đổ về. Vì vậy, điểm A đồng thời biểu diễn cung lượng tim, tuần hoàn tĩnh mạch, và áp lực tâm nhĩ phải ở trạng thái bình thường, được gọi là ‘điểm cân bằng’, khi đó cung lượng tim bằng 5L/phút, áp lực tâm nhĩ phải bằng 0 mmHg.

#### Ảnh hưởng của tăng thể tích tuần hoàn lên cung lượng tim

Tăng đột ngột thể tích tuần hoàn lên 20% có thể làm tăng cung lượng tim từ 2,5 đến 3 lần. Mối liên hệ này đã được mô tả ở hình 20.15, khi truyền một lượng máu lớn vào cơ thể, thể tích tuần hoàn tăng làm Psf tăng lên 16 mmHg, đồ thị tuần hoàn tĩnh mạch dịch chuyển sang phải. Đồng thời, tăng thể tích tuần hoàn làm giãn mạch, giảm sức cản mạch máu, hay giảm sức cản tuần hoàn



tĩnh mạch, làm đường cong tuần hoàn tĩnh mạch dịch chuyển lên trên. Từ hai cơ chế trên, đường cong mới sẽ dịch chuyển sang phải, và điểm cân bằng sẽ trở thành điểm B, khi cung lượng tim và tuần hoàn tĩnh mạch cùng tăng lên 2,5 đến 3 lần, và áp lực tâm nhĩ phải bằng 8 mmHg.

### Cơ chế bù trừ điều hòa sự tăng thể tích tuần hoàn

Sự tăng cung lượng tim khi tăng thể tích máu trong lòng mạch chỉ diễn ra vài phút, vì được kiểm soát bởi các cơ chế bù trừ sau:

1. Tăng cung lượng tim làm tăng tuần hoàn mao mạch, thảm dịch ra mô cơ thể nên dòng máu lưu thông giảm về bình thường.

2. Tăng áp lực lòng mạch dẫn đến giãn tĩnh mạch từ từ, gọi là sự giãn nở theo áp lực, làm ứ máu ở ngoại vi, đặc biệt là các cơ quan chứa máu như gan và lách, dẫn đến giảm Psf.

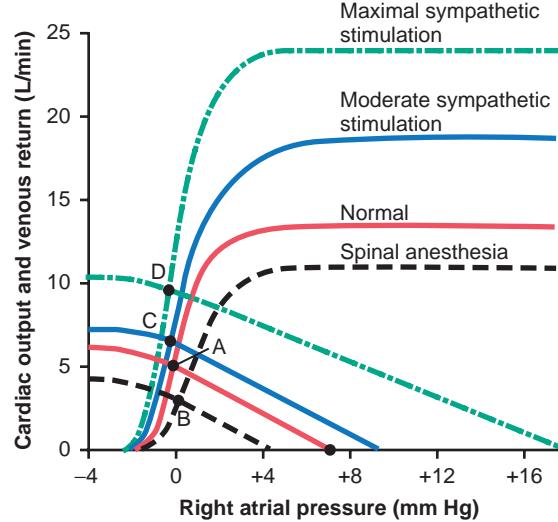
3. Sự tăng lưu lượng tuần hoàn ngoại vi dẫn đến tăng sức cản lòng mạch theo cơ chế tự điều chỉnh, làm tăng sức cản tuần hoàn tĩnh mạch.

Các yếu tố trên sẽ làm giảm Psf dần trở về ngưỡng bình thường, lại tăng sức cản tuần hoàn hệ thống. Do đó, sau khoảng 10 đến 40 phút, cung lượng tim sẽ trở về bình thường.

### Sự kích thích thần kinh giao cảm ảnh hưởng đến cung lượng tim

Hệ giao cảm tác động đến cả tim và tuần hoàn ngoại vi, (1) giúp tim đập nhanh và mạnh hơn (2) làm tăng Psf vì làm co mạch, đặc biệt là các tĩnh mạch và tăng sức cản tuần hoàn tĩnh mạch.

Hình 20.16 mô tả cung lượng tim và tuần hoàn tĩnh mạch ở ngưỡng bình thường. Tại điểm cân bằng A, cung lượng tim và tuần hoàn tĩnh mạch là 7 mmHg và áp lực tâm nhĩ phải là 0 mmHg. Khi kích thích thần kinh giao cảm tối đa (đường xanh), Psf có thể tăng đến 17 mmHg (thời điểm được mô tả là tuần hoàn tĩnh mạch tiến đến không), đồng thời làm tăng khả năng bơm máu của tim thêm gần 100%. Kết quả là cung lượng tim tăng từ điểm cân bằng A lên đến điểm D có giá trị gấp đôi, nhưng áp lực tâm nhĩ phải lại gần như không thay đổi. Như vậy, ở các mức độ kích thích giao cảm khác nhau có thể làm tăng cung lượng tim đến giá trị gấp đôi trong 1 thời gian ngắn, cho đến khi các cơ chế bù trừ tham gia sau vài giây, đến vài phút để kiểm soát cung lượng tim trở về ngưỡng bình thường.



**Hình 20.16:** Đánh giá điều hòa cung lượng tim khi (1) kích thích thần kinh giao cảm (từ điểm A đến điểm C) (2) kích thích giao cảm cực đại (điểm D) (3) ức chế thần kinh giao cảm bằng gây tê toàn bộ (điểm B).

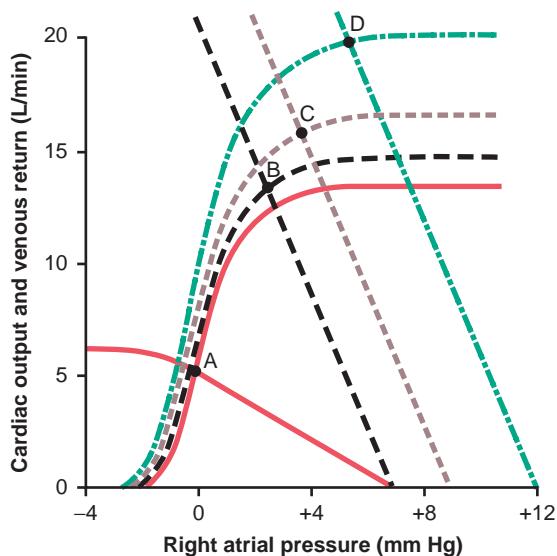
### Sự ức chế thần kinh giao cảm ảnh hưởng đến cung lượng tim

Hoạt động thần kinh giao cảm có thể bắt hoạt khi gây tê toàn bộ tuy sống hoặc sử dụng thuốc, như hexamethonium, giúp ức chế quá trình dẫn truyền xung thần kinh đến hạch giao cảm. Đường cong thấp nhất khi ức chế giao cảm bằng gây tê toàn bộ tuy sống, cho thấy (1) Psf giảm xuống còn 4 mmHg, (2) khả năng bơm máu của tim giảm 80% so với giá trị sinh lý. Khi đó, cung lượng tim giảm từ điểm A xuống điểm B và giảm khoảng 60% giá trị.

### Thông động tĩnh mạch ảnh hưởng đến cung lượng tim

Hình 20.17 mô tả sự thay đổi hoạt động tuần hoàn sau khi động mạch lớn thông với tĩnh mạch lớn.

1. Hai đường đỏ với giao điểm tại A là các đường cong sinh lý.
2. Hai đường cong với giao điểm tại B là đường cong sau khi có thông động tĩnh mạch. Chúng ta nhận thấy (1) đường cong tuần hoàn tĩnh mạch giảm nhanh và đột ngột vì làm giảm đáng kể sức cản ngoại vi khi máu chảy trực tiếp từ động mạch lớn sang hệ thống tĩnh mạch, mà bỏ qua hầu hết sức cản của tuần hoàn ngoại biên, (2) đường cong cung lượng tim có tăng lên đôi chút vì khi giảm sức cản kết hợp với giảm huyết áp động mạch, tim co bóp dễ dàng hơn. Trên thực nghiệm, tại điểm B, cung lượng tim tăng từ 5L/phút lên 13L/phút, áp lực tâm nhĩ phải tăng khoảng 3mmHg.



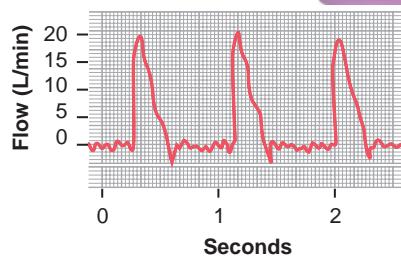
**Hình 20.17:** Thay đổi áp lực tâm nhĩ phải và cung lượng tim sau khi có thông động tĩnh mạch. Điểm A là điểm cân bằng sinh lý, Điểm B là ngay sau khi có thông động tĩnh mạch, Điểm C là sau thông động tĩnh mạch 1 phút hay giai đoạn cơ chế thần kinh giao cảm bắt đầu hoạt hóa, Điểm D là sau vài tuần khi thể tích tuần hoàn đã tăng và có hiện tượng phi đại cơ tim.

3.Điểm C là sau 1 phút, khi các cơ ché thần kinh giao cảm điều hòa giúp phục hồi huyết áp động mạch và gây ra 2 tác dụng khác: (1) tăng Psf (vì làm co toàn bộ động mạch và tĩnh mạch) từ 7 lên 9 mmHg, đường cong cung lượng tim dịch chuyển sang phải 2 mmHg (2) tăng cung lượng tim (do kích thích hoạt động tim). Lúc này, xung lượng tim tăng đến 16 L/phút, và áp lực tâm nhĩ phải tăng đến 4 mmHg.

4.Điểm d là sau vài tuần,thể tích tuần hoàn tăng vì huyết áp động mạch giảm đôi chút, trong khi thần kinh giao cảm làm giảm bài tiết ure tạm thời, tăng giữ muối nước. Psf lúc này là 12 mmHg, và đường cong tuần hoàn tĩnh mạch dịch thêm 3 mmHg sang phải.Mặt khác, tăng gánh cho tim trong thời gian dài dẫn đến phi đại cơ tim,và tăng cung lượng tim thêm một khoảng giá trị nhỏ nữa.Như vậy,tại điểm D cung lượng tim tăng là khoảng 20 L/phút, áp lực tâm nhĩ phải tăng đến 6 mmHg

#### Các yếu tố đánh giá khác

Trong chương 21, chúng tôi sẽ thảo luận về sự điều hòa cung lượng tim khi hoạt động thể lực, và chương 22 là sự điều hòa cung lượng tim ở các giai đoạn khác nhau của suy tim xung huyết.



**Hình 20-18.** Đo dòng máu đi qua gốc động mạch chủ qua lưu lượng kế điện tử

### CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐÁNH GIÁ CUNG LUỢNG TIM

Trên động vật thực nghiệm, có thể đặt ống vào động mạch chủ, động mạch phổi và các mạch máu lớn của tim để đánh giá cung lượng tim thông qua lưu lượng kế. Ngoài ra, có thể sử dụng lưu lượng kế điện tử hay lưu lượng kế siêu âm đặt ở động mạch chủ hoặc động mạch phổi để tính cung lượng tim.

Trên người, trừ một vài trường hợp đặc biệt, đa số đều tính cung lượng tim thông qua phương pháp trực tiếp không cần mổ. 2 phương pháp thường được sử dụng là phương pháp thay đổi nồng độ oxy và phương pháp dùng chất chỉ thị.

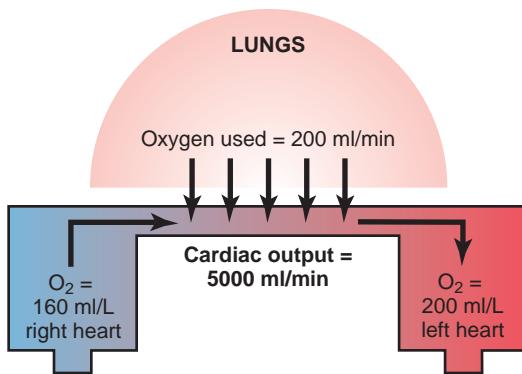
Cung lượng tim có thể đánh giá qua siêu âm tim, phương pháp sử dụng sóng âm truyền qua thành ngực và thực quản để đánh giá kích thước buồng tim cũng như vận tốc máu lưu thông từ tim phải lên động mạch chủ. Lưu lượng máu sẽ được tính thông qua tốc độ vận chuyển máu qua động mạch chủ, diện tích mặt cắt ngang động mạch chủ được đánh giá thông qua đo đường kính thành mạch dưới hướng dẫn siêu âm. Cung lượng tim lúc này được tính qua nhịp tim và lưu lượng máu chảy.

### ĐÁNH GIÁ CUNG LUỢNG TIM THÔNG QUA LUU LUONG KE DIEN TU HAY LUU LUONG KE SIÊU ÂM

Hình 20.18 là kết quả thực nghiệm trên chó đánh giá lưu lượng máu chảy ở gốc động mạch chủ sử dụng lưu lượng kế điện tử, cho thấy lưu lượng máu tăng nhanh ở thi tâm thu, và cuối thi tâm thu, dòng chảy dừng do van động mạch chủ đóng, dòng máu chảy ngược lại về 0.

### ĐÁNH GIÁ CUNG LUỢNG TIM DỰA VÀO NGUYÊN LÝ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ OXY

Trên hình 20.19, cho thấy 200 ml oxy được phổi hấp thu mỗi phút để đưa vào hệ thống tuần hoàn máu.



**Hình 20.19** Nguyên lý thay đổi nồng độ oxy để tính cung lượng tim

Nồng độ oxy ở tim phải là 160 ml/l và ở tim trái là 200 ml/l. Như vậy, mỗi lít máu qua phổi thì vận chuyển thêm 40ml oxy.

Thể tích oxy phổi cần đưa vào tuần hoàn mỗi phút là 200 lml, chia 200 cho 40 ta được 5 lít máu. Do đó, lưu lượng máu qua phổi cần trong 1 phút là 5 lít, hay là cung lượng tim. Dựa vào nguyên lý trên, ta có công thức tính:

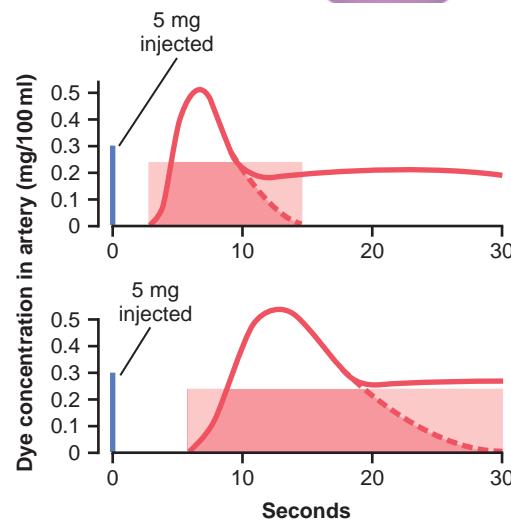
### Thể tích máu phổi hấp thụ(ml/phút)

$$\text{Cung lượng tim} = \frac{\text{chênh lệch nồng độ oxy động tĩnh mạch (ml/L máu)}}{\text{ / }} /$$

Áp dụng nguyên lý trên để tính cung lượng tim ở người, do nồng độ oxy dòng máu tĩnh mạch được đo qua catheter đưa từ tĩnh mạch cánh tay, qua tĩnh mạch dưới đòn và vào tâm nhĩ phải, cuối cùng là tâm thất phải và động mạch phổi. Đo nồng độ oxy máu động mạch được đánh giá thông qua bất cứ động mạch nào của cơ thể. Đo nồng độ oxy phổi hấp thụ thông qua sự chênh lệch nồng độ không khí khi hít vào và thở ra, bằng oxy kế.

### PHƯƠNG PHÁP SỬ DỤNG CHẤT CHỈ THỊ

Để đánh giá cung lượng tim, người ta bơm một lượng nhỏ chất chỉ thị vào trong các tĩnh mạch lớn, và vào tâm nhĩ phải. Chất chỉ thị ngay sau đó chảy từ tim phải qua động mạch phổi, vào tâm nhĩ trái, cuối cùng là tâm thất trái, theo dòng máu vào tuần hoàn ngoại vi. Độ tập trung của chất chỉ thị được tính thông qua một động



**Hình 20.20** Dùng đường cong nồng độ chất chỉ thị ngoại suy để tính cung lượng tim bằng phương pháp pha loãng (diện tích hình chữ nhật là nồng độ chất chỉ thị trung bình tại thời điểm tương ứng với đồ thị ngoại suy).

Ở thời điểm ban đầu, 5 ml chất chỉ thị được bơm vào máu, sau 3s chất chỉ thị chưa vào tới động mạch, nhưng sau đó nồng độ chất chỉ thị ở động mạch tăng nhanh, và đạt đỉnh ở 6-7 s sau tiêm. Sau đó, độ tập trung thuốc lại giảm nhanh, nhưng một lượng thuốc chỉ thị lại được đưa trở về tim, nên đồ thị lại tăng. Vậy để tránh sai số, chúng ta cần sử dụng phương pháp ngoại suy để quy điểm thấp nhất của độ tập trung sau lần giảm đầu về 0, được biểu diễn đường năm ngang trên đồ thị. Theo cách này, đồ thị tính được độ tập trung chất chỉ thị ở lần đầu và các lần tiếp theo do chất chỉ thị quay lại tuần hoàn.

Khi đã thể hiện trên đồ thị ngoại suy theo thời gian, thì ta có thể tính độ tập trung chất chỉ thị ở bất kì thời điểm nào. Ở hình trên, ta có thể tính được diện tích đường cong với trục hoành của cả đồ thị ban đầu và đồ thị đã ngoại suy, nên có thể tính được giá trị tập trung trung bình tại một thời điểm. Dựa vào hình chữ nhật kẻ trên hình, ta có thể tính được độ tập trung trung bình là 0,25 mg/dl và ở thời điểm 0,12s. Tổng 5 mg chất chỉ thị được đưa vào máu mà chỉ có 0,25 mg được vận chuyển cho mỗi 100 ml máu, với tổng thời gian 0,12s, 5 mg đã vận chuyển qua cả tim và phổi.



. Vì vậy thể tích máu bằng 20 phần 100 ml được tim bơm sẽ là 2l/ 12s hay 10l/phút. Tóm lại, cung lượng tim được tính theo công thức sau:

$$\text{CLT} = \frac{\text{khối lượng chất chi thi} \times 60}{(\text{ml/phút}) \left( \begin{array}{c} \text{nồng độ chất chi thi trung} \\ \text{bình} \end{array} \right) \times \left( \begin{array}{c} \text{thời gian} \\ \text{trung bình} \end{array} \right)}$$

## Bibliography

- Guyton AC: Determination of cardiac output by equating venous return curves with cardiac response curves. *Physiol Rev* 35:123, 1955.
- Guyton AC: The relationship of cardiac output and arterial pressure *Circulation* 64:1079, 1981.
- Guyton AC, Jones CE, Coleman TG: *Circulatory Physiology: Cardiac Output and Its Regulation*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.
- Hall JE: Integration and regulation of cardiovascular function. *Am J Physiol* 277:S174, 1999.

- Hall JE: The pioneering use of systems analysis to study cardiac output regulation. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 287:R1009, 2004.
- Hollenberg SM: Hemodynamic monitoring. *Chest* 143:1480, 2013.
- Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. *Circulation* 116:1725, 2007.
- Koch WJ, Lefkowitz RJ, Rockman HA: Functional consequences of altering myocardial adrenergic receptor signaling. *Annu Rev Physiol* 62:237, 2000.
- Lymperopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure pathophysiology and therapy. *Circ Res* 113:739, 2013.
- Rothe CF: Reflex control of veins and vascular capacitance. *Physiol Rev* 63:1281, 1983.
- Rothe CF: Mean circulatory filling pressure: its meaning and measurement. *J Appl Physiol* 74:499, 1993.
- Sarnoff SJ, Berglund E: Ventricular function. 1. Starling's law of the heart, studied by means of simultaneous right and left ventricular function curves in the dog. *Circulation* 9:706, 1953.
- Uemura K, Sugimachi M, Kawada T, et al: A novel framework of circulatory equilibrium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 286:H2376, 2004.
- Vatner SF, Braunwald E: Cardiovascular control mechanisms in the conscious state. *N Engl J Med* 293:970, 1975.

## Chương 21:

### **tốc độ máu cho cơ và cung lượng máu tim trong luyện tập**

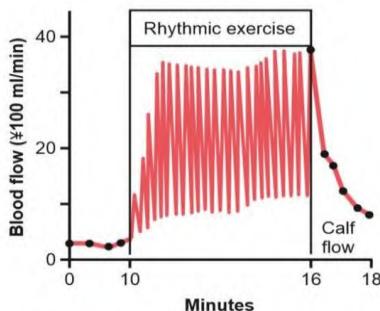
### **sự lưu thông mạch vành và thiếu máu cục bộ trong bệnh tim**

#### I. Sự điều hòa tốc độ máu cho cơ vân lúc nghỉ ngơi và hoạt động

Trong hoạt động thể thao, hệ tuần hoàn phải chịu một áp lực lớn nhằm cung cấp máu cho lượng lớn của cơ vân → lưu lượng máu phải lớn. ngoài ra, tim phải hoạt động tăng 4-5 lần so với bình thường và 6-7 lần đối với các vận động viên

##### 1. Tốc độ cung cấp máu cho cơ

- Trong nghỉ ngơi, lưu lượng máu trung bình qua cơ vân 3-4ml/phút/100g.
  - Trong luyện tập của vận động viên, lưu lượng máu tăng 25 đến 50 lần, lên tới 100-200 ml/phút/100g. Tốc độ cao nhất lên đến 400ml/phút/100g
- a. Lưu lượng máu trong quá trình co cơ (21.1)
- Sự thay đổi lưu lượng máu trong quá trình co cơ. Lưu lượng tăng và giảm với mỗi cơ ở cuối thời kì co cơ, tốc độ máu tăng cao một vài giây và quay trở lại trạng thái bình thường trong vài phút sau đó
  - Nguyên nhân của dòng máu chảy chậm hơn trong quá trình co cơ là co ngắn mạch máu bởi co cơ. Trong co cứng cơ, đó là tình trạng co ngắn mạch máu, dòng máu có thể dừng lại, điều này nhanh chóng gây suy yếu nhanh chóng của co cơ



**Figure 21-1.** Effects of muscle exercise on blood flow in the calf of a leg during strong rhythmical contraction. The blood flow was much less during contractions than between contractions. (Modified from Barcroft H, Dornhorst AC: The blood flow through the human calf during rhythmic exercise. J Physiol 109:402, 1949.)

##### b. Tăng lưu lượng cho mao mạch cơ trong luyện tập

- Trong nghỉ ngơi, mao mạch cơ có một ít hoặc không được cấp máu. Nhưng trong quá trình luyện tập, tất cả các mao mạch đều mở. Sự hoạt động các mao mạch không làm giảm sự khuếch tán Oxy và các chất dinh dưỡng từ máu tới mô. Đôi khi còn làm tăng diện tích bề mặt lên 2-3 lần

##### 2. Kiểm soát lưu lượng máu đến cơ vân

- a. Giảm oxy của cơ nhằm nâng cao lưu lượng máu

- Sự gia tăng dòng máu đến cơ xảy ra trong hoạt động cơ vân gây ra bởi các chất tác động trực tiếp vào các tiểu động mạch cơ để gây giãn mạch. Một trong những tác dụng quan trọng nhất là giảm oxy trong các mô cơ. Khi cơ hoạt động chúng sử dụng oxy nhanh chóng và làm giảm Oxy trong mô, gây giãn mạch địa phương (vì khi thiếu Oxy ở mô sẽ thải ra các chất gây giãn mạch). Adenosine có thể là chất quan trọng gây giãn mạch nhưng các thí nghiệm chỉ ra truyền lượng lớn adenosine vào động mạch cơ không thể tăng lưu lượng máu với mức độ tương tự như khi tập thể dục cường độ cao và không thể duy trì giãn mạch trong cơ vân hơn khoảng 2 giờ
- Hơn nữa, sau khi các mạch máu nhạy cảm với tác dụng giãn mạch của adenosine, các yếu tố giãn mạch kahcs vẫn tiếp tục duy trì giãn mạch máu với điều kiện cơ thể vẫn trong trạng thái hoạt động : (1) ion K; (2) ATP; (3) acid lactic; (4) CO<sub>2</sub>. (xem thêm chương 17)

#### **b. Tác động của thần kinh đến lưu lượng máu**

- Mô cơ vân chịu tác động của thần kinh giao cảm
- Ở các đầu tận cùng của dây giao cảm tiết ra norepinephrine. Khi đạt lượng tối đa, nó tác động lên nhằm giảm lưu lượng máu từ 1/3-1/2 so với bình thường. Tác dụng co mạch có vai trò quan trọng trong điều trị sốc tuần hoàn và trong căng thẳng dây giao cảm làm tăng huyết áp
- Ngoài giao cảm, thì tuyến thượng thận cũng tiết ra norepinephrine và epinephrine, với tác dụng tương tự như giao cảm khi lưu thông trong tuần hoàn. Tuy nhiên, epinephrine có tác dụng giãn mạch nhẹ hơn bởi vì epinephrine kích thích nhiều hơn các thụ thể beta-adrenergic, được giãn mạch, trái ngược với thụ thể alpha co mạch kích thích đặc biệt bởi norepinephrine. Các thụ thể được thảo luận trong chương 61

#### **3. Sự thay đổi lưu lượng tuần hoàn trong luyện tập**

- Ba tác động lên hệ tuần hoàn khi luyện tập
  - + kích thích hệ thần kinh giao cảm
  - + tăng áp lực động mạch
  - + tăng cung lượng tim

##### **a. Ảnh hưởng của hệ thần kinh giao cảm**

- lúc bắt đầu luyện tập tín hiệu không chỉ truyền từ não đến cơ gây ra quá trình co cơ mà còn tác động lên trung tâm vận mạch thông qua hệ giao cảm đến các mô. Đồng thời tín hiệu phó giao cảm bị ức chế dẫn đến
- thứ nhất, tim đáp ứng bằng tăng nhịp tim và sức bóp của tim thông qua hệ giao cảm và ức chế phó giao cảm
- thứ hai, các tiểu động mạch của hệ tuần hoàn chịu tác động chủ yếu của hệ giao cảm còn các tiểu động mạch cơ chịu chi phối bởi các chất gây giãn mạch. Như vậy tim đáp ứng tăng lưu lượng máu theo sự yêu cầu của các cơ trong khi lưu lượng máu đến vùng không có cơ của cơ thể có thể giảm xuống. Quá trình này chiếm nhiều như 2 l/ph của dòng máu bổ sung đến cơ đó là điều cực kì quan trọng. tuy nhiên, mạch

vành và mạch não không bị chi phối bởi cơ chế trên vì mạch vành và mạch não quan trọng của cơ thể và nó cũng đáp ứng cho quá trình co cơ vân

- thứ ba, hệ tĩnh mạch cơ cũng có ảnh hưởng quan trọng trong đẩy máu về tim nhằm tăng cung lượng tim

b. **kích thích giao cảm làm tăng áp lực động mạch**

- đáp ứng tăng áp lực động mạch bao gồm nhiều đáp ứng (1) co động mạch và động mạch nhỏ của cơ thể ngoại trừ mạch não và tim (2) tăng hoạt động cơ tim (3) tăng áp lực hệ tĩnh mạch. Các kích thích đáp ứng cùng nhau có thể làm tăng huyết áp từ 20-80mmHg
- khi một người trong điều kiện căng thẳng chỉ hoạt động một vài cơ pú giao giảm vẫn xảy ra. Các cơ hoạt động xảy ra quá tình giãn mạch còn nhóm cơ không tham gia thì co mạch và áp lực động mạch có thể tăng cao đến 170mmHg

c. **sự quan trọng tăng cung lượng tim trong thời gian hoạt động**

nhiều trạng thái sinh lý khác nhau xảy ra ảnh hưởng trong thời gian tập luyện để làm tăng cung lượng tim tương ứng với mức độ bài tập. trong thực tế, khả năng cung cấp đủ oxy và các chất dinh dưỡng không kém phần quan trọng để cơ tiếp tục hoạt động  
**sự thay đổi cung lượng tim trong thời gian hoạt động nặng ( 21.2)**

đường cong cung lượng tim và tĩnh mạch trong trạng thái bình thường : điểm A

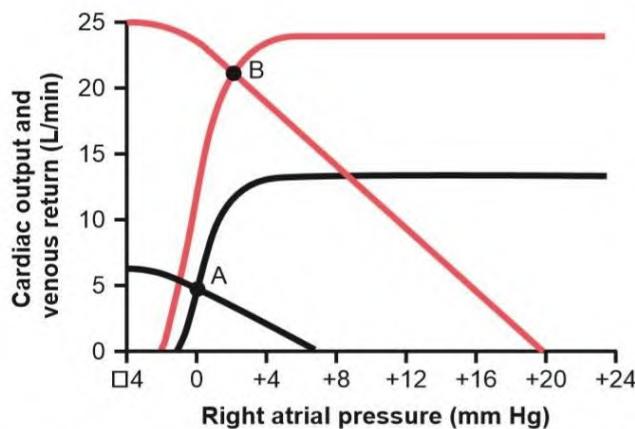
đường cong cung lượng tim và tĩnh mạch trong trạng thái hoạt động nặng : điểm B

Mức tăng của đường cong cung lượng tim là dễ dàng hiểu. Nó là kết quả gần như hoàn toàn từ kích thích của tim gây ra (1) tăng nhịp tim, thường xuyên lên đến mức cao như 170-190 nhịp / phút, và (2) tăng cường sức co bóp của tim,. Nếu không có này tăng mức độ chức năng tim, tăng cung lượng tim sẽ được giới hạn ở cao nguyên đó sẽ là một sự gia tăng tối đa lượng tim của chỉ khoảng 2,5 lần và 7 lần mà có thể đạt được ở một số vận động viên marathon.

Với đường cong tĩnh mạch, nếu không có sự thay đổi của tĩnh mạch thì cung lượng tim khó có thể tăng vì mức cao nguyên phía trên của đường cong trở lại tĩnh mạch bình thường chỉ 6 lít / phút. Tuy nhiên, hai sự thay đổi quan trọng xảy ra:

- (1) Áp lực đồ đầy hệ thống tăng lên rất nhiều lúc bắt đầu tập thể dục nặng. Hiệu ứng này dẫn đến sự kích thích giao cảm một phần có hợp đồng các tĩnh mạch và các bộ phận có dung tích khác của hệ tuần hoàn. Ngoài ra,các cơ thẳng bụng và cơ xương của cơ thể đè ép rất nhiều mạch máu bên trong,như vậy, sự đè ép càng tác động nhiều hơn lên toàn bộ hệ thống dung tích mạng tĩnh mạch,gây ra một sự gia tăng vẫn lớn hơn áp lực đồ đầy hệ thống. Trong thời gian tập thể dục tối đa, hai tác động này với nhau có thể làm tăng áp lực làm đầy hệ thống trung bình từ một mức độ bình thường là 7 mm Hg lên cao như 30 mm Hg.
- (2) Độ dốc của đường cong các lượng máu về tim quay lên. Độ dốc tăng lên này là do sức đề kháng giảm ở hầu như tất cả các mạch máu trong mô cơ hoạt động, mà còn bởi khả năng chống lại tĩnh mạch giảm, do đó làm tăng lượng máu về tim. Do đó, sự kết hợp của tăng áp lực đồ đầy hệ thống trung bình và giảm sức đề kháng để máu về tim làm tăng toàn bộ

mức độ của đường cong trở lại tĩnh mạch. Để đáp ứng với những thay đổi trong cả hai : đường cong của lượng máu về tim ( venous return) và đường cong cung lượng tim Hình 21-2 cho cung lượng tim và áp lực tâm nhĩ phải hiện nay ở điểm B, trái ngược với mức bình thường tại điểm A. Lưu ý đặc biệt là áp lực tâm nhĩ phải hầu như không thay đổi, sau khi chỉ tăng 1,5 mm Hg. Trong thực tế, trong một người có một trái tim mạnh mẽ, áp lực nhĩ phải thường rơi dưới mức bình thường trong bài tập rất nặng vì sự gia tăng rất nhiều kích thích giao cảm của tim khi tập thể dục. Ngược lại, thậm chí một mức độ vừa phải tập thể dục có thể gây ra sự gia tăng đáng kể áp lực tâm nhĩ phải ở bệnh nhân với trái tim bị suy yếu.

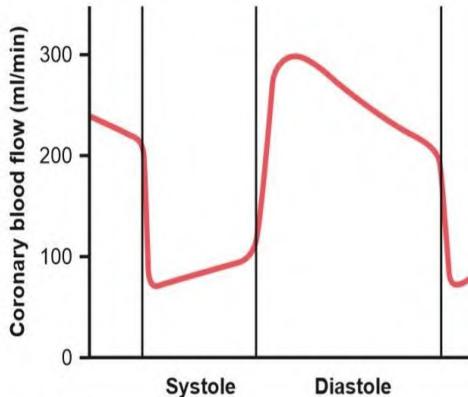


**Figure 21-2.** Graphical analysis of change in cardiac output, venous return, and right atrial pressure with onset of strenuous exercise. Black curves, normal circulation. Red curves, heavy exercise.

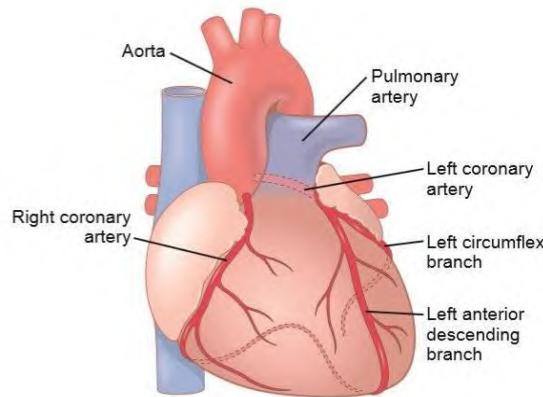
## II. Lưu thông mạch vành

### 1. Giải phẫu sinh lý của mạch vành

- Hình 21.3 cho thấy máu của tim được nuôi dưỡng bởi mạch vành các động mạch vành chính nằm trên bì mặt tim và các động mạch nhỏ hơn sau đó thâm nhập từ bì mặt vào cơ tim. Mạch vành nhận máu từ động mạch trung tâm. Chỉ có 1/10 bì mặt của tim được nuôi dưỡng trực tiếp từ máu bên trong buồng tim.
- Động mạch vành trái cấp máu phần trước và bên tâm thất trái trong khi vành phải cấp máu cho thất phải và phần sau của thất trái
- Hầu hết máu từ tĩnh mạch vành trái trở về tim nhĩ phải thông qua xoang vành chiếm 75%. Một khía máu từ thất phải thông qua tĩnh mạch nhỏ chảy trực tiếp vào tim nhĩ phải. Một lượng nhỏ máu của tĩnh mạch vành về tim thông qua tĩnh mạch tim nhỏ



**Figure 21-4.** Phasic flow of blood through the coronary capillaries of the human left ventricle during cardiac systole and diastole (as extrapolated from measured flows in dogs).



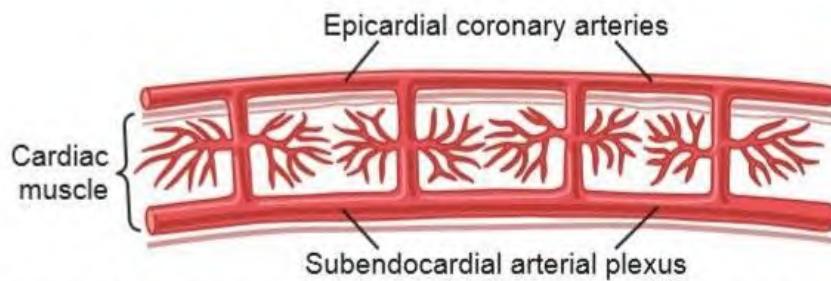
**Figure 21-3.** The coronary arteries.

262

## 2. lưu lượng mạch vành bình thường chiếm 5% cung lượng tim

- Máu mạch vành bình thường chiếm khoảng 5% cung lượng timlưu lượng máu mạch vành trong con người nghỉ ngơi là trung bình 70 ml / phút / 100 g trọng lượng tim, hoặc 225 ml / phút, khoảng 4-5 phần trăm của tổng số lượng máu tim bơm ra.
- Trong thời gian tập thể dục, cung lượng tim của tăng gấp bốn lần đến gấp bảy, và một cao hơn so với động mạch bình thường. Do đó, công việc của tim trong điều kiện nặng có thể tăng gấp sáu lần để gấp chín lần. Đồng thời, lưu lượng máu mạch vành gấp ba gấp bốn lần để cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết cho tim. Sự gia tăng này là không nhiều như tăng trong khối lượng công việc, có nghĩa là tỷ lệ tiêu hao năng lượng của tim để tăng lưu lượng máu mạch vành. Như vậy, "hiệu quả" của việc tim tăng sử dụng năng lượng để bù đắp cho sự thiếu hụt nguồn cung cấp máu cho mạch vành.
- Sự thay đổi dòng máu mạch vành trong thi tâm thu và tâm trương ảnh hưởng lên cơ tim. **Hình 21.4** cho thấy sự thay đổi dòng máu được cung cấp bởi mạch vành trái ml/ph trong suốt thời kỳ tâm thu và tâm trương. Từ hình vẽ cho thấy lưu lượng máu mạch vành trái giảm trong thời kỳ tâm thu, khác với lại các mạch khác trong cơ thể. Bởi vì trong thời kỳ tâm thu, mạch vành bị nén lại mạnh mẽ do co cơ tim của thất trái.
- Trong tâm trương, tâm thất giãn và không có sự cản trở lưu thông máu trong mạch vành trái vì vậy dòng máu nhanh chóng được lưu thông lưu lượng máu qua mạch vành phải cũng có sự thay đổi theo chu kỳ của tim nhưng do lực co của thất phải yếu hơn thất trĩa nên thay đổi ngược pha chỉ có một phần.
- Mạch vành màng tim và đám rối động mạch dưới màng trong tim- ảnh hưởng co cơ tim. **Hình 21.5** thể hiện sự sắp xếp đặc biệt của các mạch vành ở những độ sâu khác nhau trong cơ tim, trên bề mặt bên ngoài động mạch vành màng tim cung cấp hầu hết các cơ tim. Nhỏ hơn, động mạch có nguồn gốc từ động mạch màng tim thâm nhập cơ, cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết. Nằm ngay dưới màng trong tim là động mạch

dưới màng trong tim. Trong tâm thu, co thắt trái làm giảm lưu lượng máu cung cấp cho mạch vành tuy nhiên nhờ động mạch dưới màng trong tim bù đắp cho sự giảm này. Ở chương sau, chúng tôi sẽ giải thích sự khác biệt giữa lưu lượng máu màng ngoài tim và động mạch dưới màng trong tim đóng vai trò quan trọng trong thiếu máu cục bộ ở mạch vành



**Figure 21-5.** Diagram of the epicardial, intramuscular, and subendocardial coronary vasculature.

### 3. Kiểm soát lưu lượng mạch vành

- Chuyển hóa cơ bản cơ tim yếu tố đầu tiên điều chỉnh lưu lượng mạch vành máu lưu thông trong hệ thống vành được quy định chủ yếu là do giãn mạch vành để đáp ứng nhu cầu dinh dưỡng của cơ tim. Đó là, co tim tăng lên, tỷ lệ lưu lượng máu mạch vành cũng tăng. Ngược lại, giảm hoạt động của tim được đi kèm bởi mạch vành giảm.
  - Nhu cầu oxy là một yếu tố chính quyết định lưu lượng mạch vành. Lưu lượng của động mạch vành thường được quy định gần như chính xác theo tỷ lệ nhu cầu oxy của cơ tim. Thông thường, khoảng 70% oxy trong mạch vành được lấy ra khi chảy qua cơ tim. → không có nhiều oxy còn lại, ít oxy bổ sung có thể được cung cấp cho các hệ thống cơ tim trừ khi sự gia tăng lưu lượng máu mạch vành. Và, lưu lượng máu mạch vành tăng gần như tỷ lệ thuận với sự tiêu thụ oxy của cơ tim
  - Nguyên nhân chính làm giãn mạch vành vẫn chưa được xác định. Tuy nhiên theo nhiều nghiên cứu chỉ ra rằng sự có mặt Adenosine làm giãn mạch vành. Sự thiếu hụt oxy làm cho lượng ATP giảm và giảm AMP. Dẫn đến sản sinh adenosine, và sự xuất hiện ngày càng tăng adenosine trong mạch vành dẫn đến giãn mạch và sau đó nó được hấp thu trở lại cơ để tổng hợp nên ATP. Adenosine không phải là sản phẩm thuốc giãn mạch mà bao gồm các hợp chất adenosine phosphate, các ion kali, các ion hydro, carbon dioxide, prostaglandin, và nitric oxide. Các cơ chế giãn mạch vành trong tăng hoạt động của tim có chưa được giải thích đầy đủ bởi adenosine
- Ảnh hưởng của thần kinh lên lưu lượng mạch vành
- sự kích thích của các dây thần kinh có thể ảnh hưởng trực tiếp hay gián tiếp lên lưu lượng máu mạch vành. Trực tiếp là các chất dẫn truyền thần kinh acetylcholine (tk phó giao cảm) và adrenaline và noradrenaline (tk giao cảm)
- Tác dụng gián tiếp lên lưu lượng mạch vành là hoạt động co bóp của tim. Tác động trực tiếp ở đây là chủ yếu đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát lưu lượng mạch vành.

Như vậy, sự kích thích giao cảm, giải phóng noradrenalin và epinephrine cũng như norepinephrine từ tuy thượng thận, tăng cả nhịp tim và co bóp tim và làm tăng tỷ lệ trao đổi chất của tim. Với tăng sự trao đổi chất của tim đặt ra cơ chế điều tiết lưu lượng máu mạch vành tăng tương ứng với nhu cầu của cơ tim. Ngược lại, kích thích phó giao cảm với tiết acetylcholine, làm chậm tim và một hiệu ứng giảm nhẹ trên sự co bóp của tim. Tác dụng làm giảm mức tiêu thụ oxy của tim và, do đó, gián tiếp thắt động mạch vành.

**Ảnh hưởng của kích thích thần kinh lên mạch vành** . sự phân bố các sợi phó giao cảm đối với hệ mạch vành không phải tuyệt vời. tuy nhiên, acetylcholine do sợi phó giao cảm tiết ra ảnh hưởng trực tiếp lên việc giãn động mạch vành. Sự phân bố các sợi giao cảm trên mạch vành cũng có sự ảnh hưởng. trong chương 61, các chất giao cảm tiết ra(norepinephrine and epinephrine) có tác dụng co mạch hay giãn mạch và tùy thuộc vào có mặt của thụ thể( anpha, beta). Ở mạch vành thì có sự ưu tiên của thụ thể anpha nên có tác dụng co mạch vành là chủ yếu. còn ở các động mạch cơ thì thụ thể beta chiếm ưu thế nên tác dụng giãn mạch là chủ yếu. chính vì vậy trong một số trường hợp cường giao cảm ít nhiều gây ra co thắt mạch vành. Ở một số người, sử dụng thuốc co mạch anpha hay cường giao cảm gây ra cơn đau thắt ngực

sự đặc biệt cơ tim

#### 4. trao đổi chất cơ tim

- trong điều kiện bình thường, cơ tim sử dụng acid béo làm nguồn năng lượng chính (chiếm 70%) . tuy nhiên, khi thiếu máu đến tim thì quá trình thủy phân kị khí glucose để sinh ra năng lượng duy trì hoạt động của tim. tuy nhiên, tiêu thụ một lượng lớn đường huyết động thời sinh ra acid lactic là một trong những nguyên nhân gây thiếu máu tim và đau tim.
- Đáng chú ý là trong các mô khác, hơn 95% năng lượng chuyển hóa giải phóng từ các loại thực phẩm được sử dụng để tạo thành ATP trong ty thể. ATP này lần lượt đóng vai trò như các băng tải năng lượng cho sự co cơ tim và các chức năng khác của tế bào. Trong thiếu máu mạch vành nặng, ATP làm giảm đầu tiên ADP, AMP và adenosine. Màng cơ tim có tính thẩm với adenosine nên sẽ khuếch tán từ trong tb cơ tim ra hệ tuần hoàn
- Các adenosine sinh ra là một trong những chất gây giãn nở của các tiểu động mạch vành trong tình trạng thiếu oxy .Tuy vậy, mất adenosine cũng có một hậu quả nghiêm trọng của tế bào. Trong vòng ít nhất là 30 phút của thiếu máu mạch vành nặng, như xảy ra sau nhồi máu cơ tim, khoảng một nửa base adenine có thể bị mất từ các cơ tim bị ảnh hưởng. Hơn nữa, sự mất mát này có thể được thay thế bởi sự tổng hợp mới của adenine với tỷ lệ chỉ 2 % mỗi giờ.Do đó, khi con nghiêm trọng của thiếu máu cục bộ vành có kéo dài trong 30 phút hoặc hơn, của thiếu máu cục bộ có thể là quá muộn để ngăn ngừa thương tích và tử vong của tim tế bào. điều này xảy ra gần như chắc chắn là một trong những chính nguyên nhân tử vong của tế bào tim trong thời gian cơ tim thiếu máu

## 5. Thiếu máu tim

### a. Xơ vữa động mạch

- Quá trình xơ vữa động mạch được thảo luận liên quan đến sự chuyển hóa lipid trong Chương 69. Tóm lại, ở những người có khuynh hướng di truyền xơ vữa động mạch, những người thừa cân hoặc béo phì và có một lối sống ít vận động, hoặc những người có huyết áp cao và tổn thương các tế bào nội mô của máu động mạch vành, một lượng lớn cholesterol dần dần trở thành lắng đọng dưới nội mạc tại nhiều điểm trong động mạch đi khắp cơ thể. Dần dần nội mạc bị mô xơ và thường xuyên vôi hóa. Kết quả sự phát triển mảng xơ vữa động mạch mà cản trở lưu thông máu. đặc biệt là phổ biến mạch vành
- Tắc mạch vành cấp tính. tắc cấp tính động mạch vành thường xuyên xảy ra người có tiền sử bệnh tim mạch, xơ vữa động mạch nhưng hầu như không bao giờ ở một người với một tuần hoàn mạch vành bình thường. tắc cấp tính có thể kết quả từ bất kỳ một trong các điều kiện sau
  - (1) Sự hình thành mảng xơ vữa được hình thành từ các cục máu đông được gọi là huyết khối. huyết khối thường xảy ra tại mạch xơ cứng đã phá vỡ lớp nội mạc. khi tiếp xúc với các tiểu cầu và fibrin được giải phóng hình nên huyết khối. hoặc đôi khi mảng xơ vữa được tách ra khỏi mạch xơ cứng và lưu thông trong hệ tuần hoàn gây tắc nghẽn mạch vành
  - (2) Co thắt mạch vành có thể xảy ra do kích thích co cơ của mạch vành bởi mảng bám trên xơ cứng mạch hoặc nó là kết quả của phản xạ thần kinh gây ra. Kết quả hình thành nên huyết khối
- ..... Mức độ tổn thương cơ tim gây ra bằng cách từ từ phát triển xơ vữa do co thắt của động mạch vành hoặc do tắc mạch vành đột ngột dẫn đến sự giãn mạch nhanh chóng trong vài phút sau khi tắc  
Trong một trái tim bình thường, hầu như không tồn tại các chỗ nối giữa các động mạch. Tuy nhiên, nhiều chỗ nối vẫn tồn tại trong các động mạch nhỏ hơn kích thước 20 đến 250 micromet đường kính, như thể hiện trong hình 21-6

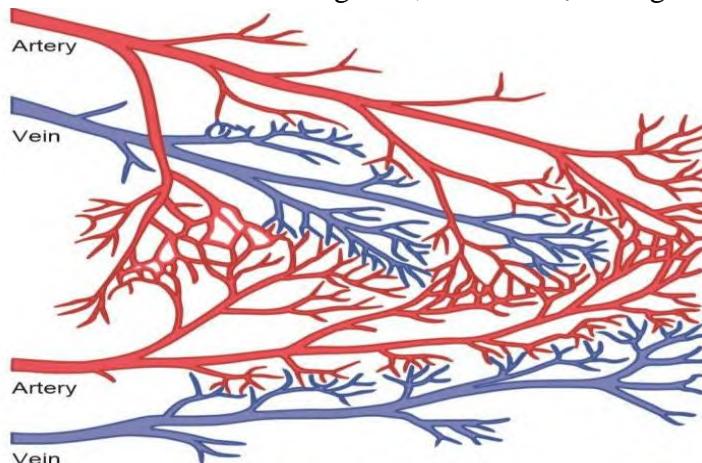


Figure 21-6. Minute anastomoses in the normal coronary arterial system.

Khi sự cố bất ngờ xảy ra tại động mạch vành, có chỗ nối nhỏ bắt đầu giãn ra trong vòng vài giây. Tuy nhiên, máu chảy qua các mạch ít hơn một nửa so với cần thiết để giữ cho hoạt động cơ tim mà nó có thể cung cấp; đường kính của các mạch nhỏ không mở rộng nhiều hơn nữa cho 8 đến 24 giờ tiếp theo. Nhưng sau đó lưu lượng máu đến bắt đầu tăng gấp đôi trong ngày hai hoặc ngày thứ ba và thường đạt bình thường hoặc gần như bình thường mạch vành trong vòng khoảng 1 tháng. Vì những phát triển các mạch nối, nhiều bệnh nhân hồi phục gần như hoàn toàn từ mức độ khác nhau của mức độ tắc của mạch vành

Khi xơ vữa động mạch, co thắt động mạch vành phát triển chậm trong nhiều năm trước chứ không phải là bất ngờ, mạch nối có thể phát triển tại cùng một thời gian trong khi xơ vữa động mạch càng trở nên trầm trọng hơn. Vì thế, người đó có thể chưa bao giờ trải cơn cấp tính rối loạn chức năng tim. Cuối cùng, tuy nhiên, xơ cứng quá trình phát triển vượt ra ngoài giới hạn của ngay cả những mạch nối cung cấp máu cần thiết, và đôi khi các mạch máu nối tự phát triển xơ vữa động mạch. Khi điều này xảy ra, các cơ tim trở nên hạn chế về mặt chức năng và tim có thể không bơm đủ lượng yêu cầu bình thường của dòng máu. Đây là một trong những nguyên nhân phổ biến nhất gây suy tim ở người lớn tuổi

b. **Nhồi máu cơ tim**

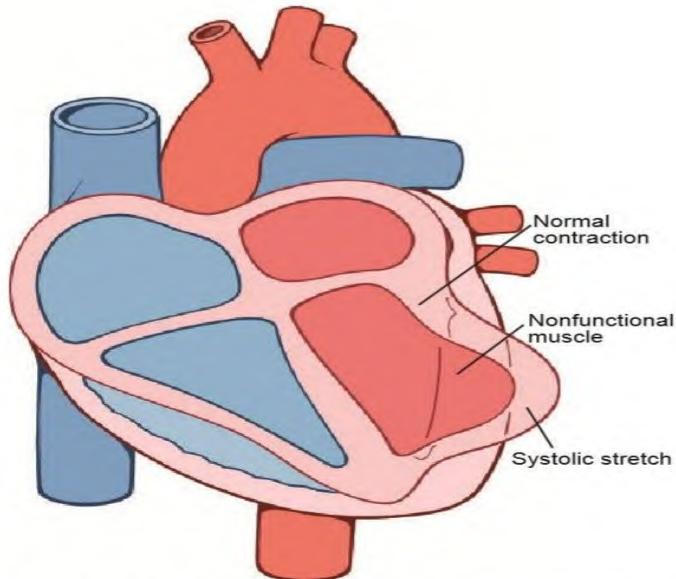
- Ngay sau khi tắc mạch vành cấp tính, máu chảy hết ra ngoài mạch trừ một lượng nhỏ máu qua các mạch nối. Các khu vực được cấp máu ít hoặc không được lưu thông nó không thể duy trì hoạt động của cơ tim. Toàn bộ quá trình gọi là nhồi máu cơ tim
- Ngay sau khi sự khởi đầu của nhồi máu, một lượng nhỏ máu mạch nối bắt đầu thẩm vào khu vực thiếu máu. Trong đó, kết hợp với sự giãn mạch máu, gây ra các khu vực để trở nên quá đầy máu ứ đọng. Đồng thời các sợi cơ sử dụng oxy trong máu, gây ra các hemoglobin trở thành hoàn toàn khử oxy. Do đó, khu vực thiếu máu có màu xanh nâu, và mạch máu được căng ra mặc dù thiếu lưu lượng máu. Trong giai đoạn sau, các thành mạch trở nên tăng tính thấm thoát dịch; các mô cơ tim phù nề, và các bắt đầu sưng lên vì sự trao đổi chất của tế bào giảm. Trong vòng một vài giờ hầu như không có nguồn cung cấp máu, cơ tim chết
- Cơ tim cần khoảng 1,3 ml oxy/ 100 gram mô cơ / phút chỉ để duy trì sự sống. Trong đó khi nghỉ ngơi, khoảng 8 ml oxy mỗi 100 gram được gửi đến các tâm thất trái mỗi phút. Vì vậy, nếu có 15 đến 30% lưu lượng máu mạch vành bình thường, các cơ tim sẽ không chết. Trong phần trung tâm của một vùng nhồi máu lớn, tuy nhiên, nơi hầu như không có mạch bên, các cơ tim sẽ chết.

c. **Nhồi máu dưới màng trong tim**

- các cơ ở dưới màng trong tim thường xuyên trở thành thiếu máu ngay cả khi không có thiếu máu bề mặt cơ tim. Bởi vì cơ dưới màng trong tim có nhu cầu oxy cao hơn và khó có thêm lưu lượng máu của mạch vành (do chịu ảnh hưởng bởi tâm thu của tim). Vì vậy màng dưới tim chịu ảnh hưởng đầu tiên sau đó lan ra mặt ngoài tim

6. **nguyên nhân tử vong sau khi tắc mạch vành cấp tính**

- (1) giảm cung lượng tim (2) ứ máu phổi, phù phổi (3) rung tim (4) vỡ tim
- a) giảm cung lượng tim- shock do tim
  - Khi một số sợi cơ tim là không hoạt động và những sợi khác là quá yếu để tạo lực lớn, không đủ khả năng tống máu của tâm thất. Thật vậy, tổng thể sức bơm của tim thiếu máu thường giảm, ta có thể gọi hiện tượng gọi là căng tâm thu, thể hiện trong hình 21-7. Đó là, khi các phần bình thường của cơ tim, phần thiếu máu cục bộ của các cơ tim, cho dù đó là chết hoặc đơn giản là không có chức năng, thay tạo áp lực ra bên ngoài động mạch mà phát triển bên trong tâm thất. Do đó, phần lớn các lực bơm của tâm thất bị tiêu tan bởi căng phòng của các khu vực của cơ tim không có chức năng
  - Khi tim trở nên không có khả năng tạo đủ lực lượng để bơm đủ máu ra nhánh động mạch, suy tim và chết của các mô ngoại vi xảy ra sau đó như là kết quả của thiếu máu ngoại vi. Tình trạng này, gọi là sốc vành, sốc tim, sốc tuần hoàn, được thảo luận chi tiết trong chương tiếp theo. Sốc tim hầu như luôn luôn xảy ra khi hơn 40 phần trăm của tâm thất trái bị thiếu máu, và cái chết xảy ra trong hơn 70 % bệnh nhân bị sốc tim



**Figure 21-7.** Systolic stretch in an area of ischemic cardiac muscle.

- b) ứ máu hệ thống tĩnh mạch
- Khi tim không bơm máu về phía trước, nó phải ngăn cản máu về tim từ mạch máu của phổi hoặc trong hệ tuần hoàn. Điều này dẫn đến tăng áp lực mao mạch, đặc biệt là ở phổi.
- Việc ngăn máu trong các tĩnh mạch thường ít gây khó khăn trong vài giờ đầu tiên sau khi nhồi máu cơ tim. Các triệu chứng ngày càng tăng lên do: giảm cung lượng tim dẫn đến lưu lượng máu giảm đến thận. (Chương 22) thận bài tiết không đủ lượng nước tiểu giúp làm tăng khói lượng máu dẫn đến xung huyết. Do đó, nhiều bệnh nhân

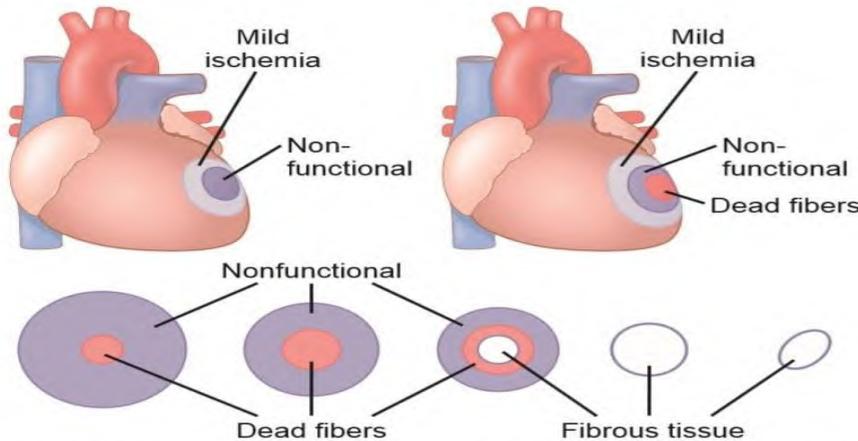
đang bình thường sau khi khởi phát của suy tim đột ngột dẫn đến phù phổi cấp tính và thường sẽ chết trong vòng một vài giờ sau khi sự xuất hiện của các triệu chứng ở phổi

c) rung tâm thất

- Nhiều người tử vong vì tắc mạch vành, cái chết xảy ra do rung thất bất ngờ. Khuynh hướng rung tâm thất sau một nhồi máu lớn, nhưng đôi khi rung tâm thất có thể xảy ra sau khi tắc mạch nhỏ. Thật vậy, một số bệnh nhân suy mạch vành mạn tính chết đột ngột do rung tâm thất mà không có bất kỳ nhồi máu cấp tính.
- Rung tâm thất trai qua hai giai đoạn sau khi nhồi máu động mạch vành. Giai đoạn đầu tiên là trong 10 phút sau khi nhồi máu xảy ra. Sau đó, có một thời gian ngắn tương đối an toàn, tiếp theo là giai đoạn thứ hai, kích thích tim trong 1 giờ hoặc lâu hơn sau đó và kéo dài trong một vài giờ. Rung cũng có thể xảy ra nhiều ngày sau khi nhồi máu nhưng khả năng đó ít xảy ra.
- Ít nhất có 4 yếu tố trong rung tâm thất
  - (1) Mất nguồn cung cấp máu cho cơ tim gây ra sự suy giảm nhanh chóng của kali ở tế bào cơ tim. Điều này cũng làm tăng nồng độ kali trong dịch ngoại bào xung quanh các sợi cơ tim. Các thí nghiệm, nồng độ K dịch ngoại bào tăng làm tăng khả năng của rung tâm thất
  - (2) Thiếu máu cơ tim do nguyên nhân “chấn thương” được mô tả trong chương 12 liên quan đến điện tâm đồ của bệnh nhân nhồi máu tim cấp. Đó cơ thường không đáp ứng với xung sau mỗi nhịp tim. Do đó xung phát ra từ nút xoang qua vùng thiếu máu đến các vùng bình thường và có thể xảy ra con rung tâm thất
  - (3) phản xạ giao cảm thường phát triển sau khi nhồi máu lớn, chủ yếu là bởi vì tim không bơm đủ khối lượng máu vào động mạch, dẫn đến giảm huyết áp. Các kích thích giao cảm tăng lên và dễ kích thích cơ tim do đó rung tâm thất xảy ra.
  - (4) Giãn cơ tim quá mức trong nồi máu thường gây ra tâm thất giãn ra quá mức. giãn nở quá mức này làm tăng chiều dài để dẫn truyền xung động từ nút xoang và thường xuyên gây ra các con đường dẫn truyền bất xung quanh khu vực thiếu máu cơ tim (chương 13)
- d) Vỡ tim khu vực thiếu máu
  - Trong ngày đầu tiên hoặc sau một nhồi máu cấp tính, ít có nguy cơ vỡ tim tại phần thiếu máu cục bộ. Nhưng một vài ngày sau đó, các sợi cơ bắt đầu thoái hóa, và tim thường bị kéo giãn mỏng. Khi điều này xảy ra, cơ chết lồi ra ngoài đến một mức độ nghiêm trọng với mỗi lần tim co bóp và huyết áp tâm thu tăng ngày một lớn hơn và cho đến vỡ tim. Trong thực tế, sử dụng xquang để đánh giá mức độ nghiêm trọng nhồi máu cơ tim.
  - Khi tâm thất làm vỡ, máu tràn vào màng ngoài tim gây nên chèn ép tim và máu không thể vào tâm nhĩ phải, và bệnh nhân chết vì đột ngột giảm cung lượng tim

**6. Các giai đoạn trong quá trình hồi phục từ cơn nhồi máu cơ tim:**

- Quan sát hình 21.8,hình của một bệnh nhân có bế tắc động mạch vành,tà thấy bên trái là hình ảnh của cơn nhồi máu cơ tim diện nhỏ,còn bên phải là cơn nhồi máu cơ tim diện rộng. Khi mà cơn nhồi máu cơ tim diện nhỏ thì phần nhỏ hoặc không có sự chết của các tế bào cơ tim có thể xảy ra. Nhưng một phần của cơ tim sẽ trở nên không còn chức năng một cách tạm thời vì không đủ dinh dưỡng cho sự co cơ xảy ra.
- Khi vùng thiếu máu cục bộ là lớn, một số các sợi cơ ở trung tâm của khu vực chết nhanh chóng, trong vòng 1-3 giờ, nơi có tổng ngừng cung cấp máu động mạch vành. Ngay lập tức xung quanh khu vực chết là một khu vực không còn chức năng, với thất bại trong việc co cơ và sự dẫn truyền xung động. Sau đó, mở rộng chu vi xung quanh khu vực không có chức năng là khu vực có sự co cơ nhưng yếu vì sự thiếu máu nhẹ.



**Figure 21-8. Top,** Small and large areas of coronary ischemia.  
**Bottom,** Stages of recovery from myocardial infarction.

#### a. Thay thế cái chết của các mô sẹo.

- Trong phần dưới của hình 21-8, các giai đoạn khác nhau của sự phục hồi sau khi bị nhồi máu cơ tim lớn được hiển thị. Một thời gian ngắn sau khi tắc, các sợi cơ ở trung tâm của vùng thiếu máu cục bộ chết. Sau đó, trong những ngày tiếp theo đó, khu vực này của sợi chết trở nên lớn hơn bởi nhiều sợi ở mép (rìa) cuối cùng cũng không chống nổi sự thiếu máu cục bộ kéo dài. Đồng thời, do sự mở rộng của các nhánh động mạch bên ở ngoài rìa của vùng bị nhồi máu,nhiều cơ tim không còn chức năng được hồi phục. Sau một vài ngày đến 3 tuần, hầu hết các cơ bắp không có chức năng trở thành chức năng một lần nữa hoặc chết một lần khác. Trong khi đó, mô sẹo bắt đầu phát triển trong các mô đã chết vì thiếu máu cục bộ có thể kích thích sự tăng trưởng của các nguyên bào sợi và thúc đẩy phát triển lớn hơn số lượng bình thường của mô xơ. Do đó, các mô cơ chết đang dần được thay thế bởi mô xơ. Sau đó, bởi vì nó là một sở hữu chung của mô sẹo chịu quá trình co và chết dần, các vết sẹo xơ có thể tăng trưởng ít hơn trong khoảng thời gian vài tháng đến một năm.
- Cuối cùng, các khu vực bình thường của tim phình to ra để bù đắp ít nhất một phần cho sự chết dần cơ bắp ở tim. Như vậy, Tim phục hồi một phần hoặc gần như hoàn toàn trong vòng một vài tháng

#### b. Giá trị của Nghỉ ngơi trong điều trị nhồi máu cơ tim:

- Mức độ của cái chết tế bào tim được xác định bởi mức độ thiếu máu cục bộ và khói lượng công việc trên cơ tim. Khi khói lượng công việc tăng lên rất nhiều, chẳng hạn như khi tập thể dục, trong cảng thẳng tinh thần nghiêm trọng, hoặc là kết quả của sự mệt mỏi, nhu cầu tim tăng oxy và dinh dưỡng khác để nhu cầu của mình. Hơn nữa, các mạch máu thông nối cung cấp máu cho vùng thiếu máu cục bộ của trung tâm cũng vẫn phải cung cấp cho các phần cơ của tim khác. Khi trái tim trở nên quá sức, các mạch máu của các cơ tim từ bình thường trở nên giãn ra rất nhiều. Giãn nở này cho phép hầu hết các máu chảy vào các mạch vành để chảy qua các mô cơ bình thường, do đó để lại chút máu chảy qua các mạng nối kẽm nhỏ vào khu vực thiếu máu cục bộ; kết quả là, tình trạng thiếu máu cục bộ nặng hơn. Tình trạng này được gọi là hội chứng “lấy trộm máu của mạch vành”. Do đó, một trong những yếu tố quan trọng nhất trong điều trị nhồi máu cơ tim là tuân thủ của cơ thể nghỉ ngơi tuyệt đối trong quá trình phục hồi. ( có thể hiểu sự lấy trộm máu của mạch vành là sự cung cấp máu cho vùng lành tăng,còn cung cấp máu cho vùng bị thiếu máu lại giảm đi)

**c. Chức năng của tim sau sự hồi phục từ cơn nhồi máu cơ tim.**

- Thỉnh thoảng, một trái tim đã hồi phục từ một nhồi máu cơ tim sẽ hồi phục lẩn chúc năng và khả năng , nhưng khả năng bơm máu thường xuyên của nó là giảm vĩnh viễn dưới mức của một trái tim khỏe mạnh. Điều này không có nghĩa là người đó có một trái tim không có hiệu lực hoặc cung lượng tim khi nghỉ ngơi là thấp dưới mức bình thường, bởi vì tim bình thường có khả năng bơm 300-400 phần trăm máu nhiều hơn mỗi phút, hơn là cơ thể đòi hỏi trong thời gian còn lại, đó là một người bình thường có một "dự trữ tim" từ 300 đến 400 phần trăm. Ngay cả khi dự trữ tim giảm xuống ít nhất là 100 phần trăm, người đó vẫn có thể thực hiện hầu hết các hoạt động hàng ngày bình thường nhưng việc tập thể dục sẽ không thể vất vả,bởi vậy sẽ làm quá tải tim

**d. Cơn đau trong bệnh mạch vành.**

- Thông thường, một người không thể "cảm thấy" trái tim của mình, nhưng cơ tim thiếu máu cục bộ thường gây ra cảm giác đau đớn đó là đôi khi nghiêm trọng. Chính xác những gì gây ra nỗi đau này không được biết, nhưng người ta tin rằng thiếu máu cục bộ gây ra các cơ chế sản xuất các chất có tính axit như axit lactic, hoặc các sản phẩm tăng cảm nhận đau, chẳng hạn như histamine, kinins, hoặc các enzym phân giải protein của tế bào, mà không được loại bỏ nhanh chóng, đủ bằng cách từ từ di chuyển lưu lượng máu mạch vành. Nồng độ cao của các sản phẩm này không bình thường sau đó kích thích tận cùng đau dây thần kinh trong cơ tim, truyền các xung động đau thông qua các sợi thần kinh hướng tâm giác vào hệ thống thần kinh trung ương.

**e. Đau thắt ngực**

- Trong hầu hết những người chịu được sưu thắt dần các động mạch vành của họ, đau tim, gọi là cơn đau thắt ngực, bắt đầu xuất hiện bất cứ khi nào lượng máu tải về trái tim trở nên quá lớn có quan hệ đến lượng máu lưu thông động mạch vành. Cơn đau này thường cảm thấy bên dưới xương ức phía trên tim, và ngoài ra nó thường

được gọi là khu vực bề mặt xa của cơ thể, thường gấp nhất là cánh tay trái và vai trái - nhưng cũng thường xuyên lan lên cổ và thậm chí sang một bên của khuôn mặt. Lý do cho sự phân bố này của nỗi đau là trong cuộc sống phôi thai tim bắt nguồn ở cổ, cũng như cánh tay. Do đó, cả trái tim và các khu vực bề mặt của cơ thể nhận được sợi dây thần kinh đau từ cùng trên một đoạn tủy sống.

- Hầu hết những người có cơn đau thắt ngực mạn tính cảm thấy đau khi tập thể dục hoặc khi họ trải nghiệm xúc cảm làm tăng sự trao đổi chất của trái tim hoặc tạm thời co mạch vành vì tín hiệu co mạch thần kinh giao cảm. đau đau thắt ngực cũng xuất hiện bởi nhiệt độ lạnh hoặc do có một sự đầy bụng, cả hai đều làm tăng khối lượng công việc của tim. Cơn đau thường kéo dài chỉ một vài phút. Tuy nhiên, một số bệnh nhân có thiếu máu nghiêm trọng và lâu dài như vậy mà đau là xuất hiện ở mọi lúc. Cơn đau thường được mô tả như nóng, ép, và co thắt và với một tính chất đau như vậy mà nó thường làm cho bệnh nhân ngưng mọi hoạt động cơ thể không cần thiết.
- **Thuốc:** Một số loại thuốc giãn mạch, khi dùng trong một cơn đau thắt ngực cấp tính, thường có thể dung để cứu trợ ngay lập tức để giảm đau. Thường được sử dụng các thuốc giãn mạch ngăn xuất là nitroglycerin và thuốc nitrate khác. thuốc giãn mạch khác, chẳng hạn như angiotensin- ức chế men chuyển, thuốc chẹn thụ thể angiotensin, thuốc chẹn kênh canxi, và ranolazine, có thể có ích trong điều trị đau thắt ngực ổn định mạn tính. Một nhóm thuốc được sử dụng để điều trị kéo dài của cơn đau thắt ngực là các thuốc chẹn beta, như propranolol. Những loại thuốc ngăn chặn các receptor-beta-adrenergic, ngăn ngừa tăng cường giao cảm của nhịp tim và chuyển hóa tim khi tập thể dục hoặc cảm xúc tình cảm. Do đó, điều trị với thuốc chẹn beta làm giảm nhu cầu của tim oxy hóa thêm trong điều kiện căng thẳng. Vì những lý do hiển nhiên, liệu pháp này cũng có thể giảm số lượng các cuộc tấn công đau thắt ngực, cũng như mức độ nghiêm trọng của nó.
- **Phẫu Thuật điều trị nhồi máu cơ tim**
- **Bắc cầu động mạch vành(Bypass):** Ở nhiều bệnh nhân bị thiếu máu mạch vành, vùng bị tắc động mạch vành xảy ra tại một vài điểm rò rỉ bị chặn bởi cản xơ vữa động mạch, và các mạch vành ở những nơi khác là bình thường hoặc gần như bình thường. Trong những năm 1960 một thủ tục phẫu thuật được gọi là ghép động mạch chủ-vành phẫu thuật bắc cầu động mạch vành(CABG) đã được phát triển, trong đó một phần của một tĩnh mạch dưới da được lấy ra từ một cánh tay hoặc chân và sau đó ghép từ gốc động mạch chủ cho các bên của một động mạch vành vượt qua điểm tắc nghẽn xơ vữa động mạch. Một đến năm lần ghép như vậy thường được thực hiện,( thường phẫu thuật tạo 3 nhánh cho đến 5 nhánh ) mỗi trong số đó cung cấp một nhánh động mạch vành nằm phía ngoài chỗ tắc.
- Cơn đau thắt ngực được thuỷ giảm ở hầu hết các bệnh nhân. Ngoài ra, ở những bệnh nhân mà trái tim không trở nên quá bị hỏng nặng trước khi hoạt động, thủ thuật ByPASS có thể cung cấp cho các bệnh nhân với hi vọng có cuộc sống bình thường. Nếu trái tim đã bị hư hại nghiêm trọng, tuy nhiên, thủ thuật bypass sẽ ít có giá trị

- Nong mạch vành(coronary angioplasty): Từ những năm 1980, một thủ tục đã được sử dụng để mở mạch vành bị chặn một phần trước khi nó bị tắc hoàn toàn. Thủ tục này, được gọi là nong mạch vành động mạch, được thực hiện như sau: Một ống thông bong bóng nghiêng nhỏ, khoảng 1 millimet đường kính, được thông qua dưới sự hướng dẫn chụp ảnh phóng xạ vào hệ thống mạch vành và đẩy qua một phần chỗ tắc động mạch cho đến khi phần bóng của ống thông nằm giữa điểm làm tắc. Sau đó bóng được bơm với áp lực cao, trái dài động mạch bị tắc. Sau khi thủ tục này được thực hiện, các dòng chảy của máu qua động mạch thường tăng gấp ba đến bốn lần, và hơn 75 phần trăm các bệnh nhân trải qua các thủ tục được giải phóng khỏi các triệu chứng thiếu máu cục bộ ở mạch vành ít nhất là vài năm, mặc dù rất nhiều bệnh nhân vẫn phải phẫu thuật bắc cầu động mạch vành.
- Ống lưới thép không gỉ nhỏ gọi là "stent" đôi khi được đặt bên trong một động mạch vành giãn ra bởi tạo hình mạch để giữ cho động mạch mở, do đó ngăn ngừa tái hẹp của nó. Trong vòng một vài tuần sau khi đặt stent được đặt trong động mạch vành, nội mạc thường phát triển trên bề mặt kim loại của ống đỡ động mạch, cho phép máu chảy thông suốt thông qua các stent. Tuy nhiên, sự đóng lại (tái hẹp) của động mạch vành xảy ra ở khoảng 25 đến 40 phần trăm bệnh nhân được điều trị bằng nong mạch, thường là trong vòng 6 tháng của các thủ tục ban đầu. Tái hẹp thường là do sự hình thành quá mức của mô sẹo mà phát triển bên dưới nội mạc mới khỏe mạnh đó đã phát triển qua stent. Ống đỡ động mạch gần đây có phóng thích thuốc (stent thuốc tẩy rửa :drug eluting stent) có thể giúp ngăn ngừa sự phát triển quá mức của mô sẹo.
- Các thủ tục mới cho việc mở động mạch vành xơ vữa không ngừng phát triển trong việc thực nghiệm. Một trong các thủ tục này là sử dụng một chùm tia laser từ trên đỉnh của một ống thông động mạch vành nhắm vào các tổn thương do mảng xơ vữa . Các laser làm tiêu tan tổn thương mà không gây tổn hại đáng kể phần còn lại của thành động mạch.

# Cardiac Failure

Một trong những bệnh quan trọng cần được điều trị là suy tim. Căn bệnh này có thể do bất kì vấn đề về tim gây giảm khả năng của tim bơm đủ máu theo nhu cầu của cơ thể. Nguyên nhân thường do giảm sự co bóp của cơ tim do thiếu máu động mạch vành. Tuy nhiên suy tim cũng có thể do tổn thương van tim, áp lực bên ngoài tim, thiếu vitamin B, bệnh cơ tim nguyên phát hoặc bất kì bất thường nào khiến cơ tim bơm kém hiệu quả. Trong chương này, chúng ta sẽ đề cập đến suy tim do thiếu máu do tắc nghẽn một phần động mạch vành- nguyên nhân phổ biến nhất dẫn đến suy tim. Trong chương 23 chúng ta thảo luận về bệnh van tim và bệnh tim bẩm sinh.

## Huyết động học trong suy tim

### Ảnh hưởng cấp tính của suy tim mức độ trung bình

Nếu tim đột ngột bị tổn thương nghiêm trọng, ví dụ nhồi máu cơ tim, khả năng bơm máu của tim giảm ngay lập tức. Hậu quả là (1) giảm cung lượng tim và (2) ứ trệ máu ở tĩnh mạch, dẫn đến tăng áp lực tĩnh mạch.

Sự thay đổi tiến triển trong hiệu quả bơm máu của tim ở những giai đoạn khác nhau sau một cơn nhồi máu cơ tim cấp được biểu diễn trên hình 22-1. Đường cong trên cùng cho thấy cung lượng tim bình thường.

Điểm A trong đường cong này là điểm khởi đầu, cho thấy cung lượng tim bình thường khi nghỉ ngơi là 5 L/phút và áp lực nhĩ phải là 0 mmHg. Ngay lập tức sau khi tim bị tổn thương, đường cong cung lượng tim đi xuống nhanh tới đường thấp nhất phía dưới biếu đồ. Trong vòng vài giây, một trạng thái hoàn mới được thiết lập tại điểm B, cho thấy cung lượng tim giảm chỉ còn 2 L/phút, chỉ bằng 2/5 so với bình thường, trong khi áp lực nhĩ trái tăng lên +4 mmHg do máu tĩnh mạch về tim bị ứ trệ ở nhĩ trái. Cung lượng tim giảm đủ để duy trì sự sống khoảng vài giờ, nhưng nó thường đi kèm với choáng. May mắn là giai đoạn cấp tính này thường chỉ kéo dài trong vài giây do xuất hiện phản xạ giao cảm để bù trừ, tới một mức lớn nhất.

### Sự bù trừ trong suy tim cấp do hệ giao cảm.

Khi cung lượng tim giảm tạm thời, nhiều phản xạ toàn hoàn đã đề cập trong **chương 18** nhanh chóng được kích hoạt. Phản xạ được biết đến nhiều nhất là phản xạ thu thế áp lực, được kích hoạt khi áp lực tâm nhĩ. Phản xạ hóa học, đáp ứng thiếu máu của hệ thần kinh trung ương, và thậm chí phản xạ xuất phát tại tim tổn thương cũng góp phần vào sự kích hoạt hệ giao cảm. Hệ giao cảm được kích thích mạnh trong vài giây, và tín hiệu phó giao cảm tới tim bị ức chế cùng lúc. Sự kích thích mạnh hệ giao cảm có tác dụng mạnh trên tim và mạch ngoại vi. Nếu tất cả cơ tim thất bị tổn thương lan toả nhưng vẫn còn chức năng, kích thích giao cảm sẽ làm tăng tổn thương cơ. Nếu một phần cơ mất chức năng và phần khác vẫn bình thường, cơ lành sẽ được kích thích mạnh bởi giao cảm, như vậy sẽ bù trừ một phần cho cơ mất chức năng.

Chính vì thế, tim đập mạnh hơn do kích thích giao cảm. Tác dụng này được biểu diễn trên **hình 22-1**, cho thấy sự tăng cung lượng tim lên gấp 2 lần sau bù trừ bằng hệ giao cảm.

Kích thích giao cảm cũng làm tăng lượng máu tĩnh mạch về tim do làm tăng trương lực mạch, đặc biệt là tĩnh mạch, làm tăng áp lực đồ đầy hệ thống từ 12-14 mmHg, gần 100% trên mức bình thường. Như đã đề cập ở chương 20, tăng áp lực đồ đầy làm tăng đáng kể lượng máu từ tĩnh mạch về tim.

Chính vì thế, tim bị tổn thương trở nên mạnh hơn với lượng máu tổng đi nhiều hơn bình thường, và áp lực tâm nhĩ vẫn tăng lên, giúp tim vẫn bơm đủ máu. Như vậy trong hình 22-1, trạng thái tuần hoàn mới được biểu diễn tại điểm C, cho thấy cung lượng tim là 4.2 L/phút và áp lực tâm nhĩ là 5 mmHg. Phản xạ giao cảm tăng tối đa trong 30 giây. Do vậy, một người có cơn đau tim đột ngột, mức trung bình có thể chỉ xuất hiện cơn đau tim và choáng trong vài giây. Ngay sau đó, với sự hỗ trợ của băng bù trừ của phản xạ giao cảm, cũng lượng tim có thể đủ để chống đỡ.

### **Giai đoạn mạn của suy tim- sự giữ dịch và cung lượng tim được bù**

Vài phút sau cơn đau tim cấp, giai đoạn bán cấp kéo dài bắt đầu, đặc trưng bởi 2 sự kiện: (1) giữ dịch do thận và (2) những mức độ tự phục hồi của tim trong khoảng thời gian vài tuần đến vài tháng, được thể hiện bởi đường cong màu xanh trên hình 22-1, chủ đề này đã được đề cập ở chương 21.

### **Thận giữ dịch và tăng thể tích máu trong vài giờ đến vài ngày**

Giảm thể tích tuần hoàn có ảnh hưởng đáng kể đến chức năng thận, đôi khi gây thiểu niệu khi khối lượng tuần hoàn giảm xuống còn 50-60% so với bình thường. Nhìn chung, lượng nước tiểu giảm đi kèm với khối lượng tuần hoàn và huyết áp động mạch duy trì thấp hơn bình thường; lượng nước tiểu thường không trở lại bình thường sau cơn đau tim cấp cho đến khi khối lượng tuần hoàn và huyết áp động mạch tăng đến mức bình thường.

### **Giữ dịch mức trung bình trong suy tim có thể đem lại lợi ích.**

Nhiều bác sĩ tim mạch cân nhắc giữ dịch có ảnh hưởng nhiều chiều đến suy tim. Tuy nhiên, tăng lượng dịch cơ thể và khối lượng tuần hoàn ở mức trung bình là một yếu tố quan trọng giúp bù lại khả năng bơm máu của tim bằng tăng lượng máu tĩnh mạch về. Tăng thể tích máu làm tăng lượng máu tĩnh mạch về tim bằng 2 cách: đầu tiên nó làm tăng áp lực đồ đầy hệ thống, làm tăng chênh áp giúp máu tĩnh mạch về tim. Thứ 2, nó làm giãn tĩnh mạch, giảm sức cản tĩnh mạch và cho phép máu về tim dễ dàng hơn. Nếu tim không bị tổn thương quá lớn thì tăng lượng máu tĩnh mạch đồ về có thể bù đú khả năng bơm máu của tim- cho dù khả năng tổng máu của tim giảm chỉ còn 40-50% so với bình thường, tăng lượng máu tĩnh mạch về có thể đưa khối lượng tuần hoàn về bình thường trong khi bệnh nhân nghỉ ngơi. Khi khả năng bơm máu của tim giảm nhiều hơn, máu đến thận giảm quá thấp để thận bài tiết muối và nước cân bằng với lượng muối, nước nạp vào. Chính vì thế, tích nước kéo dài nếu không có biện pháp điều trị để ngăn chặn hậu quả. Hơn nữa do tim đã bơm hết khả năng, quá nhiều dịch không còn tác dụng tích cực đến tuần hoàn. Thay vì vậy, ú dịch tăng gánh nặng lên tim bị tổn thương và phù tiền triển trên toàn cơ thể, có thể gây hại và dẫn đến tử vong.

Ảnh hưởng bất lợi của ú quá nhiều dịch lên suy tim nặng. Ngược với ảnh hưởng tích cực của giữ dịch mức độ trung bình trong suy tim, quá nhiều dịch ú đọng sẽ gây nên những hậu quả sinh lí

nghiêm trọng. Những hậu quả bao gồm: (1) tăng gánh lên tim, (2) giãn tim quá mức, làm yếu cơ tim, (3) ứ dịch ở phổi dẫn đến phù phổi và máu thiếu oxy, (4) tiến triển phù ở nhiều bộ phận của cơ thể. Những ảnh hưởng bất lợi của ứ dịch sẽ được bàn luận ở phần sau của chương.

## Sự hồi phục của tim sau cơn nhồi máu

Sau khi tim bị tổn thương đột ngột do nhồi máu cơ tim, quá trình sửa chữa tự nhiên của cơ thể bắt đầu để khôi phục lại chức năng của tim. Ví dụ, một vòng tuần hoàn mới được cung cấp cho phần ngoại vi vùng nhồi máu, thường là cơ tim vùng rìa để khôi phục chức năng. Những vùng cơ tim không bị tổn thương sẽ quá sản, bù lại cho phần cơ tim bị tổn thương. Mức độ hồi phục phụ thuộc vào loại tổn thương, đa dạng từ không hồi phục đến hồi phục hoàn toàn. Sau cơn nhồi máu cơ tim cấp, cơ tim hồi phục nhanh chóng trong vài ngày đầu và đạt được sự hồi phục hoàn toàn ở giai đoạn cuối trong 5-7 tuần, mặc dù mức độ nhẹ nhưng phục hồi kéo dài trong vài tháng.

## Đường cong cung lượng tim sau khi hồi phục một phần

Hình 22-1 cho thấy chức năng của tim khi phục hồi một phần sau cơn nhồi máu cấp 1 tuần. Tới thời điểm này, dịch được giữ lại đáng kể và xu hướng tăng máu tĩnh mạch thấy rõ; chính vì thế, áp lực nhĩ trái tăng lên. Kết quả là trạng thái tuần hoàn thay đổi từ điểm C sang điểm D, cho thấy cung lượng tim bình thường là 5 L/min nhưng áp lực nhĩ phải tăng lên 6 mmHg. Do cung lượng tim trở về bình thường, nước tiểu bình thường và không có tình trạng giữ dịch, ngoại trừ sự giữ dịch xảy ra liên tục để duy trì lượng dịch. Chính vì thế, ngoại trừ áp lực nhĩ trái cao ở điểm D trong hình, bệnh nhân hiện tại có huyết động học bình thường khi nghỉ ngơi. Nếu tim hồi phục đến mức cao nhất và nếu đủ thể tích dịch được duy trì, kích thích giao cảm sẽ giảm dần đến mức bình thường. Chỉ với kích thích giao cảm, sự phục hồi một phần của tim có thể tăng đường cong cung lượng tim. Chính vì thế, do tim hồi phục chậm, nhịp tim nhanh, da lạnh và nhợt nhạt là hậu quả của kích thích giao cảm ở giai đoạn cấp của suy tim dần dần biến mất.

## Tóm tắt những thay đổi xảy ra sau suy tim cấp- —“COMPENSATED HEART FAILURE”

để tóm tắt những sự kiện đã được đề cập mô tả thay đổi huyết động học sau một cơn đau tim cấp, chúng ta có thể chia thành 2 giai đoạn (1) ảnh hưởng liên tục của tim bị tổn thương (2) sự bù bằng hệ giao cảm, xảy ra chủ yếu trong 30 giây đến 60 giây đầu (3) sự bù lâu dài do tim phục hồi từng phần và thận giữ dịch. Tất cả những thay đổi được thể hiện trên hình bằng đường màu đen. Sự thay đổi trong đường này cho thấy trạng thái bình thường của tuần hoàn(A), trạng thái vài giây sau cơn đau tim nhưng trước khi phản xạ giao cảm xảy ra (B), và tăng cung lượng tim về bình thường do kích thích giao cảm (C), và sự trở về bình thường của cung lượng tim sau vài ngày đến vài tuần phục hồi (D). Giai đoạn cuối được gọi là suy tim còn bù.

**Suy tim còn bù.** Chú ý đặc biệt trong hình 22-1, khả năng tổng máu tối đa của tim phục hồi một phần, như được miêu tả bằng mức cao nguyên của đường cong màu xanh, vẫn giảm dưới  $\frac{1}{2}$  bình thường. Điều này thể hiện sự tăng áp lực nhĩ phải có thể duy trì cung lượng tim ở mức bình thường mặc dù cơ tim yếu. Do đó, nhiều người đặc biệt là người già có cung lượng tim khi nghỉ ngơi bình thường nhưng có tăng nhẹ áp lực nhĩ phải do mức độ bù của suy tim. Những người này

có thể không biết rằng học có tổn thương tim do tổn thương thường tăng dần qua thời gian, và sự bù trừ diễn ra đồng thời với sự tiến triển của tổn thương.

Khi một người trong trạng thái suy tim còn bù, bất kì nỗ lực gắng sức thường làm cho những triệu chứng của suy tim cấp nhanh chóng trở lại. Chính vì thế, năng lượng dự trữ của tim bị giảm trong suy tim còn bù. Định nghĩa năng lượng dự trữ của tim sẽ được đề cập đầy đủ hơn.

## **Động học trong suy tim nặng- suy tim mất bù**

Nếu tim bị tổn thương nặng nề, không bù được, bằng cả phản xạ giao cảm hay giữ dịch, có thể làm giảm khả năng tổng máu của tim. Hậu quả là cung lượng tim không tăng cao đủ để khiến thận bài tiết đủ lượng nước tiểu. Do đó, dịch tiếp tục bị giữ, bệnh nhân tiến triển phù, giai đoạn này cuối cùng dẫn đến tử vong. Tình trạng này được gọi là suy tim mất bù. Do đó, nguyên hân lớn nhất của suy tim mất bù là tim không tổng đủ máu để thận bài tiết lượng nước tiểu cần thiết mỗi ngày.

## **Phân tích hình ảnh trong suy tim mất bù**

Hình 22-2 cho thấy cung lượng tim giảm ở nhiều thời điểm khác nhau (điểm A đến F) sau khi tim bị yếu trầm trọng. Điểm A trên đường cong biểu diễn trạng thái tuần hoàn trước khi có bất kì sự bù trừ nào xảy ra, và điểm B là trạng thái vài phút sau khi kích thích giao cảm đã bù hết có thể nhưng trước giai đoạn giữ dịch. Ở thời điểm này, cung lượng tim có thể tăng đến 4 L/phút và áp lực nhĩ phải tăng lên 5 mmHg. Bệnh nhân ở trong tình trạng tốt, nhưng không ổn định do cung lượng tim không tăng đủ cao để thận bài tiết đủ nước tiểu, chính vì thế, tiếp tục ú dịch và có thể dẫn đến tử vong. Những sự kiện này có thể được giải thích một cách định lượng. Chú ý trên đường thẳng hình 22-2, ở mức cung lượng tim là 5L/phút. Mức độ này gần bằng mức cung lượng tim cần thiết ở người lớn để giúp thận tái thiết lập cân bằng dịch- khi lượng muối và nước ra khỏi cơ thể bằng với lượng nạp vào. Với cung lượng tim dưới mức này, cơ chế ú dịch được thảo luận trong phần trước duy trì vai trò và thể tích dịch tăng nhanh. Do sự tăng nhanh thể tích dịch, áp lực đồ đầy hệ thống trong vòng tuần hoàn tiếp tục tăng cao làm tăng lượng máu từ tĩnh mạch ngoại vi về nhĩ phải, do đó tăng áp lực nhĩ phải. Sau 1 ngày, sự thay đổi trạng thái tuần hoàn trong hình 22-2 từ điểm B đến C, với áp lực nhĩ phải tăng đến 7 mmHg và cung lượng tim tăng đến 4.2 L/phút. Chú ý rằng cung lượng tim vẫn chưa đủ để giữ lượng nước tiểu bình thiowngf; chính vì thế dịch tiếp tục ú lại. Sau vài ngày, áp lực nhĩ phải tăng đến 9mmHg, trạng thái tuần hoàn được thể hiện ở điểm D. Cung lượng tim vẫn không đủ để thiết lập cân bằng dịch. Sau vài ngày ú dịch, áp lực nhĩ phải tiếp tục tăng quá cao, nhưng đến thời điểm này chức năng tim bắt đầu giảm xuống mức thấp hơn. Sự giảm này do tim dãn quá mức ,phù ở cơ tim và những yếu tố khác làm giảm khả năng bơm máu của tim. Rõ ràng sự ú dịch sẽ có hại hơn là lợi với tuần hoàn. Cung lượng tim vẫn chưa đủ cao để khôi phục chức năng thận bình thường, chính vì thế ú dịch không chỉ tiếp tục mà còn tiến triển do giảm cung lượng tim (và giảm huyết áp động mạch). Hậu quả là trong vài ngày, trạng thái tuần hoàn đạt đến điểm E trên đường cong với cung lượng tim nhỏ hơn 2.5 L/phút và áp lực nhĩ phải là 16 mmHg, trạng thái này hoàn toàn không tương thích, và bệnh nhân sẽ chết nếu tình trạng này không được đảo ngược.

**Giai đoạn suy tim tiếp tục tồi tệ được gọi là suy tim mất bù.** Do đó, một người có thể nhìn thấy từ phân tích này đó là giảm cung lượng tim (và huyết áp động mạch) để tăng mức độ quan trọng của chức năng thận bình thường dẫn đến (1) tăng ứ dịch dẫn đến (2) tăng áp lực đồ dây hệ thống (3) tăng áp lực nhĩ phải cho đến khi tim giãn hoàn toàn hoặc phù và không thể bơm đủ lượng máu dẫn đến suy hoàn toàn. Theo lâm sàng, khi phát hiện tình trạng mất bù nghiêm trọng bằng tăng phù, đặc biệt là phù phổi, dẫn đến ran nở và khó thở. Thiếu điều trị phù hợp trong giai đoạn cấp này có thể dẫn đến tử vong.

**Điều trị mất bù.** Quá trình mất bù thường được dừng lại bằng (1) làm mạnh cơ tim theo một trong nhiều cách, đặc biệt bằng thuốc tác dụng trên tim như digitalis, chính vì thế tim trở nên mạnh hơn để bơm đủ lượng máu theo yêu cầu giúp thận thực hiện chức năng hoặc (2) sử dụng thuốc lợi tiểu để tăng đào thải ở thận trong khi cùng lúc giảm lượng muối nước nạp vào, tạo nên sự cân bằng giữa xuất và nhập mặn dù cung lượng tim thấp. Cả 2 phương pháp đều làm dừng quá trình mất bù để loại bỏ dịch trong cơ thể.

**Cơ chế tác dụng của thuốc tác dụng trên tim như Digitalis.** Thuốc tác dụng trên tim như digitalis, khi được sử dụng trên người bình thường, thường ít có tác dụng tăng lực co cơ tim. Tuy nhiên, khi sử dụng cho bệnh nhân có suy tim mạn, thuốc có thể tăng lực co cơ tim từ 50-100%. Chính vì thế, chúng là điều trị chính ở bệnh nhân có suy tim mạn. Digitalis và những glycoside tác dụng trên tim có tác dụng tăng lực co cơ tim bằng cách tăng ion Ca trong sợi cơ. Tác dụng này thường do chẹn bơm Na-K- ATPase trên màng tế bào cơ tim. Chẹn kênh Na-K làm tăng Na nội bào và giảm bơm trao đổi Na-K, đẩy Ca ra ngoài để thay cho Na. Do bơm Na-K phụ thuộc vào gradient Na cao để đi qua màng, sự tích tụ Na trong tế bào làm giảm hoạt động này.

Trên cơ tim suy, lưới sarcoplasmic không thể tập trung đủ lượng Ca và do đó không thể giải phóng ion Ca vào trong sợi cơ để gây co cơ. Tác dụng của digitalis làm giảm hoạt động của bơm Na-K và tăng nồng độ Ca trong cơ tim cung cấp thêm Ca cần để tăng lực co cơ tim. Do đó, nó thường có lợi trong giảm cơ chế bơm Ca với một lượng digitalis trung bình cho phép nồng độ Ca nội cơ tương tăng nhẹ.

## Suy tim trái

Trong những phần trước, chúng ta đã cập đến suy tim toàn bộ. Ở một số lượng lớn bệnh nhân, đặc biệt những người sớm có suy tim cấp, suy tim trái sẽ trội hơn suy tim phải và trong những trường hợp hiếm, suy tim phải không có suy tim trái. Khi tim trái suy mà tim phải bình thường, máu tiếp tục được tổng lên phổi nhờ tim phải, trong khi nso không được bơm ra khỏi phổi nhờ tim trái vào tuần hoàn hệ thống. Hậu quả là áp lực đầy phổi trung bình tăng lên do sự tắc nghẽn thể tích máu lớn từ tuần hoàn hệ thống vào tuần hoàn phổi. Do thể tích máu trong phổi tăng lên, huyết áp mao mạch phổi tăng, và nếu nó tăng đến một giá trị bằng áp lực keo huyết tương 28 mmHg, dịch bắt đầu đi ra khỏi mao mạch và vào khoang kẽ phổi và phế nang, dẫn đến phù phổi.

Do đó, xung quanh những vấn đề quan trọng nhất của suy tim trái là tắc nghẽn mạch phổi và phù phổi. Nếu nặng hơn, suy tim trái cấp, phù phổi thường xảy ra nhanh và có thể dẫn đến tử vong trong 20-30 phút, chúng ta sẽ để cập trong chương này.

## Suy tim giảm cung lượng- sốc do tim

Trong nhiều trường hợp sau cơn đau tim cấp và thường sau giai đoạn kéo dài của suy tim từ từ, tim không còn khả năng bơm một thể tích máu nhỏ nhất để giúp cơ thể tồn tại. Hậu quả là các mô cơ thể bắt đầu suy, dẫn đến tử vong trong vòng vài giờ đến vài ngày. Hình ảnh của sốc tuần hoàn được giải thích trong chương 24. Hệ tim mạch thiếu dinh dưỡng và suy kiệt cùng với phần còn lại của cơ thể, dẫn đến tử vong. Hội chứng sốc tuần hoàn này do tim bơm không đủ máu được gọi là sốc do tim. Một khi sốc do tim tiến triển, tỉ lệ sống sót thường nhơ hơn 30% ngay cả khi có cấp cứu nhanh chóng.

**Vòng xoắn sốc do tim.** Sốc do tim được đề cập ở chương 24 nhấn mạnh xu hướng tim tổn thương nhiều hơn khi máu động mạch vành giảm trong quá trình sốc. Đó là giảm huyết áp động mạch trong sốc làm giảm cấp máu mạch vành. Sự giảm cấp máu này làm yếu cơ tim, khiến huyết áp động mạch càng giảm hơn, dẫn đến sốc tiến triển tệ hơn, quá trình này tạo nên một vòng xoắn beejh lí. Trong sốc do tim do nhồi máu cơ tim, vấn đề này được phối hợp với tắc nghẽn mạch vành. Ví dụ, với tim khỏe mạnh, huyết áp động mạch thường giảm dưới 45 mmHg trước khi tim suy kiệt thiết lập. Tuy nhiên, trong tim có tắc mạch vành nặng, sự suy kiệt bắt đầu khi huyết áp động mạch vành giảm dưới 80-90 mmHg. Nói cách khác, thậm chí một sự giảm huyết áp động mạch có thể làm trầm trọng thêm vòng xoắn suy tim. Với lí do này, trong điều trị nhồi máu cơ tim nó rất quan trọng để dự phòng hạ huyết áp trong thời gian ngắn.

Sinh lí trong điều trị. Thường một bệnh nhân chết do sốc tim trước khi quá trình bù có thể khôi phục cung lượng tim (và huyết áp động mạch) ở mức duy trì sự sống. Chính vì thế, điều trị tình trạng này là một trong những vấn đề quan trọng nhất trong kiểm soát cơn đau tim cấp. Digitalis thường được kê ngay lập tức để tăng sức mạnh cơ tim nếu cơ tim nhĩ cho thấy dấu hiệu suy kiệt.

Truyền máu toàn phần, huyết tương hoặc thuốc làm tăng huyết áp được sử dụng để duy trì huyết áp động mạch. Nếu huyết áp động mạch có thể tăng đủ cao, máu động mạch vành thường sẽ tăng đủ để ngăn vòng xoắn bệnh lí. Quá trình này cho phép đủ thời gian để cơ chế bù tuần hoàn hệ thống để điều chỉnh sốc.

Một số đã thành công trong cứu sống bệnh nhân trong sốc do tim bằng sử dụng một trong những thủ thuật sau: (1) phẫu thuật loại bỏ huyết tắc trong động mạch vành, thường phối hợp thủ thuật bắc cầu, (2) đặt thông động mạch vành tắc nghẽn và truyền enzyme streptokinase hoặc hoạt hóa plasminogen ở mô để làm tan cục máu đông. Kết quả thường đáng kinh ngạc khi một trong những thủ thuật được thực hiện trong giờ đầu của sốc do tim nhưng rất ít những có hiệu quả sau 3 giờ.

## Phù ở bệnh nhân suy tim

Suy tim cấp không phải nguyên nhân gây phù ngoại vi. Suy tim trái cấp có thể gây sung huyết phổi nhanh chóng, với sự tiến triển của phù phổi và thậm chí chết trong vòng vài phút đến vài giờ. Tuy nhiên, suy tim trái hoặc phải gây phù ngoại vi rất chậm. Tình huống này có thể được giải thích bằng hình 22-3. Khi tim khỏe mạnh bị suy, huyết áp động mạch chủ giảm và áp lực nhĩ trái tăng. Nếu cung lượng tim tiến đến 0, hai huyết áp này đạt được mức cân bằng 13 mmHg. Huyết áp mao mạch cũng giảm từ giá trị bình thường là 17 mmHg xuống giá trị cân bằng là 13 mmHg.

Do đó, suy tim cấp nghiêm trọng thường gây giảm huyết áp mao mạch ngoại vi. Do đó, thử nghiệm trên động vật, cũng như thử nghiệm ở người, cho thấy suy tim cấp hầu hết không gây phù ngoại vi ngay lập tức.

## Ứ dịch lâu dài do thận gây phù ngoại vi trong suy tim liên tục

Sau ngày đầu hoặc suy tim toàn bộ hoặc suy tim tâm thất phải, phù ngoại vi bắt đầu xảy ra chủ yếu do sự giữ dịch do thận. Sự giữ dịch tăng huyết áp đỏ dày hệ thống trung bình, dẫn đến tăng lượng máu về tim. Sự tăng áp lực nhĩ phải và đưa huyết áp động mạch trở về bình thường. Do đó, huyết áp mao mạch cũng tăng đáng kể, do đó dẫn đến mất nhiều dịch ở mô và tiến triển phù nghiêm trọng. Giảm lượng nước tiểu trong suy tim do nhiều nguyên nhân:

1. Giảm áp lực lọc cầu thận. Giảm cung lượng tim thường làm giảm áp lực cầu thận do (1) giảm huyết áp động mạch và (2) co tiêu động mạch đến do cường giao cảm. Hậu quả là ngoại trừ mức độ suy tim nhẹ nhất, giảm áp lực lọc cầu thận giảm. Điều này sẽ được đề cập đến chức năng thận ở chương 27 đến 30 là sự giảm mức lọc cầu thận thường dẫn đến giảm lượng nước tiểu. Sự giảm cung lượng tim khoảng một nửa có thể dẫn đến vô niệu hoàn toàn.
2. Hoạt hóa hệ renin-angiotensin và giảm tái hấp thu nước và muối qua ống thận. Giảm máu qua thận gây nên tăng tiết renin ở thận, dẫn đến tăng tạo angiotensin II, được mô tả ở chương 19. Angiotensin II có ảnh hưởng trực tiếp lên tiêu động mạch thận để giảm máu qua thận, làm giảm áp lực mao mạch quanh ống thận, làm tăng sự tái hấp thu cả nước muối và nước. Chính vì mất nước và muối trong nước tiểu giảm mạnh, và lượng muối và nước tập trung trong máu và dịch kẽ ở mọi nơi trong cơ thể.
3. Tăng tiết aldosterone. Trong giai đoạn mạn của suy tim, lượng lớn aldosterol được tiết ở vỏ thượng thận. Điều này chủ yếu do ảnh hưởng của angiotensin II để kích thích tiết aldosterone ở vỏ thận. Tuy nhiên, một số tăng tiết aldosterone thường do tăng K máu. Tăng K máu thường kích thích tiết aldosterol và nồng độ K tăng trong đáp ứng với giảm chức năng thận ở bệnh nhân suy tim. Tăng lượng aldosterone làm tăng tái hấp thu Na ở ống thận. Tăng tái hấp thu này dẫn đến tăng tái hấp thu nước thứ phát do 2 nguyên nhân: đầu tiên, Na được tái hấp thu, nó làm giảm áp lực thẩm thấu trong ống thận nhưng tăng áp lực thẩm thấu trong dịch kẽ thận, sự thay đổi áp lực thẩm thấu này khiến nước đi từ lồng ống vào máu. Thứ 2, Na tái hấp thu và anion đi cùng với Na, chủ yếu là Cl<sup>-</sup>, tăng áp lực thẩm thấu dịch ngoại bào ở mọi nơi trong cơ thể, dẫn đến giải phóng hormone chống lợi tiểu do hệ dưới đồi-tuyến yên. Hormone chống lợi niệu ADH càng làm tăng tái hấp thu nước ở ống thận
4. Hoạt hóa hệ giao cảm. Như đã đề cập từ trước suy tim làm hoạt hóa hệ giao cảm, có nhiều ảnh hưởng dẫn đến thận giữ dịch và muối: (a) co tiêu động mạch đến, giảm hệ số lọc cầu thận (b) kích thích tái hấp thu ở ống thận bằng việc kích hoạt receptor alpha adrenergic trên tế bào nội mô ống thận (3) kích thích giải phóng renin và angiotensin II làm tăng tái hấp thu ở ống thận và (d) kích thích giải phóng ADH ở thùy sau tuyến yên, tăng tái hấp thu nước. Những ảnh hưởng của kích thích giao cảm sẽ được đề cập trong chương 27,28.

Vai trò của ANP trong trì hoãn quá trình mất bù. ANP là hormone được giải phóng ở thành tâm nhĩ khi chúng bị giãn. Do suy tim hakk hết đều làm tăng áp lực nhĩ trái và phải khiến thành tâm nhĩ giãn ra, lượng ANP trong tuần hoàn tăng gấp 5-10 lần trong suy tim nặng. ANP có tác dụng trực tiếp trên thận để làm tăng bài tiết muối và nước. Chính vì thế ANP đóng vai trò tự nhiên trong dự phòng những triệu chứng của sung huyết nặng trong suy tim. Tác dụng lên thận của ANP sẽ được đề cập trong chương 28 và 30.

### **Phù phổi cấp trong suy tim giai đoạn cuối- vòng xoắn bệnh lí khác.**

Một nguyên nhân thường gây tử vong là phù phổi cấp iwr bệnh nhân đã từng có suy tim trong thời gian dài. Khi phù phổi cấp diễn ra, nó thường bắt đầu bằng tăng gánh tạm thời trên tim, ví dụ do hậu quả của gắng sức hoặc tăng cảm xúc hoặc quá lạnh. Phù phổi cấp được cho là hậu quả của những vòng xoắn sau:

- (1) Tăng tạm thời mức tải trên tâm thất trái đã yếu sẵn. Do khả năng bom máu hạn chế ở tim trái, máu bắt đầu bị ứ ở phổi.
- (2) Tăng máu đến phổi làm tăng áp lực mao mạch phổi, và một lượng dịch nhỏ bắt đầu thẩm vào mô phổi và phế nang.
- (3) Tăng dịch trong phổi làm máu giảm oxy.
- (4) Giảm oxy trong máu dẫn đến yếu cơ tim và cũng gây giãn mạch ngoại vi.
- (5) Giãn mạch ngoại vi làm tăng máu tĩnh mạch từ tuần hoàn ngoại vi về.
- (6) Tăng lượng máu tĩnh mạch đỏ về làm tăng ứ máu ở phổi, dẫn đến nhiều dịch thâ, bão hòa oxy động mạch giảm, máu tĩnh mạch về nhiều,... Do đó vòng xoắn này được thiết lập sau những điểm quan trọng, nó sẽ kéo dài cho đến khi bệnh nhân chết nếu không có biện pháp chữa trị nhanh chóng. Những biện pháp điều trị mạnh có thể đảo ngược quá trình và cứu sống bệnh nhân bao gồm:
  - (1) Đặt garo ở cả chân và tay để ép chặt tĩnh mạch và giảm gánh nặng cho tim trái
  - (2) Dùng thuốc lợi tiểu tác dụng nhanh, ví dụ furosemide, gây giảm nhanh lượng dịch trong máu.
  - (3) Cho bệnh nhân thở oxy nguyên chất để tránh giảm độ bão hòa oxy, suy tim, và giãn mạch
  - (4) Cho dùng thuốc tác dụng trên tim nhanh ví dụ digitalis, để làm mạnh cơ tim.

Vòng xoắn phù phổi cấp có thể đẩy nhanh dẫn đến tử vong trong vòng 20 phút đến 1 giờ. Chính vì thế, bất kì thủ thuật nào muốn thành công cần thiết lập ngay lập tức.

### **CARDIAC RESERVE**

Tỉ lệ lớn nhất mà cung lượng tim có thể tăng trên mức bình thường được gọi là dự trữ tim. Do đó, ở người trẻ khỏe mạnh, dự trữ tim là 300-400%. Ở vận động viên nó có thể đạt 500-600% hoặc hơn. Tuy nhiên ở bệnh nhân suy tim nặng sẽ không có dự trữ tim. Một ví dụ của dự trữ tim, trong tập luyện gắng sức cung lượng tim ở người bình thường có thể đạt mức gấp 5 lần bình thường, có thể tăng trên bình thường 400%- đó là dự trữ tim 400%. Bất kì yếu tố nào ngăn tim không tổng đủ lượng máu sẽ dẫn đến giảm dự trữ tim. Và giảm sự trữ tim có thể do bệnh thiếu máu cơ tim, bệnh cơ tim nguyên phát, thiếu vitamin có thể ảnh hưởng đến cơ tim, tổn thương cơ tim, bệnh van tim, và nhiều yếu tố khác, một số được thể hiện trên hình 22-4/

### **Chẩn đoán giảm dữ trữ tim- bài tập kiểm tra**

Cho đến khi người có dự trữ tim thấp tiếp tục nghỉ ngơi, họ thường không có những triệu chứng của bệnh tim. Tuy nhiên, chẩn đoán dự trữ tim thấp thường được đưa ra bằng việc yêu cầu người bệnh tập thể dục trên máy chạy hoặc đi bộ cầu thang, những hoạt động yêu cầu cung lượng cao. Tăng gánh trên tim nhanh chóng sử dụng hết lượng trữ nhỏ sẵn có, và cung lượng tim sau đó không thể tăng cao đủ để duy trì mức hoạt động mới của cơ thể. Ảnh hưởng cấp tính bao gồm:

1. Khó thở ngay lập tức và nặng do suy tim không bơm đủ máu đến mô, do đó dẫn đến thiếu máu ở mô và tăng nhu cầu thông khí.
2. Yếu cơ do thiếu máu, do đó hạn chế khả năng tập luyện
3. Tăng nhịp tim do phản xạ thần kinh để tim hoạt động quá mức để vượt qua giảm khói lượng tuần hoàn.

Bài tập thử nghiệm là một phần công cụ của bác sĩ tim mạch. Những bài kiểm tra tiến hành trong kiểm soát cung lượng tim không thể thực hiện dễ dàng ở mọi cơ sở y tế.

Phương pháp định lượng bằng biểu đồ để phân tích suy tim

Mặc nguyên tắc chung sử dụng trong suy tim theo logic là định tính, do chúng ta đã đề cập trong chương này, một người có thể nắm được tầm quan trọng của những yếu tố khác nhau trong suy tim với phương pháp định lượng. Một cách tiếp cận trong phương pháp biểu đồ trong phân tích điều hòa cung lượng tim được giới thiệu ở chương 20. Trong chương này chúng ta vẫn dùng kĩ thuật biểu đồ để phân tích những khía cạnh trong suy tim.

### **Phân tích biểu đồ trong suy tim cấp và mạn còn bù.**

Hình 22-5 cho thấy cung lượng tim và tuần hoàn ngoại vi. Hai đường cong đi qua điểm A là (1) đường cong cung lượng tim bình thường và (2) đường cong máu tĩnh mạch trở về. Như đã đề cập ở chương 20, chỉ có một điểm duy nhất trong mỗi đường mà tại đó tuần hoàn hệ thống có thể hoạt động ở điểm A, nơi 2 đường cắt nhau. Do đó, trạng thái bình thường của tuần hoàn là cung lượng tim 5L/ phút và áp lực nhĩ phải là 0 mmHg.

Cơn đau tim cấp giảm đường cong cung lượng tim. Trong suốt những giây đầu tiên sau cơn đau tim, đường cong cung lượng tim giảm xuống tới đường thấp nhất. Trong những giây này, đường cong máu tĩnh mạch trở về vẫn không thay đổi do tuần hoàn ngoại vi vẫn hoạt động bình thường. Do đó, trạng thái mới của hệ tuần hoàn được biểu diễn ở điểm B, nơi đường cong cung lượng tim cắt đường cong máu tĩnh mạch đỏ về. Do đó áp lực nhĩ phải tăng ngay lên 4 mmHg, khi cung lượng tim giảm 2 L/ phút.

**Phản xạ giao cảm tăng cung lượng tim và máu tĩnh mạch trở về.** Trong 30 giây tiếp theo, phản xạ giao cảm tăng lên. Chúng làm tăng cả cung lượng tim và máu tĩnh mạch trở về. Kích thích giao cảm có thể làm tăng mức độ cao nhất của đường cong cung lượng tim lên 30-100%. Nó cũng làm tăng áp lực đỏ đầy trung bình (thể hiện tại điểm nơi đường cong máu tĩnh mạch đỏ về cắt trực 0) vài mmHg- trong hình trên, từ giá trị bình thường là 7 mmHg lên đến 10 mmHg. Tăng áp lực đỏ đầy hệ thống trung bình có nghĩa là chuyển toàn bộ đường cong máu tĩnh mạch đỏ về sang phải và lên trên. Đường cong cung lượng tim và lượng máu tĩnh mạch về tim mới bây giờ bằng với điểm C- áp lực nhĩ phải là +5 mmHg và cung lượng tim là 4 L/phút.

Sự bù trong vài ngày tiếp theo sau khi tăng cung lượng tim và lượng máu tĩnh mạch trở về

Trong tuần tiếp theo, cung lượng tim và lượng máu tĩnh mạch về tăng lên do (1) tim hồi phục một phần (2) thận giữ muối và nước, làm tăng áp lực đồ đầy hệ thống lên 12 mmHg. Hai đường cong mới này hiện tại cân bằng tại điểm D. Do đó cung lượng tim trở về bình thường. Áp lực nhĩ trái vẫn tăng đến 6 mmHg. Do cung lượng tim bình thường, lượng nước tiểu cũng bình thường, do đó trạng thái cân bằng dịch mới đạt được. tuần hoàn hệ thống sẽ tiếp tục thực hiện chức năng tại điểm D và duy trì ổn định, với cung lượng tim bình thường và áp lực nhĩ phải tăng, cho đến khi những yếu tố bên ngoài làm thay đổi đường cong cung lượng tim hoặc lượng máu tĩnh mạch trở về. Sử dụng kỹ thuật phân tích này, một người có thể nhìn thấy sự quan trọng của giữ dịch và làm thế nào nó dẫn đến trạng thái cân bằng mới của tuần hoàn trong suy tim nhẹ hoặc trung bình. Và một người có thể thấy mối liên hệ giữa áp lực đồ đầy hệ thống và khả năng tống máu của tim ở nhiều mức suy tim khác nhau. Chú ý là những sự kiện được mô tả trên hình 22-5 tương tự như hình 22-1.

### Phân tích biểu đồ suy tim mệt bù

Đường cong cung lượng tim màu đen trong hình 22-6 tương tự như hình 22-3- sự đi xuống đáng kể của đường cong đã đạt được mức phục hồi mà tim có thể đạt được. Trong hình này, chúng ta có thêm đường cong cung lượng máu tĩnh mạch trở về diễn ra trong vài ngày sau khi đường cong cung lượng tim giảm độ ngọt đến mức thấp. Ở điểm A, đường cong ở thời điểm 0 bằng với đường cong cung lượng máu tĩnh mạch đồ về bình thường để có cung lượng tim khoảng 3 L/phút. Tuy nhiên, sự kích thích của hệ giao cảm do giảm cung lượng tim làm tăng áp lực đồ đầy hệ thống trong 30 giây từ 7 đến 10.5 mmHg. Tác dụng này có nghĩa là đường cong cung lượng máu đồ về đi lên và sang phải cho thấy đường cong “bù tự động”. Do đó đường cong cung lượng máu đồ về mới bằng đường cong cung lượng tim tại điểm B. Cung lượng tim tăng đến mức 4 L/phút nhưng làm tăng áp lực nhĩ phải lên 5 mmHg. Cung lượng tim 4 L/phút vẫn quá thấp để thận hoạt động bình thường. Do đó, dịch tiếp tục bị giữ lại và áp lực đồ đầy hệ thống tăng từ 10.5 đến 13 mmHg. Hiện tại đường cong cung lượng máu trở về có tên “ngày thứ 2” và bằng với cung lượng tim tại điểm C. Cung lượng tim tăng lên 4.2 L/phút và áp lực nhĩ phải tăng lên 7 mmHg.

Trong những ngày này, cung lượng tim không tăng đủ cao để tái thiết lập chức năng thận bình thường. Dịch tiếp tục bị giữ lại và áp lực đồ đầy hệ thống tiếp tục tăng, đường cong cung lượng máu trở về tiếp tục hướng về bên phải và điểm cân bằng giữa đường cong cung lượng máu trở về và cung lượng tim cũng tăng đến điểm D, điểm E và cuối cùng là điểm F. Quá trình cân bằng hiện tại là một đi xuống của cung lượng tim và càng ú dịch gây nên phù nề nghiêm trọng và ảnh hưởng bất lợi đến cung lượng tim. Tình trạng này tiếp tục xuống dốc cho đến khi tử vong. Do đó “sự mệt bù” do đường cong cung lượng tim không bao giờ tăng để đạt mức 5L/phút cần thiết để tái thiết lập sự bài tiết bình thường của thận để tạo sự cân bằng xuất nhập dịch.

**Điều trị bệnh tim mệt bù với digitalis.** Giai đoạn mệt bù đạt đến điểm E trong hình 22-6 và tương tự với điểm E trong hình 22-7. Tại thời điểm này, digitalis làm cơ tim mạnh hơn. Sự can thiệp này làm tăng cung lượng tim đến mức được thể hiện trên hình 22-7, nhưng không có sự thay đổi ngay lập tức trong đường cong cung lượng máu trở về. Do đó đường cong cung lượng tim mới cân bằng với đường cong cung lượng máu trở về tại điểm G. Cung lượng tim hiện tại là 5.7 L/

phút, giá trị lớn hơn bình thường là 5 L để giúp thận bài tiết bình thường. Do đó thận bài tiết nhiều dịch hơn bình thường, gây lợi niệu, là tác dụng phụ của digitalis. Tăng mêt dịch trong một khoảng thời gian làm giảm áp lực đồ đầy hệ thống xuống 11.5 mmHg, và đường cong lượng máu trở về mới có tên gọi “vài ngày sau”. Đường cong này bằng với đường cong cung lượng tim của tim chịu tác dụng của digitalis tại điểm H, cung lượng tim là 5 L/phút và áp lực nhĩ phải là 4.6 mmHg. Cung lượng tim này tạo sự cân bằng dịch. Do đó, không bị mêt dịch và cũng không ứ dịch. Kết quả là tuần hoàn hệ thống ổn định, và sự mêt bù của tim đã được bù lại. Trạng thái cuối cùng của hệ tuần hoàn được định nghĩa bằng điểm cắt giữa 3 đường: cung lượng tim, lượng tim trở về, và lượng dịch cân bằng. Cơ chế bù trừ tự động cân bằng hệ tuần hoàn khi tắt cả 3 đường cùng đi qua một điểm.

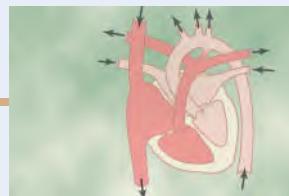
### **Phân tích biểu đồ suy tim cung lượng cao.**

Hình 22-8 cung cấp sự phân tích 2 loại suy tim cung lượng tim cao. Một loại do thông động tĩnh mạch làm tăng gánh cho tim do tăng lượng máu tĩnh mạch đồ về, thậm chí khả năng bơm máu của tim không giảm. Một loại khác là do bệnh beriberi, khi lượng máu tĩnh mạch về tăng cao do giảm lực cản mạch hệ thống, nhưng cùng lúc đó, khả năng bơm máu của tim giảm.

**Thông động tĩnh mạch.** Đường cong bình thường ở hình 22-8 chỉ ra cung lượng tim bình thường và đường cong lượng máu tĩnh mạch về bình thường. ba đường cong này bằng nhau tại điểm A, cho thấy cung lượng tim bình thường là 5 L/ phút và áp lực đồ đầy nhĩ phải là 0mmHg. Sức cản mạch hệ thống giảm do mở lỗ thông động tĩnh mạch lớn. Đường cong lượng máu tĩnh mạch trở về quay lên trên và được gọi là “thông nhĩ thất”. Đường cong lượng máu tĩnh mạch trở về bằng với đường cong cung lượng tim tại điểm B, với cung lượng tim là 12.5 L/phút và áp lực nhĩ phải là 3 mmHg. Do đó, cung lượng tim tăng mạnh, áp lực nhĩ phải tăng nhẹ, và có dấu hiệu của tắc nghẽn ngoại vi. Nếu một người tập thể dục, người này sẽ có dự trữ tim ít do khả năng của tim đã đạt được mức gần cực đại để bơm thêm lượng máu qua lỗ thông động tĩnh mạch. Tình trạng này giống như tình trạng suy và được gọi là suy tim cung lượng cao nhưng trên thực tế tim bị tăng gánh do tăng máu tĩnh mạch đồ về.

**Beriberi.** Hình 22-8 cho thấy sự thay đổi trong đường cong cung lượng tim và lượng máu tĩnh mạch đồ về do bệnh beriberi. Giảm trong đường cong cung lượng tim do cơ tim yếu vì thiếu thiamine do bệnh beriberi. Cơ tim yếu làm giảm lượng máu đến thận. Chính vì thế, thận giữ lại lượng dịch lớn làm tăng áp lực đồ đầy hệ thống (biểu diễn bằng điểm nơi đường cong lượng máu tĩnh mạch đồ về giao với đường cung lượng tim bằng 0) từ giá trị bình thường 7 mmHg đến 11 mmHg. Điều này đẩy đường cong lượng máu tĩnh mạch đồ về sang phải. Cuối cùng, đường cong lượng máu tĩnh mạch đồ về xoay lên trên từ đường bình thường do thiếu thiamine dẫn đến giãn mạch ngoại vi, được giải thích trong chường 17. Hai đường cong màu xanh (cung lượng tim và lượng máu tĩnh mạch trở về) giao nhau tại điểm C, mô tả trạng thái tuần hoàn trong bệnh beriberi với áp lực nhĩ phải trong ví dụ này là 9 mmHg và cung lượng tim cao hơn bình thường 65%; cung lượng tim cao mặc dù cơ tim yếu, được thể hiện bằng giảm lượng đỉnh của đường cong cung lượng tim.





## VAN TIM VÀ TIẾNG TIM; BỆNH LÝ VỀ VAN TIM VÀ TIM BẨM SINH

Chức năng của van tim đã được thảo luận trong chương 9, nơi chúng ta làm rõ là sự “đóng” của van tim gây nên tiếng nghe được. Thông thường, không có âm thanh nghe được xuất hiện khi van đóng. Trong chương này, chúng ta đầu tiên thảo luận các yếu tố mà gây nên âm thanh trong tim trong điều kiện bình thường và bất thường. Tiếp chúng ta thảo luận sự thay đổi toàn bộ hệ tuần hoàn xảy ra khi bệnh lý về van và tim bẩm sinh khi tồn tại.

### TIẾNG TIM

#### TIẾNG TIM BÌNH THƯỜNG

Khi nghe tiếng tim bình thường bằng ống nghe, ta nghe thấy bằng âm thanh mô tả như “lub,dub,lub,dub”. Tiếng “lub” được kết hợp với sự đóng của van nhĩ-thắt(A-V) lúc bắt đầu thì tâm thu, và tiếng “dub” có liên quan đến sự đóng van bán nguyệt(van động mạch chủ và van động mạch phổi) ở cuối thì tâm thu. Tiếng “lub” được gọi là tiếng tim đầu tiên, và tiếng “dub” được gọi là tiếng tim thứ 2, bởi vì chu kỳ bơm máu bình thường của tim được nhận định để bắt đầu khi van nhĩ-thắt đóng lúc khởi phát chu kỳ tâm thất.

**Tiếng tim đầu tiên là có liên quan tới sự đóng của van A-V(van nhĩ thất).**Lời giải thích sớm nhất cho nguyên nhân tiếng tim là sự “va đập” lẩn nhau của lá van bắt đầu rung động.Tuy nhiên, sự đóng của các lá van chỉ ra phần nhỏ nguyên nhân, phần nhiều của âm thanh, gây ra bởi dòng máu giữa hiệu ứng “va đập” các lá van đệm vào nhau và ngăn chặn những âm thanh đáng kể.Thay vào đó, nguyên nhân của sự rung động các van căng ra lập tức sau khi đóng, cùng với sự rung động liên kề thành tim và mạch máu lớn trên tim.Đó là, trong việc tạo tiếng tim đầu tiên, đầu tiên sự co của thất tạo ra dòng máu chảy ngược chống lại van A-V, làm chúng phải đóng và lồi về phía tâm nhĩ đến khi các dây nôi đột ngột dừng lại và phòng lên.Tình trạng đòn hồi tốt của dây chằng và các van sau đó gây ra tăng lượng máu chuyển trở lại một lần nữa vào mỗi thất tương ứng.Cơ chế máu làm máu và thành thất, cũng như các van căng, dẫn tới rung động và gây ra hỗn loạn rung động trong máu

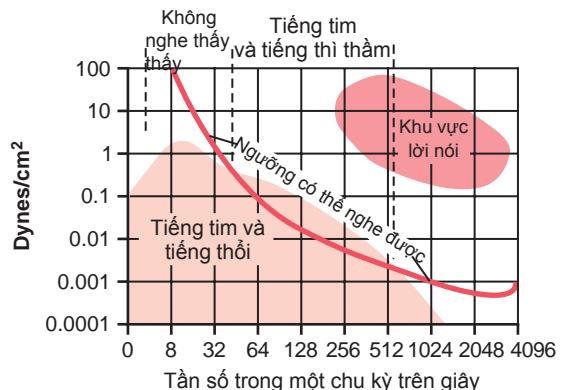
Những sự rung động này đi xuyên qua các mô gần kề để tới thành ngực, nơi chúng có được nghe thấy bằng cách sử dụng ống nghe.

Tiếng tim thứ hai có liên quan với sự đóng của van động mạch chủ và van động mạch phổi.Kết quả của tiếng tim thứ hai là sự đóng đột ngột của các van bán nguyệt (ví dụ như van động mạch chủ và van động mạch phổi) ở cuối thì tâm thu.Khi van bán nguyệt đóng, chúng làm động đậy tâm thất theo hướng về sau và căng giật đòn hồi máu quay trở lại động mạch, điều này gây nên một âm vang ngắn của máu quay đi quay lại giữa các thành của động mạch và van bán nguyệt.Sự rung động này xuất hiện trong thành động mạch sau đó được truyền tải chủ yếu dọc theo động mạch.Khi sự rung động của mạch và tâm thất tiếp xúc với một “âm thanh va đập”, như thành ngực, chúng tạo âm thanh có thể nghe được.

Thời gian và cường độ của Tiếng tim thứ nhất và thứ hai.Thời gian của mỗi tiếng tim là khoảng trên 0.1 s một chút, với tiếng tim đầu khoảng 0.14s và thứ hai khoảng 0.11s.Lý do âm thứ hai thời gian nhỏ hơn âm thứ nhất vì van bán nguyệt cao hơn so với van nhĩ thất, vì thế chúng rung động một khoảng thời gian ngắn hơn so với van nhĩ-thắt(van A-V).

Phạm vi tần số có thể nghe được trong tiếng tim thứ nhất và thứ hai, được hiển thị trong hình 23-1, bắt đầu ở mức tần số thấp nhất mà tai có thể phát hiện, vào khoảng 40 chu kỳ/s, và đi lên trên 50 chu kỳ/s.Khi thiết bị điện tử đặc biệt được sử dụng để ghi lại âm thanh ở những tần số và âm thanh phía dưới khoảng nghe thấy, bắt đầu thấp xuống tới 3 đến 4 chu kỳ/s và lên đỉnh ở khoảng 20 chu kỳ/s, như minh họa bởi các vùng dưới bóng mờ trong hình 23-1.Lý giải cho việc này, phần lớn tiếng tim có thể ghi lại thiết bị ghi tiếng tim điện tử mặc dù họ không thể nghe được bằng ống nghe thông thường.

Tiếng tim thứ hai bình thường có tần số cao hơn tiếng tim thứ nhất vì có hai lý do :(1) Độ cao của van bán nguyệt trong sự so sánh với mức thấp hơn của độ cao van A-V, và (2) Hệ số đòn hồi lớn hơn sự căng của động mạch mà cung cấp là chính.

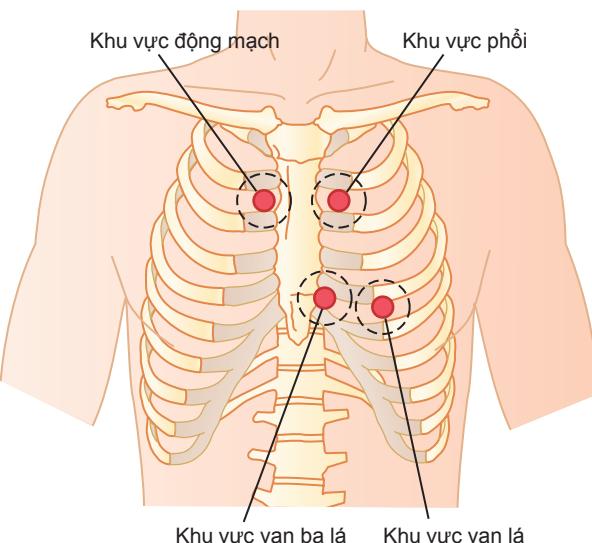


Hình ảnh 23-1. Độ lớn khác biệt tần số sự rung động trong tiếng tim và tiếng thổi tim trong mối quan hệ tới ngưỡng có thể nghe được, thể hiện rằng khoảng âm thanh có thể nghe được là nằm giữa 40 đến 50 chu kỳ trên giây. (Được thay đổi từ Butterworth JS, Chassin JL, McGrath JJ: Cardiac Auscultation, 2nd ed. New York: Grune & Stratton, 1960.)

sự rung động trong phòng, trong sự so sánh với ít lồng lèo hơn, buồng tâm thất ít đập hồi hơn điều đó cung cấp hệ thống rung cho tiếng tim đầu tiên. Nhà lâm sàng sử dụng những sự khác biệt này để phân biệt tính chất đặc biệt của hai âm thanh tương ứng.

Tiếng Tim thứ ba xảy ra ở bắt đầu của giữa thì thứ ba của tâm trương. Thỉnh thoảng một có yếu đi, tiếng àm àm thứ ba được nghe thấy ở giữa lần thứ ba của thì tâm trương. Một sự logic nhưng âm thanh được giải trình không bằng chứng là sự dao động quay đi quay lại của máu vào thành tâm thất được hình thành bởi sự lan xuống máu từ tâm nhĩ. Điều xảy ra là tương tự việc chảy nước từ vòi nước vào một bao giấy. nước đi xuống dội lại lẫn nhau giữa các thành của bao gây nên rung động trong các bao. Đây là lý do tiếng tim thứ ba không xảy ra cho đến khi giữa lần thứ ba của thì tâm trương được tin rằng đó phản sớm nhất của thì tâm trương, tâm thất không được làm đầy đủ để tạo ngay ra một sức căng đan hồi nhỏ cần thiết cho tiếng vang. Tần số của âm thanh này thường là quá thấp mà tai không thể nghe được, nhưng nó có thể thông thường được ghi lại bằng máy ghi tiếng tim. Tiếng tim thứ ba có thể bình thường tồn tại ở trẻ em, thanh thiếu niên, người trẻ tuổi nhưng nó thường chỉ ra suy tim tâm thu ở người lớn tuổi.

Tiếng tâm nhĩ co (Tiếng tim thứ tư). Một tiếng tim gây nên bởi tâm nhĩ co thường thỉnh thoảng được ghi lại bởi máy ghi tiếng tim, nhưng nó hầu như không bao giờ được nghe bằng ống nghe bởi vì điểm yếu của nó và tần số rất thấp thường khoảng 20 chu kỳ trên giây hoặc ít hơn. Âm thanh này xảy ra khi hợp đồng nhĩ, và có lẽ, nó được gây bởi sự di xuống của máu vào tâm thất, điều này gây nên các rung động tương tự như tiếng tim thứ ba. Một tiếng tim thứ tư phổ biến ở những người mà hưởng lợi từ sự co nhĩ xuống làm đầy thất như kết quả của việc giảm phì thành tâm thất.



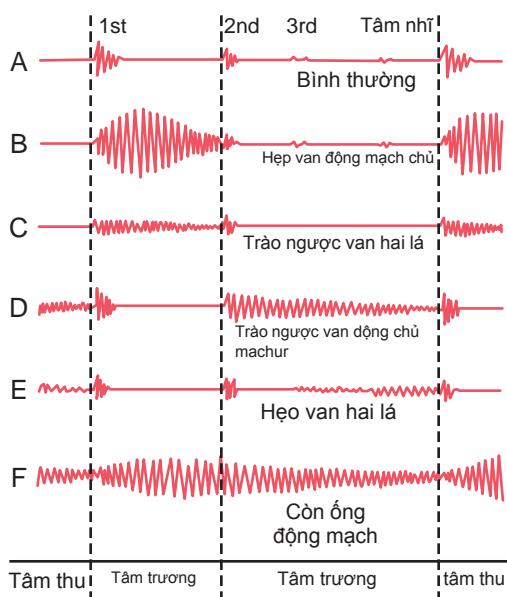
Hình ảnh 23-2 Các khu vực lồng ngực mà tiếng van Tim nghe rõ nhất

và tăng sự đối kháng để tâm thất đầy. Ví dụ, một tiếng tim thứ 4 thường hay nghe ở bệnh nhân lớn tuổi có phì đại thất trái.

Khu vực trên lồng ngực để nghe tiếng tim thai bình thường. Lắng nghe những âm thanh của cơ thể, thường là với sự trợ giúp của ống nghe, được gọi là ống nghe tim thai. Hình 23-2 cho thấy các khu vực của thành ngực mà tiếng van tim nghe khác biệt nhất. Mặc dù vậy âm thanh từ các van có thể nghe thấy ở các khu vực này, các bác sĩ tim mạch loại trừ các âm thanh từ các van khác nhau bằng một quá trình loại trừ. Đó là, ông hoặc cô di chuyển ống nghe từ vùng này sang vùng khác, chú ý độ to nhỏ của âm thanh trong các vị trí khác nhau và dần dần chọn ra thành phần âm thanh từ mỗi van.

Các vị trí để nghe tiếng tim khác nhau không trực tiếp trên chính khu vực của chúng. Khu vực của động mạch chủ là hướng lên dọc theo động mạch chủ bởi sự truyền âm lên động mạch chủ, và khu vực của động mạch phổi là đi lên dọc theo động mạch phổi. Khu vực van ba lá trải dài trên tâm thất phải, và khu vực van hai lá trên khu vực của đỉnh của thất trái, đó là phần tim nằm gần thành ngực nhất. Tim được quay để các phần còn lại của tâm thất nằm ở phía sâu hơn.

Phonocardiogram(Máy ghi điện tim). Một thiết bị âm thanh nhỏ được thiết kế đặc biệt để phát hiện âm thanh tần số thấp được đặt trên ngực, tiếng tim có thể được khuếch đại và ghi lại bởi một máy ghi tốc độ cao. Việc ghi lại được gọi là một phonocardiogram, và tiếng tim xuất hiện như những con sóng, như sơ đồ hình 23-2. Phần ghi âm A là một ví dụ về tiếng tim bình thường, được biểu ra những rung động tiếng tim thứ nhất, hai, và thứ ba và thậm chí cả âm thanh nhĩ rất yếu. Lưu ý đặc biệt rằng tiếng tim thứ ba và tiếng nhĩ co đều có một tiếng àm thấp



Hình 23-3. Máy ghi tiếng tim về tim bình thường và bất thường

tiếng tim thứ ba có thể được ghi lại ở khoảng một phần hai đến một phần ba dân số , và tiếng tâm nhĩ có lẽ ở khoản một phần tư trong mọi người.

#### TỐN THƯƠNG Ở VAN TIM.

Tồn thương van tim ở bệnh thấp khớp

Cho đến nay số lượng tồn thương van tim lớn nhất là kết quả của bệnh thấp khớp.Bệnh thấp khớp là một bệnh tự miễn , điều này làm cho các van tim bị hư hỏng hoặc phá hủy.Bệnh thường khởi phát bằng độc tố của liên cầu.

Chuỗi sự kiện hầu như luôn bắt đầu sơ bộ bằng tình trạng nhiễm liên cầu mà cụ thể là liên cầu nhóm A gây tan huyết.Những vi khuẩn này ban đầu gây viêm họng , sốt tinh hồng nhiệt , nhiễm trùng tai giữa.Tuy nhiên , liên cầu cũng sản xuất ra các protein khác nhau mà do đó hệ thống dị ứng-miễn dịch của người sản xuất ra kháng thể.Kháng thể không chỉ phản ứng với liên cầu mà phản ứng với các mô khác của cơ thể , thường gây ra thiệt hại miễn dịch nghiêm trọng.Những phản ứng này tiếp tục diễn ra miễn là các kháng thể còn tồn tại trong cơ thể-thường từ một năm trở lên.

Bệnh thấp khớp đặc biệt gây tồn thương ở những khu vực nhạy cảm, ví dụ như các van tim.Mức độ thiệt hại có mối tương quan trực tiếp với nồng độ và sự tồn tại các kháng thể.Các nguyên tắc của hệ miễn dịch liên quan đến các loại phản ứng này sẽ được thảo luận ở chương 35 , và nó được chú ý ở chương 32 rằng viêm cầu thận cấp tính có cùng cơ chế phản ứng miễn dịch tương tự.

Ở những người có sốt thấp khớp , xuất huyết lớn , xơ hóa , tồn thương dạng củ mọc dọc phía trong các cạnh bị tồn thương của các van tim.Bởi van hai lá chịu nhiều chấn thương hơn so với các van khác ,

nó thường xuyên bị hư hỏng nghiêm trọng, và thứ hai là van động mạch chủ thường xuyên bị hư hỏng.Các van tim bên phải-đó là van ba lá , van động mạch phổi-thường thường ảnh hưởng ít nghiêm trọng hơn , có thể bởi vì áp lực tác động thấp tác động lên các van này nhẹ so với áp lực tác động cao lên các van tim trái.

Sẹo ở các van.Các tổn thương của sẹo thấp khớp cấp tính thường xuyên xảy ra đồng thời trên các lá van liền kề , do đó thành của các lá van trở lên dính chặt nhau.Sau đó , nhiều tuần , nhiều tháng , nhiều năm , tổn thương biến thành mô sẹo , vĩnh viễn hòa trộn thành phần của các lá van liền kề.Ngoài ra , bờ tụ do của các lá van, mà bình thường mỏng và rung động tự do , trở lên cứng, khơi sẹo.

Một van mà các lá của nó liên kết rộng rãi với nhau mà máu bình thường không chảy qua được thì được gọi là bị hẹp.Ngược lại , khi thành lá van bị phá hủy bởi mô sẹo mà chúng không thể đóng khi tâm thất co,hiện tượng máu sẽ trào ngược xảy ra khi van phải đóng lại.Hẹp thường không xảy ra nếu không có sự tồn tại của một số mức độ trào ngược , và ngược lại.

Các nguyên nhân khác gây tồn thương van tim.Hẹp hoặc thiếu một hoặc nhiều lá của một van cũng xảy ra thường xuyên như một khuyết tật bẩm sinh. Thiếu toàn bộ lá van mới hiếm;Hẹp bẩm sinh phổ biến hơn , sẽ được thảo luận ở cuối chương này.

#### Tiếng thổi của tim được tạo ra bởi tồn thương của van

Như được chỉ ra bằng máy ghi tiếng tim ở hình 23-3,nhiều tiếng tim bất thường,được gọi tiếng thổi của tim, xảy ra khi tồn tại những bất thường của van tim , như sau.

Tiếng thổi tâm thu của hẹp động mạch chủ.Ở những người có hẹp động mạch chủ , máu được đẩy từ tâm thất trái qua một lỗ nhỏ xơ hóa của van động mạch chủ.Bởi vì để chịu lại sự tổng máu , đôi khi huyết áp ở tâm thất trái tăng cao tâm 300mmHg,trong khi áp lực động mạch chủ vẫn bình thường.Như vậy một hiệu ứng vòi phun được tạo ra trong quá trình tâm thu , với dòng máu phu mạnh với vận tốc rất lớn qua các lỗ nhỏ của van.Hiện tượng này gây sự hỗn loạn nghiêm trọng của máu ở gốc động mạch chủ.Máu chảy hỗn loạn tác động đối kháng đến thành động mạch chủ gây rung động mãnh liệt , và tiếng thổi to.(xem ở ghi B , Hình 23-3)xảy ra trong quá trình tâm thu và được truyền suốt lên phía trên động mạch chủ ngực và thậm chí các động mạch lớn của cổ.Âm thanh này nghe thô ráp , và ở những người hẹp lớn nghe rất to , nghe nhiều về phía chân của bệnh nhân.Ngoài ra , những tiếng rung động này có thể cảm nhận bằng tay ở ngực trên và dưới ngực, đây là một hiện tượng gọi là tiếng Rung(thrilling).



**Tiếng thổi tâm thu của trào ngược động mạch chủ.** Trong hiện tượng trào ngược động mạch chủ , không có âm thanh bất thường được nghe thấy trong suốt thi tâm thu , nhưng trong suốt thi tâm trương máu phụt ngược trở lại do áp lực động mạch chủ cao vào trong thất trái , gây ra một “tiếng thổi” có cường độ cao nghe như tiếng vút và được nghe rõ nhất ở tâm thất trái(xem ghi D , hình 23-3).Kết quả của “tiếng thổi” này từ sự hỗn loạn của máu phụt va đập máu có áp suất thấp ở thi tâm trương thất trái.

**Tiếng thổi tâm thu của trào ngược van hai lá.** Ở những người có hiện tượng trào ngược van hai lá , máu trào ngược trở lại van hai lá vào trong tâm nhĩ trái trong suốt thời kỳ tâm thu.Dòng trào ngược này gây ra một tiếng thổi , tiếng vút tần số cao (Xem ghi C , Hình 23-3) tương tự như trào ngược động mạch chủ nhưng xảy ra trong suốt quá trình tâm thu hơn là tâm trương.Nó được truyền mạnh nhất vào tâm nhĩ trái.Tuy nhiên , tâm nhĩ trái sâu về phía lồng ngực do đó rất khó để nghe thấy trực tiếp âm thanh này trên tâm nhĩ.Kết quả là , âm thanh của tiếng trào ngược truyền đến thành ngực chủ yếu ở phần đỉnh tim của tâm thất trái.

**Tiếng thổi tâm trương của hẹp van hai lá.** Ở những người hẹp van hai lá , máu chảy qua van hai lá bị hẹp rất khó khăn để từ tâm nhĩ trái đến tâm thất trái,và vì áp lực trong nhĩ trái ít tăng trên 30 mmHg , một khác biệt lớn về áp lực buộc máu từ nhĩ trái vào tâm thất trái không tăng lên.Do đó , những âm thanh bất thường trong hẹp van hai lá (nhìn ghi E , hình 23-3) thường yếu và tần số rất thấp , vì vậy hầu hết phổi tần số âm thanh dưới ngưỡng nghe thấy của người.

Trong suốt phần đầu của thi tâm trương , một thất trái với hẹp van hai lá có rất ít máu trong nó và thành của thất trái co giãn do đó máu không gây chấn động qua lại giữa các thành của tâm thất.Vì lý do này , ngay cả ở những người bị hẹp van hai lá nặng , không có tiếng thổi có thể nghe được trong ba thi đầu tiên của tâm trương.Tiếp đó , sau khi làm đầy một phần , tâm thất kéo dài đủ để máu dội lại và tạo nên một tiếng thổi ầm ầm thấp.

**Tiếng thổi van hai lá trên máy ghi tiếng tim.**Đồ thị tiếng tim B , C , D và E trên Hình 23-3 , tương ứng , bản ghi lý tưởng từ các bệnh nhân bị hẹp van động mạch chủ , trào ngược van hai lá , trào ngược van động mạch chủ , và hẹp van hai lá.Rõ ràng từ những đồ thị ghi tiếng tim này mà các tổn thương hẹp động mạch chủ gây tiếng thổi to nhất , và tổn thương hẹp van hai lá gây tiếng thổi yếu nhất.Các đồ thị chỉ ra cường độ của tiếng thổi thay đổi như thế nào trong suốt các phần khác nhau của thi tâm trương và thi tâm thu . thời gian tương đối của mỗi tiếng thổi cũng là hiển nhiên.Chú ý đặc biệt rằng tiếng thổi của của hẹp động mạch chủ và trào ngược van hai lá chỉ xảy ra trong suốt thi tâm thu , trong khi đó tiếng thổi của trào ngược động mạch chủ và

hẹp van hai lá chỉ xảy ra trong suốt thi tâm trương.Nếu người đọc không hiểu thời gian này , cần thêm chú ý cho đến khi hiểu.

## ÀNH HƯỜNG TUẦN HOÀN TRONG BỆNH LÝ VAN HAI LÁ

### ÀNH HƯỜNG TUẦN HOÀN TRONG HẸP ĐỘNG MẠCH CHỦ VÀ TRÀO NGƯỢC ĐỘNG MẠCH CHỦ

Trong hẹp động mạch chủ ,sự tương quan với tân thất trái không được làm rõ hợp lý , trong khi đó ở trào ngược động mạch chủ , máu chảy ngược lại tâm thất trái từ động mạch chủ sau khi thất trái bơm máu vào trong động mạch chủ.Tiếp đó , trong cả hai trường hợp , khói lượng cấp máu ra của tim bị giảm xuống.

Một số lượng đèn bù quan trọng được diễn ra có thể cải thiện mức độ nghiêm trọng của các khuyết tật tuần hoàn.Một số cơ chế đèn bù được miêu tả ở các phần sau.

**Sự phì đại tâm thất trái.**Trong cả hẹp và trào ngược động mạch chủ , các cơ của tâm thất phì đại vì tăng khói lượng làm việc của thất.

*Trong trào ngược động mạch ,buồng thất trái to ra để giữ máu trào ngược từ động mạch chủ.Đôi khi khói lượng thất trái tăng lên gấp 4 đến 5 lần , tạo nên một diện rất lớn phía bên trái của tim.*

Khi van động mạch chủ bị hẹp nghiêm trọng, các cơ phì đại cho phép tâm thất trái tăng lên với áp lực tầm 400 mmHg ở đỉnh thi tâm thu.

Ở những người có trào ngược động mạch chủ nặng , đôi khi cơ phì đại cho phép tâm thất trái bơm một số lượng máu rất lớn tầm 250 ml , mặc dù ba phần tư lượng máu này trở lại tâm thất trong thời kỳ tâm trương , và chỉ một phần tư qua động mạch chủ đến cơ thể.

**Sự tăng số lượng máu.**Một hiệu ứng giúp cho việc bơm máu giảm sút do tâm thất tăng thể tích chứa máu.Điều này dẫn tới sự tăng số lượng là kết quả từ (1)giảm nhẹ ban đầu áp lực động mạch , cộng với (2)các phản xạ của tuần hoàn ngoại vi bị giảm đi bởi việc giảm áp suất.Các cơ chế này cùng nhau làm giảm số lượng nước tiểu ở thận, gây ra tăng thể tích máu và áp lực trung bình động mạch trở lại bình thường.Mặc dù vậy , khói lượng hồng cầu thậm chí tăng bởi vì sự thiếu oxy nhẹ ở các mô.

Sự tăng khói lượng tuần hoàn có xu hướng theo tĩnh mạch trở về tim, trong đó , lần lượt , gây cho tâm thất trái bơm thêm sức mạnh để vượt qua những lần bơm bất thường.



**Tổn thương van động mạch chủ có thể đưọc liên kết với thiếu máu mạch vành.** Khi một người bị hẹp van động mạch chủ , các cơ tim thất phải phát triển căng mạnh để tạo nên những áp lực cao trong tâm thất cần có để đưa máu qua van bị hẹp.Thâm thất làm việc nhiều hơn và tiêu thụ oxy nhiều hơn , do đó phải tăng dòng máu mạch vành đến để đáp ứng nhu cầu oxy.Thành của tâm thất rất căng , do đó, gây giảm đáng kể dòng máu trong suốt thời kỳ tâm thu , đặc biệt trong các mạch màng tim. Áp lực thời kỳ tâm trương cũng tăng khi van động mạch chủ hẹp , và sự tăng áp lực này có thể đè nén các lớp bên trong của cơ tim và giảm dòng máu mạch vành.Như vậy , hẹp van động mạch chủ nặng thường gây thiếu máu cơ tim cục bộ.

Với trào ngược động mạch chủ , áp lực ở trong tâm thất thì tâm trương tăng lên , ép các lớp bên trong của cơ tim và giảm dòng máu mạch vành.Áp lực tâm trương ở động mạch chủ giảm , điều này cũng có thể giảm dòng máu mạch vành và điều này cũng gây ra thiếu máu cơ tim cục bộ.

Cuối cùng gây nên suy thất trái và phát triển thành phù phổi.Trong giai đoạn đầu của hẹp động mạch chủ và trào ngược động mạch chủ , khả năng tại bản thân thất trái để thích ứng tăng tải trọng để ngăn ngừa những dấu hiệu bất thường trong chức năng tuần hoàn ở người trong thời gian nghỉ , khác với nhu cầu tăng khối lượng công việc đòi hỏi ở tâm thâts trái .Do đó , với mức độ đáng kể của hẹp động mạch chủ hoặc trào ngược động mạch chủ thường xảy ra trước khi người đó biết rằng mình mắc bệnh về tim mạch.(ví dụ như ở những người có áp lực tâm thu ở thất trái lúc nghỉ ngoi khoảng 200mmHg hoặc với một khối lượng làm việc cao gấp đôi ở những người có trào ngược động mạch chủ).

Ngoài ra một giai đoạn quan trọng trong các tổn thương van động mạch chủ , tâm thất trái cuối cùng không đáp ứng được với nhu cầu công việc.Như một hệ quả , tâm thất trái giãn và cung lượng tim bắt đầu giảm;máu đồng thời đập lên nhĩ trái vào trong phổi sau khi tâm thất trái hỏng.Áp lực nhĩ trái tăng dần , và áp lực trung bình nhĩ trái từ 25 đến 40 mmHg , phù nề nghiêm trọng xuất hiện ở trong phổi , điều này sẽ được thảo luận chi tiết trong chương 39.

### CƠ CHẾ HẸP VAN HAI LÁ VÀ TRÀO NGƯỢC VAN HAI LÁ.

Ở những người hẹp van hai lá , máu chảy từ nhĩ trái vào thất trái bị cản trở , và ở những người trào ngược van hai lá , phần lớn máu chảy vào thất trái trong suốt quá trình tâm tâm trương và rò rỉ lại nhĩ trái trong suốt tâm thu hơn là bơm vào động mạch chủ.Vì vậy đây là một trong những tình trạng giảm dòng máu từ nhĩ trái vào thất trái

**Phù phổi trong bệnh van hai lá.**Sự tích tụ của máu trong nhĩ trái gây tăng áp lực ở nhĩ trái , cuối cùng kết quả là gây tăng hậu quả phù phổi trầm trọng.Thông thường , phù nề gây chết người không xảy ra cho đến tận khi áp lực tại chính nhĩ trái tăng trên 25 mmHg và đôi khi tăng cao tầm 40mmHg , bởi vì các hạch bạch huyết ở phổi to lên gấp bội và có thể nhanh chóng đưa dịch ra khỏi nhu mô phổi.

**Phì đại nhĩ trái và rung nhĩ.**Áp lực cao ở nhĩ trái trong bệnh lý van hai lá cũng gây phì đại dàn nhĩ trái , điều này làm tăng quãng đường mà xung điện tim phải đi qua thành nhĩ.Con đường này cuối cùng trở nên quá dài mà nó dẫn đến sự tăng lên của các vòng kích thích , như đã thảo luận ở chương 13.Vì vậy , trong giai đoạn cuối của bệnh lý van hai lá , đặc biệt trong hẹp van hai lá , rung nhĩ thường xuyên xảy ra.Rung nhĩ tăng dần đến giảm hiệu quả bơm của tim và gây nên bệnh lý suy nhược tim.

**Đáp ứng sớm trong bệnh lý van hai lá.**Cũng như xảy ra trong bệnh lý van động mạch chủ và nhiều typ bệnh tim bẩm sinh , khối lượng máu tăng trong bệnh lý van hai lá vì sự suy giảm bài tiết nước và muối qua thận.Sự tăng khối lượng máu này tăng lên các tĩnh mạch về tim , qua đó giúp vượt qua được ảnh hưởng xấu của suy tim.Tiếp đó , sau khi bồi thường , cung lượng tim có thể giảm tối thiểu cho đến các giai đoạn cuối bệnh lý van hai lá , mặc dù áp lực nhĩ trái tăng rất cao.

Khi áp lực nhĩ trái tăng lên , máu trở về đập ở trong phổi , cùng tất cả mọi đường trở về động mạch phổi.Ngoài ra , phù phổi thời kỳ phôi thai gây co thắt động mạch phổi.Hai hiệu ứng này ảnh hưởng lẫn nhau làm tăng áp lực động mạch phổi thời kỳ tâm thu và cả áp lực thất phải , đôi khi lên cao tới 60 mmHg , điều này nhiều gấp đôi bình thường.Sự tăng áp lực này , đến lượt nó , gây nên phì đại phía bên phải của tim , điều này cũng hỗ trợ cho việc tăng lên khối lượng công việc.

### Cơ chế tuần hoàn trong các bài tập trên bệnh nhân với tổn thương van hai lá

Trong các hoạt động , một lượng lớn máu ở tĩnh mạch về tim qua tuần hoàn ngoại biên.Vì vậy , tất cả các cơ chế bất thường xảy ra trên các loại bệnh van hai lá khác nhau trở nên trầm trọng hơn rất nhiều.Ngay cả ở những người có bệnh van tim nhẹ , trong đó các triệu chứng có thể không nhận ra lúc nghỉ , các triệu chứng nặng thường tăng lên khi tập luyện nặng.Ví dụ , ở những bệnh nhân có tổn thương van động mạch chủ , việc vận động có thể gây suy thất trái cấp tính.



cuối cùng dẫn đến **phù phổi cấp**. Ngoài ra ở những bệnh nhân với bệnh van hai lá, các bài tập có thể gây ảnh hưởng nghiêm trọng rất nhiều với dòng máu ở phổi điều này làm phù phổi trầm trọng và thậm chí có thể gây chết người xảy ra trong đó ít nhất 10 phút.

Thậm chí trong trường hợp từ nhẹ đến trung bình của các bệnh van tim, dù trữ tim của bệnh nhân giảm tỷ lệ thuận với mức độ nghiêm trọng của rối loạn chức năng van tim. Do đó, cung lượng tim không tăng nhiều khi bệnh nhân hoạt động. Vì vậy, các cơ bắp mệt mỏi nhanh chóng vì lượng máu tới cơ quá ít.

### NHỮNG BẤT THƯỜNG VỀ TUẦN HOÀN TRÊN TRÁI TIM BẨM SINH

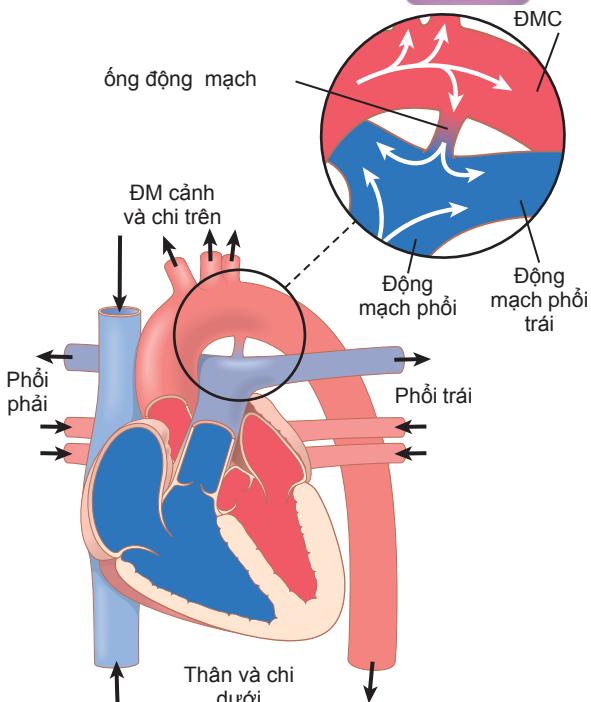
Thỉnh thoảng, tim hoặc mạch máu liên quan bị thay đổi khi còn thai nhi; các lỗi này được coi là dị tật bẩm sinh. Có ba loại chính của dị tật bẩm sinh tim và mạch máu: (1) Hẹp các kênh lưu thông máu ở một số điểm của tim hoặc mạch máu liên kết chặt với nó; (2) Một bất thường cho phép máu chảy ngược từ bên trái hoặc động mạch chủ tới bên phải của tim hoặc động mạch phổi, do đó không chảy qua hệ tuần hoàn, lỗi này được gọi là một shunt trái-phải; (3) Một bất thường cho phép máu trực tiếp từ bên phải của tim vào bên trái của tim, do đó không chảy lên phổi - lỗi này được gọi là shunt phải-trái.

Các ảnh hưởng khác nhau của tổn thương hẹp cũng dễ hiểu. Ví dụ, kết quả việc hẹp bẩm sinh động mạch chủ có những tác động tương tự hẹp van động mạch chủ bởi các tổn thương van tim khác, cụ thể là, tim phì đại, thiếu máu cơ tim, giảm cung lượng tim và gây phù phổi trầm trọng.

Một loại hẹp bẩm sinh khác là dính động mạch chủ, thường xuyên xảy ra gần mức của cơ hoành. Sự hẹp này áp lực động mạch ở phần trên cơ thể (trên mức dính) trở nên rất lớn so với áp lực phần dưới của cơ thể bởi vì sức chịu tuyệt vời của dòng máu qua chỗ dính đến phần thấp của cơ thể; một phần máu phải đi xung quanh chỗ dính qua các động mạch nhỏ lưu lại, như được thảo luận trong chương 19.

### CÒN ỐNG ĐỘNG MẠCH TỪ TRÁI QUA PHẢI

Trong thời kỳ thai nhi, phổi ngừng hoạt động, ép vào phổi đàn hồi điều này giữa cho các phế nang không hoạt động kèm theo giữ cho các mạch máu bị sụp võ là tốt. Do đó, khả năng chống lại dòng máu qua phổi là rất lớn do đó áp lực động mạch phổi là cao ở thai nhi. Ngoài ra, bởi sức cản thấp máu qua động mạch chủ qua các mạch máu lớn của thai nhi, áp lực trong động mạch chủ của thai nhi thấp hơn so với bình thường-trên thực tế, thấp hơn so với các động mạch phổi. Hiện tượng này gây ra ở gần như tất cả các động mạch phổi.



**Hình ảnh 23-4.** Còn ống động mạch màu xanh rắng những thay đổi máu tĩnh mạch được oxy hóa tại các điểm khác nhau trong tuần hoàn. Số đố bên phải cho thấy dòng máu chảy ngược lại từ động mạch chủ vào động mạch phổi sau đó vào phổi lần 2.

máu đi qua một động mạch đặc biệt để hiện có trong thời kỳ bào thai mà kết động mạch phổi với động mạch chủ (Hình 23-4), mạch này được gọi là ống động mạch, do đó bỏ qua phổi. Cơ chế này cho phép máu tuần hoàn trước tiên qua đại tuần hoàn thai nhi mà không có máu qua phổi. Sự thiếu máu qua phổi không có hại cho thai nhi bởi vì máu đã được oxy hóa khi đi qua nhau thai.

**Đóng ống động mạch sau khi sinh.** Ngay sau khi một em bé được sinh ra và bắt đầu thở, phổi nở ra; không chỉ làm các phế nang chứa đầy không khí, mà súc cản dòng máu tới cây mao mạch phổi giảm rất nhiều, dẫn đến áp lực các động mạch phổi giảm đi. Đồng thời, áp lực động mạch chủ tăng lên vì ngừng đột ngột dòng máu tới động mạch chủ qua nhau thai. Do đó, áp lực trong động mạch phổi giảm, trong khi ở các động mạch chủ tăng lên. Kết quả là, máu chảy qua ống động mạch ngừng đột ngột khi sinh, và thực tế, máu bắt đầu máu bắt đầu chảy ngược lại qua ống động mạch từ động mạch chủ vào trong động mạch phổi. Giai đoạn mới của dòng máu chảy lại này gây tắc ống động mạch trong vòng vài giờ đến vài ngày ở hầu hết trẻ sơ sinh, do dòng máu qua ống không tồn tại. Các ống động mạch được đóng bởi vì nồng độ oxy trong máu động mạch chủ bây giờ chảy qua cao gấp hai lần so với máu chảy từ động mạch phổi vào ống động mạch trong cuộc sống của thai nhi. Lượng Oxy có lẽ làm co thắt lại



các cơ thành ống động mạch. Hiện tượng này sẽ được thảo luận thêm trong chương 84.

Không may thay, trong khoảng 1 trong mỗi 5500 đứa trẻ, ống động mạch không đóng, gây nên tình trạng còn ống động mạch, được thể hiện ở hình 23-4.

### Thay đổi về tuần hoàn với sự tồn tại của ống động mạch.

Trong những tháng đầu đời của trẻ, sự hiện diện của ống động mạch không gây ra bất thường nghiêm trọng về chức năng. Tuy nhiên, khi trẻ lớn hơn, sự khác biệt giữa áp lực cao trong động mạch chủ và áp lực thấp ở động mạch phổi tăng dần, tương ứng với sự tăng lên dòng máu đi ngược từ động mạch chủ vào trong động mạch phổi. Ngoài ra, áp lực cao ở động mạch chủ thường làm đường kính của ống động mạch tăng lên một phần theo thời gian, làm cho tình trạng này thậm chí tồi tệ hơn.

**Vòng tuần hoàn qua phổi.** Ở những đứa trẻ lớn tuổi còn động mạch phổi, một đến hai phần ba dòng máu ở động mạch chủ chảy ngược vào trong động mạch phổi, tiếp đó qua phổi, và cuối cùng quay trở lại tâm thất trái và động mạch phổi, đi qua phổi và tim trái hai hoặc nhiều lần mỗi lúc nó đi qua hệ tuần hoàn. Những người có tình trạng không biểu hiện tím tái cho phần sau của cuộc sống, khi tim bị suy và phổi bị tắc nghẽn. Thật vậy, trong giai đoạn sớm của cuộc sống, máu động mạch thường được oxy hóa tốt hơn bình thường vì nó có thêm thời gian đi qua phổi.

**Giảm cung lượng tim và dự trữ hô hấp.** Các ảnh hưởng chính của còn ống động mạch trên bệnh nhân làm giảm dự trữ tuần hoàn và hô hấp. Thất trái bơm cao gấp hai hoặc nhiều lần so với cung lượng tim bình thường, và tối đa mà nó có thể bơm được sau khi phì đại xảy ra khoảng bốn đến bảy lần với bình thường. Do đó, khi luyện tập, mang lười máu qua các phần còn lại của cơ thể có thể không bao giờ tăng đến mức cần thiết cho hoạt động gắng sức. Với ngay cả lao động vất vả, con người trở nên yếu hơn và thậm chí có thể ngất ngay tức thì do suy tim.

Áp lực cao trong các mạch phổi gây ra bởi thừa quá mức máu đến phổi có thể dẫn đến tắc nghẽn phổi và phu phổi. Như một kết quả của việc có nhiều tải trọng vào tim, và đặc biệt bởi tắc nghẽn phổi trở nên dần nghiêm trọng theo tuổi tác, hầu hết bệnh nhân còn ống động mạch không sửa được chết vì bệnh tim ở tuổi từ 20 đến 40 tuổi.

### Tiếng tim: Tiếng thổi máy.

Trong trẻ sơ sinh còn ống động mạch, đôi khi không có âm thanh bất thường nào được nghe thấy bởi vì số lượng máu chảy ngược lại qua ống động mạch có thể không đủ để gây ra tiếng

một tiếng thổi ở tim. Nhưng khi em bé lớn lên, đạt từ 1 đến 3 tuổi, một khuyết điểm, tiếng thổi bắt đầu được nghe thấy trong khu vực động mạch phổi trên lồng ngực, được chỉ ra ở phần ghi F, hình 23-3. Âm thanh này là mạnh hơn nhiều trong quá trình tâm thu khi áp lực động mạch chủ cao và ít nhiều tăng trong tâm trương khi áp lực động mạch phổi bị hạ thấp, vì thế tiếng thổi sáp và yếu theo nhịp đập của tim, tạo nên một âm thanh như tiếng thổi máy.

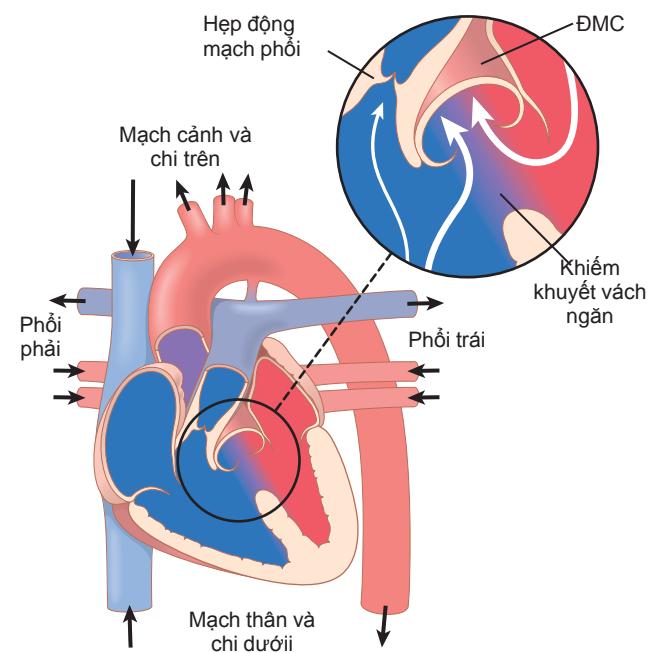
### Điều trị phẫu thuật

Điều trị ngoại khoa với bệnh nhân còn ống động mạch là dễ dàng; chỉ cần thắt ống lại hoặc chia nó ra sau đó hai đầu. Trong thực tế, thủ thuật này là một trong những ca phẫu thuật tim thành công đầu tiên đã được thực hiện.

### TÚ CHỨNG FALLOT LÀ DÒNG SHUNT TỪ PHẢI-TRÁI

Tú chứng Fallot được minh họa hình 23-5; nó là nguyên nhân phổ biến gây nên "trẻ xanh". Hầu hết các mạch máu bỏ qua phổi, do đó máu động mạch chủ yếu máu tĩnh mạch không oxy. Trong hoàn cảnh này bốn bất thường xảy ra đồng thời:

- Động mạch chủ bắt nguồn từ thất phải hơn so với bệnh trái, hoặc nó đè một cái lỗ trên vách ngăn, được thể hiện ở hình 23-5, nhận máu ở cả hai tâm thất.
- Bởi vì các động mạch phổi bị hẹp, nhiều khí thải hơn so với số lượng máu bình thường qua từ thất phải vào trong phổi; thay vào đó, hầu hết máu chảy trực tiếp vào động mạch chủ, do đó bỏ qua phổi.



Hình 23-5. Tú chứng Fallot, màu xanh là các tĩnh mạch được từ tâm thất phải vào động mạch chủ mà không đi qua phổi.



3. Máu từ thất trái chảy thông qua một lỗ thông liên thất vào trong thất phải và sau đó vào trong động mạch chủ hoặc trực tiếp vào động mạch chủ nối lên lỗ này.
4. Bởi vì phía bên phải của tim phải bơm một lượng máu chống lại áp lực cao trong động mạch chủ , gây ra phì đại thất phải.

Các cơ bất thường tuần hoàn. Đó là điều hiển nhiên rằng sinh lý chính gặp khó khăn do từ chứng Fallot là dòng shunt máu qua phổi không có trở nên giàu oxy.Như phần lớn 75 phần trăm máu tĩnh mạch trở về tim qua trực tiếp tâm thất phải vào động mạch chủ mà không bị oxy hóa.

Một chẩn đoán của từ chứng Fallot thường dựa trên

(1) thực tế da trẻ tím tái(màu xanh).(2) Đo áp suất tâm thu cao ở tâm thất phải , ghi lại qua ống thông;(3) Thay đổi đặc trưng về bóng tim trên X-quang , cho thấy phì đại thất phải;(4) Mạch máu(hình ảnh X-quang)cho thấy dòng máu bắt thường qua lỗ ở vách liên thất và trong động mạch chủ bị ghi đè , nhưng ít hơn nhiều qua động mạch phổi bị hẹp.

**Điều trị phần thuật.**Tứ chứng Fallot có thể điều trị thành công bằng phẫu thuật.Các hoạt động thông thường là mở hẹp động mạch phổi , đóng lỗ vách ngăn , và tái tạo lại đường vào động mạch chủ.Khi phẫu thuật thành công , tuổi thọ trung bình tăng không chỉ 3-4 năm tới 50 năm hoặc nhiều hơn.

### NGUYÊN NHÂN CỦA BẤT THƯỜNG TIM BẮM SINH

Bệnh tim bẩm sinh không phải là hiếm , xảy ra trong khoảng 8 trên mỗi 1000 trẻ sống.Một trong những nguyên nhân phổ biến gây khuyết tật tim bẩm sinh là một bệnh nhiễm virus ở người mẹ trong ba tháng đầu tiên của thai kỳ khi tim thai được hình thành.Khuyết tật đặc biệt phát triển khi các bà mẹ tương lai bị nhiễm sởi Đức.

Một số dị tật bẩm sinh của tim là do di truyền vì khiếm khuyết tương tự đã được biết là xảy ra trong cặp song sinh giống hệt nhau , cũng như các thế hệ sau này.

### SỬ DỤNG TUẦN HOÀN NGOÀI CƠ THỂ TRONG PHẪU THUẬT TIM

Hầu như không thể sửa chữa các khiếm khuyết ở tim khi phẫu thuật khi tim còn bơm.Do đó , nhiều

loại *máy tim-phổi* được phát triển để thay thế tim và phổi trong quá trình phẫu thuật.Một hệ thống như vậy được gọi là *tuần hoàn ngoài cơ thể*.Hệ thống bao gồm chủ yếu một máy bơm và một thiết bị cung cấp oxy.Hầu hết các loại bơm mà không gây tan máu là phù hợp.

Phương pháp sử dụng oxy đưa vào máu bao gồm(1)oxy bọt qua máu và loại bỏ các bong ra khỏi máu trước khi đi máu trở lại bệnh nhân , (2)nhỏ giọt máu xuống trên bề mặt của các tôm nhựa có sự hiện diện của oxy(3)máu đi qua bề mặt của đĩa quay, hoặc (4)đi qua máu giữa các màng mỏng hoặc qua ống nhỏ có thẩm oxy và carbon dioxide.

Các hệ thống khác nhau đều đối mặt với nhiều khó khăn , bao gồm sự tan máu , sự phát triển các cục máu đông nhỏ trong máu , khả năng bong bóng oxy nhỏ hoặc chất chống tạo bọt gây thuyên tắc nhỏ đi vào động mạch của bệnh nhân , sự cần thiết cho một lượng lớn máu đến chính toàn bộ hệ thống, thất bại để trao đổi đầy đủ lượng oxy , và sự cần thiết sử dụng heparin để ngăn ngừa dòng máu trong tuần hoàn ngoài cơ thể.Heparin còn thích hợp cầm máu trong quá trình can thiệp phẫu thuật. Tuy nhiên , bắt chấp khó khăn , trong tay của các chuyên gia , bệnh nhân cần được duy trì sự sống trên máy tim phổi nhân tạo trong nhiều giờ đồng hồ trong khi các can thiệp phẫu thuật

### PHÌ ĐẠI TIM TRONG BỆNH LÝ VAN HAI LÀ VÀ BỆNH TIM BẮM SINH

Phì đại cơ tim là một trong những cơ chế quan trọng nhất mà tim đáp ứng với khối lượng công việc tăng lên, cho dù các tải do tăng áp lực chống lại mà cơ tim phải co bóp hoặc tăng cung lượng tim để bơm được.Một số bác sĩ tin rằng việc tăng sức co bóp của cơ tim gây phì đại ; một số khác tin rằng tăng tỷ lệ trao đổi chất làm cơ kích thích chính nó.Bất kể cái gì là chính xác , người ta có thể tính toán phì đại khoảng bao nhiêu sẽ xảy ra trong mỗi buồng tim bằng cách nhân cung lượng thất bởi áp lực chống lại mà thất phải làm việc , với sự nhấn mạnh của áp suất.Như vậy, phì đại xảy ra ở hầu hết các bệnh van tim và tim bẩm sinh , thỉnh thoảng làm tim nặng tới 8000 gram thay vì 300 gram.

**Ảnh hưởng bất lợi ở giai đoạn cuối của bệnh tim phì đại.**Mặc dù nguyên nhân phổ biến của phì đại tim là tăng huyết áp , gần như tất cả các loại bệnh tim mạch , bao gồm bệnh van tim và tim bẩm sinh , có thể kích thích sự phì đại của tim.



"Sinh lý" của sự phì đại tim thường được coi là một phản ứng bù của tim khi tăng khối lượng công việc và thường có lợi cho duy trì cung lượng tim khi đối mặt với những bất thường làm suy yếu hiệu quả của tim như một máy bơm. Tuy nhiên, mức độ phì đại nghiêm trọng có thể dẫn đến suy tim. Một trong các lý do cho việc này là các mạch vành thường không tăng với cùng mức độ như tăng khối lượng cơ tim. Lý do thứ hai xơ thường phát triển trong cơ bắp, đặc biệt trong các cơ dưới màng tim nơi lượng máu mạch vành đến nghèo nàn, với mô sợi thay thế sợi cơ bị thoái hóa. Bởi vì sự tăng không cân xứng giữa khối lượng cơ bắp với lượng máu mạch vành, tình trạng thiếu máu cục bộ liên quan với sự phì đại cơ tim, và lượng máu mạch vành có thể xảy ra thiếu. Đau thắt ngực xảy ra thường xuyên cho thấy phì đại cơ tim với bệnh van tim và tim bẩm sinh. Phì đại cơ tim cũng liên quan với nguy cơ bị rối loạn nhịp phát triển, điều này lần lượt có thể dẫn đến suy giảm các chức năng tim và gây chết đột ngột vì rung nhĩ.

### Tài liệu tham khảo

- Burchfield JS, Xie M, Hill JA: Pathological ventricular remodeling: mechanisms: part 1 of 2. Circulation 128:388, 2013.
- Carabello BA: The current therapy for mitral regurgitation. J Am Coll Cardiol 52:319, 2008.
- Fahed AC, Gelb BD, Seidman JG, Seidman CE: Genetics of congenital heart disease: the glass half empty. Circ Res 112(4):707, 2013.
- Gould ST, Srigunapalan S, Simmons CA, Anseth KS: Hemodynamic and cellular response feedback in calcific aortic valve disease. Circ Res 113:186, 2013.
- Kari FA, Siepe M, Sievers HH, Beyersdorf F: Repair of the regurgitant bicuspid or tricuspid aortic valve: background, principles, and outcomes. Circulation 128:854, 2013.
- Lindman BR, Bonow RO, Otto CM: Current management of calcific aortic stenosis. Circ Res 113:223, 2013.
- Manning WJ: Asymptomatic aortic stenosis in the elderly: a clinical review. JAMA 310:1490, 2013.
- Marijon E, Mirabel M, Celermajer DS, Jouven X: Rheumatic heart disease. Lancet 379:953, 2012.
- Maron BJ, Maron MS: Hypertrophic cardiomyopathy. Lancet 381: 242, 2013.
- McDonald M, Currie BJ, Carapetis JR: Acute rheumatic fever: a chink in the chain that links the heart to the throat? Lancet Infect Dis 4:240, 2004.
- Rhodes JF, Hijazi ZM, Sommer RJ: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult, part II. Simple obstructive lesions. Circulation 117:1228, 2008.
- Schneider DJ: The patent ductus arteriosus in term infants, children, and adults. Semin Perinatol 36:146, 2012.
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF Jr: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part I: shunt lesions. Circulation 117: 1090, 2008.
- Sommer RJ, Hijazi ZM, Rhodes JF: Pathophysiology of congenital heart disease in the adult: part III: complex congenital heart disease. Circulation 117:1340, 2008.
- Towler DA: Molecular and cellular aspects of calcific aortic valve disease. Circ Res 113:198, 2013.
- Yuan S, Zaidi S, Brueckner M: Congenital heart disease: emerging themes linking genetics and development. Curr Opin Genet Dev 23:352, 2013.
- Zaid RR, Barker CM, Little SH, Nagweh SF: Pre- and post-operative diastolic dysfunction in patients with valvular heart disease: diagnosis and therapeutic implications. J Am Coll Cardiol 62:1922, 2013.

# Shock tuần hoàn và điều trị

Circulatory Shock là tình trạng giảm sút lưu lượng máu của hệ tuần hoàn dẫn đến tình trạng huỷ hoại, mô tế bào trong cơ thể, do giảm lượng oxy và các chất dinh dưỡng đến tế bào. Điều này cũng ảnh hưởng đến chính hệ tim mạch: cơ tim, thành mạch, hệ thống vận mạch và các thành phần tuần hoàn khác sẽ dần suy giảm chức năng. Vì thế Circulatory Shock dẫn đến một vòng xoắn bệnh lí.

## **Cơ chế của shock:**

Shock tuần hoàn do nguyên nhân cung lượng tim.

Shock thường do nguyên nhân từ tim, một tình trạng giảm cung lượng tim dưới mức ho phép có thể dẫn đến Circulatory Shock

Hai nguyên nhân làm giảm cung lượng tuần hoàn:

1. Bất thường hệ tim mạch làm giảm khả năng tổng máu của tim:

Những bất thường này bao gồm nhồi máu cơ tim, ngộ độc tim, bất thường van tim hay loạn nhịp tim,... Circulatory Shock có nguyên nhân giảm khả năng tổng máu của tim được gọi là “cardiogenic shock” (shock tim). Tình trạng này đã được phân tích kỹ ở chương 22, nó nhấn mạnh rằng trong số những người shock tim có 70% là tử vong.

2. Yếu tố làm giảm lưu lượng máu trở về tĩnh mạch cũng làm giảm lưu lượng tuần hoàn bởi vì tim không thể tổng máu khi giảm sút lượng máu về tuần hoàn. Nguyên nhân phổ biến của giảm thể tích máu về tuần hoàn là giảm thể tích máu, nhưng cũng có thể do giảm trương lực mạch máu, đặc biệt là venous blood reservoirs; hoặc do tắc nghẽn lưu thông máu ở một điểm nào đó trên hệ tuần hoàn đặc biệt tuần hoàn về tim.

## Sốc tuần hoàn không có giảm lưu lượng tim

Thỉnh thoảng lưu lượng tim vẫn bình thường hoặc thậm chí cao hơn bình thường dù cơ thể đang trong tình trạng shock, tình trạng này có thể là hậu quả của *sự trao đổi chất quá mức* so với sự đáp ứng của cung lượng tim. Hoặc do bất thường mô hình tưới máu mô, vì thế hầu hết cung lượng tim sẽ đi ngoài mô cần được cung cấp máu (*abnormal tissue perfusion patterns, so most of the cardiac output is passing through blood vessels besides those that supply the local tissues with nutrition.*) Nguyên nhân cụ thể gây nên shock sẽ được thảo luận ngay phần sau chương này. Nay giờ điều cần chú ý đó là tất cả sẽ dẫn đến cung cấp thiếu chất dinh dưỡng đến các mô, các cơ quan cũng như sự thải bỏ độc chất của quá trình trao đổi chất.

## **Áp lực động mạch sẽ thay đổi như thế nào trong shock tuần hoàn**

Trong suy nghĩ của nhiều bác sĩ thì mức áp suất động mạch thì phản ánh hoàn toàn chức năng của hệ tuần hoàn. Tuy nhiên nó không phải như vậy, đôi khi, một người có thể bị sốc nặng và vẫn còn có một áp lực động mạch gần như bình thường bởi vì các phản xạ thần kinh mạnh mẽ đã giữ cho áp lực không tụt. Vào những lúc khác, áp lực động mạch có thể giảm xuống một nửa bình thường, nhưng người đó vẫn có tưới máu mô bình thường và không bị sốc. Trong hầu hết

## Chương 24

các loại sốc, đặc biệt là sốc mất máu nặng, huyết áp động mạch giảm đồng thời với cung lượng tim giảm, mặc dù thường không nhiều.

### Sự phá hủy mô tế bào là hậu quả của sốc tuần hoàn

Khi sốc tuần hoàn đạt đến một mức độ nghiêm trọng, bất kể nguyên nhân khởi đầu của nó là gì, sốc ban đầu dẫn đến sốc khác. Đó là, lưu lượng máu không đủ tươi làm cho tình trạng các mô cơ thể để bắt đầu xấu đi, bao gồm cả tim và hệ tuần hoàn. Sự suy giảm này gây ra suy giảm hơn nữa cung lượng tim, và hình thành một vòng luẩn quẩn sau đó, với sự gia tăng dần dần sốc tuần hoàn, ít tươi máu mô, sốc hơn, ... cho đến khi cái chết xảy ra. Điều trị sinh lý thích hợp sẽ làm đảo ngược quá trình diễn biến đến tử vong.

### GIAI ĐOẠN CỦA SHOCK

Do đặc điểm của sự thay đổi trong sốc tuần hoàn với mức độ nghiêm trọng khác nhau, sốc thường được chia thành ba giai đoạn chính sau đây: 1. Một giai đoạn chưa tiến triển (đôi khi được gọi là giai đoạn còn bù), trong đó các cơ chế bù tuần hoàn còn khả năng gây ra sự phục hồi gần như hoàn toàn mà không cần sự giúp đỡ từ điều trị. 2. Một giai đoạn tiến triển, trong đó, khi không điều trị, diễn ra dần tồi tệ hơn đều đặn cho đến khi cái chết xảy ra. 3. Một giai đoạn không thể đảo ngược, trong đó sốc đã tiến triển đến một mức độ mà tất cả các hình thức điều trị được biết đến là không đủ để cứu mạng sống của người đó mặc dù, trong thời điểm này, người đó vẫn còn sống. Bây giờ chúng ta sẽ thảo luận về các giai đoạn sốc tuần hoàn gây ra bởi giảm thể tích máu, cùng các nguyên tắc xử trí cơ bản. Sau đó chúng tôi sẽ xem xét các đặc điểm đặc biệt của sốc do các nguyên nhân khác.

### SHOCK DO GIẢM THỂ TÍCH TUẦN HOÀN - SHOCK MẤT MÁU

Giảm thể tích tuần hoàn có nghĩa là thể tích máu giảm. Xuất huyết là nguyên nhân phổ biến nhất của sốc hypovolemic. Xuất huyết làm giảm áp lực đồ đầy tâm thất, và như một hệ quả, giảm trở về tĩnh mạch. Kết quả là, cung lượng tim giảm xuống dưới mức bình thường và sốc có thể xảy ra

#### Quan hệ giữa thể tích chảy máu đến cung lượng tim và áp lực động mạch

Hình 24-1 cho thấy các thay đổi gần đúng về cung lượng tim và huyết áp trong quá trình mất máu tuần hoàn trong một thời gian khoảng 30 phút. Khoảng 10 phần trăm của tổng số máu có thể được loại bỏ mà hầu như không có tác dụng trên cả áp lực động mạch hoặc cung lượng tim, nhưng một lượng máu mất nhiều hơn thường làm giảm cung lượng tim đầu tiên và sau đó là áp lực động mạch, cả hai đều rơi xuống bằng không khi khoảng 40-45 phần trăm của tổng số máu bị mất đi.

**Phản ứng của hệ thần kinh giao cảm trong Shock** - có một giá trị đặc biệt để duy trì áp lực động mạch. Sự giảm áp lực động mạch sau xuất huyết, cũng như giảm áp lực trong động mạch phổi và tĩnh mạch vùng ngực, gây ra phản xạ giao cảm mạnh mẽ (do kích thích những thụ cảm áp suất(baroreceptors) ở động mạch và các thụ thể căng mạch máu khác, như đã giải thích ở chương 18). Những phản xạ sẽ kích thích hệ thống co mạch giao cảm trong phần lớn các mô của cơ thể, dẫn đến ba tác dụng quan trọng:

1. Các tiêu động mạch co trong hầu hết các bộ phận của hệ tuần hoàn, do đó làm tăng tổng trở kháng ngoại biên.
2. Các tĩnh mạch và xoang tĩnh mạch co lại, qua đó giúp duy trì lượng trở về tĩnh mạch(venous reservoirs) mặc dù khói lượng máu giảm.

## Chương 24

3. Hoạt động tim tăng rõ rệt, đôi khi tăng nhịp tim từ giá trị bình thường 72 nhịp / phút đến cao như 160 đến 180 nhịp / phút

**Giá trị của phản xạ thần kinh giao cảm.** Nếu không có các phản xạ giao cảm thì một người có thể chết khi chỉ mất 15 đến 20 phần trăm của khối lượng máu trong thời gian 30 phút. Ngược lại, một người có thể duy trì sự mất mát 30-40 phần trăm của khối lượng máu khi phản xạ là nguyên vẹn. Do đó, các phản xạ giao cảm mở rộng số lượng mất máu có thể xảy ra để duy trì sự sống cho người bệnh.

**Hiệu lực của Phản xạ thần kinh giao cảm trong Duy trì áp lực động mạch thì lớn hơn so với Duy trì cung lượng tim.** Nhắc lại hình 24-1, lưu ý rằng áp lực động mạch được duy trì tại hoặc gần mức bình thường ở người xuất huyết nhiều hơn duy trì cung lượng tim. Lý do cho sự khác biệt này là các phản xạ giao cảm được hướng nhiều hơn để duy trì huyết áp hơn cho việc duy trì cung lượng tim. Chúng làm tăng áp lực động mạch chủ yếu bằng cách tăng tổng kháng trở ngoại biên, mà không có tác dụng có lợi trên cung lượng tim; Tuy nhiên, ngoài vai trò duy trì huyết áp, thắt giao cảm của các tĩnh mạch là rất quan trọng để giữ lại lưu lượng trở về tĩnh mạch và cung lượng tim tránh tiếp tục mất quá nhiều. Đặc biệt thú vị là cao nguyên thứ hai xảy ra vào khoảng 50 mm Hg trong đường cong áp lực động mạch của Hình 24-1. kết quả cao nguyên thứ hai này từ khi kích hoạt của hệ thần kinh phản ứng với thiếu máu cục bộ thần kinh trung ương, gây kích thích cực độ hệ thống thần kinh giao cảm khi não bộ bắt đầu thiếu oxy hoặc tích tụ quá mức carbon dioxide, như đã thảo luận ở Chương 18. Hiệu ứng này của trung tâm thần kinh phản ứng thiếu máu cục bộ có thể được gọi là "last-ditch stand" của phản xạ giao cảm trong nỗ lực khi áp lực động mạch xuống quá thấp.

**Cơ chế duy trì lưu lượng máu mạch vành do các phản xạ.** Giá trị đặc biệt của việc duy trì huyết áp bình thường ngay cả khi giảm cung lượng tim là việc duy trì lưu lượng máu qua lưu thông mạch vành và mạch não. Các kích thích giao cảm không gây co thắt mạch não hoặc các mạch tim. Ngoài ra, trong cả hai loại mạch này, tuần hoàn địa phương tự điều chỉnh lưu lượng máu đóng vai trò quan trọng, ngăn ngừa giảm áp lực động mạch do giảm đáng kể lưu lượng máu lưu thông. Do đó, lưu lượng máu qua tim và não được duy trì chủ yếu ở mức bình thường miễn là áp lực động mạch không bị giảm dưới 70 mm Hg, mặc dù rằng lưu lượng máu ở một số khu vực khác của cơ thể có thể được giảm xuống ít nhất là một phần ba đến một phần tư bình thường trong thời gian này vì co mạch.

**Tiến triển và thoái triển của SHOCK xuất huyết** Hình 24-2 cho thấy một thí nghiệm chứng tỏ ảnh hưởng của xuất huyết cấp tính đột ngột ở các mức độ khác nhau đến áp lực động mạch. Các loài động vật đã được gây mê và bị chảy máu rất nhanh cho đến khi áp lực động mạch của họ giảm xuống mức độ khác nhau. Các loài động vật có áp lực giảm ngay lập tức để không thấp hơn 45 mm Hg (nhóm I, II, và III) thì tất cả cuối cùng đều phục hồi; sự phục hồi diễn ra nhanh chóng nếu áp suất máu chỉ giảm nhẹ (nhóm I), nhưng xảy ra chậm nếu nó tụt gần như đến 45 mm Hg (nhóm III). Khi áp lực động mạch giảm xuống dưới 45 mm Hg (nhóm IV, V, VI), tất cả các động vật chết, mặc dù nhiều trong số chúng ở giữa sự sống và cái chết nhiều giờ trước khi các hệ thống tuần hoàn xấu đi đến giai đoạn của cái chết. Thí nghiệm này chứng tỏ rằng hệ thống tuần hoàn có thể phục hồi miễn là mức độ xuất huyết là không lớn hơn một mức độ nguy hiểm nhất định. Vượt qua ngưỡng này rất quan trọng bởi ngay cả một vài ml mất máu tạo nên sự khác biệt cuối cùng giữa sự sống và cái chết. Như vậy, xuất huyết hơn mức giới hạn nhất định gây sốc tiến triển. Đó là các cú sốc sẽ dẫn đến những sốc khác, và tình trạng này sẽ trở thành một vòng luẩn quẩn mà cuối cùng dẫn đến sự suy giảm của hệ tuần hoàn và tử vong.

Sốc thoái triển - Sốc được bù. Nếu sốc không phải là nghiêm trọng đủ để gây ra sự tiến triển của riêng mình, người bệnh cuối cùng sẽ hồi phục. Vì vậy, cú sốc mức độ thấp hơn này được gọi là

## Chương 24

sốc nonprogressive hoặc sốc được bù( Compensated Shock), có nghĩa là phản xạ giao cảm và các yếu tố khác bù đắp đủ để ngăn chặn suy giảm hơn nữa của hệ tuần hoàn. Các yếu tố gây ra sự phục hồi từ mức độ vừa phải sốc chính là các cơ chế điều hòa feedback âm tính của tuần hoàn để cung cấp lượng tim và huyết áp trở về mức bình thường. Chúng bao gồm những điều sau đây:

1. phản xạ cảm áp, tạo ra những kích thích giao cảm mạnh mẽ đối với hệ tuần hoàn
2. Hệ thống thần kinh phản ứng với tình trạng thiếu máu trung ương thần kinh, gây ra kích thích giao cảm mạnh mẽ hơn trên khắp cơ thể, tuy nhiên không được kích hoạt đáng kể cho đến khi áp lực động mạch rơi xuống dưới 50 mmHg
3. Reverse stress-relaxation of the circulatory system, làm cho các mạch máu co lại xung quanh vùng mất máu(?) (which causes the blood vessels to contract around the diminished blood volume), do đó khôi phục lượng máu còn lại có khả năng tưới máu đầy đủ.
4. Tăng tiết renin bởi thận, hình thành angiotensin II , làm co các tiểu động mạch ngoại vi và cũng gây giảm thải nước và muối qua thận, cả hai đều giúp ngăn chặn sự tiến triển của sốc.
5. Tăng tiết vasopressin (hormon chống bài niệu) do tuyến yên sau , trong đó co các tiểu động mạch ngoại vi và tĩnh mạch và làm tăng đáng kể khả năng giữ nước của thận
6. tăng tiết epinephrine và norepinephrine bởi các medullae thượng thận, trong đó co các tiểu động mạch ngoại vi và các tĩnh mạch và làm tăng nhịp tim
7. cơ chế bù hụt thu khôi phục lượng dịch về bình thường, bao gồm cả sự hấp thụ lớn số lượng của chất lỏng từ đường ruột, hấp thu các chất lỏng vào các mao mạch máu từ các khoang kẽ của cơ thể( interstitial spaces of the body), bảo tồn nước và muối qua thận, tăng cảm giác khát nước và tăng sự thèm ăn muối, mà làm cho nước người uống và ăn mặn nếu họ có thể làm như vậy. Các phản xạ giao cảm và tăng tiết catecholamine do medullae thượng thận giúp nhanh chóng trở về phục hồi vì chúng đạt hoạt tính tối đa trong vòng 30 giây đến vài phút sau khi xuất huyết.

Cơ chế của angiotensin và vasopressin, cũng như sự luân phiên stress và thư giãn mà gây ra sự co của các mạch máu và các hố chứa tĩnh mạch, cần 10 phút đến 1 giờ để có đáp ứng hoàn toàn, điều này hỗ trợ rất nhiều trong việc gia tăng áp lực động mạch nói cách khác, làm đầy tuần hoàn, do đó làm tăng sự trở lại của máu đến tim. Cuối cùng, điều chỉnh khôi phục lượng máu bằng cách hấp thu các chất lỏng từ các khoang kẽ và đường ruột, cũng như ăn uống và hấp thu bổ sung nước và muối, có thể cần 1-48 giờ, nhưng hồi phục cuối cùng diễn ra, sốc không trở nên nghiêm trọng, đủ để bước vào giai đoạn phục hồi.

"Shock tiến triển" gây ra bởi một chu kỳ luân quẩn của suy giảm chức năng tim mạch. Hình 24-3 cho thấy một số feedback dương làm tiếp tục suy giảm cung lượng tim trong sốc, gây sốc tiến triển. Một số ý quan trọng hơn được mô tả trong các phần sau. Suy tim. Khi áp lực động mạch rơi đủ thấp, lưu lượng máu mạch vành giảm dưới mức cần thiết nuôi dưỡng cơ tim, làm suy yếu cơ tim và do đó làm giảm cung lượng tim hơn. Như vậy, một chu kỳ feedback dương đã phát triển, theo đó sốc ngày càng trở nên nghiêm trọng hơn. . Hình 24-4 cho thấy đường cong cung lượng tim đã suy từ các nghiên cứu trên động vật thí nghiệm, chứng tỏ tiến triển nhanh chóng của tim sau khi xuất hiện sốc. Một động vật gây mê đã bị chảy máu cho đến khi huyết áp giảm xuống còn 30 mm Hg, và áp lực đã được giữ ở mức độ này bằng cách làm chảy máu thêm hoặc truyền máu khi cần thiết. Lưu ý từ đường cong thứ hai trong số đó là có chút suy giảm của tim trong 2 giờ đầu, nhưng ở thời điểm 4 giờ, trái tim đã xả đi khoảng 40 phần trăm; sau đó, nhanh chóng, trong giờ cuối cùng của thử nghiệm (sau 4 giờ áp lực động mạch vành thấp), trái tim đã xả đi hoàn toàn.

## Chương 24

Vì vậy, một trong những đặc trưng quan trọng của shock tiến triển, cho dù đó là xuất huyết ở gốc(hemorrhagic in origin) hoặc gây ra theo một cách khác, là dẫn đến tiến triển xâm nhanh của tim. Trong giai đoạn đầu của sốc, sự suy giảm này đóng vai trò nhỏ trong tình trạng của người bệnh, một phần là do sự suy giảm của trái tim là không nghiêm trọng trong giờ đầu tiên hoặc quá sốc, nhưng chủ yếu là vì tim có khả năng tiềm tàng to lớn thường cho phép nó bơm máu nhiều hơn 300-400 phần trăm so với yêu cầu dinh dưỡng cho tế bào. Tuy nhiên, trong giai đoạn muộn của sốc, suy tim có lẽ là yếu tố quan trọng nhất trong sự tiến triển gây chết người cuối cùng của cú sốc.

**Suy vận mạch.** Trong giai đoạn đầu của sốc, các phản xạ tuần hoàn khác nhau gây ra hoạt động cường giao cảm. Hoạt động này giúp trì hoãn sự suy giảm cung lượng tim và đặc biệt là giúp ngăn ngừa giảm áp lực động mạch. Tuy nhiên, có đến một điểm giảm lưu lượng máu đến trung tâm vận mạch não gây úc chế trung tâm, dần dần trở nên ít hoạt động và cuối cùng hoàn toàn không hoạt động. Ví dụ, trong 4-8 phút đầu tiên, ngừng tuần hoàn não gây ra kích hoạt giao cảm mãnh liệt, nhưng ở 10-15 phút sau, trung tâm vận mạch trở nên suy yếu mà không có thêm dấu hiệu kích thích giao cảm. May mắn thay, các trung tâm vận mạch thường không suy giảm trong giai đoạn đầu của sốc nếu áp lực động mạch vẫn còn trên 30 mm Hg.

**Sự tắc nghẽn của các vi mạch bởi "bùn máu"** Trong thời gian này, tắc nghẽn xảy ra trong rất nhiều các mạch máu rất nhỏ trong hệ thống tuần hoàn, và tắc nghẽn này cũng góp phần gây ra sốc tiến triển. Khởi nguyên của tắc nghẽn này là dòng máu chảy chậm chạp trong các vi mạch. Bởi vì quá trình chuyển hóa các mô tiếp tục diễn ra dù lưu lượng tuần hoàn thấp thấp, một lượng lớn axit, cả axit cacbonic và axit lactic, tiếp tục đổ vào các mạch máu địa phương và làm tăng nồng độ axit trong máu. Loại axit này, cộng với các sản phẩm chuyển hóa khác từ các mô thiếu máu cục bộ, gây ngưng kết máu cục bộ, dẫn đến hình thành cục máu đông nhỏ, gây bít tắc trong các mạch máu nhỏ. Thậm chí, nếu mạch không bị bít tắc, sự tiến triển việc các tế bào máu dính vào nhau làm cho máu chảy qua các vi mạch trở nên khó khăn hơn, làm tăng hình thành bùn máu.

**Tăng tính thấm mao mạch.** Sau nhiều giờ thiếu oxy máu mao mạch và thiếu các chất dinh dưỡng khác, tính thấm của mao mạch tăng dần, và một lượng lớn chất lỏng bắt đầu thấm vào các mô. Hiện tượng này làm giảm khói lượng máu nhiều hơn, dẫn tới sự sụt giảm hơn nữa cung lượng tim, làm sốc tiếp tục nặng hơn. Mao mạch giảm oxy không làm tăng tính thấm mao mạch cho đến giai đoạn cuối của quá trình shock.

**Giải phóng độc tố trong các mô thiếu máu cục bộ.** Sốc đã được đề xuất là gây ra sự giải phóng các chất độc hại trong các mô, chẳng hạn như histamin, serotonin và các enzym mô, gây suy giảm hơn nữa của hệ thống tuần hoàn. Nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh tầm quan trọng của ít nhất một chất độc: nội độc tố, trong một số loại sốc.

**Suy giảm chức năng tim gây ra bởi nội độc tố.** Nội độc tố được phát sinh từ các cơ quan của vi khuẩn gram âm chết trong ruột. Giảm lưu lượng máu đến ruột thường gây tăng cường hình thành và hấp thụ các chất độc hại này. Các độc tố lưu hành gây ra tăng sự trao đổi chất của tế bào mặc dù các tế bào này không được cung cấp đủ dinh dưỡng, nó cũng tác động lên cơ tim, gây ra suy giảm chức năng tim. Nội độc tố có thể đóng một vai trò quan trọng trong một số loại sốc, đặc biệt là "sốc nhiễm trùng", sẽ được thảo luận sau trong chương này.

**Suy yếu lan tỏa các tế bào.** Khi sốc trở nên nghiêm trọng, nhiều dấu hiệu hủy hoại tế bào lan tỏa xảy ra khắp cơ thể. Một cơ quan đặc biệt bị ảnh hưởng là gan, như minh họa trong hình 24-5. Gan đặc biệt bị ảnh hưởng chủ yếu là do thiếu chất dinh dưỡng để cung cấp sự trao đổi chất mạnh mẽ trong tế bào gan, nhưng cũng một phần vì sự tiếp xúc trực tiếp của các tế bào gan với

## Chương 24

các độc tố mạch máu (vascular toxin) hay yếu tố chuyển hóa bất thường khác xảy ra trong sốc. Trong số các tác dụng hủy hoại tế bào tế bào gây tổn thương được biết xảy ra ở hầu hết các mô của cơ thể, đó là: 1. Giảm vận chuyển natri và kali qua màng tế bào. Kết quả, natri và clorua tích tụ trong các tế bào và kali bị mất từ các tế bào. Thêm vào, các tế bào bắt đầu sưng phòng lên. 2. Hoạt động ti thể trong tế bào gan, cũng như ở nhiều mô khác của cơ thể, trở nên suy nhược nặng nề. 3. Lysosome trong các tế bào ở các vùng mô bắt đầu vỡ ra vào trong nguyên sinh chất enzym hydrolases gây xấu đi hơn nữa trong tế bào. 4. trao đổi các chất dinh dưỡng trong tế bào, chẳng hạn như glucose, cuối cùng trở nên suy yếu rất nhiều trong giai đoạn cuối của sốc. Suy giảm hoạt động của các hormon, trong đó hoạt động của insulin suy giảm gần như hoàn toàn. Tất cả những tác động góp phần vào sự suy giảm hơn nữa của nhiều cơ quan trong cơ thể, trong đó đặc biệt là (1) gan, suy yếu nhiều chức năng trao đổi chất và giải độc của nó; (2) phổi, với sự phát triển của phù phổi và khả năng hấp thụ nghèo oxy; và (3) tim, theo đó tiếp tục suy yếu khả năng co bóp tổng máu.

**Hoại tử mô trong Severe Shock-** Sự hoại tử xảy ra rắc rối ở các khu vực khác nhau do sự tưới máu khác nhau trong bộ phận cơ thể. Không phải tất cả các tế bào của cơ thể đều bị phá hủy như nhau do sốc vì một số khu vực có sự cung cấp máu tốt hơn so với những nơi khác. Ví dụ, các tế bào lân cận với các động mạch tận của một mao mạch nhận được dinh dưỡng tốt hơn so với làm các tế bào lân cận với tĩnh mạch của mao mạch đó. Do đó, thiếu hụt dinh dưỡng xảy ra xung quanh các đầu tĩnh mạch tận của mao mạch hơn những nơi khác. Ví dụ, hình 24-5 cho thấy hoại tử ở trung tâm của một tiêu thùy gan, là phần cuối cùng của tiêu thùy được tiếp xúc với máu khi nó đi qua các xoang gan. Tổn thương lầm chấm tương tự xảy ra trong cơ tim, mặc dù thường xuyên được quan sát thấy, giống như xảy ra ở gan, nhưng không giải thích được. Tuy nhiên, các tổn thương tim đóng một vai trò quan trọng trong việc dẫn đến giai đoạn muộn không thể đảo ngược của sốc. Tổn thương có hại cũng xảy ra ở thận, đặc biệt là trong các tế bào biểu mô của ống thận, dẫn đến suy thận và có thể tử vong do tăng urê huyết vài ngày sau đó. Suy giảm của phổi cũng thường dẫn đến suy hô hấp và tử vong vài ngày sau đó được gọi là hội chứng sốc phổi.

**Nhiễm toan trong Shock.** Rối loạn chuyển hóa xảy ra trong mô sốc có thể dẫn đến nhiễm toan cả cơ thể. Đây là kết quả sự cung cấp nghèo oxy đến các mô, làm giảm đáng kể sự oxy hóa thực phẩm tạo thành năng lượng. Khi điều này xảy ra, các tế bào có được năng lượng chủ yếu từ quá trình phân giải khí glycolysis, dẫn đến một số lượng lớn axit lactic dư thừa trong máu. Ngoài ra, dòng máu nghèo nàn lưu thông qua các mô ngăn chặn sự loại bỏ bình thường của khí carbon dioxide. Các carbon dioxide phản ứng cục bộ trong các tế bào với nước làm tăng nồng độ của axit cacbonic trong tế bào, trong đó, lần lượt, phản ứng với hóa chất mô khác nhau để hình thành thêm các chất có tính axit trong tế bào. Như vậy, một tác dụng có hại của sốc là gây nhiễm toan mô vừa lan tỏa vừa địa phương, dẫn đến sự tiến triển hơn nữa của các cú sốc.

**Feeback ngược dương tính sự suy giảm của mô trong Shock và vòng xoắn bệnh lí của Shock tiến triển.** Tất cả những yếu tố vừa thảo luận có thể dẫn đến sự tiến triển hơn nữa của sốc là những loại feedback ngược dương tính, nghĩa là, mỗi hậu quả của sốc lại gây ra một sự gia tăng hơn nữa tiến triển nặng của sốc. Tuy nhiên, feedback ngược dương tính không nhất thiết phải

dẫn đến một vòng luẩn quẩn. Phát triển của một vòng luẩn quẩn phụ thuộc vào cường độ của các thông tin feedback ngược dương tính. Trong độ nhẹ của sốc, các cơ chế feedback ngược âm tính của các phản xạ tuần hoàn- giao cảm, ngược lại cơ chế stress-relaxation của các hồ chứa máu( the blood reservoirs), sự hấp thụ của chất lỏng vào máu từ các không gian kẽ, và những cơ chế khác-có thể dễ dàng vượt qua các ảnh hưởng của feedback ngược dương tính, và, do đó, người bệnh phục hồi. Tuy nhiên, ở sốc nặng, cơ chế phản hồi có hại ngày càng trở nên mạnh mẽ

## Chương 24

hơn, dẫn đến sự suy giảm nhanh chóng tuần hoàn mà tất cả các hệ thống thông tin feedback ngược âm tính bình thường kiểm soát tuần hoàn diễn ra cùng nhau không thể đưa cung lượng tim về bình thường. Xem xét lại một lần nữa các nguyên lý của feedback ngược dương tính và vòng xoắn bệnh lý thảo luận trong Chương 1, một điều có thể dễ dàng hiểu được là tại sao có một mức cung lượng tim, mà trên mức đó thì một người có thể hồi phục sức và dưới đó thì một người đi vào vòng luẩn quẩn của suy giảm tuần hoàn cho đến khi tử vong.

Shock không thể phục hồi. Sau cú sốc đã tiến triển đến một giai đoạn nhất định, khi mà truyền dịch hoặc bất kỳ loại hình nào khác của điều trị trở nên không có khả năng giữ được cuộc sống của người bệnh, người đó được cho là ở trong giai đoạn không thể đảo ngược của sốc. Trớ trêu thay, ngay cả trong giai đoạn không thể đảo ngược này, liệu pháp có thể, trong những trường hợp hiếm hoi, trả lại áp lực động mạch và thậm chí cung lượng tim bình thường hoặc gần bình thường trong một thời gian ngắn, nhưng hệ thống tuần hoàn vẫn tiếp tục xấu đi, và cái chết xảy ra sau đó trong một vài phút đến vài giờ. Hình 24-6 cho thấy hiệu ứng này, cho thấy rằng truyền trong giai đoạn không thể đảo ngược đôi khi có thể gây ra lượng tim (cũng như áp lực động mạch) để quay trở lại gần như bình thường. Tuy nhiên, cung lượng tim sớm bắt đầu tụt xuống một lần nữa, và truyền dịch tiếp sau đó có ít tác dụng. Đến thời điểm này, nhiều thay đổi có hại đã xảy ra trong các tế bào cơ tim có thể không nhất thiết ảnh hưởng đến khả năng trước mắt của trái tim để bơm máu nhưng, trong một thời gian dài, làm suy tim đủ để gây chết người. Ngoài một vài điểm nhất định, rất nhiều sự hủy hoại mô đã xảy ra, rất nhiều các enzym phá hủy đã được giải phóng vào dịch cơ thể, rất nhiều sự nhiễm acid đã phát triển, và rất nhiều yếu tố hủy hoại khác đang hoạt động mà ngay cả một cung lượng tim bình thường trong vài phút cũng không thể đảo ngược sự suy giảm tiếp diễn. Vì vậy, trong sốc nặng, giai đoạn cuối cùng cũng tới dẫn tới cái chết mặc dù điều trị mạnh mẽ khiến cung lượng tim trở về bình thường trong thời gian ngắn.

**Sự suy giảm dự trữ năng lượng cao phân tử Phosphate tế bào trong sốc không thể đảo ngược.** Dự trữ phosphate năng lượng cao trong các mô của cơ thể, đặc biệt là ở gan và tim, bị giảm bớt rất nhiều trong sốc nặng. Về cơ bản tất cả các phosphat creatine đã xuống cấp, và gần như tất cả các adenosine triphosphate đã bị giáng hóa thành adenosine diphosphate, monophosphate adenosine, và, cuối cùng, adenosine. Phần lớn adenosine này sau đó khuếch tán ra khỏi các tế bào vào máu tuần hoàn và được chuyển đổi thành axit uric, một chất không thể vào lại các tế bào để tái thiết lại hệ thống adenosine phosphate. Adenosine mới có thể được tổng hợp ở một tỷ lệ chỉ khoảng 2 phần trăm của tế bào bình thường trong một giờ, nghĩa là một khi các kho dự trữ phosphate cao năng lượng của các tế bào đang bị cạn kiệt, chúng rất khó để bổ sung. Vì vậy, một trong những kết quả cuối cùng nặng nhất trong sốc, và một trong đó có lẽ đang chú ý nhất cho sự phát triển của giai đoạn cuối cùng của sự không đảo ngược, là sự suy giảm của những hợp chất cao năng lượng.

**Shock giảm thể tích do mất PLASMA.** Mất plasma từ hệ thống tuần hoàn, thậm chí không mất các tế bào hồng cầu, đôi khi có thể là đủ nghiêm trọng để làm giảm tổng lượng máu đáng kể, gây sốc giảm thể tích điển hình tương tự như ở hầu hết đặc điểm của xuất huyết. Mất plasma nặng xảy ra trong các tình huống sau: 1. Tắc ruột có thể gây suy giảm nghiêm trọng thể tích huyết tương. Trướng ruột trong tắc ruột một phần cản trở khói lượng máu tĩnh mạch ở thành ruột, làm tăng áp lực mao mạch đường ruột, tăng áp lực này sẽ gây thoát chất lỏng từ các mao mạch vào thành ruột và cũng vào trong lòng ruột. Do

chất lỏng bị mất có hàm lượng đạm cao, kết quả là giảm protein huyết tương, cũng như giảm thể tích huyết tương. 2. bong nặng hoặc các nguyên nhân làm mất da, từ đó làm mất plasma qua các vùng da mất làm thể tích huyết tương bị giảm rõ rệt. Sốc giảm thể tích là kết quả của sự mất mát

## Chương 24

plasma gần như đặc điểm giống như sốc do xuất huyết, ngoại trừ một yếu tố phức tạp thêm: độ nhớt máu tăng đáng kể như là kết quả của sự tăng nồng độ tế bào hồng cầu trong máu còn lại, và sự gia tăng này trong độ nhớt làm trầm trọng thêm sự trì trệ của dòng máu. Mất chất lỏng từ tất cả các khoảng kẽ của cơ thể được gọi là mất nước; tình trạng này, nếu nhiều quá, có thể làm giảm lượng máu và gây sốc giảm thể tích tương tự như việc mất máu. Một số nguyên nhân của loại sốc này là (1) mô hôi quá nhiều, (2) mất nước trong tiêu chảy nặng hoặc nôn, (3) mất quá nhiều chất lỏng bởi thận, (4) ăn không đủ các chất lỏng và chất điện giải, hoặc (5) phá hủy vỏ não thương thận, với sự mất mát của tiết aldosterone và thất bại của thận để tái hấp thu natri, clorua và nước, xảy ra trong sự vắng mặt của aldosterone-hormone vỏ thượng thận.

**SHOCK GIẢM THỂ TÍCH DO CHẤN THƯƠNG.** Một trong những nguyên nhân phổ biến nhất của sốc tuần hoàn là chấn thương. Thường thì kết quả sốc chỉ đơn giản là do xuất huyết do chấn thương, nhưng nó cũng có thể xảy ra ngay cả khi không xuất huyết, vì sự đụng dập sâu rộng của cơ thể có thể làm hỏng các mao mạch đủ để cho phép mất quá nhiều huyết tương vào các mô. Kết quả hiện tượng này thể tích huyết tương giảm đáng kể, hình thành sốc giảm thể tích. Nỗ lực khác nhau đã được thực hiện để chứng minh các yếu tố độc hại phát hành bởi các mô bị tổn thương là một trong những nguyên nhân của sốc sau khi bị chấn thương. Tuy nhiên, các thí nghiệm cross-transfusion với động vật bình thường đã không cho thấy các yếu tố độc hại đáng kể. Do đó sốc chấn thương thường như là kết quả chủ yếu từ giảm thể tích tuần hoàn, mặc dù cũng có thể có một mức độ vừa phải là sốc thần kinh (neurogenic shock) đồng thời gây ra do mất trương lực vận mạch, như đã thảo luận tiếp theo.

**Shock thần kinh - Shock tăng dung tích mạch.** Sốc đôi khi không làm giảm thể tích máu. Thay vào đó, dung tích mạch máu tăng lên rất nhiều thậm chí khiến số lượng máu bình thường không có khả năng đủ đầy hoàn toàn các hệ thống tuần hoàn. Một trong những nguyên nhân chính của tình trạng này là sự mất mát đột ngột của trương lực mạch khắp cơ thể, kết quả đặc biệt ở sự giãn nở của các tĩnh mạch. Tình trạng này được biết đến là sốc do thần kinh. Vai trò của dung tích mạch máu giúp điều hòa chức năng tuần hoàn đã được thảo luận trong chương 15, nơi mà nó đã chỉ ra rằng hoặc là tăng dung tích mạch máu hay giảm thể tích máu, giảm áp lực tâm trương, do đó giảm trở lại tĩnh mạch tới tim. Giảm trở lại tĩnh mạch gây ra bởi sự giãn nở mạch máu được gọi là venous pooling of blood.

**Nguyên nhân của sốc thần kinh.** Một số yếu tố thần kinh có thể gây ra mất mát của trương lực vận mạch bao gồm:

1. gây mê sâu thường gây úc chế trung tâm vận mạch đủ để gây ra vận mạch tê liệt, với kết quả là cú sốc thần kinh.
2. gây tê tủy sống, đặc biệt là khi điều này kéo dài tắt cả các con đường lên tủy sống của khói các dòng thần kinh giao cảm từ hệ thần kinh và có thể là một nguyên nhân tiềm năng của cú sốc thần kinh.
3. Hủy hoại não thường là nguyên nhân của tê liệt vận mạch. Nhiều bệnh nhân đã bị chấn động não hoặc đụng dập của các vùng cơ bản của não đã trải qua cú sốc thần kinh sâu. Ngoài ra, mặc dù thiếu máu cục bộ não trong vài phút (tai biến thoáng qua) gần như luôn luôn gây ra sự kích thích vận mạch và tăng huyết áp, thiếu máu cục bộ kéo dài (kéo dài hơn 5-10 phút) có thể gây ra các hiệu quả hoàn toàn trái ngược, bất hoạt hoàn toàn các tế bào thần kinh vận mạch ở thân não, với kết quả là giảm áp lực động mạch và phát triển cú sốc thần kinh nghiêm trọng.

**Sốc phản vệ và sốc histamine.** Sốc phản vệ là một tình trạng dị ứng trong đó cung lượng tim và áp động mạch tim thường giảm mạnh. Tình trạng này được thảo luận trong Chương 35. Nó là kết quả chủ yếu từ một phản ứng kháng nguyên-kháng thể nhanh chóng xảy ra sau khi một kháng

## Chương 24

nguyên là nhạy cảm đối với người bệnh đi vào lưu thông. Một trong những tác dụng chính đó là làm các bạch cầu ái kiềm trong máu và tế bào mast giải phóng histamine hoặc một chất giống histamine. Các histamine gây ra (1) sự gia tăng dung tích mạch máu do giãn tĩnh mạch, do đó gây ra sự sụt giảm đáng kể trở lại tĩnh mạch; (2) sự giãn nở của các tiểu động mạch, dẫn đến áp lực động mạch giảm đáng kể; và (3) tăng lên rất nhiều tính thâm mao mạch, cùng sự mất nhanh chóng của dịch và protein vào trong khoảng kẽ. Ảnh hưởng thực sự đó là giảm lượng lớn trở lại tĩnh mạch và sốc nghiêm trọng như vậy đôi khi người bệnh có thể chết trong vòng vài phút. Tiêm tĩnh mạch một lượng lớn các histamine gây "sốc histamine," có đặc điểm gần như giống hệt với sốc phản vệ.

**Sốc nhiễm trùng.** Một tình trạng mà trước đây được biết đến với cái tên "ngô độc máu" hiện nay được gọi là sốc nhiễm trùng bởi hầu hết các bác sĩ lâm sàng. Thuật ngữ này dùng để chỉ một bệnh nhiễm trùng do vi khuẩn rộng rãi khắp cơ thể, với nhiễm trùng được sinh ra từ một mô qua máu lan sang một mô khác và gây ra sự hủy hoại rộng rãi. Có rất nhiều loại sốc nhiễm trùng vì nhiều loại bệnh nhiễm khuẩn khác nhau có thể gây ra sốc và vì nhiễm trùng ở các bộ phận khác nhau của cơ thể thì có những tác động khác nhau. Hầu hết các trường hợp sốc nhiễm trùng, được gây ra bởi vi khuẩn Gram dương, tiếp theo là endotoxin-producing vi khuẩn Gram âm. Sốc nhiễm trùng vô cùng quan trọng đối với các bác sĩ lâm sàng vì khác với sốc tim, sốc nhiễm trùng là nguyên nhân thường gặp nhất gây tử vong liên quan đến sốc trong các bệnh viện hiện đại. Một số nguyên nhân của sốc nhiễm trùng bao gồm: 1. viêm phúc mạc gây ra bởi nhiễm trùng lây lan từ ổ bụng tử cung và vòi trứng, đôi khi dẫn đến từ việc phá thai được thực hiện trong điều kiện không vô trùng 2. viêm phúc mạc do vỡ tạng trong hệ thống tiêu hóa, đôi khi gây ra bởi bệnh lý đường ruột và đôi khi bởi vết thương, chấn thương 3. Nhiễm trùng lan tỏa toàn thân do lây lan của nhiễm trùng da như nhiễm trùng liên cầu khuẩn hoặc tụ cầu 4. Nhiễm trùng hoại tử toàn thân đặc biệt do trực khuẩn hoại thư sinh hơi, lây lan đầu tiên thông qua các mô ngoại vi và cuối cùng qua máu đến cơ quan nội tạng, đặc biệt là gan 5. nhiễm trùng lây lan vào máu từ thận hoặc đường tiết niệu, thường gây ra do trực khuẩn đường ruột.

**Điểm riêng của sốc nhiễm trùng.** Có nhiều loại sốc nhiễm trùng, rất khó để phân loại. Các điểm đặc trưng sau đây thường được quan sát thấy:

1. sốt cao
2. giãn mạch thường trên khắp cơ thể, đặc biệt là trong các mô bị nhiễm trùng
3. cung lượng tim cao trên khoảng một nửa số bệnh nhân, gây ra bởi sự giãn nở tiểu động mạch trong các mô bị nhiễm bệnh và tốc độ trao đổi chất cao và giãn mạch ở những nơi khác trong cơ thể, do sự kích thích độc tố của vi khuẩn tới chuyển hóa tế bào cộng thêm nhiệt độ cơ thể cao
4. bùn máu, gây ra do ngưng kết hồng cầu đáp ứng với các mô bị thoái hóa
5. Phát triển các cục máu đông li ti ở khắp cơ thể, một tình trạng được gọi là đông máu rải rác nội mạch; cũng có, điều này làm cho các yếu tố đông máu được sử dụng hết, vì vậy xuất huyết xảy ra ở nhiều mô, đặc biệt là trong thành ruột của đường ruột. Trong giai đoạn đầu của sốc nhiễm trùng, bệnh nhân thường không có dấu hiệu của suy tuần hoàn nhưng có dấu hiệu nhiễm trùng. Khi nhiễm trùng trở nên trầm trọng hơn, hệ tuần hoàn thường bị ảnh hưởng, hoặc do mở rộng trực tiếp của nhiễm trùng hoặc thứ yếu như một kết quả của các độc tố từ vi khuẩn, do mắt plasma vào các mô bị nhiễm bệnh qua thành mao mạch máu hư hại. Cuối cùng đến một điểm mà tại đó sự suy giảm của tuần hoàn trở nên tiến triển trong cùng một cách giống tất cả các loại sốc. Các giai đoạn cuối cùng của sốc nhiễm trùng không có khác biệt lớn với những giai đoạn cuối của sốc mất máu, mặc dù các yếu tố khởi đầu là khác nhau rõ rệt trong hai tình trạng.

## Chương 24

**Sinh lý liệu pháp điều trị sốc. Liệu pháp thay thế Máu và Plasma.** Nếu một người bị sốc do xuất huyết, điều trị tốt nhất có thể thường là truyền máu toàn bộ. Nếu cú sốc do mất huyêt tương, các liệu pháp tốt nhất là truyền chính plasma. Khi mất nước là nguyên nhân gây ra, sử dụng thích hợp một dịch điện giải có thể chữa sốc. Máu toàn phần không phải là luôn luôn có sẵn, chặng hạn như trong điều kiện chiến trường. Plasma thường có thể thay thế đầy đủ cho máu toàn phần vì nó làm tăng thể tích máu và phục hồi huyêt động bình thường. Plasma không thể khôi phục lại lượng huyêt sắc tố bình thường, nhưng cơ thể con người thường có thể chịu đựng sự giảm hematocrit đến khoảng một nửa bình thường trước những hậu quả nghiêm trọng xảy ra, nếu cung lượng tim là đủ. Vì vậy, trong điều kiện khẩn cấp, sử dụng plasma là hợp lý để thay toàn bộ máu trong điều trị xuất huyết hoặc hầu hết các loại sốc giảm thể tích. Đôi huyêt tương là không sẵn có. Trong những trường hợp này, các phương pháp thay thế huyêt tương khác nhau đã được phát triển để thực hiện gần như chính xác chức năng huyêt động học tương tự như huyêt tương. Một trong những sản phẩm thay thế là dịch dextran. Dịch Dextran là một thay thế huyêt tương. Yêu cầu chính của một thay thế huyêt tương thực sự hiệu quả là nó phải lưu giữ được trong tuần hoàn, nó không lọc thông qua các lỗ ở mao mạch vào trong khoảng kẽ tế bào. Ngoài ra, các dịch này phải không độc hại và phải có tích điện thích hợp để tránh xáo trộn điện tích ngoại bào của cơ thể đã được cân bằng. Để tồn tại trong lưu thông, thay huyêt tương phải chứa một số chất có đủ kích thước phân tử lớn để gây áp lực thẩm thấu keo. Một chất được phát triển cho mục đích này là dextran, một polysaccharide polymer lớn của glucose. Một số vi khuẩn tiết ra dextran như một sản phẩm phụ của sự tăng trưởng, và dextran thương mại có thể được sản xuất bằng quy trình nuôi cấy vi khuẩn. Bằng cách thay đổi các điều kiện phát triển của vi khuẩn, trọng lượng phân tử của dextran có thể được kiểm soát để có các giá trị mong muốn. Dextrans kích thước phân tử thích hợp không lọt qua các lỗ nội mô mao mạch và, do đó, có thể thay thế protein huyêt tương làm chất thẩm thấu keo. Rất ít phản ứng độc hại đã được quan sát thấy khi sử dụng dextran tinh khiết để cung cấp áp suất thẩm thấu keo; Do vậy, các giải pháp có chứa chất này đã được sử dụng như là một thay thế cho huyêt tương trong điều trị thay thế chất lỏng.

**Điều trị sốc thần kinh và sốc phản vệ bằng thuốc cường giao cảm.** Một loại thuốc cường giao cảm là một loại thuốc tác động giống như sự kích thích thần kinh giao cảm. Những thuốc này bao gồm norepinephrine, epinephrine, và một số lượng lớn các loại thuốc tác dụng kéo dài có tác dụng tương tự như epinephrine và norepinephrine. Trong hai loại sốc, thuốc cường giao cảm đã được chứng minh là đặc biệt có lợi. Đầu tiên là cú sốc thần kinh, trong đó hệ thống thần kinh giao cảm đã suy nhược nặng nề. Cung cấp thuốc cường giao cảm đã thay thế cho sự suy giảm của hoạt động thần kinh giao cảm và có thể khôi phục đầy đủ chức năng tuần hoàn. Loại thứ hai của cú sốc, trong đó thuốc cường giao cảm có giá trị là sốc phản vệ, trong đó sự vượt quá histamine đóng một vai trò nổi bật. Các loại thuốc cường giao cảm có tác dụng co mạch đối kháng lại tác dụng giãn mạch của histamin. Do đó, epinephrine, norepinephrine, hoặc các thuốc cường giao cảm khác thường là hữu hiệu. Thuốc cường giao cảm đã không được chứng minh là có giá trị nhiều trong sốc xuất huyết. Lý do là trong loại sốc này, hệ thống thần kinh giao cảm hầu như luôn luôn được kích hoạt tối đa bởi các phản xạ tuần hoàn; rất nhiều norepinephrine và epinephrine đã được lưu hành trong máu, vậy nên các thuốc cường giao cảm thực chất không có lợi ích bổ sung.

## CÁC ĐIỀU TRỊ KHÁC

**Điều trị bằng tư thế đầu thấp.** Khi áp suất giảm quá thấp trong hầu hết các loại sốc, đặc biệt trong xuất huyết và sốc do thần kinh, đặt bệnh nhân đầu thấp so với bàn chân ít nhất là 12 inch sẽ giúp trong việc thúc đẩy máu trở lại tĩnh mạch, do đó cũng làm tăng cung lượng tim. Tư thế đầu thấp là bước quan trọng đầu tiên trong việc điều trị nhiều loại sốc.

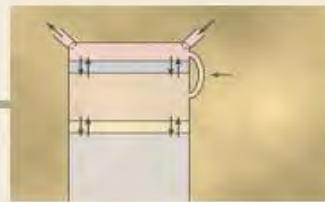
## Chương 24

**Liệu pháp oxy.** Do ảnh hưởng có hại chủ yếu của hầu hết các loại sốc là thiếu oxy vận chuyển đến các mô, cho các bệnh nhân thở oxy nhân tạo có thể có lợi trong một số trường hợp. Tuy nhiên, sự can thiệp này thường là ít có lợi hơn so với mong đợi, bởi vì các vấn đề trong hầu hết các loại sốc không phải là sự oxy hóa máu của phổi mà là sự vận chuyển oxy trong máu sau khi nó được oxy hóa.

**Điều trị bằng Glucocorticoid.** Glucocorticoids- hormone vỏ thượng thận kiểm soát trao đổi glucose thường được dùng cho bệnh nhân bị sốc nặng vì nhiều lý do: (1) các thí nghiệm đã chỉ ra bằng thực nghiệm rằng glucocorticoid thường xuyên làm tăng sức mạnh của trái tim trong giai đoạn cuối của cú sốc; (2) glucocorticoid ổn định màng lysosome trong các tế bào và do đó ngăn ngừa giải phóng các enzyme lysosome vào tế bào chất của tế bào, do đó ngăn ngừa sự hủy hoại do nguyên nhân này; và (3) glucocorticoid có thể hỗ trợ trong việc chuyển hóa glucose ở tế bào bị hư hỏng nghiêm trọng.

**Ngừng tuần hoàn.** Một tình trạng có liên hệ chặt chẽ với sốc tuần hoàn là ngừng tuần hoàn, trong đó tất cả dòng chảy máu dừng lại. Tình trạng này có thể xảy ra, ví dụ, như là kết quả của ngừng tim hoặc rung thất. Rung thất thường có thể được ngưng lại bằng sốc điện tim, các nguyên tắc cơ bản được mô tả trong Chương 13. Trong trường hợp hoàn toàn ngừng tim, nhịp tim bình thường đôi khi có thể được phục hồi bằng cách ngay lập tức áp dụng thủ tục hồi sức tim phổi, trong khi cùng thời gian cung cấp đủ lượng oxy thở hỗ trợ cho hô hấp bệnh nhân.

**Ảnh hưởng của ngừng tuần hoàn lên não.** Một vấn đề đặc biệt trong ngừng tuần hoàn là để ngăn chặn các tác động có hại lên não như là kết quả của việc ngừng trệ tuần hoàn. Nói chung, nhiều hơn 5-8 phút ngừng tuần hoàn có thể gây ra ít nhất một số mức độ tổn thương não vĩnh viễn ở hơn một nửa số bệnh nhân. Ngừng tuần hoàn lâu sau 10-15 phút hầu như hủy hoại vĩnh viễn những khả năng trí não quan trọng. Trong nhiều năm, người ta cho rằng ảnh hưởng bất lợi này trên não là do thiếu oxy máu não cấp tính xảy ra trong quá trình ngừng tuần hoàn. Tuy nhiên, các thí nghiệm đã chỉ ra rằng nếu cục máu đông được ngăn chặn xảy ra trong các mạch máu não, điều này cũng sẽ ngăn chặn được sớm sự tổn thương thần kinh trong lúc ngừng tuần hoàn. Ví dụ, trong các thí nghiệm động vật, tất cả máu được lấy từ các mạch máu của động vật trong giai đoạn đầu của ngừng tuần hoàn và sau đó thay thế phần cuối của ngừng tuần hoàn để đông máu nội mạch không xảy ra. Trong thí nghiệm này, não là thường có khả năng chịu được lên đến 30 phút ngừng tuần hoàn mà không có tổn thương não vĩnh viễn. Ngoài ra, dùng heparin hoặc streptokinase (để ngăn ngừa đông máu) trước khi tim ngừng đập đã được thấy làm tăng khả năng sống sót của não lâu hơn lên đến 2-4 lần bình thường.



## The Body Fluid Compartments: Extracellular and Intracellular Fluids; Edema

Việc duy trì sự ổn định về thể tích và thành phần các chất là vô cùng cần thiết cho chuyển hóa của cơ thể. Do đó việc rối loạn hệ thống điều hòa dịch cơ thể đã đặt ra nhiều vấn đề mà các nhà lâm sàng cần giải quyết. Ở chương này cũng như những chương sau về thận, chúng ta sẽ cùng nhau thảo luận về việc điều hòa dịch trong cơ thể, thành phần dịch ngoại bào, cân bằng acid-base và sự trao đổi dịch giữa trong và ngoài tế bào.

### Ở trạng thái ổn định, lượng dịch vào- ra được cân bằng

Dịch trong cơ thể rất hằng định, bởi vì nó liên tục được trao đổi với môi trường bên ngoài cũng như với các bộ phận khác trong cơ thể. Ví dụ, lượng dịch vào có thể rất khác nhau tùy từng thời điểm nhưng nó luôn luôn tương ứng với lượng dịch thải ra, để tránh tình trạng thiếu hay thừa dịch.

## Lượng nước vào

Nước cung cấp cho cơ thể từ 2 nguồn chính : (1) Nước được cung cấp qua đường tiêu hóa dưới dạng chất lỏng hay từ các thức ăn hàng ngày, số lượng khoảng 2100 ml một ngày ; (2) Nước được tổng hợp từ quá trình oxi hóa cacborhydrat trong cơ thể, cung cấp khoảng 200ml mỗi ngày. Hai con đường này cung cấp cho cơ thể 2300 ml nước/ ngày . Tuy nhiên số lượng trên không hằng định, nó khác nhau giữa từng cá thể, từng ngày, phụ thuộc vào thời tiết, thói quen và hoạt động của cơ thể trong ngày

## Lượng nước thải ra

“**Insensible water loss**”: mỗi ngày, trong điều kiện bình thường, khi cơ thể hoạt động sẽ liên tục thải nước ra ngoài thông qua hệ thống hô hấp, qua da, với số lượng khoảng 700 ml/ngày. Sự đào thải này gọi là “insensible water loss” bởi vì nó diễn ra liên tục một cách tự nhiên và chúng ta không hề nhận thức được.

Sự mất nước này ở da trung bình khoảng 300-400ml/ngày và hoàn toàn khác biệt với việc đổ mồ hôi, nó hiện diện ngay ở những người không có tuyến mồ hôi bẩm sinh. Lớp sừng ở da với đặc tính không thấm nước là một hàng rào hạn chế việc thoát nước ở trên, chính vì vậy ở những người bị bỏng, khi mà lớp sừng của da bị tổn thương mất chức năng của nó, việc mất nước qua da có thể tăng lên gấp 10 lần, tức là 3-4 l/ngày. Do đó với những bệnh nhân bị bỏng, việc bù dịch với số lượng lớn, thường qua đường tĩnh mạch là vô cùng quan trọng.

Sự mất nước kiểu này còn diễn ra qua đường hô hấp, số lượng 300-400ml/ngày. Khi hít thở, không khí đi vào hệ thống hô hấp, trở nên bão hòa nước, với áp lực 47mm Hg, trước khi chúng được đưa ra ngoài. Bởi vì áp lực hơi nước trong không khí khi đi vào phổi luôn nhỏ hơn 47 mm Hg , cho nên luôn có một lượng nhất định hơi nước bị mất đi khi không khí bão hòa được đẩy ra, chính điều này làm mất nước cơ thể. Khi thời tiết lạnh, hanh khô, áp lực hơi nước trong không khí gần như bằng 0 thì một lượng lớn nước bị mất mỗi lần hít thở. Đó là lí do vì sao khi trời lạnh, chúng ta lại cảm thấy khô họng.

**Mất nước qua mồ hôi:** lượng nước bị mất qua quá trình bài tiết mồ hôi rất khác nhau tùy từng thời điểm, nhiệt độ, thời tiết cũng như hoạt động hàng ngày của cơ thể. Trung bình lượng nước mất qua mồ hôi là 100ml/ ngày nhưng khi trời nóng hay khi hoạt động thể lực, lượng nước có thể mất tới 1-2 l/ giờ, làm thiếu hụt trầm trọng dịch cơ thể nếu không được bổ sung kịp thời

**Mất nước qua phân:** chỉ một lượng nhỏ nước bị mất qua phân, khoảng 100ml/ngày, nhưng với những bệnh nhân ỉa chảy, có thể lên tới hàng lít. Chính vì thế, những bệnh nhân ỉa chảy nếu không được bù dịch sẽ rất nguy hiểm



# Hệ tiết niệu: Giải phẫu chức năng và sự hình thành nước tiểu ở thận

UNIT V

## CÁC CHỨC NĂNG CỦA THẬN

Hầu hết mọi người đều đã quen thuộc với một chức năng quan trọng của thận—đào thải ra khỏi cơ thể các chất cặn bã mà chúng ta tiêu hóa hoặc sản xuất ra bởi quá trình chuyển hóa. Chức năng thứ hai đặc biệt quan trọng là kiểm soát thể tích và thành phần các chất điện giải của dịch cơ thể. Đôi với nước và hầu hết các chất điện giải trong cơ thể, sự cân bằng giữa lượng vào (do ăn vào hoặc sản xuất do chuyển hóa) và lượng ra (dựa vào sự bài tiết hoặc tiêu thụ do chuyển hóa) được duy trì phần lớn nhờ vào thận. Chức năng điều hòa này của thận duy trì sự ổn định cần thiết của môi trường bên trong cho tế bào thực hiện các hoạt động khác nhau.

Thận thực hiện phần lớn chức năng nhờ lọc huyết tương và loại bỏ các chất trong phân được lọc theo các tỷ lệ khác nhau, phụ thuộc vào nhu cầu cơ thể. Sau cùng, thận “làm sạch” các chất không cần thiết từ phân được lọc (và do đó cũng là từ máu) bằng cách bài tiết chúng trong nước tiểu trong khi tái hấp thu các chất cần thiết vào lại máu.

Mặc dù chương này và các chương tiếp theo chủ yếu đề cập tới vấn đề kiểm soát thận trong bài tiết nước, điện giải, và các chất chuyển hóa cặn bã, thận thực hiện nhiều chức năng cân bằng nội môi quan trọng, được đề cập dưới đây:

- Bài tiết các sản phẩm chuyển hóa cặn bã và chất hóa học ngoại lai
- Điều hòa thăng bằng nước và điện giải
- Điều hòa áp suất thẩm thấu dịch cơ thể và nồng độ các chất điện giải
- Điều hòa huyết áp động mạch
- Điều hòa thăng bằng acid-base
- Điều hòa sản xuất hồng cầu
- Chế tiết, chuyển hóa, bài tiết hormon
- Tân tạo glucose

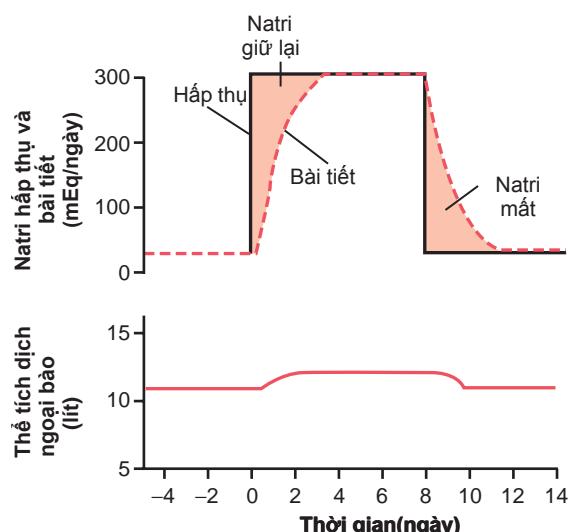
**Bài tiết sản phẩm phế thải của chuyển hóa, chất hóa học ngoại lai, thuốc, và hormone chuyển hóa.** Thận là phương thức chủ yếu loại trừ các sản phẩm phế thải của quá trình chuyển hóa để chúng không ở lại lâu hơn trong cơ thể. Những sản phẩm này bao gồm urea (từ chuyển hóa

của amino acids), creatinine (từ creatine cơ), uric acid (từ nucleic acids), sản phẩm thoái hóa cuối cùng của hemoglobin (như là bilirubin), và nhiều hormones chuyển hóa. Những sản phẩm phế thải này phải được loại trừ khỏi cơ thể nhanh như khi chúng được tạo ra. Thận bài tiết phần lớn chất độc và các chất ngoại lai khác được tiêu hóa hoặc được tạo ra trong cơ thể, như là hóa chất bảo vệ thực vật, thuốc, và chất phụ gia thực phẩm.

**Điều hòa cân bằng nước và điện giải.** Để duy trì hằng tính nội môi, phải bài tiết lượng nước và điện giải bằng chính xác lượng được nhập vào. Nếu số lượng nhập vào lớn hơn so với bài tiết, số lượng các chất trong cơ thể sẽ tăng lên. Nếu lượng nhập vào ít hơn so với bài tiết, số lượng các chất trong cơ thể giảm đi. Mặc dù mất cân bằng tạm thời (hoặc chu trình) có thể xảy ra trong nhiều trạng thái sinh lý và bệnh lý liên quan đến sự thay đổi lượng hấp thu vào hoặc sự bài tiết ở thận, duy trì sự sống là nhờ tái lập lại cân bằng nước và điện giải.

Số lượng nước và nhiều chất điện giải hấp thu vào chịu ảnh hưởng nhiều bởi thói quen ăn uống của mỗi cá nhân, đòi hỏi thận phải điều chỉnh tỷ lệ bài tiết bằng với lượng hấp thụ của nhiều chất. **Hình 26-1** chỉ ra sự đáp ứng của thận đối với việc tăng đột ngột 10 lần lượng natri hấp thụ vào từ mức thấp là 30mEq/ ngày lên mức cao là 300mEq/ ngày. Trong vòng 2 đến 3 ngày sau khi tăng lượng natri hấp thụ, thận tăng bài tiết tới 300mEq/ ngày do đó cân bằng giữa hấp thu và tiêu thụ nhanh chóng được tái lập. Mặc dù vậy, trong vòng 2-3 ngày mà thận thích nghi với lượng na-tri vào cao, có sự tăng thêm một cách vừa phải natri do đó thể tích dịch ngoại bào tăng nhẹ và điều này khởi động sự thay đổi hormon cũng như các đáp ứng bù khác, chính là tín hiệu để thận tăng đào thải natri.

Công năng của thận đối với biến đổi bài tiết natri trong đáp ứng với sự thay đổi của lượng natri hấp thu vào là rất to lớn. Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng trên rất nhiều người, lượng natri hấp thụ vào có thể tăng tới 1500 mEq/ngày (nhiều gấp 10 lần bình thường) hoặc giảm tới 10 mEq/ngày (ít hơn 1/10 so với bình thường) với sự thay đổi không đáng kể ở thể tích dịch ngoại bào hoặc nồng độ natri huyết tương. Hiện tượng này đúng với nước và hầu hết



**Hình 26-1.** Ảnh hưởng của tăng ngnatri vào lên 10 lần (từ 30 tới 300 mEq/ngày) lên bài tiết natri qua nước tiểu và thể tích dịch ngoại bào. Vùng tô đậm thể hiện lượng natri được giữ lại hoặc natri mất đi, được xác định nhờ sự khác biệt giữa lượng natri hấp thu và bài tiết.

các chất điện giải khác, như là clo, kali, calci, hydro, magie, và ion phosphat. Trong vài chương tiếp theo, chúng ta thảo luận về những cơ chế đặc hiệu cho phép thận thực hiện khéo léo cân bằng hằng tính nội môi.

**Điều hòa huyết áp động mạch.** Như được đề cập ở Chương 19, thận đóng vai trò chủ chốt trong điều hòa dài hạn huyết áp động mạch bằng cách bài tiết lượng nước và natri thay đổi. Thận cũng đóng góp điều hòa ngắn hạn huyết áp động mạch bằng cách chế tiết hormone và các chất hoặc yếu tố hoạt hóa mạch máu (chẳng hạn, *renin*) dẫn đến tổng hợp các sản phẩm hoạt hóa mạch (ví dụ, angiotensin II).

**Điều hòa thăng bằng acid-base** Thận góp phần điều hòa thăng bằng acid-base, cùng với phổi và các hệ đệm dịch cơ thể, bằng cách thải acid và bằng điều chỉnh các hệ đệm trong dịch cơ thể. Thận là phương thức duy nhất bài tiết các loại acid ra khỏi cơ thể, như là sulfuric acid và phosphoric acid, tạo ra do quá trình chuyển hóa proteins.

**Điều hòa sản xuất hồng cầu.** Thận chế tiết *erythropoietin*, kích thích sự sản xuất hồng cầu nhờ các tế bào gốc sinh máu trong tủy xương, được đề cập ở Chương 33. Một kích thích quan trọng cho việc sản sinh erythropoietin bởi thận là tình trạng thiếu oxy. Bình thường thận chiếm phần lớn lượng erythropoietin được chế tiết vào trong tuần hoàn. Ở những bệnh nhân bị bệnh thận nặng hoặc đã cắt thận và thay bằng lọc máu, thiếu máu nặng sẽ xuất hiện như là hệ quả của giảm sản xuất erythropoietin.

## Điều hòa sản xuất 1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub>.

Thận sản xuất ra dạng hoạt động của vitamin D, 1,25-dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (*calcitriol*), bằng cách hydroxyl hóa vitamin này tại vị trí “số 1”. Calcitriol cần thiết cho sự lắng đọng bình thường của calci bào trong xương và tái hấp thu calci ở đường tiêu hóa. Được đề cập đến trong Chương 80, calcitriol đóng vai trò quan trọng trong chuyên hóa calci và phosphat.

**Tân tạo glucose.** Thận tổng hợp glucose từ amino acids và các chất tiền thân khác trong trường hợp bị đói kéo dài, quá trình được biết đến như là *sự tân tạo glucose* (*gluconeogenesis*). Công năng của thận trong việc đưa glucose vào máu trong giai đoạn bị đói kéo dài đã cạnh tranh với gan.

Với bệnh thận mạn hoặc suy thận cấp, các chức năng cân bằng hằng tính nội môi bị gián đoạn và những bất thường nghiêm trọng về thể tích và thành phần dịch cơ thể nhanh chóng xảy ra. Với suy thận hoàn toàn, một lượng đủ kali, acids, dịch, và các chất khác tích tụ trong cơ thể sẽ gây ra tử vong trong vòng vài ngày, trừ khi các can thiệp lâm sàng như lọc máu được tiến hành để khôi phục lại, ít nhất là một phần, cân bằng dịch và điện giải.

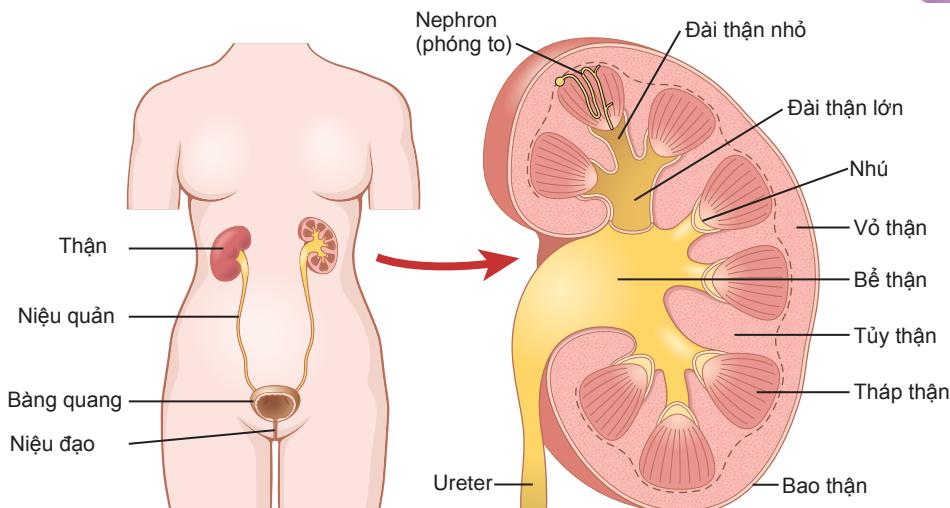
## GIẢI PHẪU CHỨC NĂNG CỦA THẬN

### CẤU TRÚC CHUNG CỦA

### THẬN VÀ ĐƯỜNG NIỆU

Hai thận nằm ở thành sau của bụng, bên ngoài phúc mạc (**Hình 26-2**). Mỗi thận của người lớn nặng khoảng 150 grams và cỡ bằng một nắm tay. Bờ trong của mỗi thận có một vùng lõm gọi là *rốn thận* là nơi đi qua của động mạch và tĩnh mạch thận, bạch huyết, thần kinh, và niệu quản, dẫn nước tiểu cuối cùng từ thận xuống bàng quang, nơi nó được giữ cho đến khi bàng quang rỗng. Thận được bao quanh bởi một *bao xơ* cứng nhằm bảo vệ những cấu trúc phức tạp ở bên trong.

Cắt đứng thận từ trên xuống dưới, hai vùng chính có thể quan sát được là vùng vỏ bên ngoài và vùng tuy bên trong. Tùy thận được chia thành 8 đến 10 khối hình nón gọi là các *tháp thận*. Nền của các tháp nằm ở ranh giới giữa vùng vỏ và vùng tuy đồng thời kết thúc ở các nhú, cấu trúc nhô vào khoảng trống của *bể thận*, là một khoang tiếp nối hình phễu ở đầu trên niệu quản. Giới hạn ngoài của bể được chia thành các cấu trúc mở vào được gọi là các *đài thận lớn*, kéo dài xuống và chia thành nhiều *đài thận nhỏ*, nhận nước tiểu từ các ống của mỗi nhú. Bờ các đài thận, bể thận, và niệu quản có các yếu tố co bóp đẩy nước tiểu về phía *bàng quang*, nơi mà nước tiểu được chứa cho đến khi *tiểu tiện*, sẽ được thảo luận ở phần sau của chương này.



Hình 26-2. Cấu trúc chung của thận và hệ tiết niệu

## CẤP MÁU CHO THẬN

Dòng máu chảy qua hai thận bình thường chiếm khoảng 22 phần trăm cung lượng tuần hoàn, hay 1100 ml/phút. Động mạch thận đi vào thận qua rốn thận sau đó chia nhánh dần dần thành các *động mạch gian thùy*, *động mạch cung*, *động mạch gian tiểu thùy* (hay còn gọi là *động mạch hình tia*), và các *tiểu động mạch đến*, đưa máu đến *mao mạch cầu thận*, nơi lượng lớn dịch và các chất tan (ngoại trừ protein huyết tương) được lọc để bắt đầu quá trình hình thành nước tiểu (Hình 26-3). Đầu xa các mao mạch ở mỗi cầu thận hợp nhất lại thành các *tiểu động mạch đi*, dẫn máu vào hệ mao mạch thứ hai, các *mao mạch quanh ống thận*, bao quanh lấy các ống thận.

Tuần hoàn của thận là hệ duy nhất có hai giường mao mạch, mao mạch cầu thận và mao mạch quanh ống thận, được sắp xếp thành chuỗi và ngăn cách với nhau bởi tiểu động mạch đi. Những động mạch này điều hòa áp suất thủy tĩnh ở cả hai hệ mao mạch. Áp suất thủy tĩnh cao ở trong mao mạch cầu thận (khoảng 60 mm Hg) khiến cho tốc độ lọc dịch nhanh, trong khi áp suất thủy tĩnh thấp hơn ở mao mạch quanh ống thận (khoảng 13 mm Hg) cho phép tái hấp thu dịch nhanh. Bằng việc điều chỉnh sức cân của các tiểu động mạch đến và các tiểu động mạch đi, thận điều hòa áp suất thủy tĩnh ở cả mao mạch cầu thận và mao mạch quanh ống thận, do đó thay đổi mức lọc cầu thận, mức độ tái hấp thu ống thận, hoặc cả hai trong việc đáp ứng nhu cầu cân bằng nội môi của cơ thể.

Các mao mạch quanh ống thận đổ vào hệ tĩnh mạch, chạy song song với các mạch của động mạch. Các mạch này lần lượt hình thành nên *tĩnh mạch gian tiểu thùy*, *tĩnh mạch cung*, *tĩnh mạch gian thùy*, và *tĩnh mạch thận*, nó rời khỏi thận ở bên cạnh động mạch thận và niệu quản.

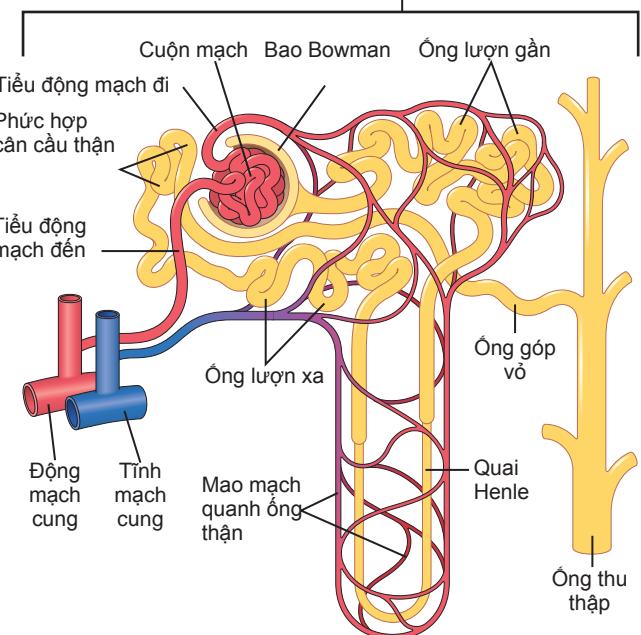
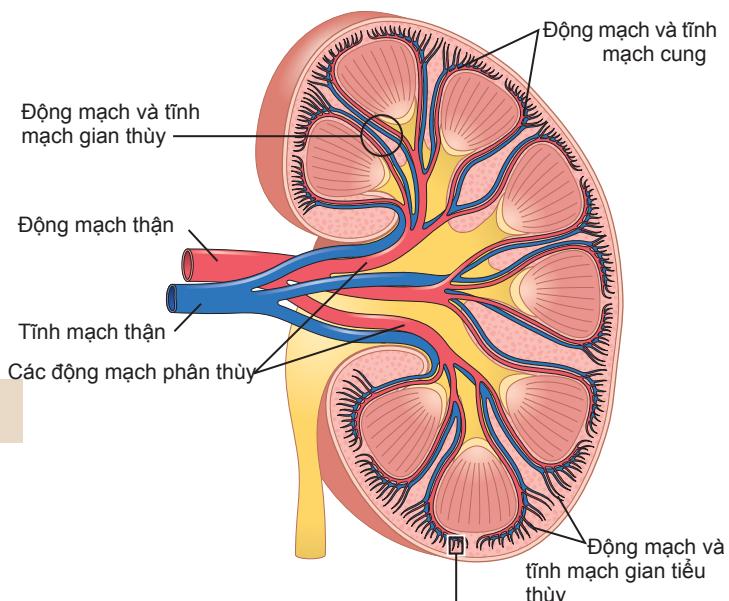
## NEPHRON LÀ ĐƠN VỊ CHỨC NĂNG CỦA THẬN

Mỗi thận chứa khoảng 800,000 đến 1,000,000 nephrons, mỗi một trong số chúng đều có khả năng hình thành nước tiểu. Thận không thể hình thành nên các nephron mới. Do đó, trong chấn thương thận, bệnh thận, hoặc lão hóa bình thường, số nephron dần dần giảm xuống. Sau tuổi 40, số nephron thực hiện chức năng giảm 10 phần trăm sau mỗi 10 năm; bởi vậy, đến 80 tuổi, nhiều người chỉ còn ít hơn 40 phần trăm số nephron thực hiện chức năng so với lúc 40. Sự mất mát này không phải là mối đe dọa với cuộc sống vì những thách thức trong số nephron còn lại cho phép chúng thải ra lượng nước, điện giải, và sản phẩm phế thải phù hợp, như được đề cập ở Chương 32.

Mỗi nephron bao gồm (1) một chùm các mao mạch gọi là *cuộn mạch*, thông qua đó một lượng lớn dịch được lọc ra khỏi máu, và (2) một *ống* dài tại đó dịch lọc được chuyển thành nước tiểu trên đường đến bể thận (nhìn Hình 26-3).

Các cuộn mạch chứa một mạng lưới phân nhánh và tiếp nối của mao mạch cầu thận, so với các mao mạch khác, có áp lực thủy tĩnh cao (khoảng 60 mm Hg). Mao mạch cầu thận được phủ bởi các tế bào biểu mô, và toàn bộ cuộn mạch được bọc trong *bọc Bowman*.

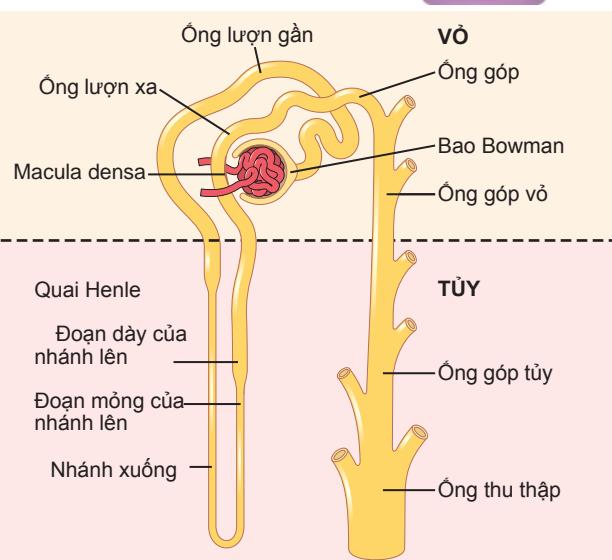
Dịch lọc từ mao mạch cầu thận chảy vào bao Bowman và sau đó vào *ống lượng gân* nằm ở vỏ thận (Hình 26-4). Từ ống lượng gân, dịch chảy vào *quai Henle*, cấu trúc chìm sâu trong tủy thận. quai bao gồm một nhánh xuống và một nhánh lên. Thành nhánh xuống và đoạn đầu nhánh lên khá mỏng và do đó được gọi là *đoạn mỏng của quai Henle*. Sau khi nhánh lên của quai



Hình 26-3. Mặt cắt qua thận chỉ ra những mạch máu lớn cấp máu cho thận và sơ đồ vi tuần hoàn của mỗi nephron.

trở lại phần vỏ một phần, thành trở nên dày hơn, và nó được biết đến như là *đoạn dày của nhánh lên*.

Tại điểm cuối của đoạn dày nhánh lên là một phần ngắn, trên thành là một đám tế bào biểu mô đặc biệt, được biết đến như là *macula densa*. Được đề cập ở sau đây, macula densa đóng vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng của nephron. Vượt qua macula densa, dịch vào *ông lượn xa*, cấu trúc giống như *ông lượn gần*, nằm ở vỏ thận. Ông lượn xa được tiếp nối bởi *ông gop* và *ông gop vỏ*, cuối cùng đổ vào *ông thu thập*. 8 đến 10 ống gop ban đầu hình thành nên một *ông thu thập* lớn chạy thẳng xuống



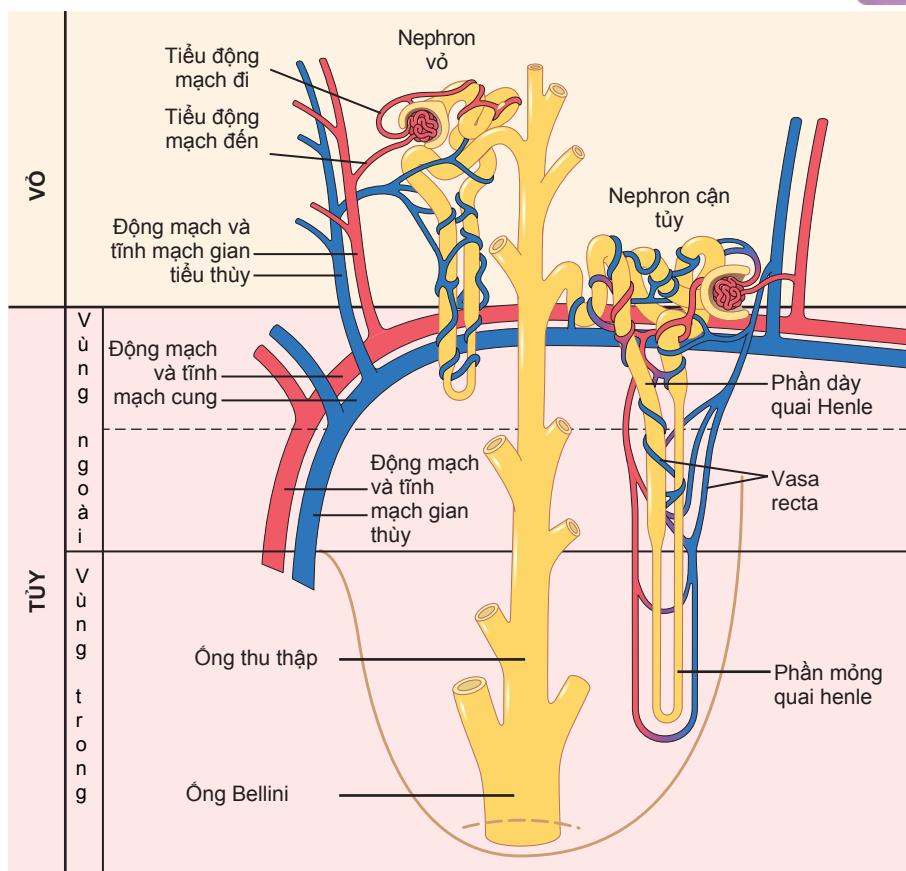
Hình 26-4. Phần ống cơ bản của nephron. Chiều dài các ống không được vẽ theo đúng tỷ lệ

tùy và trở thành *ông gop tủy*. Những ống này lần lượt nhập lại để tạo thành các ống lớn hơn để cuối cùng đổ vào bể thận tại đỉnh của *nhú thận*. Trong mỗi thận, có khoảng 250 ống gop lớn, mỗi ống nhận nước tiểu của khoảng 4000 nephrons.

**Sự khác biệt trong cấu trúc của Nephron:** Nephron vỏ và nephron cận tủy. Mặc dù mỗi nephron đều có đầy đủ các thành phần mô tả ở trên, vẫn có một số khác biệt, phụ thuộc vào việc nephron nằm sâu bao nhiêu trong thận. Những nephron có cầu thận nằm ở vỏ ngoài gọi là *nephron vỏ*; chúng chỉ có một đoạn quai Henle ngắn xâm nhập vào một đoạn của vùng tủy (**Hình 26-5**).

Khoảng 20 đến 30 phần trăm các nephrons nằm sâu ở trong vỏ thận gần vùng tủy và được gọi là *nephron cận tủy*. Những nephron này có một đoạn dài của quai Henle chìm sâu vào trong phần tủy, trong một số trường hợp tất cả các con đường đều dẫn tới đỉnh nhú thận.

Mạch máu cung cấp cho nephrons cận tủy khác mạch cung cấp cho nephrons vỏ. Đối với nephrons vỏ, toàn bộ hệ thống các ống được bao quanh bởi mạng lưới phong phú của mao mạch quanh ống thận. Đối với nephrons cận tủy, những tiêu động mạch đỉ dài mở rộng từ cầu thận xuống phần tủy ngoài và phân nhánh vào trong các mao mạch quanh ống thận đặc biệt gọi là *vasa recta*, nó mở rộng vào tủy, nằm bên cạnh quai Henle. Giống như quai Henle, các mạch *vasa recta* quay lại vùng vỏ và đổ vào tĩnh mạch vỏ. Hệ tĩnh mạch đặc biệt này trong vùng tủy đóng vai trò thiết yếu trong việc cung cấp nước tiểu và điều này đã được đề cập ở Chương 29.



**Hình 26-5.** Sơ đồ mối quan hệ giữa mạch máu và hệ thống cầu trúc ống, sự khác biệt giữa nephron vùng vỏ và cận túy.

## TIÊU TIỆN

Tiêu tiện là quá trình bàng quang tống nước tiểu ra ngoài sau khi đàm. Quá trình này liên quan đến hai bước chính: Thứ nhất, bàng quang đàm dần dần cho đến khi thành của nó căng ra trên ngưỡng. Sự căng này gây ra bước thứ hai, khi mà một phản xạ thần kinh được gọi là *phản xạ tiêu tiện* sẽ tống nước tiểu ra ngoài, nếu điều này không xảy ra, ít nhất nó cũng gây ra mong muốn được đi tiểu. Mặc dù phản xạ tiêu tiện là phản xạ tự động túy, nó có thể bị ngăn cản hoặc được thực hiện chủ động bởi các trung tâm ở vỏ não hoặc túy sống.

## GIẢI PHẪU CHỨC NĂNG CỦA BÀNG QUANG

Bàng quang, được chỉ ra trong **Hình 26-6**, là một túi cơ trơn bao gồm hai phần chính (1) *thân*, là phần chứa nước tiểu chủ yếu của bàng quang, và (2) *cổ*, là phần mở rộng hình phễu của thân, đi qua phía dưới và phía trước vào tam giác niệu dục và liên tiếp với niệu đạo. Phần thấp của cổ bàng quang được gọi là *niệu đạo sau* vì liên quan với niệu đạo.

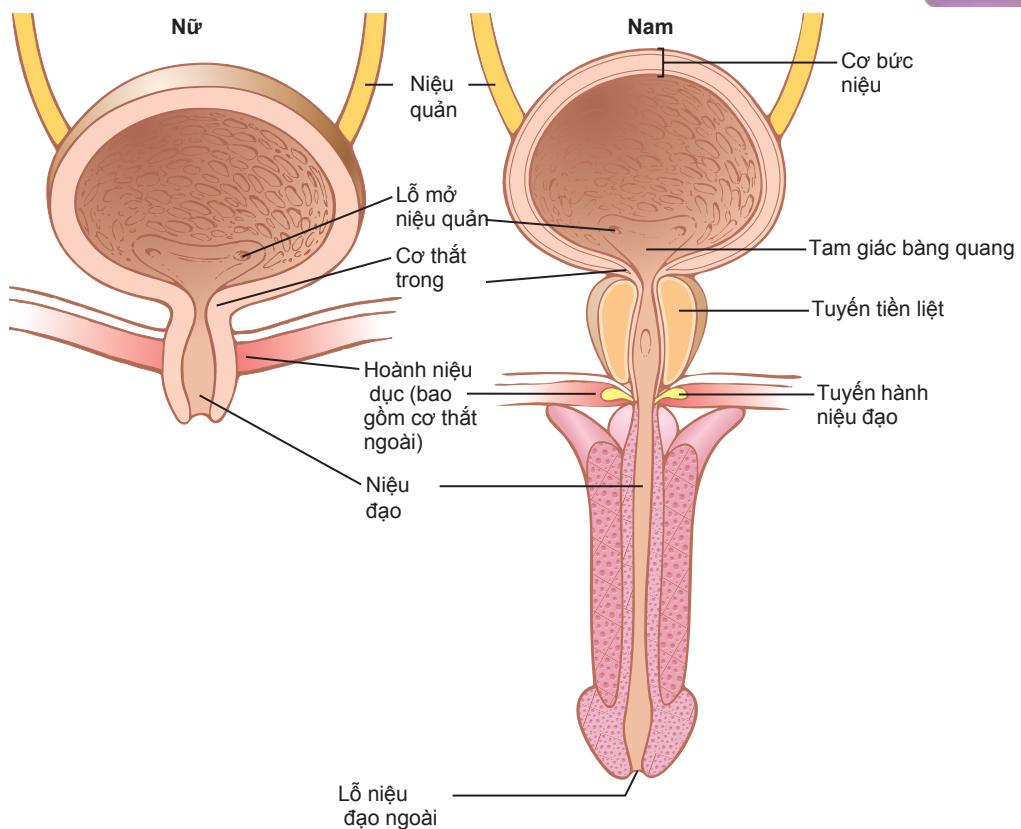
Cơ trơn của bàng quang được gọi là *cơ bức niệu*. Các sợi cơ của nó mở rộng ở tất cả các vị trí và,

khi co, có thể tăng áp lực trong bàng quang từ 40 đến 60 mm Hg. Do đó, *co cơ bức niệu là một bước chủ yếu để làm rỗng bàng quang*. Tế bào cơ trơn của cơ bức niệu nối với nhau vì thế điện trở thấp tồn tại giữa các tế bào. Bởi vậy, điện thế kích thích có thể lan truyền qua cơ bức niệu, từ tế bào này sang tế bào lân cận, để gây ra co bàng quang toàn bộ tại một thời điểm.

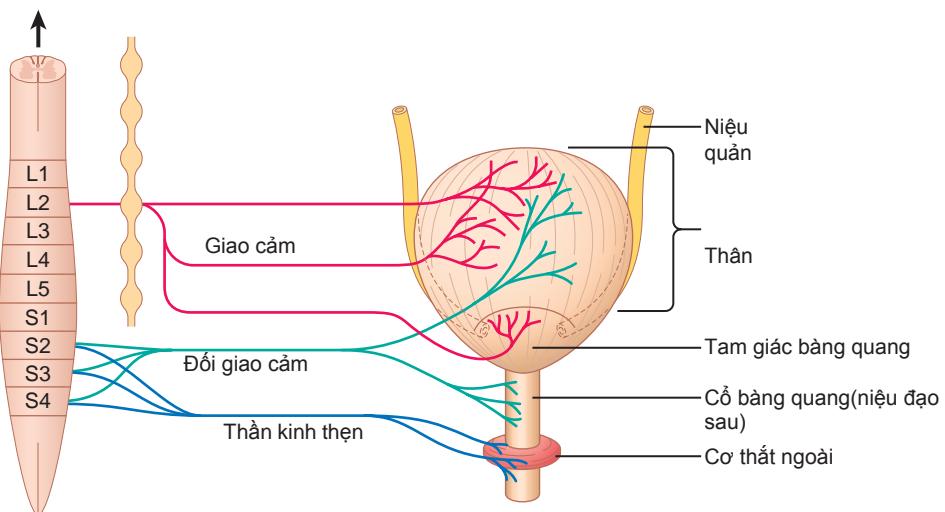
Trên thành sau bàng quang, nằm ngay phía trên cổ bàng quang, là một tam giác nhỏ gọi là *tam giác bàng quang*. Tại đỉnh thấp nhất của tam giác, cổ bàng quang mở vào *niệu đạo sau* và hai niệu quản đổ vào bàng quang ở hai góc trên của tam giác. Tam giác bàng quang có thể được xác định nhờ *niêm mạc* của nó, lớp áo trong của bàng quang; nó phẳng, trái ngược với phần niêm mạc bàng quang còn lại, được phủ bởi các *nếp gấp*.

Mỗi niệu quản, khi đổ vào bàng quang, chạy xiên qua cơ bức niệu và sau đó đi dưới niêm mạc bàng quang 1 đến 2 centimeter trước khi đổ vào bàng quang.

Cổ bàng quang (niệu đạo sau) dài từ 2 đến 3 centimeter, và thành của nó được liên tiếp với cơ bức niệu bàng rất nhiều sợi chun xoắn lại. Cơ ở khu vực này được gọi là *cơ thắt trong*. Trương lực tự nhiên



Hình 26-6. Giải phẫu của bàng quang ở nam và nữ



Hình 26-7. Thần kinh của bàng quang

của nó giúp cỗ bàng quang và niệu đạo sau không có nước tiểu, bởi vậy, ngăn chặn nước tiểu chảy ra từ bàng quang cho đến khi áp lực ở phần chính của bàng quang tăng lên trên ngưỡng.

Hết phần niệu đạo sau, niệu đạo đi qua vòm niệu dục, nó chứa một lớp cơ gọi là *cơ thắt ngoài bàng quang*. Cơ này là một cơ vân, ngược lại với cơ của cỗ và thân bàng quang, gồm toàn bộ là cơ trơn. Cơ thắt ngoài

dưới sự điều khiển của hệ thần kinh và có thể ngăn tiểu tiện một cách có ý thức ngay cả khi rất có nhu cầu.

**Thần kinh của bàng quang** Thần kinh của bàng quang chủ yếu là của *thần kinh chậu hông*, liên hệ với tủy sống thông qua *đám rối cùng*, chủ yếu là với đốt tủy S2 và S3 (Hình 26-7). Thần kinh chậu hông chứa cả các *sợi cảm giác* và *sợi vận động*. Các sợi cảm giác phát hiện



độ căng của thành bàng quang. Tín hiệu căng từ niệu đạo sau đặc biệt mạnh và chịu trách nhiệm chủ yếu để khởi động phản xạ đi tiểu.

Các sợi vận động trong thần kinh chậu hông là các *sợi đối giao cảm*. Các sợi này dừng ở tế bào hạch trên thành bàng quang. Các sợi hậu hạch ngắn sau đó phân bố vào cơ bức niệu.

Cùng với thần kinh chậu hông, có hai loại chi phối thần kinh khác rất quan trọng với chức năng của bàng quang. Quan trọng nhất là các *sợi vận động cơ bám xương* của *thần kinh thận* chi phối cơ thắt ngoài. Những sợi này *sợi thần kinh thân thể* phân bố và chi phối cơ bám xương của cơ thắt. Ngoài ra, bàng quang còn được *chi phối của hệ giao cảm* từ chuỗi giao cảm thông qua *thần kinh hạ vị*, chủ yếu là đốt tủy L2. Những sợi giao cảm này chủ yếu kích thích thành mạch và rất ít tham gia vào co bàng quang. Một số sợi thần kinh cảm giác đi qua thần kinh giao cảm, đóng vai trò quan trọng trong cảm giác đầy, và trong một số trường hợp, là đau.

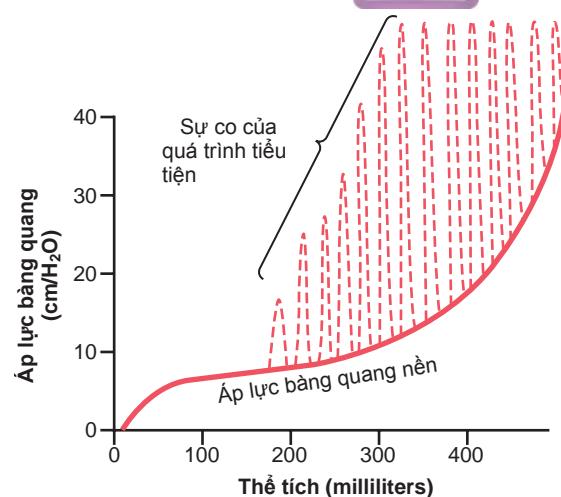
### VĂN CHUYỂN NƯỚC TIỀU TỪ THẬN THÔNG QUA NIỆU QUẢN VÀ VÀO BÀNG QUANG

Nước tiểu đào thải từ bàng quang có thành phần giống như dịch ở trong ống thu thập; không có thay đổi quan trọng nào về thành phần nước tiểu khi nó chảy từ các đài bể thận qua niệu quản tới bàng quang.

Nước tiểu chảy từ các ống thu thập vào các đài bể thận làm căng các đài bể thận làm tăng hoạt động vôn cờ của chúng, nó khơi đầu nhu động lan từ bể thận và sau đó dọc theo chiều dài niệu quản, do đó tổng nước tiểu từ bể thận xuống bàng quang. Ở người lớn, niệu quản bình thường dài từ 25 đến 35 centimeters (10 đến 14 inches).

Thành niệu quản bao gồm cơ trơn và được chi phối bởi cả thần kinh giao cảm và đối giao cảm, như là đám rối intramural plexus và các sợi thần kinh tỏa rộng toàn bộ chiều dài niệu quản. Như các cơ trơn nội tạng khác, *nhu động của niệu quản được kích thích bởi hệ đối giao cảm và ức chế bởi hệ giao cảm*.

Niệu quản đi vào bàng quang thông qua *cơ bức niệu* tại tam giác bàng quang, như trong **Hình 26-6**. Bình thường, niệu quản đi xuyên vài centimeter trong thành bàng quang. Trong lực bình thường của cơ bức niệu ở thành bàng quang khiến niệu quản co lại, do đó ngăn cản sự chảy ngược (trào ngược) của nước tiểu từ bàng quang khi áp lực tăng lên ở bàng quang trong khi tiểu tiện hoặc bàng quang co. Mỗi đợt sóng nhu động dọc theo niệu quản làm tăng áp lực



**Hình 26-8.** Áp lực bàng quang bình thường, cho thấy những đợt sóng áp lực cấp (*nhiều gấp khúc*) gây ra bởi phản xạ tiểu tiện

trong niệu quản vì thế mà đoạn đi qua thành bàng quang sẽ mở ra cho phép tổng nước tiểu từ niệu quản xuống bàng quang.

Ở một số người, đoạn niệu quản nằm trong thành bàng quang ngắn hơn bình thường, và do đó sự co bàng quang trong khi tiểu tiện không luôn bị hoàn toàn lỗ niệu quản. Kết quả là, một phần nước tiểu trong bàng quang bị đẩy ngược trở lại niệu quản, trạng thái gọi là *trào ngược bàng quang niệu quản*. Trào ngược có thể dẫn tới phì đại niệu quản, nếu nghiêm trọng, nó có thể làm tăng áp lực ở đài bể thận và các cấu trúc của nhú thận, gây ra tổn thương các vùng này.

**Cảm nhận đau ở trong niệu quản và phản xạ niệu quản thận.** Niệu quản được cung cấp với các sợi thần kinh cảm giác đau. Khi niệu quản bị tắc (e.g., bởi sỏi niệu quản), phản xạ co mãnh liệt xảy ra, nó liên quan đến cảm giác đau rất dữ dội. Ngoài ra, sự thôi thúc của cơn đau gây ra phản xạ giao cảm trở lại thận để co động mạch thận, bởi vậy giảm nước tiểu thải ra từ thận. Hệ quả này được gọi là *phản xạ niệu quản thận* và rất quan trọng trong ngăn cản một lượng dịch lớn vào bể thận với niệu quản bị tắc.

#### Độ dày bàng quang và trương lực thành bàng quang; Áp lực bàng quang

**Hình 26-8** chỉ ra sự thay đổi xấp xỉ trong áp lực bàng quang khi bàng quang được độ dày với nước tiểu. Khi không có nước tiểu ở trong bàng quang, áp lực bàng quang bằng 0, nhưng khi có 30 đến 50 milliliters nước tiểu ở trong bàng quang, áp lực tăng lên 5 đến 10 centimeters nước. Lượng nước tiểu tăng thêm—200 đến 300 milliliters—có thể gây tăng không nhiều áp lực bàng quang; mức apsl]cj hằng định này gây ra bởi trương lực bên trong thành bàng quang. Khi lượng nước tiểu là 300 đến 400 milliliters, sự tích tụ thêm nước tiểu trong bàng quang gây ra tăng áp lực nhanh chóng.



Cuối cùng điều góp phần vào sự thay đổi áp lực trong khi đồ dày bàng quang là sự tăng cấp tính có chu kỳ khi áp lực kéo dài từ vài giây đến một phút. Áp lực đỉnh có thể tăng chỉ vài centimeters hoặc có thể tăng lên 100 centimeters nước. Những đỉnh áp lực này được gọi là *sóng tiểu tiện* trong áp lực bàng quang gây ra bởi phản xạ tiểu tiện.

## PHẢN XẠ TIỂU TIỆN

Nhìn lại **Hình 26-8**, có thể thấy khi đồ dày bàng quang, nhiều con co thắt tiểu tiện bắt đầu xuất hiện, được chỉ ra bởi các hình gấp khúc. Chúng là kết quả của các phản xạ căng được khởi đầu bởi *receptor nhận cảm sự căng* ở thành bàng quang, đặc biệt là receptor ở niệu đạo sau khi khu vực này bắt đầu dày nước tiểu với áp lực bàng quang cao hơn. Tín hiệu cảm giác từ receptor căng bàng quang hướng tới tuy cùng thông qua *thần kinh chậu hông* và phản xạ ngược trở lại bàng quang thông qua các *sợi đối giao cảm* của cùng các thần kinh đó.

Khi bàng quang chỉ được dày một phần, những con co thắt tiểu tiện thường êm dịu trở lại trong vòng một phút, cơ bức niệu dừng co, và áp lực tụt xuống mức cơ bản. Khi bàng quang tiếp tục dày, phản xạ tiểu tiện trở nên mau hơn và gây ra sự co lớn hơn của cơ bức niệu.

Mỗi lần phản xạ tiểu tiện bắt đầu, nó sẽ “tự duy trì”. Cụ thể, sự co mở đầu của bàng quang hoạt hóa receptor căng thúc đẩy nhiều hơn cảm giác căng từ bàng quang và niệu đạo sau, gây ra tăng phản xạ co bàng quang; do đó, chu kỳ được lặp lại cho đến khi bàng quang đạt độ co lớn. Tiếp theo, sau một vài giây tới hơn một phút, phản xạ tự duy trì bắt đầu mòn dần và vòng tự duy trì của phản xạ tiểu tiện kết thúc, cho phép bàng quang nghỉ ngơi.

Do đó, phản xạ tiểu tiện là một chu kỳ đơn giản hoàn thiện bao gồm (1) sự gia tăng liên tiếp và nhanh chóng của áp lực, (2) một khoảng áp lực tự duy trì, và (3) áp lực quay trở lại mức trung lực cơ bản của bàng quang. Mỗi lần phản xạ tiểu tiện xảy ra nhưng không thành công trong việc làm rỗng bàng quang, thần kinh của phản xạ này thường nằm ở trạng thái bị ức chế trong vài phút đến một giờ hoặc hơn trước khi phản xạ tiểu tiện khác xảy ra. Khi bàng quang trở nên càng ngày càng dày hơn, các phản xạ tiểu tiện xảy ra càng ngày càng thường xuyên và mạnh mẽ hơn.

Mỗi lần phản xạ tiểu tiện trở nên đủ mạnh, nó gây ra một phản xạ khác, đi qua *thần kinh thận* tới *cơ thắt ngoài* để ức chế nó. Nếu sự ức chế này nhiều hiệu lực ở trong não hơn là tín hiệu co tự động tới cơ thắt ngoài, tiểu tiện sẽ xảy ra. Nếu không, tiểu tiện sẽ không xảy ra cho đến khi bàng quang

tiếp tục trở nên dày hơn và phản xạ tiểu tiện trở nên mạnh hơn.

### Kích thích hoặc ức chế tiểu tiện bởi não

Phản xạ tiểu tiện là phản xạ tự động, nhưng nó có thể được ức chế hoặc kích thích bởi các trung tâm ở trên não. Những trung tâm này bao gồm (1) *các trung tâm kích thích và ức chế mạnh ở thân não, nằm chủ yếu ở cầu não*, và (2) *nhiều trung tâm ở vỏ não* chủ yếu có vai trò ức chế nhưng đôi khi cũng kích thích.

Phản xạ tiểu tiện là yếu tố cơ bản để gây ra tiểu tiện, nhưng các trung tâm ở cao hơn thực hiện kiểm soát cuối cùng đối với tiểu tiện, như đề cập ở dưới đây:

1. Các trung tâm phía trên ức chế một phần phản xạ tiểu tiện, trừ khi có mong muốn đi tiểu.

2. Các trung tâm phía trên ngăn cản tiểu tiện, nếu phản xạ tiểu tiện xảy ra, nhờ sự co bổ sung của cơ thắt ngoài bàng quang cho đến lúc thích hợp.

3. Khi đến thời gian đi tiểu, các trung tâm ở vỏ có thể kích thích trung tâm tiểu tiện tuy cùng giúp khởi động phản xạ tiểu tiện cùng lúc với ức chế cơ thắt ngoài vì thế tiểu tiện có thể xảy ra.

*Tiểu tiện chủ động* có thể được khởi đầu theo cách sau: Đầu tiên, một người co chủ động các cơ thành bụng, làm tăng áp lực trong bàng quang và cho phép nước tiểu vào cổ bàng quang và niệu đạo sau dưới áp lực, do đó làm căng thành của chúng. Hành động này kích thích receptor cảm nhận căng, nó kích thích phản xạ tiểu tiện đồng thời ức chế cơ thắt ngoài niệu đạo. Thông thường, tất cả nước tiểu sẽ được tống ra ngoài, hiếm khi còn nhiều hơn từ 5 đến 10 milliliter ở trong bàng quang.

### Tiểu tiện bất thường

**Mất trương lực bàng quang và tiểu không tự chủ** gây ra bởi **phá hủy sợi thần kinh cảm giác**. Phản xạ tiểu tiện không thể xảy ra nếu các sợi thần kinh cảm giác từ bàng quang tới tuy sống bị phá hủy, bằng cách ấy ngăn cản sự truyền tín hiệu cảm nhận căng từ bàng quang. Khi điều này xảy ra, một người sẽ mất kiểm soát bàng quang, mặc dù các sợi ly tâm từ tuy sống tới bàng quang và các tiếp nối thần kinh tới não còn nguyên vẹn. Thay bằng sự bài tiết nước tiểu định kỳ, bàng quang đồ dày thể tích và bài tiết một vài giọt mỗi lần qua niệu đạo. Tình trạng này được gọi là *tiểu tiện không tự chủ*.

Một nguyên nhân phổ biến gây ra mất trương lực bàng quang là tổn thương vùng tuy cùng. Tổn thương này có thể gây ra phá hủy các sợi rẽ sau vốn đi vào tuy sống. Ví dụ, giang mai có thể gây ra xơ hóa, dày dính quanh rẽ sau, phá hủy chúng. Trạng thái này gọi là bệnh *tabes tuy* (*tabes dorsalis*), hậu quả là bàng quang ở trong tình trạng *bàng quang tabes* (*tabetic bladder*).

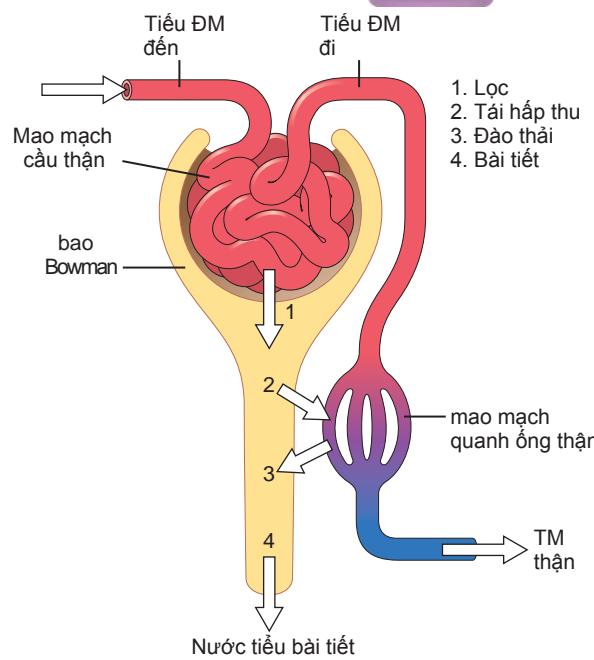
**Bàng quang tự động** gây ra bởi **tổn thương tuy ở trên tuy cùng**. Nếu tuy sống bị tổn thương ở trên đoạn tuy cùng nhưng nhung tuy cùng



vẫn tương đối nguyên vẹn, phản xạ tiểu tiện vẫn có thể xảy ra. Mặc dù vậy, chúng không còn được kiểm soát bởi não. Trong vòng vài ngày đến vài tuần đầu tiên sau tổn thương tủy sống, phản xạ tiểu tiện bị úc chế bởi trạng thái “shock tủy” gây ra bởi sự mất độ nhạy cảm từ thân não và đại não. Mặc dù vậy, nếu bàng quang được đặt sondé nhằm ngăn ngừa khả năng tổn thương do quá căng, tính dễ bị kích thích của phản xạ tiểu tiện tăng lên dần dần cho đến khi phản xạ troe lại; tiếp đó, chu kỳ làm rỗng bàng quang (chưa được biết rõ) lại xảy ra.

Một số bệnh nhân có thể vẫn còn kiểm soát tiểu tiện ở trạng thái này bằng cách kích thích da (gãi hoặc cù) ở vùng sinh dục, đôi khi cũng gây ra phản xạ tiểu tiện.

**Bàng quang thần kinh mất úc chế gây ra bởi thiếu sót tín hiệu úc chế từ não.** Bất thường khác của tiểu tiện được gọi là *bàng quang thần kinh mất úc chế*, hệ quả là mất kiểm soát thường xuyên và tương đối tiểu tiện. Tình trạng này bắt nguồn từ tổn thương một phần tủy sống hoặc thân não, nó làm gián đoạn phần lớn các tín hiệu úc chế. Bởi vậy, sự kích thích tiếp tục di xuống tủy sống khiến cho các trung tâm tủy cùng dễ bị kích thích đến nỗi một số lượng nhỏ nước tiểu cũng gây ra phản xạ tiểu tiện không kiểm soát, dẫn tới đi tiểu thường xuyên.



$$\text{Bài tiết} = \text{Lọc} - \text{Tái hấp thu} + \text{Đàm thải}$$

**Hình 26-9.** Những quá trình cơ bản của thận quyết định thành phần nước tiểu. Mức bài tiết nước tiểu của một chất bằng với mức lọc của chất đó trừ đi mức tái hấp thu cộng với mức đàm thải của nó từ mao mạch quanh ống thận vào ống thận.

## HÌNH THÀNH NƯỚC TIỂU LÀ KẾT QUẢ CỦA LỌC CẦU THẬN, TÁI HẤP THU ỐNG THẬN, ĐÀM THẢI CỦA ỐNG THẬN

Mức độ các chất bài tiết khác nhau tồn tại trong nước tiểu là kết quả của ba quá trình ở thận, chỉ ra trong **Hình 26-9**: (1) lọc cầu thận, (2) tái hấp thu chất từ ống thận vào máu, và (3) đàm thải các chất từ máu vào ống thận. Nó được giải thích bằng công thức sau:

**Mức bài tiết nước tiểu**

= **Mức lọc - Mức tái hấp thu + Mức đàm thải**

Sự tổng hợp nước tiểu bắt đầu khi một số lượng lớn dịch chứa protein tự do được lọc từ mao mạch cầu thận vào bao Bowman. Phần lớn các chất ở trong huyết tương, ngoại trừ proteins, được lọc tự do, vì thế nồng độ của chúng trong màng lọc cầu thận ở bao Bowman tương tự như trong huyết tương. Dịch được lọc rời khỏi bao Bowman và đi vào ống thận, nó được thay đổi nhờ quá trình tái hấp thu nước và các chất đặc hiệu trở lại máu hoặc nhờ sự đàm thải của các chất khác từ mao mạch quanh ống thận vào ống thận.

**Hình 26-10** cho thấy quá trình đàm thải và tái hấp thu của thận đối với bốn chất ví dụ. Chất ở trong ví dụ A được lọc tự do ở cầu thận nhưng không được tái hấp thu cũng như đàm thải thêm. Do đó, mức bài tiết của nó bằng với mức lọc. Chắc chắn một số chất phải thải

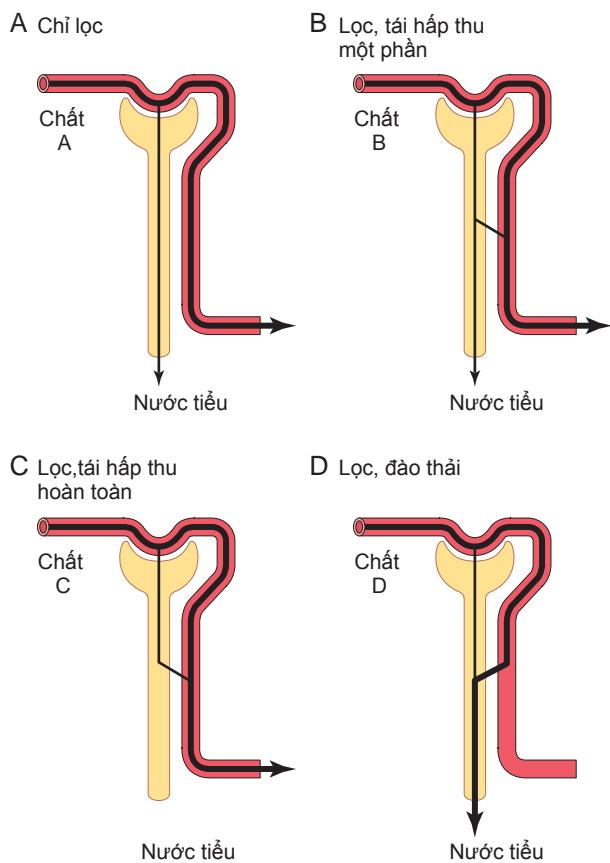
trong cơ thể, như là creatinine, được đàm thải bởi thận theo cách này, cho phép tất cả các chất cần bài tiết được lọc.

Trong ví dụ B, chất được lọc tự do nhưng được tái hấp thu một phần từ ống thận vào máu. Do đó, mức bài tiết trong nước tiểu ít hơn mức lọc ở cầu thận. Ở trường hợp này, mức bài tiết được tính là mức lọc trừ mức tái hấp thu. Hình thức này là đặc trưng của nhiều chất điện giải trong cơ thể như là ion natri và clo.

Trong ví dụ C, chất được lọc tự do ở mao mạch cầu thận nhưng không được bài tiết vào trong nước tiểu vì tất cả những chất bị lọc được tái hấp thu trở lại từ ống thận vào máu. Hình thức này xảy ra với một số chất dinh dưỡng trong máu, như là amino acids và glucose, duy trì chúng ở trong dịch cơ thể.

Chất ở ví dụ D được lọc tự do qua mao mạch cầu thận và không được tái hấp thu, nhưng được bài tiết thêm từ mao mạch quanh ống thận vào ống thận. Hình thức này thường xảy ra với các acid và base hữu cơ, cho phép làm sạch nhanh chóng chúng trong máu và bài tiết với số lượng lớn vào nước tiểu. Mức bài tiết trong trường hợp này tính bằng cách lấy mức lọc cộng mức đàm thải của ống thận.

Mỗi chất ở trong huyết tương, có một mức độ lọc, tái hấp thu và đàm thải riêng. Mức các chất được bài tiết trong nước tiểu



**Hình 26-10.** Quá trình đào thải và hấp thu ở thận với bốn chất ví dụ. A, chất được lọc tự do nhưng không được tái hấp thu. B, Chất được lọc tự do, nhưng được tái hấp thu một phần trở lại máu. C, Chất được lọc tự do nhưng không được bài tiết trong nước tiểu vì được tái hấp thu toàn bộ từ ống thận vào máu. D, Chất được lọc tự do, không được tái hấp thu nhưng được đào thải từ mao mạch ống thận vào ống thận.

phụ thuộc vào sự liên quan giữa ba quá trình ở thận.

## LOC, TÁI HẤP THU, VÀ ĐÀO THẢI CỦA NHỮNG CHẤT KHÁC NHAU

Tự chung lại, tái hấp thu ống thận đóng góp quan trọng hơn về mặt số lượng so với đào thải của ống thận trong hình thành nước tiểu, nhưng đào thải đóng một vai trò quan trọng quyết định số lượng kali và  $H^+$  cũng như một vài chất khác trong nước tiểu. Phần lớn các chất đều có thể được làm sạch khỏi máu, đặc biệt là những sản phẩm cuối của chuyển hóa như là urea, creatinine, uric acid, và urates, là những chất ít được tái hấp thu và do đó được đào thải với số lượng lớn ở trong nước tiểu. Thuốc và các chất ngoại lai được tái hấp thu rất ít, thêm vào đó, được đào thải từ máu vào trong ống thận, vì thế mức bài tiết cao. Ngược lại, các chất điện giải, như là ion natri, clo, bicarbonat, được tái hấp thu nhiều, chỉ một lượng nhỏ có mặt trong nước tiểu. Các chất dinh dưỡng, như là

amino acids và glucose, được tái hấp thu hoàn toàn từ ống thận và không có mặt trong nước tiểu mặc dù được lọc với số lượng lớn từ mao mạch cầu thận.

Mỗi một quá trình—lọc cầu thận, tái hấp thu ống thận, và đào thải ở ống thận—được điều hòa theo nhu cầu cơ thể. Ví dụ, khi một số lượng quá lớn natri ở trong cơ thể, mức lọc của natri tăng lên và có natri đã lọc ít được tái hấp thu hơn, làm tăng bài tiết natri qua nước tiểu.

Đối với phần lớn các chất, mức lọc và mức tái hấp thu liên quan mật thiết với mức bài tiết. Do đó, thay đổi nhỏ của mức lọc và mức tái hấp thu có thể dẫn đến sự thay đổi lớn của mức bài tiết. Ví dụ, sự gia tăng của mức lọc cầu thận (GFR) chỉ 10 phần trăm (từ 180 lên 198 L/ngày) có thể tăng thêm nước tiểu lên 13 lần (từ 1.5 lên 19.5 L/ngày) nếu mức tái hấp thu ống thận không thay đổi. Trong thực tế, thay đổi ở mức lọc cầu thận và tái hấp thu ống thận thường phối hợp với nhau để đáp ứng thay đổi cần thiết của mức bài tiết.

### Tại sao một số lượng lớn các chất tan đã được lọc sau đó lại được tái hấp thu ở thận?

Một câu hỏi khá thú vị là một số lượng lớn nước và chất tan được lọc sau đó hầu hết đều được tái hấp thu lại. Một lợi ích của GFR cao là nó cho phép thận nhanh chóng đào thải các chất cặn bã ra khỏi cơ thể, điều này phụ thuộc chủ yếu vào mức bài tiết các chất này khi lọc cầu thận. Phần lớn các chất phế thải được tái hấp thu rất ít bởi ống thận, do đó, phụ thuộc vào GFR cao để đào thải các chất này ra khỏi cơ thể.

Lợi ích thứ hai của GFR cao là nó cho phép toàn bộ dịch cơ thể được lọc qua thận nhiều lần một ngày. Bởi vì toàn bộ thể tích huyết tương là 3 lít, mà GFR là 180 L/ngày, toàn bộ huyết tương được lọc 60 lần mỗi ngày. GFR cao còn cho phép thận kiểm soát nhanh chóng và chính xác thể tích và thành phần dịch cơ thể.

### Tài liệu tham khảo

- Beeuwkes R III: The vascular organization of the kidney. *Annu Rev Physiol* 42:531, 1980.
- Bosworth C, de Boer IH: Impaired vitamin D metabolism in CKD. *Semin Nephrol* 33:158, 2013.
- Brown D, Bouley R, Păunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acid-base balance by renal epithelial cells. *Am J Physiol Cell Physiol* 302:C1421, 2012.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Fowler CJ, Griffiths D, de Groat WC: The neural control of micturition. *Nat Rev Neurosci* 9:453, 2008.
- Griffiths DJ, Fowler CJ: The micturition switch and its forebrain influences. *Acta Physiol (Oxf)* 207:93, 2013.
- Hall JE, Granger JP, Hall ME: Physiology and pathophysiology of hypertension. In: Alpern RJ, Moe OW, Caplan M (eds): Seldin and

- Giebisch's The Kidney, 5th ed: Physiology & Pathophysiology. London: Elsevier, 2013.
- Kriz W, Kaisrling B: Structural organization of the mammalian kidney. In Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Negoro H, Kanematsu A, Yoshimura K, Ogawa O: Chronobiology of micturition: putative role of the circadian clock. *J Urol* 190:843, 2013.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Sato Y, Yanagita M: Renal anemia: from incurable to curable. *Am J Physiol Renal Physiol* 305(9):F1239, 2013.
- Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. *Pflugers Arch* 465:39, 2013.
- Schnermann J, Levine DZ: Paracrine factors in tubuloglomerular feedback: adenosine, ATP, and nitric oxide. *Annu Rev Physiol* 65:501, 2003.
- Vella M, Robinson D, Staskin D: A reappraisal of storage and voiding dysfunction. *Curr Urol Rep* 13:482, 2012.



# Mức lọc cầu thận, lưu lượng máu qua thận và sự điều hòa

## MỨC LỌC CẦU THẬN—BƯỚC ĐẦU TIỀN HÌNH THÀNH NƯỚC TIỂU

Bước đầu tiên hình thành nước tiểu là lọc số lượng lớn dịch qua mao mạch cầu thận trong khoang Bowman—khoảng 180 lít dịch mỗi ngày được lọc qua thận, nhưng chỉ khoảng 1 lít dịch được thải ra. Phần lớn dịch này được tái hấp dịch qua thận phụ thuộc vào dịch vào. Mức lọc cầu thận cao cần tốc độ dòng chảy qua thận cao, cũng như đặc tính đặc biệt của màng lọc. Trong chương này ta sẽ trao đổi những yếu tố quyết định tốc độ lọc cầu thận (GFR) và cơ chế điều hòa GFR và dòng chảy máu qua thận.

### THÀNH PHẦN CỦA DỊCH LỌC CẦU THẬN

Giống như phần lớn mao mạch, mao mạch cầu thận là protein không thẩm nước, do đó dịch được lọc (gọi là dịch lọc cầu thận) rất ít protein tự do và không có tế bào, gồm hồng cầu. Dịch lọc cầu thận gồm chủ yếu muối và các phân tử hữu cơ, tương tự như trong huyết thanh. Trừ một số trường hợp ngoại lệ đó là các phân tử có trọng lượng phân tử thấp như Canxi và acid béo không được lọc một cách tự do bởi chúng gắn một phần với protein huyết tương. Ví dụ gần  $\frac{1}{2}$  Canxi huyết tương và phần lớn acid béo được gắn protein và những phần gắn này không được lọc qua mao mạch cầu thận.

### GFR IS ABOUT 20 PERCENT OF RENAL PLASMA FLOW

GFR được quyết định bởi (1) cân bằng thủy tĩnh và áp suất keo qua mao mạch (2) hệ số lọc cầu thận ( $K_f$ ), phụ thuộc tính thẩm mao mạch cầu thận và diện tích. Mao mạch cầu thận có tốc độ lọc cao hơn mao mạch khác vì áp lực thủy tĩnh cao hơn và  $K_f$  lớn.

Người trưởng thành GFR trung bình khoảng 125 ml/min, tức là 180 lít dịch huyết tương được lọc qua thận, phần số lọc trung bình là 0.2, thì nghĩa là 20 %huyết tương qua thận được lọc qua màng lọc cầu thận (Figure 27-1). Phân số lọc được tính như sau:

$$\text{Phân số lọc} = \text{GFR}/\text{dòng huyết tương qua thận}$$

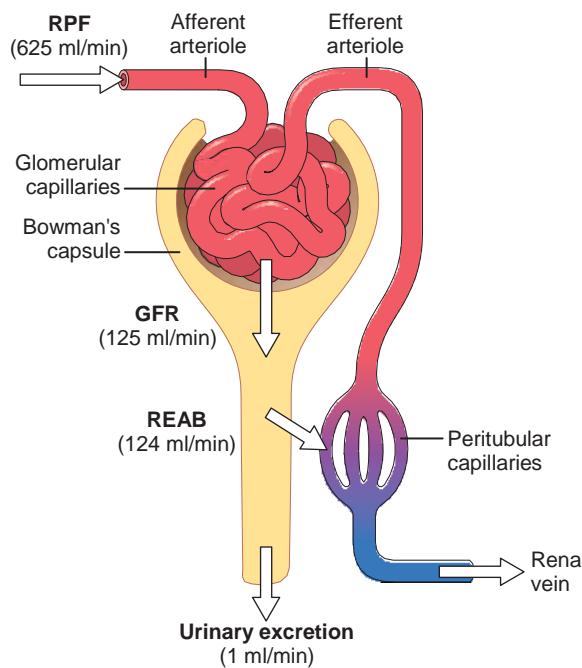
**MÀNG MAO MẠCH CẦU THẬN**

Màng mao mạch cầu thận tương tự như các mao mạch khác, trừ gồm có 3 lớp chính (bình thường có 2): (1) lớp *nội mô* (2) *màng đáy*, và (3) lớp *tế bào biểu mô* (podocytes) bao quanh mặt ngoài của màng đáy (Figure 27-2). 3 lớp này tạo nên hàng rào lọc, mặc dù là 3 lớp nhưng chúng lọc gấp hàng trăm lần các màng mao mạch bình thường. Với tỉ lệ lọc cao như vậy nhưng màng mao mạch cầu thận vẫn ngăn cản được protein huyết tương.

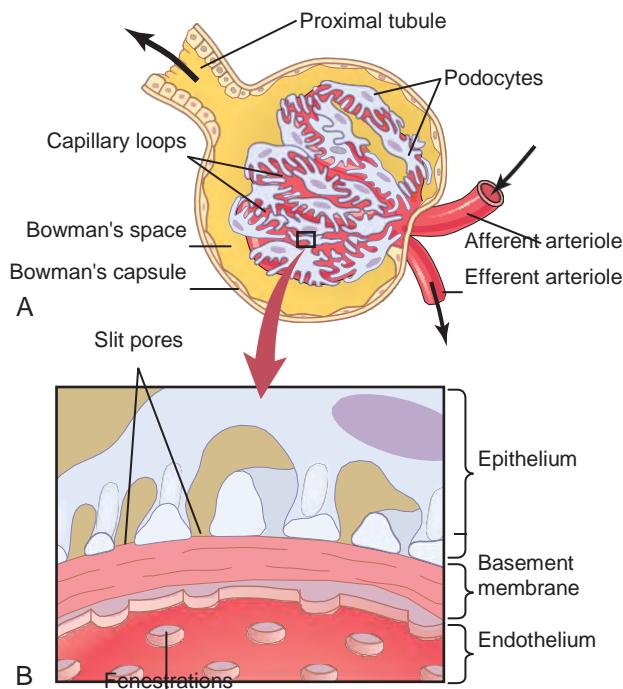
Tỉ lệ lọc cao này do cấu trúc đặc biệt của nó. Lớp nội mô có hang ngàn lỗ nhỏ, gọi là *fenestrae*, tương tự như các mao mạch có lỗ được tìm thấy ở gan, mặc dù nhỏ hơn lỗ ở gan. Tuy các lỗ này tương đối rộng, nhưng tế bào nội mô lại mang nhiều thành phần điện tích âm cố định gắn vào nên vẫn ngăn chặn được protein huyết tương đi qua.

Bao quanh nội mô là *màng đáy*, gồm hệ thống collagen và các sợi pro-teoglycan, là không gian rộng lớn cho lượn lớn nước và các chất hòa tan có thể lọc. Mnangf đáy cũng ngăn sự lọc protein huyết tương, một phần do điện tích âm rất mạnh liên quan đến proteoglycans.

Phần cuối cùng là lớp *tế bào biểu mô*, lót bề mặt ngoài cùng của cầu thận. Những tế bào này không liên tục mà phân ngón thành những chân bám (podocytes) bám vào mặt ngoài màng đáy (see Figure 27-2). Những ngón chân ngăn cách bởi các lỗ nhỏ gọi là *slit pores*.



**Figure 27-1.** Average values for total renal plasma flow (*RPF*), glomerular filtration rate (*GFR*), and urine flow rate. *RPF* is equal to renal blood flow  $\times$  (1 – Hematocrit). Note that *GFR* averages about 20% of the *RPF*, while urine flow rate is less than 1% of the *GFR*. Therefore, more than 99% of the fluid filtered is normally reabsorbed. The filtration fraction is the *GFR/RPF*.



**Figure 27-2.** A, Basic ultrastructure of the glomerular capillaries. B, Detailed section of the glomerular capillary membrane and its major components: capillary endothelium, basement membrane, and epithelium (podocytes).

**Table 27-1** Filterability of Substances by Glomerular Capillaries Based on Molecular Weight

Substance	Molecular Weight	Filterability
Water	18	1.0
Sodium	23	1.0
Glucose	180	1.0
Inulin	5500	1.0
Myoglobin	17,000	0.75
Albumin	69,000	0.005

cho dịch lọc đi qua. Tế bào biểu mô cũng có diện tích âm ngăn hạn chế lọc protein huyết tương. Do đó, tất cả các lớp của thành mao mạch cầu thận tạo hàng rào lọc vững chắc đối với protein huyết tương.

**Khả năng lọc của chất tan tincture với kích thước của chúng.** Màng mao mạch cầu thận dày hơn các mao mạch khác, nhưng có nhiều lỗ nhỏ hơn và do đó lọc dịch tốc độ cao

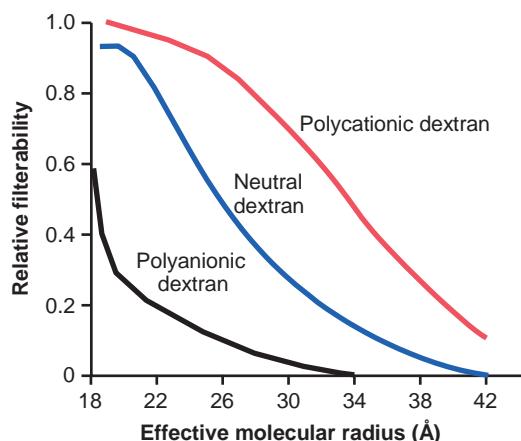
Dù tốc độ lọc cao, hàng rào lọc vẫn lựa chọn những phân tử nào được lọc dựa vào kích thước và điện tích.

**Table 27-1** chỉ ra kích thước phân tử và khả năng lọc khác nhau. Hệ số lọc là 1.0 nghĩa là chất được lọc là tự do như nước, hay 0.75 nghĩa là chất được lọc chỉ nhanh bằng 75% tốc độ của nước. Lưu ý các chất điện phân như Natri và thành phần nhỏ như glucose được lọc tự do. Các phân tử trọng lượng tương đương albumin, hệ số lọc giảm nhanh, xấp xỉ bằng 0..

**Phân tử lớn điện tích âm được lọc khó hơn phân tử điện tích dương cùng kích cỡ.** Đường kính phân tử albumin huyết tương chỉ khoảng 6 nanometers, trong khi lỗ của mao mạch cầu thận là khoảng 8 nanometers (80 angstroms). Tuy vậy Albumin vẫn bị hạn chế lọc do nó mang điện tích âm và lực đẩy tĩnh điện bởi điện tích âm proteoglycans ở thành mao mạch cầu thận.

**Figure 27-3** chỉ ra tác động của điện tích đến sự lọc của các phân tử dextrans khác nhau. Dextrans là polysaccharides có thể là phân tử trung tính hoặc mang điện tích âm hoặc mang điện tích dương. Lưu ý rằng phân tử mang điện tích dương được lọc dễ dàng hơn phân tử mang điện tích âm.

Dextrans trung tính được lọc dễ dàng hơn dextrans điện tích âm cùng trọng lượng. Do điện tích âm của màng đáy và tế bào biểu mô có chân giữ vai trò quan trọng để ngăn cản



**Figure 27-3.** Effect of molecular radius and electrical charge of dextrans on its filterability by the glomerular capillaries. A value of 1.0 indicates that the substance is filtered as freely as water, whereas a value of 0 indicates that it is not filtered. Dextrans are polysaccharides that can be manufactured as neutral molecules or with negative or positive charges and with varying molecular weights.

Phân tử điện tích âm lớn, gồm protein huyết tương.

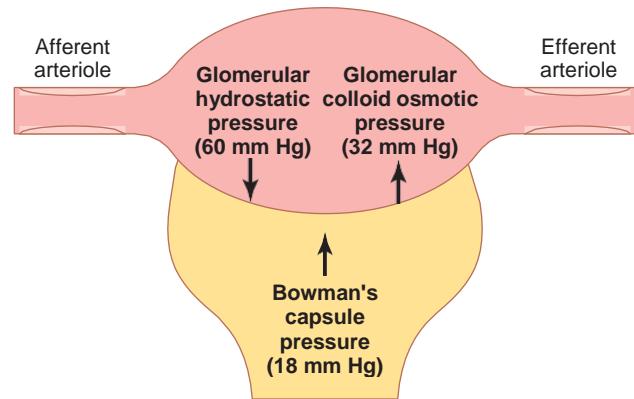
Trong bệnh thận nào đó, điện tích âm của màng đáy bị mất trước thay đổi mô học thận, tình trạng này nói đến *minimal change nephropathy*. The Nguyên nhân gây việc mất điện tích âm này không rõ ràng, nhưng có thể tin rằng liên quan đến phản ứng miễn dịch với T-cell bắt thường tiết cytokines làm giảm anions trong mao mạch cầu thận hay podocyte proteins. Dẫn đến kết quả giảm điện tích âm của màng đáy, một số phân tử protein trọng lượng phân tử thấp, đặc biệt là albumin, được lọc và xuất hiện trong nước tiểu, tình trạng này được biết đến như là *proteinuria* or *albuminuria*. Thay đổi nhỏ bệnh học thận này phổ biến chủ yếu ở trẻ em nhưng cũng diễn ra ở người lớn, đặc biệt những người rối loạn miễn dịch.

## TÍNH GFR

GFR được xác định bởi (1) tổng của áp lực thủy tĩnh và áp suất keo qua màng lọc cầu thận, tạo áp lực lõi lọc và (2) hệ số lọc  $K_f$ . Theo toán học, GFR bằng tích giữa  $K_f$  và áp lực lõi lọc:

$$GFR = K_f \times \text{Net filtration pressure}$$

Áp lực lõi lọc là kết quả của tổng giữa áp suất thủy tĩnh và áp suất keo, có thể hỗ trợ hoặc ngăn sự lọc qua mao mạch cầu thận (**Figure 27-4**). Áp lực này gồm (1) áp suất thủy tĩnh trong mao mạch cầu thận (glomerular hydrostatic pressure,  $P_G$ ), đẩy mạnh sự lọc; (2) áp suất thủy tĩnh trong khoang Bowman ( $P_B$ ) bên ngoài mao mạch, ngăn sự lọc; (3) áp suất keo tạo bởi protein huyết tương trong mao mạch cầu thận ( $\pi_G$ ), ngăn cản sự lọc; và (4) áp suất keo của



$$\text{Net filtration pressure} = \text{Glomerular hydrostatic pressure} - \text{Bowman's capsule pressure} - \text{Glomerular oncotic pressure}$$

$$(10 \text{ mm Hg}) \quad (60 \text{ mm Hg}) \quad (18 \text{ mm Hg}) \quad (32 \text{ mm Hg})$$

**Figure 27-4.** Summary of forces causing filtration by the glomerular capillaries. The values shown are estimates for healthy humans.

proteins trong khoang Bowman ( $\pi_B$ ), đẩy mạnh sự lọc. (Dưới điều kiện bình thường, nồng độ protein trong cầu thận rất thấp do vậy áp lực keo trong khoang Bowman's coi như bằng 0.)

GFR có thể được tính như sau:

$$GFR = K_f \times (P_G - P_B - \pi_G + \pi_B)$$

Giá trị GFR bình thường không đo được trực tiếp trên con người, chúng được ước lượng trên động vật như chó hay chuột. Dựa kết quả trên động vật, chúng ta có thể tin rằng chúng xấp xỉ trên con người (see **Figure 27-4**):

### Lực đẩy mạnh sự lọc (mm Hg)

Áp suất thủy tĩnh cầu thận 60

Áp suất keo khoang Bowman 0

### Lực hạn chế sự lọc (mm Hg)

Áp suất thủy tĩnh khoang Bowman 18

Áp suất keo cầu thận 32

$$\text{Áp lực lõi lọc} = 60 - 18 - 32 = +10 \text{ mm Hg}$$

Một số giá trị có thể thay đổi dưới các tình trạng khác nhau, sẽ trao đổi dưới đây.

## TĂNG LỌC CẦU THẬN CÓ HIỆU QUẢ TĂNG GFR

$K_f$  phụ thuộc tính thấm của mao mạch cầu thận và diện tích bề mặt.  $K_f$  không đo được trực tiếp, nhưng có thể dựa trên sự phân chia tốc độ lọc của cầu thận bởi áp lực lõi lọc:

$$K_f = GFR / \text{Net filtration pressure}$$

Vì tổng GFR cho cả thận là 125 ml/min và áp lực lƣor i lọc là 10 mm Hg, nên  $K_f$  là bằng 12.5 ml/min/mmHg.  $K_f$  cho mỗi 100 grams trọng lượng thận, trung bình khoảng 4.2 ml/min/ mmHg gấp khoảng 400 lần so với  $K_f$  các hệ mao mạch khác trong cơ thể.  $K_f$  của nhiều mô trong cơ thể trung bình chỉ khoảng 0.01 ml/ min/mm Hg mỗi 100 grams.  $K_f$  cao này phù hợp với tốc độ lọc cao của mao mạch cầu thận.

Mặc dù tăng  $K_f$  éo theo tăng GFR và giảm  $K_f$

Làm giảm GFR, nhưng thay đổi  $K_f$  hầu như chắc chắn không là cơ chế tiên phát cho việc điều chỉnh GFR hàng ngày bình thường. Một số bệnh,  $K_f$  thấp bởi giảm số lượng mao mạch cầu thận chức năng (làm giảm diện tích bề mặt lọc) hay giảm độ dày màng mao mạch cầu thận (làm giảm tính thâm.). Ví dụ trong bệnh mạn tính, như tăng huyết áp không kiểm soát và tiểu đường làm giảm  $K_f$  bởi giảm độ dày màng đáy và thâm chí bởi sự phá hủy mao mạch do đó gây ra mất mao mạch chức năng.

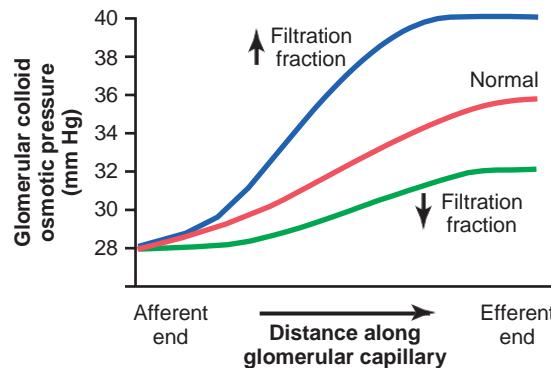
## TĂNG ÁP LỰC THỦY TĨNH KHOANG BOWMAN GIẢM GFR

Đo trực tiếp, sử dụng micropipettes, áp lực thủy tĩnh khoang Bowman và các điểm khác trong ống gân của động vật thí nghiệm thì ước lượng áp lực khonag Bowman ở người là khoảng 18 mm Hg dưới tình trạng bình thường. Tăng áp lực thủy tĩnh trong khoang Bowman's làm giảm GFR, ngược lại giảm áp lực này làm tăng GFR. Tuy nhiên, thay đổi áp lực khoang Bowman's bình thường không tạo đáp ứng nguyên phát để điều chỉnh GFR.

Trong trạng tahsi bệnh nào đó liên quan đến cấu trúc đường tiêu, áp lực khoang Bowman's có thể tăng rõ rệt, gây ra giảm trầm trọng GFR. Ví dụ, sự kết tủa calcium hay uric acid có thể dẫn đến tạo "stones" nằm ở đường tiết niệu, thường ở niệu quản, do đó tắc dòng chảy ra, và tăng áp lực khoang Bowman's. Điều này làm giảm GFR và thậm chí có thể gây ra ú nước thận *hydronephrosis* (căng và giãn dài bể thận) và có thể tồn tại hay thậm chí phá hủy thận nếu không giải phóng chỗ tắc.

## TĂNG ÁP LỰC KEO MAO MẠCH CẦU THẬN GIẢM GFR

Máu qua thận từ tiểu động mạch đến mao mạch cầu thận sau đó đến tiểu động mạch đi



**Figure 27-5.** Increase in colloid osmotic pressure in plasma flowing through the glomerular capillary. Normally, about one fifth of the fluid in the glomerular capillaries filters into Bowman's capsule, thereby concentrating the plasma proteins that are not filtered. Increases in the filtration fraction (glomerular filtration rate/renal plasma flow) increase the rate at which the plasma colloid osmotic pressure rises along the glomerular capillary; decreases in the filtration fraction have the opposite effect.

Nồng độ protein huyết tương tăng khoảng 20 % (**Figure 27-5**). Lý do cho việc tăng này vì 1/5 dịch được lọc trong khoang Bowman, mà protein huyết tương không được lọc qua cầu thận. Áp suất keo của huyết tương khi vào trong mao mạch cầu thận là 28 mm Hg, giá trị này thường lên đến khoảng 36 mm Hg khi máu đến đoạn cuối của mao mạch. Do đó, áp suất keo trung bình của protein huyết tương trong mao mạch cầu thận là khoảng giữa 28 và 36 mm Hg, hay khoảng 32 mm Hg

Tiếp theo, hai yếu tố ảnh hưởng đến áp suất keo là (1) áp suất keo huyết tương động mạch và (2) phần của huyết tương được lọc bởi cầu thận (phân số lọc của cầu thận filtration fraction). Tăng áp suất keo huyết tương động mạch kéo theo tăng áp suất keo mao mạch cầu thận, qua đó làm giảm GFR.

*Tăng phân số lọc của cầu thận cũng có đặc protein huyết tương và tăng áp suất keo cầu thận (see Figure 27-5).* Vì phân số lọc được định nghĩa là GFR/lượng huyết tương qua thận, phân số lọc có thể bị tăng cũng bởi tăng GFR hay giảm lượng huyết tương qua thận. Ví dụ, giảm lượng huyết tương qua thận với giữ nguyên GFR sẽ dẫn đến tăng phân số lọc của cầu thận, làm tăng áp suất keo mao mạch cầu thận và dẫn đến giảm GFR. Với lý do này, thay đổi lượng dòng chảy qua thận có thể ảnh hưởng GFR không phụ thuộc thay đổi áp lực thủy tĩnh.

Với việc tăng lượng máu qua thận, phân số lọc thấp gây ra việc tăng chậm áp suất keo và hạn chế tác động ít nhất trên GFR. Kết quả là, *ngay cả áp lực thủy tĩnh giữ nguyên, một tốc độ lớn hơn dòng máu chảy vào*

Cầu thận dẫn đến tăng GFR và tốc độ thấp của dòng máu vào kéo theo giảm GFR.

## TĂNG ÁP SUẤT THỦY TĨNH MAO MẠCH CẦU THẬN TĂNG GFR

Áp suất thủy tĩnh cầu thận được ước tính khoảng 60 mm Hg trong tình trạng bình thường. Thay đổi áp suất này có thể điều chỉnh được GFR. Tăng áp suất này làm tăng GFR, ngược lại giảm áp suất này làm giảm GFR.

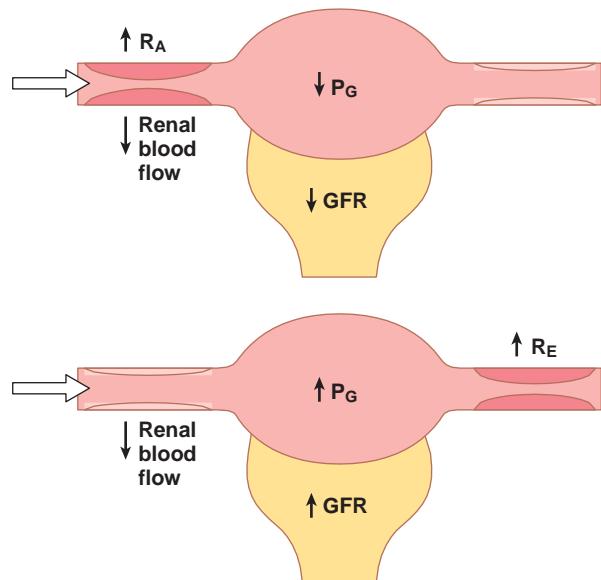
Áp suất thủy tĩnh cầu thận được xác định bởi 3 giá trị, (1) áp suất động mạch, (2) sức cản của tiểu động mạch đến, và (3) sức cản của tiểu động mạch đi.

Tăng áp lực động mạch dẫn đến tăng áp suất thủy tĩnh cầu thận và do đó tăng GFR. (Tuy nhiên, trao đổi sau, tác động này là cơ chế điều chỉnh tự động duy trì áp lực cầu thận cố định khi áp lực máu dao động.)

Tăng sức cản của tiểu động mạch đến kéo theo giảm áp suất thủy tĩnh cầu thận và giảm GFR (Figure 27-6). Ngược lại, giãn tiểu động mạch đến làm tăng cả áp suất thủy tĩnh và GFR.

Co tiểu động mạch đi làm tăng sức cản dòng chảy ra từ mao mạch cầu thận. Cơ chế này làm tăng áp suất thủy tĩnh cầu thận

long as the increase in efferent resistance does not reduce renal blood flow too much, GFR increases slightly (see Figure 27-6). However, because efferent arteriolar constriction also reduces renal blood flow, filtration fraction



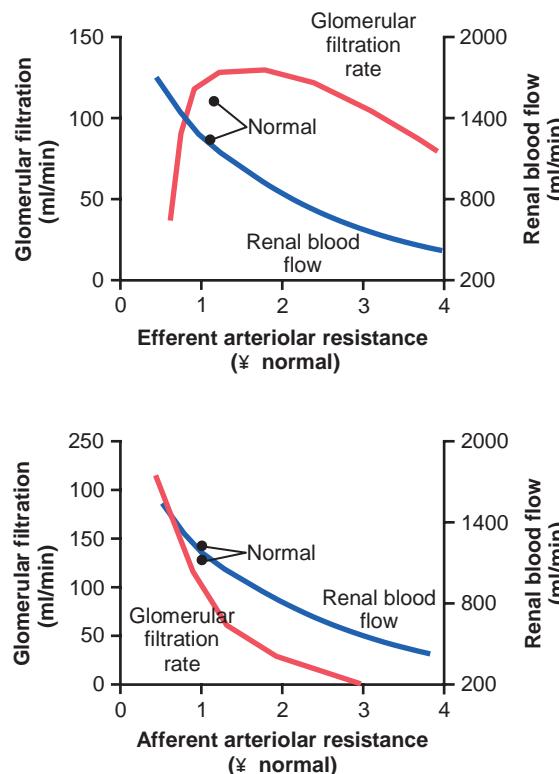
**Figure 27-6.** Effect of increases in afferent arteriolar resistance ( $R_A$ , top panel) or efferent arteriolar resistance ( $R_E$ , bottom panel) on renal blood flow, glomerular hydrostatic pressure ( $P_G$ ), and glomerular filtration rate (GFR).

Và áp suất keo, tăng sức cản tiêu động mạch đi. Do đó, nếu co tiểu động mạch đi dữ dội (tăng nhiều hơn gấp 3 lần sức cản tiêu động mạch đi), tăng áp suất keo vượt quá áp suất thủy tĩnh mao mạch gây ra co tiểu động mạch đi. Khi điều này diễn ra, sự lọc thực sự giảm, làm giảm GFR.

Tiếp đến, co tiểu động mạch đi cùng pha tác động trên GFR (Figure 27-7). Khi tiểu động mạch co vừa phải sẽ làm tăng nhẹ GFR, nhưng nếu co mạnh GFR sẽ giảm. Nguyên nhân gây giảm GFR do: Co tiểu động mạch đi mạnh sẽ làm nồng độ protein huyết tương tăng rất nhanh, làm tăng nhanh áp suất keo..

Tổng lại, co tiểu động mạch đến làm giảm GFR. Tuy nhiên, tác động của việc co tiểu động mạch đi phụ thuộc vào mức độ co, co vừa phải làm tăng GFR, nhưng co mạnh (nhiều hơn gấp 3 lần sức cản) làm giảm GFR.

**Table 27-2** tổng các yếu tố làm giảm GFR.



**Figure 27-7.** Effect of change in afferent arteriolar resistance or efferent arteriolar resistance on glomerular filtration rate and renal blood flow

**Table 27-2** Factors That Can Decrease the Glomerular Filtration Rate

Physical Determinants*	Physiological/Pathophysiological Causes
$\downarrow K_f \rightarrow \downarrow GFR$	Renal disease, diabetes mellitus, hypertension
$\uparrow P_B \rightarrow \downarrow GFR$	Urinary tract obstruction (e.g., kidney stones)
$\uparrow \pi_G \rightarrow \downarrow GFR$	$\downarrow$ Renal blood flow, increased plasma proteins
$\downarrow P_G \rightarrow \downarrow GFR$ $\downarrow A_P \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Arterial pressure (has only a small effect because of autoregulation)
$\downarrow R_E \rightarrow \downarrow P_G$	$\downarrow$ Angiotensin II (drugs that block angiotensin II formation)
$\uparrow R_A \rightarrow \downarrow P_G$	$\uparrow$ Sympathetic activity, vasoconstrictor hormones (e.g., norepinephrine, endothelin)

\*Opposite changes in the determinants usually increase GFR.  
 $A_P$ , systemic arterial pressure; GFR, glomerular filtration rate;  
 $K_f$ , glomerular filtration coefficient;  $P_B$ , Bowman's capsule hydrostatic pressure;  $\pi_G$ , glomerular capillary colloid osmotic pressure;  $P_G$ , glomerular capillary hydrostatic pressure;  
 $R_E$ , efferent arteriolar resistance;  $R_A$ , afferent arteriolar resistance.

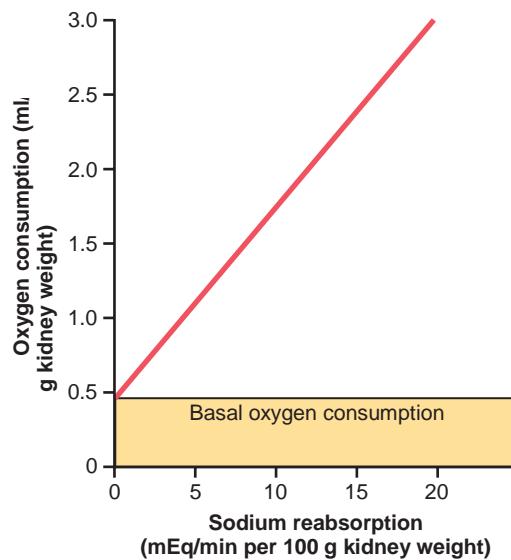
## DÒNG MÁU QUA THẬN

Một người nặng 70-kilogram, dòng máu chảy qua cả 2 thận là khoảng 1100 ml/min, hay khoảng 22 % lượng máu từ tim ra. Ước lượng 2 thận chiếm khoảng 0.4% tổng trọng lượng cơ thể, nhưng rõ ràng thấy chúng nhận lượng máu cực kỳ cao so với các cơ quan khác.

Như với các mô khác, dòng máu cung cấp cho thận dinh dưỡng và loại bỏ sản phẩm thải. Tuy nhiên, lượng dòng chảy lớn qua thận vượt quá nhu cầu này. Mục đích của dòng chảy này là cung cấp đủ huyết tương cho quá trình lọc tốc độ cao ở cầu thận, và cần thiết để điều chỉnh thể tích dịch trong cơ thể và cung cấp chất tan. Cơ chế điều chỉnh lượng máu qua thận sẽ liên kết với điều chỉnh GFR và chức năng bài tiết của thận.

## DÒNG MÁU QUA THẬN VÀ SỰ TIÊU THỤ OXYGEN

Trong mỗi gram trọng lượng cơ bản, thận bình thường tiêu thụ oxygen tốc độ gấp đôi so với não nhưng có gấp 7 lần dòng chảy của não. Do đó, lượng oxy đến thận vượt quá sự trao đổi cần thiết, và hệ động-tĩnh mạch lấy oxy thấp hơn các mô khác. Phân số lọc lớn của sự tiêu thụ oxy của thận liên quan đến tốc độ cao của hoạt động tái hấp thu chất tan ở các ống thận. Nếu dòng chảy qua thận và GFR giảm và lượng chất tan được lọc ít hơn, .



**Figure 27-8.** Relationship between oxygen consumption and sodium reabsorption in dog kidneys. (From Kramer K, Deetjen P: Relation of renal oxygen consumption to blood supply and glomerular filtration during variations of blood pressure. *Pflugers Arch Physiol* 271:782, 1960.)

Lượng chất tan được tái hấp thu ít hơn và tiêu thụ oxy ít hơn. Do đó, giá trị tiêu thụ oxy tập trung vào việc tái hấp thu chất tan ở các ống thận, liên quan đến GFR và tốc độ lọc chất tan (Figure 27-8). Nếu sự lọc cầu thận hoàn toàn dừng, sự tái hấp thu chất tan cũng dừng và tiêu thụ oxy giảm đến khoảng 1/5 bình thường. Phản xạ tiêu thụ oxy còn lại là các chuyển hóa cơ bản cần thiết cho tế bào thận.

## TÍNH DÒNG CHẤT TAN QUA THẬN

Dòng chảy qua thận được xác định bởi áp lực gradient qua mạch máu thận (áp lực thủy tĩnh khác nhau giữa động mạch và tĩnh mạch thận), chia tổng sức cản mạch máu thận:

$$\frac{\text{Áp lực động mạch thận} - \text{Áp lực tĩnh mạch thận}}{\text{Tổng sức cản mạch máu thận}}$$

Tổng sức cản mạch máu thận

Áp lực động mạch thận là bằng áp lực động mạch hệ thống, và áp lực tĩnh mạch thận trung bình khoảng 3 đến 4 mm Hg dưới tình trạng bình thường. Tổng sức cản mạch máu qua thận được xác định bằng tổng sức cản trong các mạch máu riêng rẽ, gồm động mạch, tiêu động mạch, mao mạch, tĩnh mạch (Table 27-3).

Sức cản mạch thận gồm 3 đoạn chính: động mạch gian thùy, tiêu động mạch đền, tiêu động mạch đi. Sức cản của những mạch này được điều khiển bởi hệ thần kinh giao cảm và cơ chế điều khiển tại chỗ bên trong thận sẽ trao đổi sau. Tăng sức cản của bất kỳ đoạn mạch nào trong thận cũng dẫn đến giảm lượng máu qua thận.

**Table 27-3** Approximate Pressures and Vascular Resistances in the Circulation of a Normal Kidney

Vessel	Pressure in Vessel (mm Hg)		Percent of Total Renal Vascular Resistance
	Beginning	End	
Renal artery	100	100	≈0
Interlobar, arcuate, and interlobular arteries	≈100	85	≈16
Afferent arteriole	85	60	≈26
Glomerular capillaries	60	59	≈1
Efferent arteriole	59	18	≈43
Peritubular capillaries	18	8	≈10
Interlobar, interlobular, and arcuate veins	8	4	≈4
Renal vein	4	≈4	≈0

Ngược lại, giảm sức cản mạch máu làm tăng dòng chảy qua thận nếu áp lực động mạch và tĩnh mạch duy trì không đổi.

Mặc dù thay đổi áp lực động mạch có ảnh hưởng lên dòng máu qua thận, **thận có cơ chế tự động để duy trì dòng máu qua thận và GFR cố định với áp lực động mạch trong khoảng 80 và 170mmHg.**

### DÒNG MÁU TRONG MẠCH THẮNG TRONG TÚY THẬN CHẬM HƠN SO VỚI CHẤY TRONG VỎ THẬN

Phần ngoài nhất của thận, vỏ thận nhận phần lớn dòng máu trong thận. Dòng máu trong túy thận số lượng chừng 1-2% tổng lượng máu thận. Máu chảy đến túy thận bởi hệ mao mạch đặc biệt gọi là *mạch thắt*. Những mạch này đến túy song song với quai Henle và móc với quai Henle và quay trở lại vỏ trước khi đổ ra hệ tĩnh mạch. Cái này sẽ trao đổi ở chương 29, mạch thắt có vai trò quan trọng trong việc cho phép thận cung cấp nước tiêu.

### ĐIỀU KHIỂN SỰ LỌC CẦU THẬN VÀ DÒNG MÁU THẬN

GFR có giá trị trong sự điều khiển này gồm áp lực thủy tĩnh cầu thận và áp lực keo cầu thận

**Table 27-4** Hormones and Autacoids That Influence GFR

Hormone or Autacoid	Effect on GFR
Norepinephrine	↓
Epinephrine	↓
Endothelin	↓
Angiotensin II	↔ (prevents ↓)
Endothelial-derived nitric oxide	↑
Prostaglandins	↑

Những giá trị này bị ảnh hưởng bởi hệ thần kinh giao cảm, hormones và nội tiết, và những điều khiển feedback khác ở bên trong thận.

### HỆ THẦN KINH GIAO CẢM HOẠT ĐỘNG MẠNH GIẢM GFR

Tất cả mạch máu trong thận, gồm tiểu động mạch đến và đi, giàu phân bố các dây thần kinh của hệ thần kinh giao cảm. Thần kinh giao cảm hoạt động mạnh làm co tiểu động mạch thận và giảm dòng chảy qua thận và GFR. Kích thích vừa hay nhẹ hệ giao cảm đã ảnh hưởng một chút lên dòng máu qua thận và GFR. Ví dụ, phản xạ hoạt động của hệ giao cảm kết quả từ giảm vừa phải trong áp lực ở receptor xoang cảnh hay động mạch chủ là gây ảnh hưởng một phần lên dòng máu qua thận và GFR. HTuy nhiên, trao đổi ở chương 28, thậm chí tăng nhẹ hoạt động giao cảm có thể gây giảm chất tan và nước bài tiết bởi tăng tái hấp thu ở ống thận.

Thần kinh giao cảm thận thường như quan trọng nhất làm giảm GFR mạnh trong những rối loạn cấp tính kéo dài vài phút tới vài giờ như thiếu máu não cục bộ, hay xuất huyết trầm trọng..

### HORMONAL VÀ ĐIỀU KHIỂN NỘI TIẾT CỦA TUẦN HOÀN THẬN

hormones và nội tiết có thể ảnh hưởng GFR và dòng máu thận, được tổng hợp trong **Table 27-4**.

**Norepinephrine, Epinephrine, và Endothelin co mạch máu thận và giảm GFR.** Hormones co tiểu động mạch đến và đi, gây giảm GFR và dòng máu thận, gồm norepinephrine và epinephrine giải phóng từ túy thận.

Chất co mạch khác, endothelin, là một peptide mà có thể được giải phóng bởi các tế bào mạch máu nội mô bị hư hại của thận, cũng như bởi các mô khác. Vai trò tự nhiên của nội tiết tố này không hoàn toàn hiểu rõ. Tuy nhiên, endothelin có thể đóng góp để cầm máu (mất máu giảm đến mức tối thiểu) khi một mạch máu bị cắt đứt, gây tổn thương nội mạc và giải phóng co mạch mạnh này. nồng độ endothelin huyết tương cũng đang tăng lên ở nhiều trạng thái bệnh liên quan tổn thương mạch máu, chẳng hạn như nhiễm độc thai nghén của thai kỳ, suy thận cấp, và urê huyết mẫn tính, và có thể đóng góp cho co mạch thận và giảm GFR trong một số các điều kiện bệnh lý

**Angiotensin II ưu tiên co tiều động mạch đi trong hầu hết các điều kiện.** Một chất co mạch thận mạnh, angiotensin II, có thể được lưu ý xem đến khía cạnh một hormone lưu hành và một nội tiết tố tại chỗ vì nó được hình thành trong thận và trong hệ tuần hoàn. Thụ thể cho angiotensin II có mặt trong hầu như tất cả các mạch máu của thận.

Tuy nhiên, các mạch máu trước cầu thận, đặc biệt là các tiều động mạch đến, xuất hiện các yếu tố bảo vệ sự thắt mạch do angiotensin II trung gian trong hầu hết các điều kiện liên quan với hoạt hóa của hệ thống renin angiotensin, chẳng hạn như trong một chế độ ăn uống muối thấp hoặc giảm áp lực tưới máu thận dẫn đến động mạch thận hẹp. Sự bảo vệ này là do giải phóng của các thuốc giãn mạch, đặc biệt là oxit nitric và prostaglandins, mà chống lại các hiệu ứng co mạch của angiotensin II trong các mạch máu

Các tiều động mạch đi, tuy nhiên, rất nhạy cảm với angiotensin II. Bởi vì angiotensin II ưu tiên co tiều động mạch đi trong hầu hết các điều kiện sinh lý, tăng angiotensin II tăng áp lực thủy tĩnh cầu thận trong khi giảm lưu lượng máu thận. Nó nên được lưu ý rằng tăng sự hình thành angiotensin II thường xảy ra trong những trường hợp liên quan đến giảm áp lực động mạch hoặc giảm thể tích, mà có xu hướng giảm GFR. Trong những trường hợp này, mức tăng của angiotensin II, bằng cách thắt động mạch đi, giúp ngăn chặn sự giảm áp lực thủy tĩnh và cầu thận GFR; cùng một lúc, tuy nhiên, giảm tưới máu thận do tiều động mạch đi có功劳 phần để giảm chảy qua mao mạch quanh ống thận, do đó làm tăng tái hấp thu natri và nước, như đã thảo luận trong chương 28. angiotensin II giúp co tiều động mạch đi, tăng tái hấp thu nước và natri làm tăng lượng máu và huyết áp trở lại.

angiotensin II giúp “điều chỉnh tự động” GFR sẽ trao đổi ở chương sau.

### **Endothelial-nguồn gốc từ Nitric Oxide làm giảm sức cản mạch máu thận và tăng GFR.**

Một nội tiết tố làm giảm kháng lực mạch máu thận và được giải phóng bởi các tế bào nội mô mạch máu khắp cơ thể là endothelial có nguồn gốc từ nitric oxide. Một mức độ cơ bản của sản xuất oxit nitric có vẻ là quan trọng cho duy trì giãn mạch của thận vì nó cho phép thận bài tiết một lượng bình thường của natri và nước. Do đó, chính các loại thuốc ức chế sự hình thành oxit nitric tăng sức đề kháng mạch máu thận và giảm GFR và bài tiết natri niệu, cuối cùng gây ra huyết áp cao. Ở một số bệnh nhân tăng huyết áp hoặc ở bệnh nhân xơ vữa động mạch, tổn thương của các tế bào nội mô mạch máu và khiến nitric oxide Sản Phẩm có thể góp phần làm tăng sự co mạch thận và huyết áp cao.

### **Prostaglandins và Bradykinin làm giảm sức cản mạch thận và dẫn đến tăng GFR**

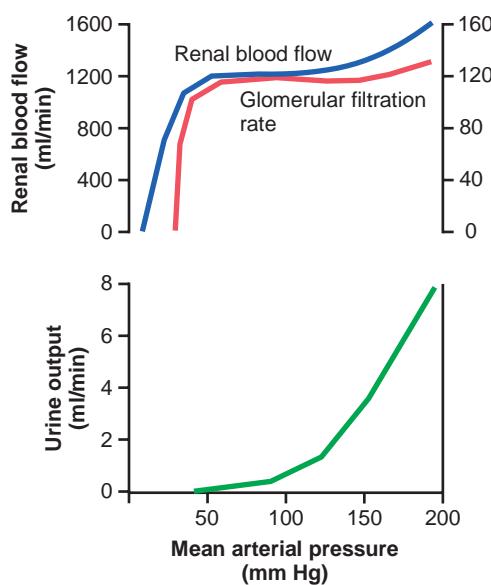
Hormon và nội tiết gây giãn mạch và tăng lưu lượng máu thận và GFR bao gồm các prostaglandin (PGE2 và PGI2) và bradykinin. Những chất này được thảo luận trong Chương 17. Mặc dù các thuốc giãn mạch dường như không có tầm quan trọng lớn trong việc điều tiết lưu lượng máu thận hay GFR trong điều kiện bình thường, nó có thể làm giảm tác dụng co mạch thận của các dây thần kinh giao cảm hoặc angiotensin II, đặc biệt là tác động của chúng đến hẹp các tiều động mạch hướng tâm.

Bằng cách chống lại sự co mạch của động mạch đến, các prostaglandin có thể giúp ngăn ngừa giảm quá mức GFR và lưu lượng máu thận. Trong điều kiện căng thẳng, chẳng hạn như sự suy giảm khối lượng hoặc sau khi phẫu thuật, các thuốc kháng viêm không steroid như aspirin, ức chế tổng hợp prostaglandin có thể gây ra giảm đáng kể trong GFR.

## **ĐIỀU CHỈNH TỰ ĐỘNG GFR VÀ MÁU QUA THẬN**

cơ chế phản hồi nội tại đến thận bình thường duy trì lưu lượng máu thận và GFR tương đối ổn định, mặc dù huyết áp động mạch thay đổi. Những cơ chế này vẫn còn hoạt động trong thận dù đã được loại bỏ khỏi cơ thể, độc lập. Đây là sự tự điều chỉnh GFR và lưu lượng máu thận (Hình 27-9). Các chức năng chính của dòng máu tự điều chỉnh

cung cấp oxy và chất dinh dưỡng ở mức độ bình thường và để loại bỏ các chất thải của quá trình chuyển hóa, bắt chấp những thay đổi trong áp lực động mạch. Trong thận, lưu lượng máu bình thường là cao hơn nhiều so với yêu cầu cho các chức năng này. Các chức năng chính của tự điều chỉnh trong thận là để duy trì một GFR tương đối ổn định và



**Figure 27-9.** Autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate but lack of autoregulation of urine flow during changes in mean arterial pressure.

cho phép điều khiển bài tiết của nước và các chất hòa tan. Các GFR bình thường vẫn tự động điều chỉnh (có nghĩa là, nó vẫn còn tương đối không đổi) bất chấp những biến động huyết áp đáng kể xảy ra trong quá trình hoạt động bình thường của một người. Ví dụ, sự giảm huyết áp xuống mức thấp 70-75 mm Hg hoặc tăng lên mức cao như 160-180 mm Hg thường thay đổi GFR thấp hơn 10 phần trăm. Nói chung, lưu lượng máu thận tự động điều chỉnh song song với GFR, nhưng GFR là hiệu quả hơn sự điều chỉnh tự động trong điều kiện nhất định.

### ĐIỀU CHỈNH TỰ ĐỘNG GFR LÀ QUAN TRỌNG TRONG CHỐNG LẠI SỰ THAY ĐỔI BÀI TIẾT THẬN

Mặc dù cơ chế tự động điều chỉnh của thận không hoàn hảo, chúng làm ngăn ngừa những thay đổi có tiềm năng lớn trong GFR và bài tiết qua thận của nước và các chất hòa tan mà sẽ xảy ra với những thay đổi trong huyết áp. Người ta có thể hiểu được tầm quan trọng của định lượng tự điều chỉnh bằng cách xem xét độ lớn tương đối của sự lọc cầu thận, tái hấp thu ở ống thận, và bài tiết qua thận và những thay đổi trong bài tiết qua thận có thể xảy ra mà không có cơ chế điều hòa tự động.

Thông thường, GFR là khoảng 180 L / ngày và ống thận tái hấp phụ được 178,5 L / ngày, để lại 1,5 L / ngày của chất lỏng được bài tiết trong nước tiểu. Trong trường hợp không tự điều chỉnh, tăng tương đối nhỏ huyết áp (100-125 mm Hg) sẽ gây ra một sự gia tăng 25 phần trăm tương tự trong GFR (từ khoảng 180-225 L / ngày). Nếu ống thận tái hấp thu vẫn không đổi ở 178,5 L / ngày, lưu lượng nước tiểu sẽ tăng lên 46,5 L / ngày (chênh lệch giữa GFR và tái hấp thu ở ống) tổng mức tăng trong nước tiểu là hơn 30fold. Bởi vì tổng thể tích huyết tương là

khoảng 3 lít, một sự thay đổi như vậy sẽ nhanh chóng cạn kiệt thể tích máu.

Trong thực tế, sự thay đổi áp lực động mạch thường gây ít nhiều ảnh hưởng đến khối lượng nước tiểu vì hai lý do: (1) tự điều chỉnh thận ngăn ngừa những thay đổi lớn trong GFR mà nếu không sẽ xảy ra, và (2) có những cơ chế thích nghi bổ sung trong ống thận mà làm gia tăng tỷ lệ tái hấp thu của chúng khi GFR tăng, một hiện tượng được gọi cân bằng cầu-ống thận (thảo luận trong Chương 28). Ngay cả với những cơ chế kiểm soát đặc biệt, thay đổi huyết áp vẫn có những ảnh hưởng đáng kể về bài tiết nước và muối; này được gọi là tiêu nhiều áp lực hoặc natriuresis áp lực, và nó là rất quan trọng trong việc điều tiết lượng chất lỏng cơ thể và huyết áp, như đã thảo luận trong Chương 19 và 30.

### FEEDBACK ỐNG-CẦU THẬN VÀ TỰ ĐIỀU CHỈNH GFR

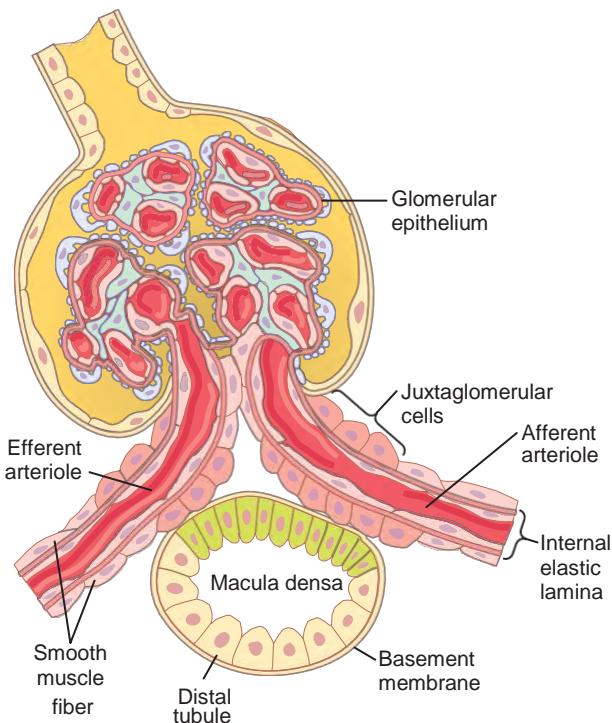
Thận có một cơ chế phản hồi đặc biệt liên kết thay đổi nồng độ clorua natri tại tế bào Macula densa với sự kiểm soát của sức cản tiểu động mạch thận và tự điều chỉnh của GFR. Thông tin phản hồi này giúp đảm bảo một hằng số cung cấp liên tục của natri clorua vào ống lượn xa và giúp ngăn ngừa các biến động giả trong bài tiết qua thận nếu không sẽ xảy ra. Trong nhiều hoàn cảnh, thông tin phản hồi này tự động điều chỉnh lưu lượng máu thận và GFR song song. Tuy nhiên, do cơ chế này là trực tiếp hướng tới ổn định natri clorua cung cấp đến ống lượn xa, các trường hợp xảy ra khi GFR được autoregulated tại các chi phí của việc thay đổi lưu lượng máu thận, được tự điều chỉnh thảo luận sau. Trong trường hợp khác, cơ chế này thực sự có thể gây ra những thay đổi trong GFR để đáp ứng với những thay đổi chính trong thận natri clorua ống tái hấp thu

. Cơ chế phản hồi ống-cầu thận có hai thành phần đó cùng nhau hành động để kiểm soát GFR: (1) một cơ chế phản hồi tiểu động mạch đến và (2) một cơ chế phản hồi tiểu động mạch đi. Các cơ chế phản hồi phụ thuộc vào sự sắp xếp giải phẫu đặc biệt của khu phức hợp cầu thận. ([Figure 27-10](#)).

The juxtaglomerular complex consists of *macula densa cells* in the initial portion of the distal tubule and *juxtaglomerular cells* in the walls of the afferent and efferent arterioles. The macula densa is a specialized group of epithelial cells in the distal tubules that comes in close contact with the afferent and efferent arterioles. The macula densa cells contain Golgi apparatus, which are intracellular secretory organelles directed toward the arterioles, suggesting that these cells may be secreting a substance toward the arterioles.

### Giảm Macula Densa Sodium Chloride gây ra giãn tiểu động mạch đến và giảm giải phóng Renin

Các tế bào macula densa cảm nhận những thay đổi về thể tích đến ống lượn xa bằng cách tín hiệu không được hiểu hoàn toàn. Nghiên cứu thực nghiệm cho thấy rằng GFR giảm chậm tốc độ dòng chảy trong quai

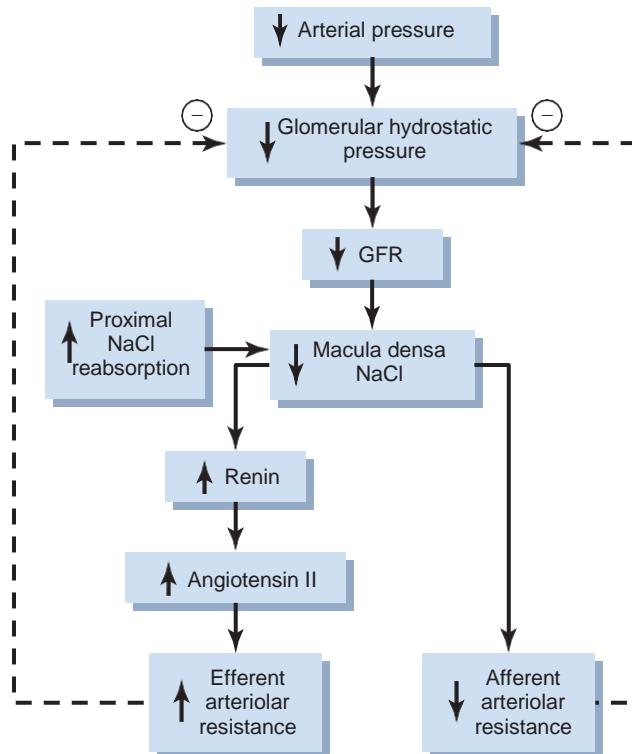


**Figure 27-10.** Structure of the juxtaglomerular apparatus, demonstrating its possible feedback role in the control of nephron function.

Henle, gây tăng phần trăm tái hấp thu của tỷ lệ các ion natri và clorua giao cung cấp cho quai Henle, do đó làm giảm nồng độ natri clorua ở các tế bào macula densa. Giảm nồng độ natri clorua này khởi tạo một tín hiệu từ densa macula đó có hai tác dụng (Hình 27-11): (1) Nó làm giảm sức cản với lưu lượng máu trong tiêu động mạch đến, điều này làm tăng áp lực thủy tĩnh cầu thận và giúp GFR quay trở lại bình thường, và (2) nó làm tăng giải phóng renin từ các tế bào juxtaglomerular của các tiêu động mạch đến và đi, đó là nơi lưu trữ lớn renin. Renin giải phóng từ các tế bào này sau đó có chức năng như một loại enzyme để tăng sự hình thành của angiotensin I, được chuyển thành angiotensin II. Cuối cùng, Angiotensin II co các tiêu động mạch đi, do đó tăng áp lực thủy tĩnh cầu thận và giúp GFR trở về bình thường.

Hai thành phần của cơ chế feedback cầu-ống thận, hoạt động với nhau bằng cách cấu trúc giải phẫu đặc biệt của bộ máy juxtaglomerular, cung cấp tín hiệu phản hồi cho các tiêu động mạch cả đến và đi, tự điều chỉnh hiệu quả GFR trong những thay đổi về huyết áp. Khi cả hai cơ chế chức năng đang hoạt động với nhau, GFR chỉ thay đổi một vài phần trăm, thậm chí với những biến động lớn trong áp lực động mạch giữa các giới hạn của 75 và 160 mm Hg.

**Chẹn Angiotensin II hình thành làm giảm GFR trong giảm huyết áp.**



**Figure 27-11.** Macula densa feedback mechanism for autoregulation of glomerular hydrostatic pressure and glomerular filtration rate (GFR) during decreased renal arterial pressure.

angiotensin II ưu tiên gây co tiêu động mạch đi giúp ngăn ngừa giảm nghiêm trọng áp lực thủy tĩnh cầu thận và GFR khi áp lực tưới máu thận rơi dưới mức bình thường, loại thuốc ngăn chặn sự hình thành của angiotensin II (các chất ức chế enzyme angiotensinconverting) hoặc ngăn chặn các hành động của angiotensin II (angiotensin II đối kháng thụ thể) có thể gây ra giảm GFR nhiều hơn bình thường khi áp lực động mạch thận rơi dưới mức bình thường. Vì vậy, một biến chứng quan trọng của việc sử dụng các loại thuốc để điều trị bệnh nhân có tăng huyết áp do hẹp động mạch thận (tắc nghẽn một phần của động mạch thận) là có thể giảm nghiêm trọng GFR, trong một số trường hợp, gây suy thận cấp. Tuy nhiên, angiotensin II-blocking thuốc này có thể hữu ích trong nhiều bệnh nhân bị tăng huyết áp, suy tim sung huyết, và các điều kiện khác, miễn là các bệnh nhân được theo dõi để đảm bảo rằng giảm nghiêm trọng GFR không xảy ra.

## TỰ ĐIỀU CHỈNH MYOGENIC CỦA LƯU LƯỢNG MÁU THẬN VÀ GFR

Một cơ chế khác đóng góp vào việc duy trì một lưu lượng máu thận tương đối ổn định và GFR là khả năng của các mạch máu riêng lẻ để chống lại kéo dài khi áp lực động mạch tăng lên, một hiện tượng được gọi là cơ chế myogenic. Nghiên cứu của các mạch máu đơn (đặc biệt là các tiêu động mạch nhỏ) trên khắp cơ thể đã chỉ ra rằng chúng đáp ứng bằng cách tăng cẳng thành mạch

bởi sự co của cơ trơn mạch máu. Sự căng của thành mạch máu cho phép tăng chuyển động của các ion canxi từ dịch ngoại bào vào trong tế bào, khiến chúng phải căng thông qua các cơ ché thảo luận trong Chương 8. Sự co này ngăn chặn căng quá mức của các thành mạch tại cùng một thời gian, bằng cách tăng kháng lực mạch máu, giúp ngăn chặn sự gia tăng quá mức trong lưu lượng máu thận và GFR khi áp lực động mạch tăng lên.

Mặc dù cơ ché myogenic hoạt động ở hầu hết các tiểu động mạch đi khắp cơ thể, tầm quan trọng của nó trong lưu lượng máu thận và GFR tự điều đã được đề cập ở một số nhà sinh lý vì cơ ché áp lực nhẹ cảm này không có phương tiện trực tiếp phát hiện các thay đổi trong dòng máu thận hay GFR. Mặt khác, cơ ché này có thể quan trọng hơn trong việc bảo vệ thận chấn thương, tăng huyết áp. Để đáp ứng tăng huyết áp đột ngột, phản ứng co tiểu động mạch đến xảy ra trong vòng vài giây và do đó làm suy giảm truyền tải của áp lực động mạch tăng lên đến các mao mạch cầu thận.

#### **Yếu tố khác làm tăng lưu lượng máu thận và GFR:**

##### **Tăng Protein và giảm Glucose máu.**

Mặc dù lưu lượng máu thận và GFR là tương đối ổn định trong hầu hết các điều kiện, có những trường hợp trong đó các biến này thay đổi đáng kể. Ví dụ, một lượng protein cao được biết đến để tăng cả lượng máu thận và GFR. Với một chế độ ăn uống protein cao lâu dài, chẳng hạn như một trong có chứa một lượng lớn thịt, tăng GFR và lưu lượng máu thận là do một phần vào sự tăng trưởng của thận. Tuy nhiên, GFR và lưu lượng máu thận cũng tăng 20 đến 30 phần trăm trong vòng 1 hoặc 2 giờ sau khi một người ăn lượng lớn protein. Một lời giải thích có khả năng cho GFR tăng là: Một bữa ăn highprotein tăng việc giải phóng các axit amin vào máu, được tái hấp thu ở ống lợn gần. Bởi vì các axit amin và natri được tái hấp thu lại với nhau bằng các ống gần, tăng tái hấp thu acid amin cũng kích thích tái hấp thu natri ở ống gần. tái hấp thu natri này giảm giao natri để macula densa (xem Hình 27-12), mà gợi ra một phản hồi qua trung gian tubuloglomerular de nhẫn trong sự kháng các tiểu động mạch hướng tâm, như đã thảo luận trước đó. Việc giảm sức đề kháng tiểu động mạch đến sau đó làm tăng lưu lượng máu thận và GFR. Điều này làm tăng GFR phép natri bài tiết được duy trì ở một mức độ gần như bình thường trong khi tăng sự bài tiết của các sản phẩm chất thải của quá trình chuyển hóa protein, như urê.

Một cơ ché tương tự cũng có thể giải thích sự gia tăng đánh dấu trong lưu lượng máu thận và GFR xảy ra với sự gia tăng lớn trong mức độ glucose trong máu ở những người bị bệnh tiểu đường không kiểm soát. Bởi vì glucose, như một số các axit amin, cũng được tái hấp thu cùng với natri ở ống lợn gần, tăng giao glucose đến các ống làm cho chúng hấp thu bớt natri dư thừa cùng với glucose. tái hấp thu này natri dư thừa, lân lợt, giảm nồng độ natri clorua tại densa macula, hoạt động một sự giãn nở phản hồi qua trung gian của tubuloglomerular

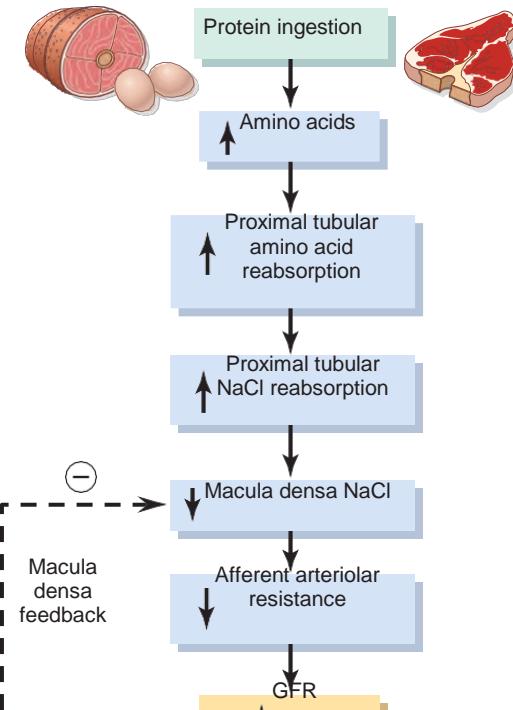


Figure 27-12. Possible role of macula densa feedback in mediating increased glomerular filtration rate (GFR) after a high-protein meal.

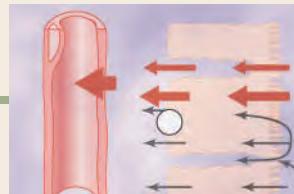
mà có xu hướng tăng tái hấp thu natri clorua tại các ống trước khi Macula densa có xu hướng tăng lưu lượng máu thận và GFR, giúp trở lại giải phóng natri clorua ở ống lợn xa về bình thường vì vậy mà đạt tốc độ bình thường của động mạch đến và gia tăng tiếp theo trong dòng máu thận và GFR.

Những ví dụ này chứng minh rằng lưu lượng máu thận và GFR bản thân nó không phải là biến chính kiểm soát bởi các cơ ché phản hồi tubuloglomerular. Mục đích chính của phản hồi này là để đảm bảo cung cấp liên tục của natri clorua vào ống lợn xa, nơi xử lý cuối cùng của nước tiểu diễn ra. Như vậy, rối loạn natri và bài tiết nước có thể được duy trì (see Figure 27-12).

Một trình tự ngược lại các sự kiện xảy ra khi tái hấp thu ở ống gần được giảm. Ví dụ, khi các ống gần bị hư hỏng (mà có thể xảy ra như là kết quả của ngộ độc kim loại nặng như thủy ngân, hoặc liều lượng lớn các loại thuốc, chẳng hạn như tetracycline), khả năng của chúng để tái hấp thu natri clorua giảm. Như một hệ quả, một lượng lớn natri clorua được gửi đến các ống lợn xa và không có bài tiết thường xuyên, sẽ nhanh chóng gây giảm thể tích quá mức. Một trong những phản ứng bù quan trọng thường là một tubuloglomerular co mạch thận phản hồi qua trung gian xảy ra để đáp ứng với sự gia tăng cung cấp natri clorua vào densa macula trong những trường hợp này. Những ví dụ này một lần nữa chứng minh tầm quan trọng của việc này trở lại cơ ché trong việc đảm bảo rằng các ống lợn xa nhận được tỷ lệ thích hợp natri clorua, chất hòa tan trong ống khác, và khối lượng chất lỏng ống để một lượng thích hợp của các chất này được bài tiết trong nước tiểu.

## Bibliography

- Bidani AK, Griffin KA, Williamson G, et al: Protective importance of the myogenic response in the renal circulation. *Hypertension* 54(2):393, 2009.
- Bidani AK, Polichnowski AJ, Loutzenhiser R, Griffin KA: Renal microvascular dysfunction, hypertension and CKD progression. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 22:1, 2013.
- Braam B, Cupples WA, Joles JA, Gaillard C: Systemic arterial and venous determinants of renal hemodynamics in congestive heart failure. *Heart Fail Rev* 17:161, 2012.
- Cowley AW Jr, Mori T, Mattson D, Zou AP: Role of renal NO production in the regulation of medullary blood flow. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 284:R1355, 2003.
- Cupples WA, Braam B: Assessment of renal autoregulation. *Am J Physiol Renal Physiol* 292:F1105, 2007.
- Deen WN: What determines glomerular capillary permeability? *J Clin Invest* 114:1412, 2004.
- DiBona GF: Physiology in perspective: the wisdom of the body. Neural control of the kidney. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 289:R633, 2005.
- Guan Z, Inscho EW: Role of adenosine 5'-triphosphate in regulating renal microvascular function and in hypertension. *Hypertension* 58:333, 2011.
- Hall JE: Angiotensin II and long-term arterial pressure regulation: the overriding dominance of the kidney. *J Am Soc Nephrol* 10(Suppl 12):s258, 1999.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): *The Kidney—Physiology and Pathophysiology*, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000, pp 1009-1046.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Hansell P, Welch WJ, Blantz RC, Palm F: Determinants of kidney oxygen consumption and their relationship to tissue oxygen tension in diabetes and hypertension. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 40:123, 2013.
- Haraldsson B, Sörensson J: Why do we not all have proteinuria? An update of our current understanding of the glomerular barrier. *News Physiol Sci* 19:7, 2004.
- Loutzenhiser R, Griffin K, Williamson G, Bidani A: Renal autoregulation: new perspectives regarding the protective and regulatory roles of the underlying mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 290:R1153, 2006.
- Navar LG, Kobori H, Prieto MC, Gonzalez-Villalobos RA: Intratubular renin-angiotensin system in hypertension. *Hypertension* 57:355, 2011.
- O'Connor PM, Cowley AW Jr: Modulation of pressure-natriuresis by renal medullary reactive oxygen species and nitric oxide. *Curr Hypertens Rep* 12:86, 2010.
- Schnermann J, Briggs JP: Tubular control of renin synthesis and secretion. *Pflugers Arch* 465:39, 2013.
- Speed JS, Pollock DM: Endothelin, kidney disease, and hypertension. *Hypertension* 61:1142, 2013.



# Bài tiết và tái hấp thu ống thận

Khi dịch lọc đi vào ống thận, nó chảy lần lượt qua các phần của ống thận ống lượn gần, quai Henle, ống lượn xa, ống nối và cuối cùng là ống góp trước khi bài tiết ra nước tiểu. Trong quá trình này, một số chất được tái hấp thu trở lại máu, trong khi một số chất khác được bài tiết từ máu vào trong lòng ống. Cuối cùng, nước tiểu được hình thành và tất cả các chất có trong nước tiểu là sự tổng hợp của ba quá trình cơ bản ở thận lọc ở cầu thận, bài tiết và tái hấp thu ở ống thận:

Bài tiết nước tiểu = lọc ở cầu thận - tái hấp thu ống thận + bài tiết ở ống thận

Đối với nhiều chất, tái hấp thu ở ống thận đóng một vai trò quan trọng hơn nhiều bài tiết trong việc xác định tỉ lệ bài tiết cuối cùng trong nước tiểu. Tuy nhiên, bài tiết giải thích cho số lượng đáng kể của các ion kali, ion hydro, và một vài chất khác xuất hiện trong nước tiểu.

## TÁI HẤP THU Ở ỐNG THẬN CÓ DUNG LƯỢNG LỚN VÀ TÍNH CHỌN LỌC CAO

**Bảng 28-1** cho thấy quá trình xử lý các chất được lọc hoàn toàn ở thận và tái hấp thu ở các mức độ khác nhau. Khả năng lọc của thận đối với một số chất được tính:

Độ lọc = Mức lọc cầu thận x nồng độ chất trong huyết tương

Công thức này dùng cho những chất được lọc hoàn toàn ở thận và không gắn với protein huyết tương. Ví dụ, nếu nồng độ glucose huyết tương là 1 g/L, lượng glucose lọc mỗi ngày khoảng 180 L/ngày × 1 g/L, hay 180 g/ngày. Bởi vì bình thường hầu như không có glucose nào thải ra ngoài. Tỉ lệ glucose tái hấp thu cũng là 180 g/ngày.

Từ **bảng 28-1** có thể thấy ngay 2 điều. Đầu tiên quá trình lọc ở cầu thận và tái hấp thu ống thận rất lớn so với sự bài tiết nhiều chất ra nước tiểu. Điều này có nghĩa là chỉ cần một sự thay đổi nhỏ ở lọc cầu thận hay tái hấp thu ống thận có thể gây ra sự thay đổi lớn sự bài tiết nước tiểu.

Ví dụ giảm 10% trong tái hấp thu ở ống thận từ 187.5 đến 160.7 L/ngày sẽ làm tăng lượng nước tiểu từ 1.5 lên 19.3 L/ngày (tăng gần gấp 13 lần) nếu như lưu lượng lọc cầu thận (GFR) không đổi. Tuy nhiên trong thực tế, thay đổi trong tái hấp thu ống thận và lọc cầu thận phối hợp chặt chẽ với nhau nên những thay đổi lớn trong nước tiểu bài tiết có thể tránh được.

Thứ 2, khác với sự lọc gần như không chọn lọc ở cầu thận (tất cả các chất hòa tan trong huyết tương đều được lọc qua trừ protein huyết tương và những chất gắn vào chúng), tái hấp thu ở ống thận có tính chọn lọc cao. Một vài chất, như glucose và amino acid được tái hấp thu gần như hoàn toàn ở ống thận, nên mức bài tiết ra nước tiểu gần như bằng không. Rất nhiều ion trong huyết tương, như là Natri, clo, và bicarbonate cũng được tái hấp thu với lượng cao nhưng mức độ tái hấp thu và bài tiết trong nước tiểu của chúng luôn thay đổi, phụ thuộc vào nhu cầu của cơ thể. Ngược lại, những sản phẩm thừa được tái hấp thu rất ít ở ống thận và được đào thải với 1 lượng tương đối lớn.

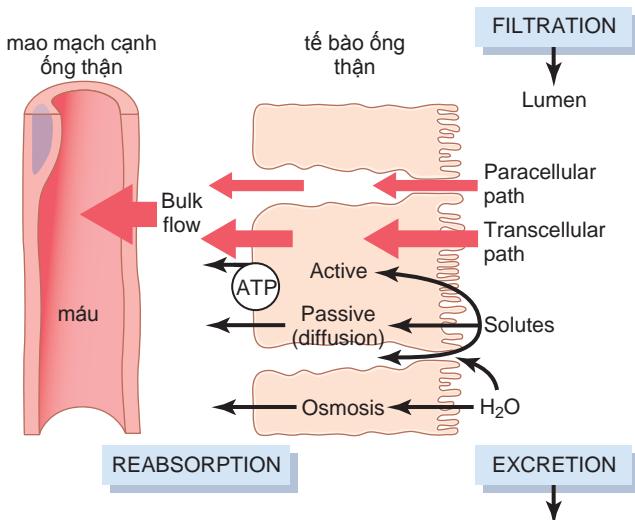
Do đó, bằng việc kiểm soát sự tái hấp thu của các chất khác nhau, thận điều hòa bài tiết của các chất tan độc lập với nhau, điều này rất cần thiết cho việc điều hòa chính xác thành phần dịch cơ thể. Trong chương này, chúng tôi bàn luận về cơ chế cho phép thận hấp thu chọn lọc và bài tiết những chất khác nhau ở mức độ khả biến.

## TÁI HẤP THU Ở ỐNG THẬN BAO GỒM CƠ CHẾ TÍCH CỰC VÀ THỤ ĐỘNG

Với những chất được tái hấp thu, đầu tiên nó phải được vận chuyển qua biểu mô ống thận vào khoang dịch kẽ (1) và sau đó qua màng mao mạch cạnh ống thận (2) để vào máu (**hình 28-1**). Do đó, tái hấp thu nước và các chất hòa tan bao gồm một loạt quá trình vận chuyển. Tái hấp thu qua biểu mô ống thận vào khoang kẽ gồm vận chuyển tích cực và thụ động với cơ chế cơ bản ở chương 4 để vận chuyển chất qua màng như các tế bào khác của cơ thể. Ví dụ, nước và các chất hòa tan có thể được vận chuyển qua màng tế bào (con đường tế bào) hay qua khoang tiếp giáp giữa

**Bảng 28-1** Tỉ lệ lọc, bài tiết, tái hấp thu tại thận của các chất

	hàm lượng lọc	hàm lượng tái hấp thu	hàm lượng bài tiết	% of Filtered Load Reabsorbed
Glucose (g/day)	180	180	0	100
Bicarbonate (mEq/day)	4320	4318	2	>99.9
Sodium (mEq/day)	25,560	25,410	150	99.4
Chloride (mEq/day)	19,440	19,260	180	99.1
Potassium (mEq/day)	756	664	92	87.8
Urea (g/day)	46.8	23.4	23.4	50
Creatinine (g/day)	1.8	0	1.8	0



**Hình 28-1** Tái hấp thu dịch lọc và chất tan từ lòng ống thận qua tế bào biểu mô ống thận, qua khoảng kẽ và trở về máu. Chất tan được vận chuyển qua tế bào (transcellular pathway) bởi vận chuyển chủ động hoặc thụ động, hay giữa các tế bào (paracellular pathway) bằng cách khuyếch tán. Nước được vận chuyển qua tế bào và giữa các tế bào ống thận bằng cách thẩm thấu. Vận chuyển nước và chất tan từ khoảng kẽ vào mao mạch cạnh ống thận bằng quá trình siêu lọc (lưu lượng lớn)

hai tế bào (con đường cạnh tế bào). Sau đó, sau khi được hấp thu qua biểu mô ống thận vào khoảng kẽ, nước và các chất hòa tan được vận chuyển qua thành mao mạch cạnh ống thận bởi quá trình siêu lọc (lưu lượng lớn) qua trung gian lực thủy tĩnh và áp lực thẩm thấu keo. Mao mạch cạnh cầu thận vận hành giống như những tĩnh mạch tận ở hầu hết các mao mạch khác bởi vì có lực tái hấp thu thực kéo dịch và chất lỏng từ khoảng kẽ vào máu

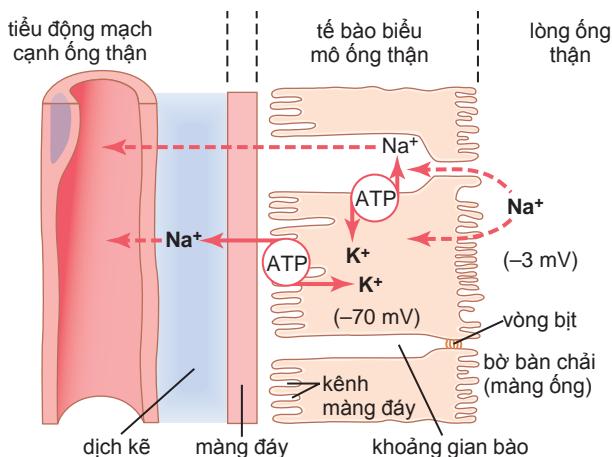
## VẬN CHUYỂN TÍCH CỰC

Vận chuyển tích cực có thể di chuyển chất tan ngược chiều bậc thang điện hóa và đòi hỏi năng lượng sinh ra từ quá trình chuyển hóa. Vận chuyển được kết nối trực tiếp đến nguồn năng lượng, như quá trình thủy phân của ATP, được gọi là vận chuyển chủ động nguyên phát. Một ví dụ về cơ chế này là kênh Natri-kali-ATPase thực hiện chức năng ở hầu

hết các phần của ống thận. Vận chuyển được gắn trực tiếp với 1 nguồn năng lượng, ví dụ như bậc thang nồng độ ion được gọi là vận chuyển tích cực thứ phát. Tái hấp thu glucose bởi ống thận là một ví dụ về vận chuyển tích cực thứ phát. Mặc dù chất tan có thể được tái hấp thu bởi cơ chế chủ động hay thụ động ở ống thận, nước luôn luôn được tái hấp thu bởi cơ chế vật lí thụ động gọi là thẩm thấu, có nghĩa là nước khuyếch tán từ nơi có nồng độ chất tan thấp (nồng độ nước cao) đến nơi có nồng độ chất tan cao (nồng độ nước thấp).

**Chất tan có thể vận chuyển qua màng tế bào hoặc giữa các tế bào.** Tế bào biểu mô ống thận, giống như tế bào biểu mô khác, được nối với nhau nhờ vòng bit (tight junction). Khoảng gian bào nằm sau vòng bit và phân cách tế bào biểu mô ống thận. Chất hòa tan có thể được tái hấp thu hoặc bài tiết qua tế bào thông qua con đường vận chuyển qua tế bào hay qua khoảng gian bào như trong con đường vận chuyển cạnh tế bào. Natri là chất tan di chuyển qua cả hai con đường, tuy nhiên hầu hết Natri được vận chuyển bằng con đường qua tế bào. Ở 1 vài đoạn của nephron, đặc biệt là ống lượn gần, nước được tái hấp thu qua con đường vận chuyển qua tế bào, và chất tan trong nước, đặc biệt là ion Kali, Magie, Clo được kéo theo cùng dịch hấp thu giữa các tế bào.

**Vận chuyển chủ động nguyên phát qua màng ống thận được gắn với enzym thủy phân ATP.** Điểm đặc biệt quan trọng của vận chuyển chủ động nguyên phát là nó có thể di chuyển chất tan ngược chiều bậc thang điện hóa. Năng lượng cho quá trình vận chuyển tích cực này đến từ việc thủy phân ATP bởi enzym ATPase gắn trên màng tế bào, đây cũng là thành phần của cơ chế vận chuyển chất tan qua màng tế bào. Vận chuyển chủ động nguyên phát trong thận gồm Natri-Kali-ATPase, Hydro ATPase, hydro-kali ATPase, và calci ATPase. Một ví dụ hay của vận chuyển chủ động nguyên phát là tái hấp thu ion Natri qua màng ống lượn gần, được trình bày trong **hình 28-2**.



Hình 28-2 Cơ chế cơ bản vận chuyển tích cực Natri qua tế bào biểu mô ống thận. Kênh Natri - Kali vận chuyển Natri từ trong tế bào qua màng đáy, tạo nên nồng độ Natri nội bào thấp và điện tích âm trong tế bào. Nồng độ thấp Natri trong tế bào và điện tích giúp Natri khuyếch tán từ trong lồng ống vào tế bào qua diềm bàn chải.

Ở màng đáy của tế bào biểu mô ống thận, màng tế bào có 1 lượng lớn bơm Natri-Kali-ATPase, chúng thủy phân ATP và sử dụng năng lượng để vận chuyển ion Natri ra khỏi tế bào vào khoảng kẽ. Đồng thời, kali được vận chuyển từ khoảng kẽ vào trong tế bào. Bơm ion này hoạt động giúp duy trì nồng độ Natri thấp và Kali cao ở trong tế bào, đồng thời tạo ra 1 điện tích âm khoảng -70 milivon trong tế bào. Bơm hoạt động đẩy Natri qua màng đáy tạo điều kiện cho Natri khuyếch tán thụ động qua màng đỉnh, từ trong lồng ống thận vào trong tế bào, vì 2 lý do: (1) Một gradient nồng độ tồn tại giữa nồng độ Natri trong tế bào thấp (12 mEq/L) còn nồng độ Natri trong lồng ống thận cao (140 mEq/L) làm Natri khuyếch tán vào trong tế bào và (2) điện thế -70 milivon trong tế bào hút các ion Natri dương từ lồng ống thận vào trong tế bào.

Sự tái hấp thu Natri của kênh Natri-Kali-ATPase có ở hầu hết các thành phần của ống thận. Ở một vài phần của nephron, cũng có thêm những hỗ trợ khác để di chuyển 1 lượng lớn Natri vào trong tế bào. Tại ống lượn gần, mặt ngọn màng tế bào có các diềm bàn chải (phía hướng về lồng ống) giúp tăng diện tích bề mặt lên khoảng 20 lần. Ngoài ra còn có các protein mang gắn với ion natri nằm trên mặt ngọn tế bào, sau đó giải phóng Natri vào trong tế bào, đây là phương pháp khuyếch tán thuận hóa Natri qua màng tế bào. Những protein mang Natri cũng quan trọng trong cơ chế vận chuyển tích cực thứ phát của những chất khác, như glucose và acid amin, sẽ được thảo luận sau

Như vậy quá trình tái hấp thu natri từ trong lồng ống vào máu gồm ít nhất 3 bước:

1. Natri khuyếch tán qua màng ống (hay còn gọi màng đỉnh) vào trong tế bào dưới tác dụng của gradient điện thế tạo bởi bơm Natri-Kali-ATPase nằm ở màng đáy tế bào.
2. Natri vận chuyển qua màng đáy ngược chiều bậc thang điện hóa nhờ bơm Natri-Kali-ATPase.
3. Natri, nước, và các chất tan khác được tái hấp thu từ dịch kẽ vào các mao mạch cạnh ống thận nhờ quá trình siêu lọc, một quá trình thụ động được điều chỉnh bằng chênh lệch áp lực thủy tĩnh và áp lực keo huyết tương.

**Tái hấp thu tích cực thứ phát qua màng đỉnh tế bào.** Ở quá trình vận chuyển tích cực thứ phát, hai hoặc nhiều hơn chất tan tương tác với một protein màng đặc hiệu (một chất mang) và được vận chuyển cùng nhau qua màng tế bào. Khi một chất tan (ví dụ Natri) khuyếch tán theo chiều gradient điện thế của nó, năng lượng giải phóng ra được sử dụng để vận chuyển chất tan khác (ví dụ glucose) ngược chiều gradient điện thế.

Do đó, quá trình vận chuyển tích cực thứ phát không cần cung cấp năng lượng trực tiếp từ ATP hay từ nguồn giàu phosphat khác. Thay vào đó, nguồn năng lượng được giải phóng trực tiếp từ quá trình khuyếch tán theo chiều bậc thang điện hóa của những chất vận chuyển cùng.

. **Hình 28-3** cho thấy vận chuyển tích cực thứ phát của glucose và amino acid tại ống lượn gần. Trong cả 2 trường hợp, protein mang đặc hiệu ở diềm bàn chải kết hợp đồng thời ion Natri với 1 phân tử amino acid hoặc 1 phân tử glucose. Cơ chế vận chuyển này giúp loại bỏ hầu hết glucose và amino acids trong lồng ống thận. Sau khi vào trong tế bào, glucose và amino acids thoát qua màng đáy bằng cách khuyếch tán, nhờ nồng độ cao glucose và amino acids trong tế bào mà protein vận chuyển đặc hiệu tạo ra.

Đồng vận chuyển Natri glucose (SGLT2 và SGLT1) nằm trên diềm bàn chải của tế bào ống lượn gần và vận chuyển glucose vào trong chất tế bào ngược chiều bậc thang điện hóa, như đã được nói đến trước đây. Khoảng 90% lượng glucose được tái hấp thu bởi SGLT2 ở phần đầu ống lượn gần (đoạn S1), và 10% còn lại được vận chuyển bởi SGLT1 ở đoạn xa ống lượn gần. Ở màng đáy tế bào, glucose khuyếch tán từ tế bào ra khoảng kẽ nhờ kênh vận chuyển glucose - GLUT2 ở đoạn S1 và GLUT1 ở phần sau (đoạn S3) của ống lượn gần.

Mặc dù vận chuyển glucose ngược chiều bậc thang điện hóa không sử dụng trực tiếp ATP, sự tái hấp thu glucose phụ thuộc vào năng lượng tiêu hao trong quá trình vận chuyển tích cực nguyên phát của kênh Natri Kali ATPase ở màng đáy tế bào

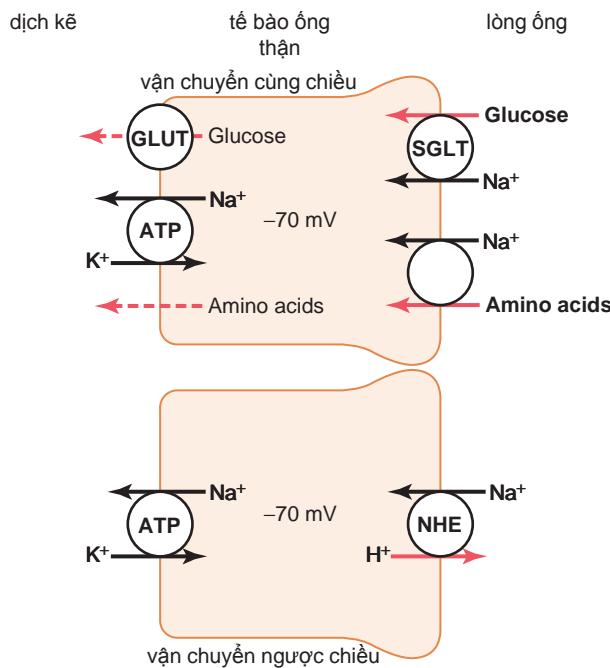


Figure 28-3. Cơ chế của vận chuyển tích cực thứ phát. Tế bào trên là hình ảnh protein vận chuyển cùng chiều glucose và amino acid với ion Natri qua phía đỉnh của biểu mô ống thận, sau đó là khuyếch tán được thuận hóa qua màng đáy. Tế bào dưới là hình ảnh protein vận chuyển ngược chiều ion Hydro từ khoang kẽ tế bào qua màng đỉnh vào trong lồng ống, Natri đi vào trong tế bào thuận chiều gradient điện thế tạo bởi bơm Natri - Kali ở màng đáy, cung cấp năng lượng cho quá trình vận chuyển ion Hydro từ trong tế bào vào lồng ống. ATP, adenosine triphosphate; GLUT, protein vận chuyển glucose; trao đổi NHE, Natri-hydro; SGLT, đồng vận chuyển Natri-glucose

Nhờ hoạt động của bơm này, gradient điện hóa cho sự khuyếch tán được thuận hóa qua màng đỉnh tế bào được duy trì, và chính sự khuyếch tán Natri vào trong tế bào cung cấp năng lượng cho vận chuyển đồng thời glucose qua màng đỉnh tế bào. Do đó, quá trình tái hấp thu này của glucose được gọi là “vận chuyển tích cực nguyên phát” vì glucose được hấp thu ngược chiều bậc thang điện hóa, nhưng là thứ phát sau quá trình vận chuyển tích cực nguyên phát của Natri.

Điểm quan trọng khác là một chất được vận chuyển tích cực khi có ít nhất một bước trong quá trình tái hấp thu liên quan đến vận chuyển tích cực nguyên phát hay thứ phát, mặc dù bước còn lại trong quá trình tái hấp thu là thụ động. Đối với tái hấp thu glucose, vận chuyển tích cực thứ phát xảy ra ở màng đỉnh tế bào, nhưng khuyếch tán được thuận hóa thụ động xảy ra ở màng đáy tế bào, và hấp thu thụ động bởi quá trình siêu lọc xảy ra ở mao mạch quanh ống thận.

**Bài tiết tích cực thứ phát vào ống thận.** Một vài chất tan được bài tiết vào trong ống thận bởi quá trình vận chuyển tích cực thứ phát, thường liên quan đến quá trình vận chuyển ngược chiều với

Natri. Trong vận chuyển ngược chiều, năng lượng giải phóng từ việc di chuyển thuận chiều của một chất (ví dụ ion Natri) cho phép chất thứ hai di chuyển ngược chiều theo hướng ngược lại.

Một ví dụ của vận chuyển ngược chiều, được thể hiện trong [hình 28-3](#), là bài tiết tích cực của ion hydro cùng với tái hấp thu Natri ở màng đỉnh của ống lượn gần. Trong trường hợp này, Natri đi vào trong tế bào cùng với hydro đi ra khỏi tế bào bởi vận chuyển ngược chiều Natri-hydro. Trung gian của quá trình vận chuyển này là một protein chuyên biệt (trao đổi natri - hydro) ở diềm bìa chải của màng đỉnh tế bào.

Khi Natri được vận chuyển vào trong tế bào, ion hydro ra ngoài tế bào theo chiều ngược lại vào trong lồng ống. Các nguyên tắc cơ bản của quá trình vận chuyển tích cực nguyên phát và thứ phát được thảo luận ở chương 4.

**Âm bào - vận chuyển tích cực, cơ chế của tái hấp thu protein.** Một số phần của ống thận, đặc biệt là ống lượn gần, tái hấp thu những phân tử lớn như protein bằng cách âm bào, một loại nhập bào. Trong quá trình này, protein gắn vào diềm bìa chải của màng đỉnh, phần màng tế bào này lõm vào trong tế bào cho đến khi tách ra hoàn toàn, hình thành 1 túi chứa protein. Khi vào trong tế bào, protein phân cắt thành amino acids và được tái hấp thu qua màng đáy vào trong khoang kẽ. Bởi vì âm bào cần năng lượng, nên nó được coi là một dạng vận chuyển tích cực.

**Mức vận chuyển tối đa của những chất được tái hấp thu tích cực.** Đa số các chất tan được tái hấp thu và bài tiết tích cực đều được vận chuyển đến tỉ lệ giới hạn, được gọi là mức vận chuyển tối đa. Giới hạn này do sự bão hòa hệ thống vận chuyển, khi một lượng chất đi vào ống thận (gọi là tải lượng ống thận) vượt quá khả năng của protein mang và enzym chuyên biệt liên quan đến quá trình vận chuyển.

Hệ thống vận chuyển glucose ở tế bào ống lượn gần là một ví dụ điển hình. Bình thường, hầu như glucose không xuất hiện trong nước tiểu do glucose lọc qua cầu thận đều được tái hấp thu ở ống lượn gần. Tuy nhiên, khi tải lượng lọc vượt quá khả năng tái hấp thu glucose của ống thận, glucose bài tiết ra nước tiểu

Ở người trưởng thành, mức vận chuyển tối đa glucose trung bình khoảng 375 mg/phút, khi tải lượng lọc glucose khoảng 125 mg/phút (GFR x glucose huyết tương = 125 ml/phút x 1 mg/ml). Khi tăng lưu lượng lọc cầu thận và/hoặc nồng độ glucose huyết tương tăng, tải lượng lọc glucose trên 375 mg/phút, glucose thừa không được tái hấp thu và thải ra nước tiểu.



**Hình 28-4** cho thấy mối quan hệ giữa nồng độ glucose huyết tương, lượng glucose lọc ở cầu thận, ngưỡng vận chuyển glucose ống thận, và tỉ lệ glucose trong nước tiểu. Khi nồng độ glucose huyết tương là 100 mg/100 ml và khả năng lọc bình thường ( 125 mg/phút ) thì không có glucose trong nước tiểu. Tuy nhiên, khi nồng độ glucose huyết tương tăng khoảng 200mg/100ml, mức lọc cầu thận tăng lên khoảng 200 mg/phút, một lượng nhỏ glucose bắt đầu xuất hiện trong nước tiểu. Điều này gọi là ngưỡng glucose của thận. Lưu ý rằng glucose xuất hiện trong nước tiểu ( quá ngưỡng ) xảy ra trước khi đạt được mức vận chuyển tối đa. Lý do có sự khác nhau giữa ngưỡng và mức vận chuyển tối đa là không phải tất cả nephrons đều đạt được mức vận chuyển tối đa glucose cùng lúc, một số nephron bắt đầu bài tiết glucose trước khi những nephron khác đạt được mức vận chuyển tối đa. Tổng mức vận chuyển tối đa ở thận bình thường khoảng 375 mg/phút, đạt được khi tất cả nephron đều đạt công suất tái hấp thu glucose tối đa.

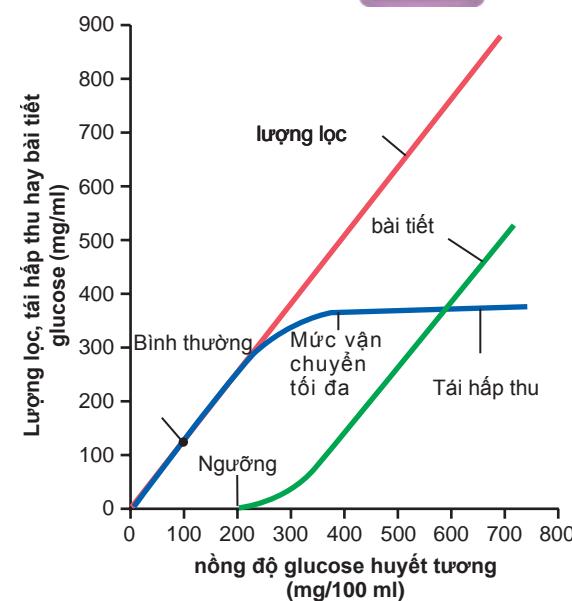
Glucose huyết tương ở người khỏe mạnh hầu như không cao đến mức bài tiết glucose ra nước tiểu, kể cả sau bữa ăn. Tuy nhiên, trong bệnh đái tháo đường, glucose huyết tương có tăng lên mức cao, gây ra tải lượng lọc glucose vượt quá mức vận chuyển tối đa glucose dẫn đến bài tiết glucose trong nước tiểu. Sau đây là mức vận chuyển tối đa của một số chất quan trọng tái hấp tích cực

Chất tan	Mức vận chuyển tối đa
Glucose	375 mg/phút
Phosphate	0.10 mmol/phút
Sulfate	0.06 mmol/phút
Amino acids	1.5 mmol/phút
Urate	15 mg/phút
Lactate	75 mg/phút
protein huyết tương	30 mg/phút

**Mức vận chuyển tối đa của những chất tan được bài tiết tích cực.** Các chất tan được bài tiết tích cực cũng xuất hiện mức vận chuyển tối đa như sau

Chất tan	Mức vận chuyển tối đa
Creatinine	16 mg/phút
Para-aminohippuric acid	80 mg/phút

**Chất tan được bài tiết tích cực nhưng không xuất hiện mức vận chuyển tối đa.** Những chất vận chuyển tích cực thường xuyên xuất hiện mức vận chuyển tối đa là do hệ thống vận chuyển trở nên bão hòa khi tải lượng ống thận tăng. Một vài chất tan được tái hấp thu thụ động không thể hiện mức vận chuyển tối đa vì mức vận chuyển của chúng được quyết định bởi các yếu tố khác ví dụ như, gradient điện hóa để khuyếch tán chất vi



**Hình 28-4.** Mối quan hệ giữa lượng lọc glucose, tỉ lệ tái hấp thu glucose ống thận, tỉ lệ glucose bài tiết trong nước tiểu. Mức vận chuyển tối đa là tỉ lệ glucose lớn nhất có thể được tái hấp thu ở ống thận. Ngưỡng glucose chỉ nồng độ glucose mà tại đó bắt đầu xuất hiện bài tiết ra nước tiểu.

qua màng tế bào, (2) tính thẩm của màng tế bào với chất tan, và (3) thời gian dịch chứa chất tan còn lại trong ống ??? :( Vận chuyển này gọi là *vận chuyển gradient thời gian* vì mức độ vận chuyển phụ thuộc vào gradient điện thế và thời gian chất tan tồn tại trong ống thận hay tốc độ dòng chảy trong ống thận.

Chất tan được vận chuyển thụ động không xuất hiện mức vận chuyển tối đa và có những đặc điểm của *vận chuyển gradient thời gian*, có nghĩa là mức độ vận chuyển phụ thuộc vào (1) gradient điện thế, (2) tính thẩm của màng với chất tan và (3) khoảng thời gian dịch chứa chất tan còn tiếp xúc với màng đỉnh ống thận.

Một ví dụ về vận chuyển gradient thời gian là tái hấp thu Natri ở ống lợn gần, nơi mà năng xuất mức vận chuyển tối đa của bơm Natri-Kali-ATPase ở màng đáy thường lớn hơn nhiều so với tốc độ khuyếch tán thực của Natri khi một lượng có ý nghĩa Natri được vận chuyển qua khoảng giữa hai tế bào vào lòng ống thận thông qua màng bịt tế bào biểu mô. Mức độ rò rỉ dịch vào khoảng kẽ của thận phụ thuộc vào (1) tính thẩm màng bịt và (2) các lực vật lý ở khoảng kẽ, dùng để xác định mức độ tái hấp thu quá trình siêu lọc từ dịch kẽ vào mao mạch cạnh ống thận. Do đó, Natri vận chuyển ở ống lợn gần chủ yếu tuân theo nguyên tắc vận chuyển gradient- thời gian hơn là mức vận chuyển tối đa ống thận.



Điều này có nghĩa là nồng độ Natri ở ống lượn gần càng lớn thì mức độ tái hấp thu của nó càng lớn. Ngoài ra, khi tốc độ chảy của dịch trong ống thận càng chậm thì phần trăm Natri được tái hấp thu từ ống lượn gần càng tăng.

Ở những đoạn xa của nephrone, tế bào biểu mô có nhiều màng bịt hơn và vận chuyển lượng Natri nhỏ hơn. Ở những đoạn này, tái hấp thu Natri xuất hiện mức vận chuyển tối đa giống như các chất tan được vận chuyển tích cực khác. Hơn nữa, mức vận chuyển tối đa có thể tăng bởi hormone, như là *aldosteron*.

### NƯỚC ĐƯỢC TÁI HẤP THU THỤ ĐỘNG BẰNG THẨM THẦU KẾT HỢP VỚI TÁI HẤP THU NATRI

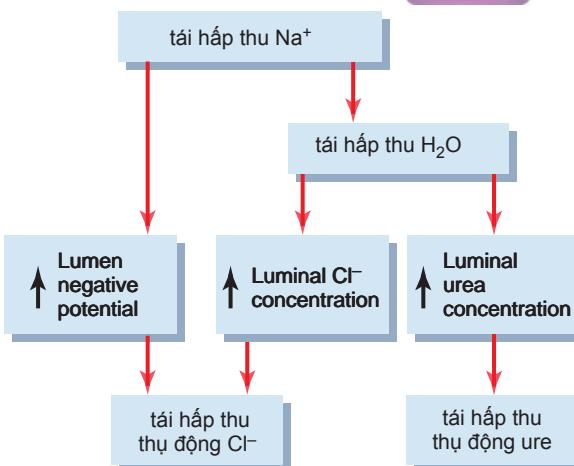
Khi chất tan được vận chuyển ra khỏi ống thận bởi cơ chế vận chuyển tích cực hay thụ động, nồng độ của chúng ở trong ống thận giảm và ở khoảng kẽ tăng lên. Hiện tượng này tạo nên sự chênh lệch nồng độ làm nước thẩm thấu cùng chiều với chiều vận chuyển chất tan, từ lòng ống thận vào khoảng kẽ. Một vài phần của ống thận, đặc biệt là ống lượn gần, có tính thẩm cao với nước nên nước được tái hấp thu rất nhanh, chênh lệch nồng độ các chất qua màng tế bào rất nhỏ.

Phần lớn lượng nước thẩm thấu qua *màng bịt* giữa hai tế bào biểu mô ống lượn gần, còn lại tự qua tế bào. Lí do có hiện tượng này, như đã thảo luận trước đó, là màng bịt không bịt kín như tên gọi của nó mà vẫn cho phép nước và ion nhỏ thẩm thấu qua. Điều này đặc biệt đúng ở ống lượn gần, nơi có tính thẩm cao với nước và tính thẩm thấp hơn nhưng rất có ý nghĩa với hầu hết các ions, như Natri, Clo, Kali, Calci và Magie.

Khi nước di chuyển qua màng bịt bằng cách thẩm thấu, nó có thể mang theo một vài chất tan, quá trình này gọi là *lối kéo dung môi*. Ngoài ra, do nước được tái hấp thu, các chất tan hữu cơ và ion cũng được tái hấp thu cùng Natri, thay đổi trong tái hấp thu Natri ảnh hưởng đáng kể đến tái hấp thu nước và các chất khác.

Càng ở các phần xa của nephron, từ quai Henle đến ống góp, vòng bịt càng ít thẩm nước và chất tan và diện tích bề mặt tế bào biểu mô cũng giảm đáng kể. Vì vậy, nước không thể dễ dàng di chuyển qua màng bịt bằng cơ chế thẩm thấu. Tuy nhiên, Hormone chống bài niệu (ADH) có thể làm tăng đáng kể tính thẩm của nước ở ống lượn xa và ống góp, điều này sẽ được bàn luận sau.

Do đó, nước có thể di chuyển qua tế bào biểu mô ống thận khi có màng thẩm nước, bất kể gradient thẩm thấu cao thế nào.



Hình 28-5. Cơ chế tái hấp thu nước, Clo và Ure kết hợp với tái hấp thu Natri

Ở ống lượn gần, tính thẩm nước luôn cao nên nước được tái hấp thu nhanh như chất tan. Ở quai Henle, tính thẩm nước thấp, nên hầu như nước không được tái hấp thu mặc dù gradient thẩm thấu lớn. Tính thẩm nước ở phần cuối ống thận, ống lượn xa, ống nối, ống góp có thể cao hoặc thấp, phụ thuộc vào sự có hay không có ADH.

### TÁI HẤP THU CLO, UREA VÀ CÁC CHẤT TAN KHÁC BẰNG KHUYẾCH TÁN THỤ ĐỘNG.

Khi Natri tái hấp thu qua tế bào biểu mô ống thận, các ion mang điện tích âm như Clo được vận chuyển cùng Natri do tương quan điện thế. Đó là, vận chuyển ion Natri mang điện tích dương ra khỏi mặt trong ống tích điện âm so với dịch kẽ. Môi trường này làm ion Clo khuyếch tán thụ động qua *con đường cạnh tế bào*. Tái hấp thu thêm ion clo xảy ra do gradient nồng độ Clo tăng khi nước được tái hấp thu từ ống thận bằng cách thẩm thấu, nên ion Clo tập trung cao ở lòng ống (Hình 28-5). Như vậy, tái hấp thu tích cực Natri liên quan chặt chẽ với tái hấp thu thụ động Clo bằng tương quan điện thế và gradient nồng độ Clo. Ion Clo cũng có thể được tái hấp thu bằng vận chuyển tích cực thứ phát. Điều quan trọng nhất của vận chuyển tích cực thứ phát với tái hấp thu Clo liên quan đến đồng vận chuyển Clo và Natri qua màng đỉnh tế bào.

Ure cũng được tái hấp thu thụ động từ ống thận, nhưng ở mức độ nhỏ hơn nhiều so với ion Clo. Khi nước được tái hấp thu từ ống thận (bằng thẩm thấu cũng với tái hấp thu Natri), nồng độ ure trong ống thận tăng (xem Hình 28-5). Sự tăng lên này tạo ra gradient nồng độ ưu thế tái hấp thu ure.



Tuy nhiên, ure không thấm qua ống thận dễ dàng như nước. Ở một vài phần của nephron, đặc biệt là ống góp ở trong vùng túy thận, tái hấp thu thụ động ure được hỗ trợ bởi *chất mang ure đặc hiệu*. Tuy nhiên, chỉ khoảng một nửa ure lọc ở cầu thận được tái hấp thu từ ống thận. Phần còn lại đi vào nước tiểu, thận có khả năng bài tiết một lượng lớn sản phẩm thừa của quá trình chuyển hóa. Ở động vật có vú, hơn 90% nitơ thừa, được tổng hợp chủ yếu ở gan từ quá chuyển hóa protein, thường được đào thải qua thận dưới dạng ure.

Sản phẩm thừa khác của quá trình chuyển hóa, creatinine là một phân tử lớn hơn ure và hầu như không thấm qua màng tế bào ống thận. Do đó, creatinin lọc ở cầu thận gần như không được tái hấp thu, và do đó tất cả creatinin lọc ở cầu thận đều bài tiết ra nước tiểu.

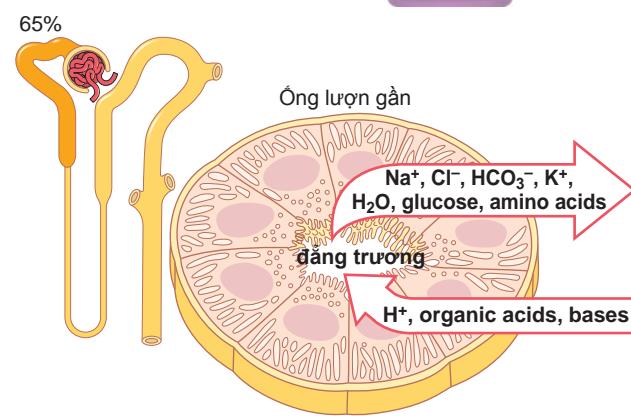
### TÁI HẤP THU VÀ BÀI TIẾT Ở CÁC PHẦN KHÁC NHAU CỦA ỐNG THẬN.

Trong phần trước, chúng ta đã thảo luận về các nguyên tắc cơ bản giúp nước và các chất tan vận chuyển qua màng tế bào ống thận. Từ kiến thức tổng quát, chúng ta có thể nói về đặc điểm các phần của ống thận giúp chúng thức hiện những chức năng chuyên biệt. Chỉ chức năng vận chuyển các chất quan trọng được thảo luận, đặc biệt những vấn đề liên quan đến tái hấp thu Natri, Clo, và nước. Trong chương tiếp theo, chúng tôi sẽ bàn luận về tái hấp thu và bài tiết các chất riêng biệt trong những phần khác nhau của hệ thống ống thận.

### TÁI HẤP THU Ở ỐNG LƯỢN GẦN

Bình thường, khoảng 65 % lượng lọc Natri, nước và phần trăm ít hơn Clo được tái hấp thu bởi ống lượn gần trước khi dịch lọc vào quai Henle. Tỉ lệ phần trăm này có thể tăng hoặc giảm trong điều kiện sinh lý khác nhau, điều này sẽ được nhắc đến sau.

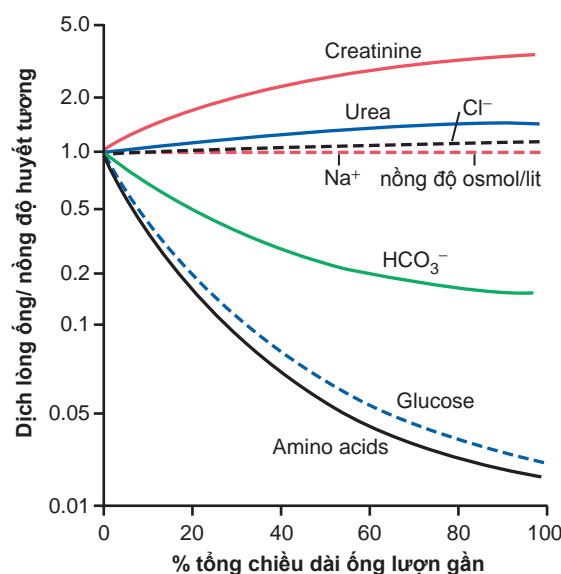
**Ống lượn gần có công suất tái hấp thu chủ động và thụ động lớn.** Ống lượn gần có suất tái hấp thu lớn là do tế bào của nó có cấu tạo đặc biệt, như trong **hình 28-6**. Tế bào biểu mô ống lượn gần có khả năng trao đổi chất cao và lượng lớn ty thể hỗ trợ cho quá trình vận chuyển tích cực mạnh. Hơn nữa, tế bào biểu mô ống lượn gần có hệ thống diềm bì chải ở màng đỉnh tế bào, cũng như mề cung rộng lớn kênh cơ bản ở gian bào, tất cả cùng tạo ra diện tích bề mặt rộng lớn ở đỉnh và màng đáy của tế bào biểu mô, giúp vận chuyển nhanh chóng ion Natri và các chất tan khác.



Hình 28-6. Cấu tạo tế bào và đặc điểm vận chuyển nguyên phát của ống lượn gần. Ống lượn gần tái hấp thu khoảng 65% lượng Natri, Clo, Bicarbonate, kali và hầu hết Glucose, amino acid. Ống lượn gần cũng bài tiết các acid hữu cơ, base và ion hydro vào lòng ống thận.

Bề mặt diềm bì chải của tế bào biểu mô cũng được gắn phân tử protein mang giúp vận chuyển lượng lớn ion Natri qua màng đỉnh, kết hợp đồng vận chuyển nhiều chất dinh dưỡng như glucose, amino acid. Quá trình vận chuyển Natri từ lòng ống thận vào trong tế bào được bổ sung bằng cơ chế vận chuyển ngược chiều giúp tái hấp thu Natri đồng thời bài tiết các chất tan khác vào lòng ống, đặc biệt là ion hydro. Như đã bàn luận ở chương 31, bài tiết ion Hydro vào trong ống thận là một bước quan trọng để loại bỏ ion bicarbonate từ ống thận (bằng cách gắn  $H^+$  vào  $HCO_3^-$  tạo thành  $H_2CO_3$ , sau đó phân ly thành  $H_2O$  và  $CO_2$ ). Mặc dù bơm Natri-kali ATPase là yếu tố chính trong tái hấp thu Natri, Clo và nước suốt ống lượn gần, vẫn có sự khác nhau trong cơ chế giúp Natri và Clo vận chuyển qua màng đỉnh của đoạn đầu và đoạn cuối ống lượn gần.

Ở nửa đầu của ống lượn gần, Natri được tái hấp thu vận chuyển cùng chiều với glucose, amino acid, và các chất tan khác. Tuy nhiên, ở nửa sau ống lượn gần, ít glucose và lượng nhỏ amino acids còn lại được tái hấp thu. Thay vào đó, Natri được tái hấp thu chủ yếu với ion Clo. Nửa sau của ống lượn gần có nồng độ Clo tương đối cao (khoảng 140mEq/L) so với nửa đầu ống lượn gần (khoảng 105 mEq/L) bởi vì khi natri được tái hấp thu, nó ưu tiên vận chuyển với glucose, bicarbonate và các ion hữu cơ ở ống lượn gần, để lại dung dịch có nồng độ Clo cao hơn. Ở nửa sau ống lượn gần, nồng độ Clo cao hơn giúp cho ion này khuếch tán từ lòng ống thận qua vòng bít vào khoảng kẽ. Một lượng nhỏ Clo cũng có thể được tái hấp thu qua kênh Clo đặc hiệu ở màng tế bào ống lượn gần.



**hình 28.7** Thay đổi nồng độ các chất ở dịch lòng ống lọc dọc ống lọc gần cân đối với nồng độ những chất tan này trong huyết tương và lượng lọc cầu thận. Tỉ lệ bằng 1.0 khi nồng độ chất tan trong dịch thận bằng trong huyết tương. Tỉ lệ nhỏ hơn 1.0 khi chất tan được tái hấp thu nhiều hơn nước, khi tỉ lệ lớn hơn 1.0 có nghĩa là chất tan được tái hấp thu ít hơn nước hoặc được bài tiết vào ống thận.

**Nồng độ các chất tan dọc theo ống lọc gần**  
**hình 28.7** tóm tắt những thay đổi nồng độ của các chất tan khác nhau dọc theo ống lọc gần. Mặc dù *lượng Natri* trong dịch thận giảm đi rõ rệt dọc theo ống lọc gần, *nồng độ Natri* (và tổng độ thẩm thấu) vẫn tương đối ổn định vì độ thẩm thấu của nước ở ống lọc gần rất lớn giúp nước tái hấp thu giữ tốc độ với tái hấp thu Natri. Một vài chất tan hữu cơ như glucose, amino acid và bicarbonate được tái hấp thu nhiều hơn nước, và do đó nồng độ của chúng giảm rõ rệt dọc theo chiều dài ống lọc gần. Các chất tan hữu cơ khác có tính thẩm thấp và không được tái hấp thu tích cực như creatinin, nồng độ của chúng tăng dọc theo ống lọc gần. Tổng nồng độ chất tan, được phản ánh bởi độ thẩm thấu, chủ yếu vẫn giống nhau dọc theo ống lọc gần vì nước có tính thẩm rất cao ở phần này của nephron

**Bài tiết acid hữu cơ và base ở ống lọc gần.** Ống lọc gần cũng là một nơi quan trọng bài tiết acid hữu cơ và base như muối mật, oxalate, urate, và catecholamine. Rất nhiều chất trong những chất này là sản phẩm cuối của chuyển hóa và phải nhanh chóng loại bỏ khỏi cơ thể. Sự bài tiết các chất này vào ống lọc gần cộng thêm *lượng lọc* bởi mao mạch cầu thận đi vào ống lọc gần và gần như không được tái hấp thu, tất cả gộp lại và bài tiết nhanh chóng ra nước tiểu.

Ngoài các sản phẩm thừa cầu quá trình chuyển hóa, thận bài tiết nhiều thuốc nguy hiểm hay độc tố trực tiếp qua tế bào vào trong ống thận và nhanh chóng loại bỏ chất này trong máu. Ở một số loại thuốc, như penicillin và salicylates, thải trừ nhanh bởi thận gây ra thách thức trong việc duy trì nồng độ thuốc để điều trị hiệu quả.

Hợp chất khác được bài tiết nhanh ở ống lọc gần là para-aminohippuric acid (PAH). PAH được bài tiết rất nhanh, ở người trung bình có thể loại bỏ khoảng 90% PAH từ huyết tương chảy qua thận và bài tiết ra nước tiểu. Vì thế, độ thanh thải PAH có thể sử dụng để ước lượng lưu lượng huyết tương thận (renal plasma flow RPF) sẽ được thảo luận sau

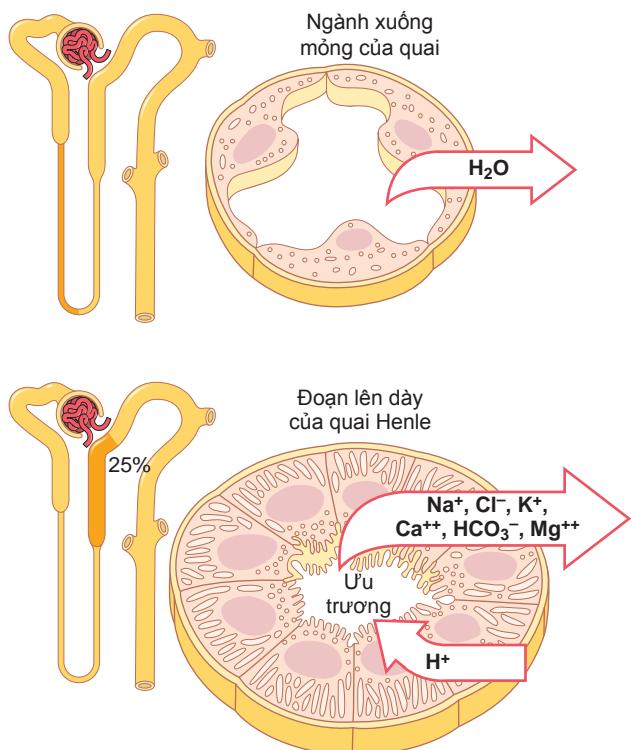
## VẬN CHUYỂN NƯỚC VÀ CHẤT TAN Ở QUAI HANLE

Quai Henle gồm ba phần chức năng riêng biệt: *ngành xuống mảnh*, *đoạn lên mảnh* và *đoạn lên dày*. Nhánh cuối mảnh và nhánh lên mảnh, như tên gọi của nó, có một màng biểu mô mỏng không có diềm bàn chải, ít ty thể, và hoạt động trao đổi chất ở mức tối thiểu (**hình 28.8**).

Đoạn xuống mảnh có tính thẩm cao với nước và có tính thẩm vừa phải với hầu hết các chất tan, bao gồm Natri và urea. Chức năng của đoạn nephron này chủ yếu là khuyếch tán đơn giản các chất tan qua màng. Khoảng 20% nước được tái hấp thu ở quai Henle, và hầu hết xảy ra ở ngành xuống mảnh. Ngành lên bao gồm cả đoạn dày và mỏng, hầu hết không thẩm nước, đặc điểm này rất quan trọng để cô đặc nước tiểu.

Đoạn dày của quai Henle, bắt đầu ở nửa sau của ngành lên, có tế bào biểu mô dày, ở đó có hoạt động trao đổi chất cao và có khả năng tái hấp thu tích cực Natri, Clo và Kali (xem **hình 28.8**). Khoảng 25% lượng lọc của Natri, Clo và Kali được tái hấp thu ở quai Henle, nhất là ở đoạn dày ngành lên. Một lượng đáng kể các ion khác, như là Calci, bicarbonate và magie cũng được tái hấp thu ở ddaonj dày ngành lên quai Henle. Đoạn mỏng ngành lên có công suất tái hấp thu thấp hơn nhiều so với đoạn dày, và ngành xuống mỏng không tái hấp lượng thu bắt kì chất tan nào

Một thành phần quan trọng cho các chất được tái hấp thu ở đoạn dày ngành lên là bơm Natri-Kali-ATPase ở màng đáy tế bào biểu mô. Giống như ở ống lọc gần, tái hấp thu các chất tan khác ở đoạn dày của ngành lên quai Henle cũng được liên kết chặt chẽ với khả năng tái hấp thu của bơm Natri-Kali-ATPasae, cái giúp duy trì nồng độ thấp Natri ở trong tế bào.

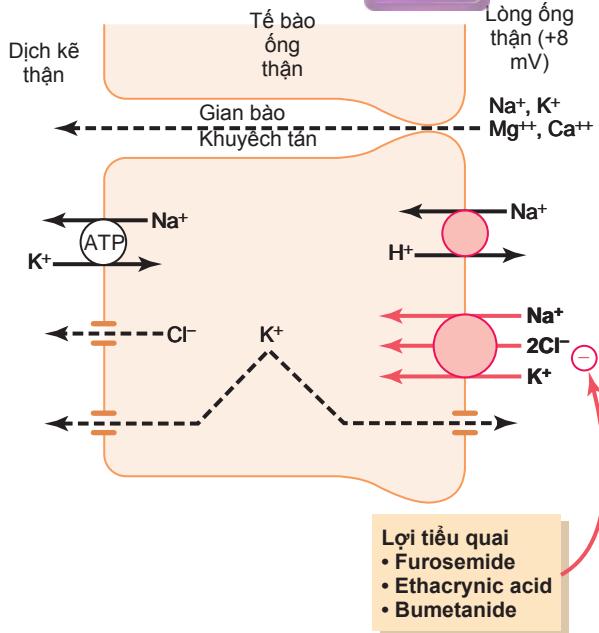


**Hình 28.8** Cấu trúc tế bào và đặc điểm vận chuyển ở ngành xuống mỏng quai Henle (phía trên) và đoạn dài ngành lén quai Henle (phía dưới). Phần xuống mỏng của quai Henle có tính thấm nước cao và tính thấm vừa phải với hầu hết các chất tan nhưng có ít ti thể và rất ít hoặc không có tái hấp thu chủ động. Đoạn dài của ngành lén quai Henle tái hấp thu khoảng 25% lượng Natri, Clo, và Kali cũng như một lượng lớn Calci, bicarbonate và Magie. Đoạn này cũng bài tiết ion Hydro vào trong lòng ống.

Nồng độ Natri ở trong tế bào thấp tạo nên một gradient thuận lợi cho Natri di chuyển từ lòng ống vào trong tế bào. Ở **đoạn dài ngành lén**, Natri di chuyển qua màng đỉnh chủ yếu nhờ quá trình vận chuyển cùng chiều 1-Natri, 2-Clo, 1-Kali (hình 28-9). Protein mang vận chuyển cùng chiều này ở màng đỉnh tế bào, sử dụng năng lượng tạo ra bởi sự khuyếch tán Natri vào trong tế bào để hướng Kali tái hấp thu vào trong tế bào chống lại chiều gradient nồng độ.

Đoạn dài của ngành lén quai Henle là nơi tác dụng của thuốc *lợi tiểu “quai”*, *ethacrynic acid* và *bumetanide*, tất cả đều ức chế hoạt động của protein vận chuyển cùng chiều Natri, 2-Clo, Kali. Những thuốc lợi tiểu sẽ được bàn luận ở chương 32.

Đoạn lén dài cũng có cơ chế vận chuyển ngược chiều Natri-hydro ở tế bào biểu mô giúp tái hấp thu Natri và bài tiết Hydro ở đoạn này (xem hình 28-9).



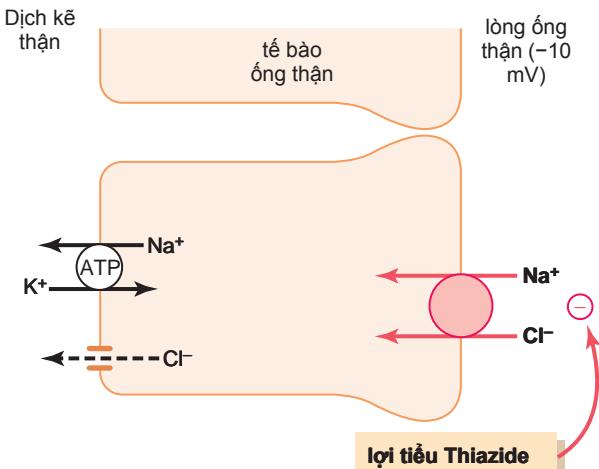
**Hình 28.9** Cơ chế vận chuyển của Natri, Clo và Kali ở đoạn dài ngành lén quai Henle. Bơm Natri-Kali ATPase ở màng đáy tế bào duy trì nồng độ Natri nội bào thấp và điện tích âm trong tế bào. Vận chuyển cùng chiều 1-Natri, 2-Clo, 1-Kali ở màng đỉnh vận chuyển ba ion này từ trong lòng ống vào trong tế bào, sử dụng năng lượng từ quá trình khuyếch tán Natri theo chiều bậc thang điện hóa vào trong tế bào. Natri cũng được vận chuyển vào trong tế bào ống thận bởi quá trình vận chuyển ngược chiều Natri-hydro Điện tích dương (+8mV) ở lòng ống liên quan đến quá trình khuyếch tán của ion dương như Magie và Canxi từ trong lòng ống vào dịch kẽ qua con đường cạnh tế bào

Ngoài ra còn có cơ chế hấp thu cạnh tế bào của các cation, như  $Mg^{++}$ ,  $Ca^{++}$ ,  $Na^+$ , và  $K^+$ , ở đoạn dài ngành lén, kết quả là các phân tử điện tích dương nhỏ trong lòng ống vào dịch kẽ. Mặc dù protein đồng vận chuyển 1-Natri, 2-Clo, 1-Kali di chuyển một lượng bằng nhau các anion và cation vào trong tế bào, vẫn có một lượng nhỏ ion Kali rò rỉ vào lòng ống, tạo nên điện tích dương khoảng +8 milivolt ở trong lòng ống. Lực tích điện dương này giúp các cation như  $Mg^{++}$  và  $Ca^{++}$  khuyếch tán từ long foongs qua khoang gian bào vào dịch kẽ.

**Đoạn dài của ngành lén quai Henle** hầu như không thấm nước. Do đó, hầu hết nước qua đoạn này vẫn ở lại trong lòng ống mặc dù có một lượng lớn chất tan được tái hấp thu. Dịch trong ngành lén trở lên rất nhược trương chảy về phía ống lượn xa, đặc tính này rất quan trọng giúp thận pha loãng hay cô đặc nước tiểu trong các điều kiện khác nhau, chúng ta sẽ thảo luận đầy đủ ở chương 29.

## ỐNG LUỘN XA

Đoạn dài của ngành lén quai henle đổ vào ống lượn xa. Phần đầu tiên của ống lượn xa tạo thành



**Hình 28-10** Cơ chế vận chuyển Natri ở đoạn đầu ống lượn xa. Natri và Clo được vận chuyển từ lòng ống vào tế bào bằng cơ chế đồng vận chuyển, bị ức chế bởi thuốc lợi tiểu thiazide. Natri ra khỏi tế bào qua bơm Natri-Kali ATPase, và clo khuyếch tán vào dịch kẽ qua kênh Clo

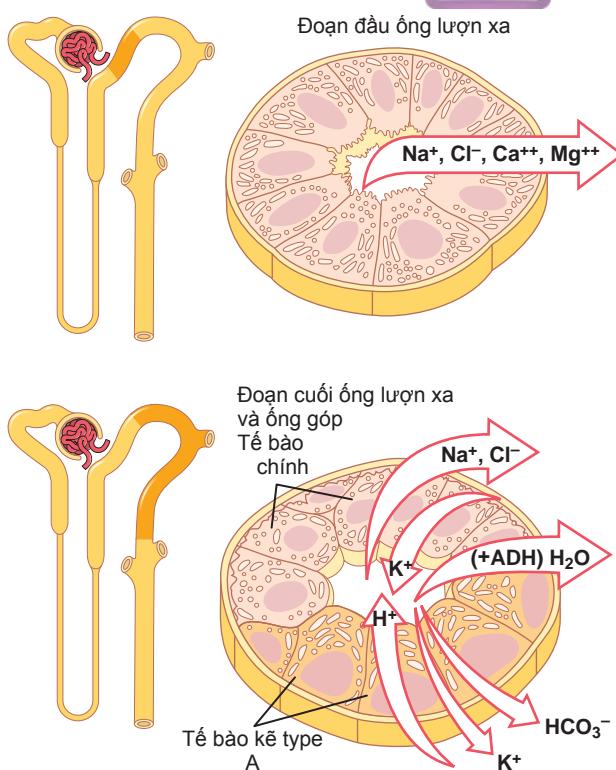
vết đặc, một nhóm các tế bào biểu mô liên kết chặt chẽ với nhau, là một phần bộ máy *cạnh cầu thận* giúp điều khiển feedback của GFR và lưu lượng máu ở trong cùng nephron.

Phản tiếp theo của ống lượn xa rất phức tạp và có đặc điểm tái hấp thu giống đoạn dài ngành lên quai Henle. Nghĩa là, nó tái hấp thu hầu hết các ion, bao gồm Natri, Kali và Clo, nhưng hầu như không thẩm nước và urea. Vì thế, dịch đoạn này *nhược trương* do nó pha loãng dịch ống thận. Khoảng 5% tải lượng lọc của NaCl được tái hấp thu ở đoạn gần ống lượn xa. Protein vận chuyển cùng chiều Natri-Clo di chuyển NaCl từ lòng ống vào trong tế bào, và bơm Natri-kali ATPase vận chuyển Natri ra khỏi tế bào qua màng đáy (**hình 28-10**). Clo khuyếch tán ra khỏi tế bào vào khoảng kẽ qua kênh Clo ở màng đáy tế bào.

Thuốc *lợi tiểu thiazide*, được sử dụng rộng rãi để điều trị các rối loạn như cao huyết áp và suy tim, có cơ chế là ức chế protein đồng vận chuyển Natri-Clo.

## ĐOẠN XA ỐNG LƯỢN XA VÀ ỐNG GÓP PHẦN VỎ

Nửa thứ hai của ống lượn xa và ống góp ở vùng vỏ sau đó có cùng đặc điểm chức năng. Về mặt giải phẫu học, chúng được cấu tạo từ hai loại tế bào khác nhau, *tế bào chính* và *tế bào kẽ thận* (**hình 28-11**). Tế bào chính tái hấp thu Natri và nước từ lòng ống và bài tiết ion Kali vào trong ống thận. Các tế bào kẽ thận loại A tái hấp thu ion Kali và bài tiết ion Hydro vào lòng ống

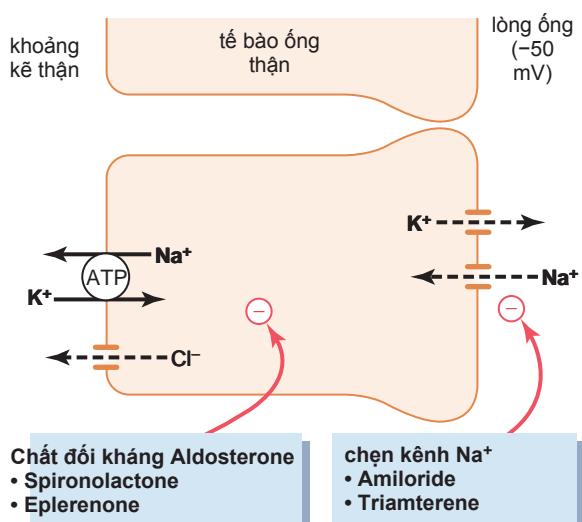


**Hình 28-11** Cấu tạo tế bào và đặc điểm quá trình vận chuyển ở đoạn đầu ống lượn xa và đoạn cuối ống lượn xa và ống góp. Đoạn đầu ống lượn xa có nhiều đặc điểm giống như ngành lên mồng quai Henle và tái hấp thu Natri, Clo, Canxi và Magie nhưng hầu như không thẩm nước và urea. Đoạn sau ống lượn xa và ống góp đoạn tùy gồm hai loại tế bào, *tế bào chính* và *tế bào kẽ thận*. *Tế bào chính* tái hấp thu Natri từ trong lòng ống và bài tiết ion Kali vào trong lòng ống. *Tế bào chính type A* tái hấp thu ion Kali và bicarbonate từ lòng ống và bài tiết ion hydro vào trong lòng ống. Quá trình tái hấp thu nước ở đoạn này được kiểm soát bởi nồng độ *hormone chống bài niệu*

### Tế bào chính tái hấp thu Natri và bài tiết Kali.

Tái hấp thu Natri và bài tiết Kali bởi tế bào chính phụ thuộc vào hoạt động của bơm Natri-Kali ATPase ở màng đáy mỗi tế bào (**hình 28-12**). Bơm này duy trì nồng độ thấp Natri ở trong tế bào, do đó, Natri khuyếch tán vào trong tế bào qua kênh đặc biệt. Bài tiết Kali ở những tế bào này từ máu vào lòng ống gồm hai bước: (1) kali đi vào tế bào nhờ bơm Natri-Kali ATPase, duy trì nồng độ cao Kali trong tế bào, sau đó (2) trong tế bào, Kali khuyếch tán theo chiều gradient nồng độ qua màng đinh vào ống thận.

Tế bào chính là nơi đầu tiên tác dụng của thuốc *lợi tiểu giữ Kali*, bao gồm spironolactone, eplerenone, amiloride, và triamterene. *Spironolactone* và *eplerenone* là chất đối kháng cạnh tranh với aldosterone trên receptor *mineralocorticoid* ở tế bào chính nên do đó ức chế các tác dụng kích thích của aldosterone trong tái hấp thu Natri và bài tiết Kali

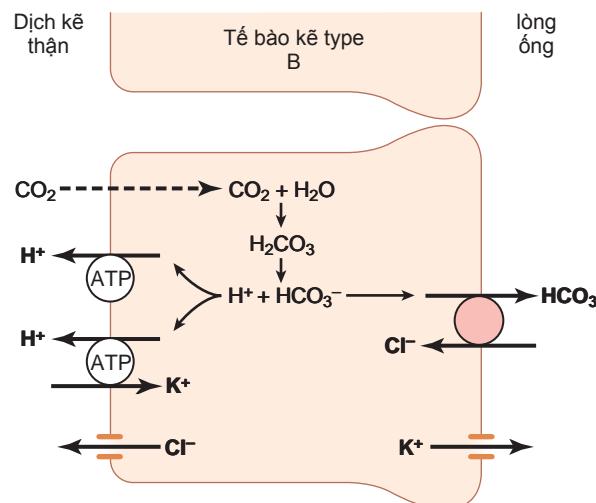
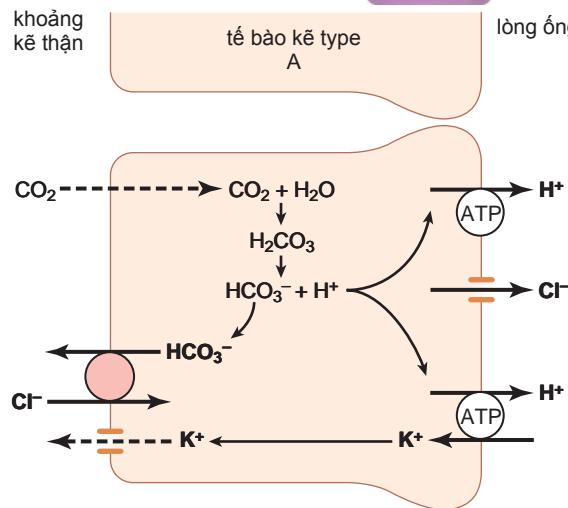


**Hình 28-12** Cơ chế tái hấp thu Natri-Clo và bài tiết Kali ở tế bào chính đoạn sau ống lượn xa và ống góp phần vò. Natri đi vào trong tế bào qua kênh đặc biệt và được vận chuyển ra ngoài qua bơm Natri-Kali ATPase. Chất đối kháng Aldosterone cạnh tranh với aldosterone để gắn vào tế bào do đó ức chế các kích thích của aldosterone với quá trình tái hấp thu Natri và bài tiết Kali. Chẹn kênh Natri ức chế trực tiếp Natri đi vào trong kênh Natri.

Amiloride và triamterene là những chất **chẹn kênh Natri** ức chế trực tiếp Natri đi vào kênh Natri ở màng đinh, do đó làm giảm lượng Natri được vận chuyển qua màng đáy bởi bơm Natri-Kali ATPase. Điều này làm giảm lượng Kali được vận chuyển vào trong tế bào và cuối cùng làm giảm Kali bài tiết vào trong lòng ống. Vì lí do đó mà thuốc chẹn kênh Natri, cũng như chất đối kháng Aldosteron, giảm bài tiết Kali ra nước tiểu và hoạt động như lợi tiểu giữ Kali.

**Tế bào kẽ thận bài tiết hoặc tái hấp thu Hydro, Bicarbonate, và ion Kali.** Tế bào kẽ thận đóng vai trò quan trọng điều hòa thăng bằng acid-base và chiếm 30 đến 40% các tế bào ở ống góp và ống nối. Có hai loại tế bào kẽ thận, type A và type B (hình 28-13). Tế bào kẽ thận type A bài tiết ion hydro qua men vận chuyển hydro-ATPase và men vận chuyển hydro-kali-ATPase. Hydro được tổng hợp trong tế bào bởi enzym carbonic anhydrase trong nước và carbon dioxide từ acid carbonic, sau đó phân ly thành ion hydro và ion bicarbonate. Ion hydro bài tiết vào trong lòng ống, với mỗi ion hydro được bài tiết, một ion bicarbonate được tái hấp thu qua màng đáy. Tế bào kẽ thận type A đặc biệt quan trọng trong việc đào thải ion Hydro khi tái hấp thu bicarbonat trong trường hợp nhiễm toan.

Tế bào kẽ thận type B có chức năng ngược với chức năng tế bào A và bài tiết bicarbonat vào trong lòng ống thận đồng thời tái hấp thu ion hydro trường hợp nhiễm kiềm. Tế bào kẽ thận type B có protein vận chuyển hydrogen và bicarbonat đổi diện với tế bào type A trên màng tế bào. Ion hydro được vận chuyển tích cực ra



**Hình 28-13** Tế bào kẽ thận type A và B của ống góp. Tế bào type A có men hydro-ATPase và hydro-Kali ATPase trên màng đinh và bài tiết ion Hydro đồng thời tái hấp thu ion bicarbonate và Kali trong trường hợp nhiễm toan. Tế bào type B có men hydro-ATPase và hydro-Kali ATPase trên màng đáy và tái hấp thu ion Hydro đồng thời bài tiết ion bicarbonate và Kali trong trường hợp nhiễm kiềm.

khỏi tế bào ở màng đáy tế bào bởi men hydro-ATPase và bicarbonate được bài tiết vào lòng ống, do đó đào thải được bicarbonate huyết tương trong trường hợp nhiễm kiềm.

Cơ chế này sẽ được thảo luận chi tiết hơn ở chương 31. Tế bào kẽ thận cũng có thể tái hấp thu hoặc bài tiết ion Kali như trong **hình 28-13**.



Chức năng của đoạn cuối ống lượn xa và đoạn vỏ của ống gốp có những đặc trưng sau:

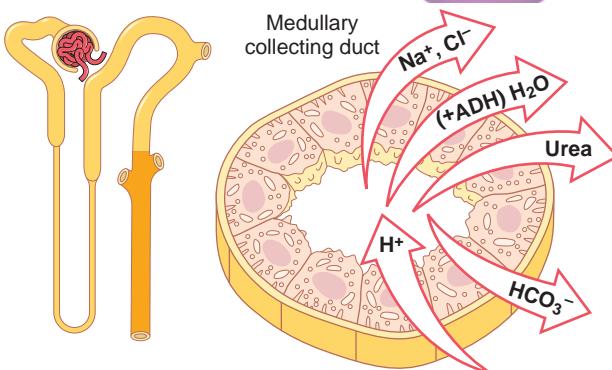
- Màng tế bào của cả 2 đoạn hầu như không thấm ure, giống tính thấm ở đoạn đầu ống lượn xa; do đó, hầu như tất cả ure đi qua những đoạn này đều xuống ống gốp và bài tiết trong nước tiểu. Trừ một số ít lượng ure được tái hấp thu ở đoạn túy của ống nhú.
- Cả hai đoạn này đều tái hấp thu ion natri, mức độ tái hấp thu phụ thuộc vào hoocmon, đặc biệt là aldosterol. Cùng với lúc tái hấp thu natri, chúng cũng bài tiết ion kali vào trong lòng ống, quá trình này cũng được điều hòa bởi aldosterol và một số yếu tố khác như nồng độ kali trong cơ thể.
- Các tế bào xen kẽ (the intercalated cells) ở những đoạn này bài tiết ion hydro chủ yếu nhờ hoạt hóa kênh  $H^+_ATPase$ . Quá trình này khác với quá trình vận chuyển tích cực thứ phát ở ống lượn gần. Nó có khả năng bài tiết ion Hydro chống lại gradient nồng độ lên đến 1000:1, trong khi đó với quá trình vận chuyển tích cực thứ phát, đoạn ống lượn gần chỉ có khả năng bài tiết khi gradient nồng độ thấp (từ 4 đến 10 lần). Do đó, tế bào xen kẽ có vai trò quan trọng trong thăng bằng acid-base trong dịch nội môi.
- Tính thấm của hai đoạn trên với nước được điều khiển bởi nồng độ hoocmon ADH, hay còn gọi là vasopressin. Khi có ADH, những đoạn này có tính thấm với nước, khi vắng ADH chúng gần như không thấm nước. Do đó, với đặc điểm đặc trưng trên mà nó đóng vai trò quan trọng trong việc quyết định độ cô đặc nước tiểu.

## ĐOẠN TÚY CỦA ỐNG NHÚ

Mặc dù đoạn túy ống nhú tái hấp thu nhỏ hơn 10% lượng nước và ion natri được lọc qua cầu thận, nhưng chúng là chặng cuối cùng của nước tiểu; do đó nó cũng đóng vai trò quan trọng quyết định lượng nước và các chất hòa tan trong nước tiểu.

Tế bào biểu mô của ống nhú có hình lập phương với bề mặt nhẵn và ít ty thể (Figure 28-14). Chức năng chủ yếu của đoạn này là:

- Tính thấm với nước được điều hòa bởi nồng độ hoocmon ADH. Với nồng độ cao ADH trong



**Figure 28-14.** Cấu trúc và đặc điểm vận chuyển các chất của đoạn túy ống nhú. Đoạn túy ống nhú hấp thu tích cực natri, bài tiết ion hydrogen và có tính thấm với ure nên được tái hấp thu ở những đoạn này. Sự tái hấp thu nước được kiểm soát bởi nồng độ hormone ADH

máu, nước được hấp thu rất nhiều vào khoảng kẽ; do đó giảm lượng nước và tăng nồng độ hầu hết các chất tan trong nước tiểu.

- Không giống như đoạn vỏ ống gốp, đoạn túy ống nhú có tính thấm với ure do nó có kênh vận chuyển ure đặc biệt, cho phép ure thấm qua màng tế bào vào trong khoảng kẽ, làm tăng nồng độ osmol ở những đoạn này. Nó góp phần vào khả năng cô đặc nước tiểu. Điều này sẽ được bàn kỹ hơn trong chap 29.
- Đoạn túy ống nhú có khả năng bài tiết ion hydro chống lại gradient nồng độ lớn, điều giống với đoạn vỏ ống gốp. do đó cũng đóng vai trò quan trọng trong thăng bằng acid-base

## SUMMARY OF CONCENTRATIONS OF DIFFERENT SOLUTES IN THE DIFFERENT TUBULAR SEGMENTS

Whether a solute will become concentrated in the tubular fluid is determined by the relative degree of reabsorption of that solute versus the reabsorption of water. If a greater percentage of water is reabsorbed, the substance becomes more concentrated. If a greater percentage of the solute is reabsorbed, the substance becomes more diluted.

**Figure 28-15** shows the degree of concentration of several substances in the different tubular segments. All the values in this figure represent the tubular fluid concentration divided by the plasma concentration of a substance. If plasma concentration of the substance is assumed to be constant, any change in the tubular fluid/plasma concentration ratio reflects changes in tubular fluid concentration.

As the filtrate moves along the tubular system, the concentration rises to progressively greater than 1.0 if

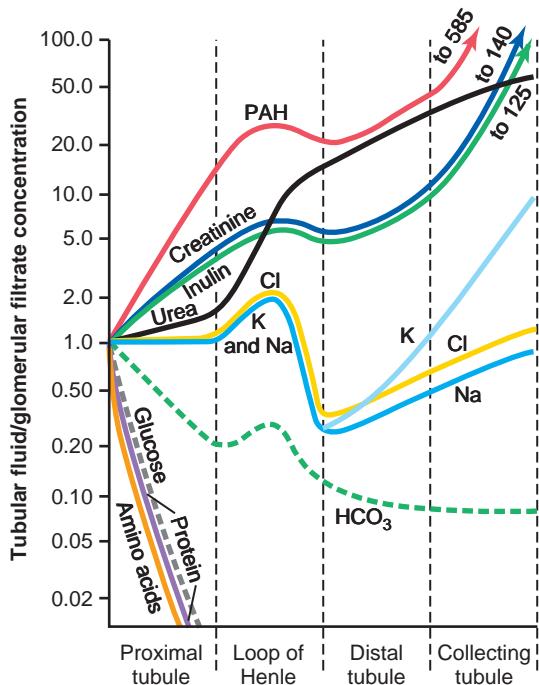


Figure 28-15 Thay đổi nồng độ của các chất qua các đoạn khác nhau của ống thận thông qua tỉ số giữa nồng độ huyết tương và ở dịch lọc. Giá trị 1.0 là nồng độ của chất đó ở trong dịch lọc đầu cũng như trong huyết tương. Giá trị dưới 1.0 chỉ ra chất đó được tái hấp thu nhiều hơn nước, ngược lại, lớn hơn 1.0 là chất đó được tái hấp thu ít hơn nước hoặc chất đó được bài tiết vào lòng ống

hơn, hoặc nếu chất đó được bài tiết vào lòng ống. Nếu tỉ số nồng độ trở nên nhỏ hơn 1, điều đó có nghĩa chất đó được tái hấp thu nhiều hơn nước.

Những chất đứng đầu bảng Figure 25-15, như cre-atinin có nồng độ cao trong nước tiểu. Nói chung thì, đó là những chất không cần thiết cho cơ thể nên thận sẽ hấp thu rất ít hoặc hoàn toàn không hấp thu, hơn thế nữa, chúng còn được bài tiết vào lòng ống, làm tăng số lượng các chất đó trong nước tiểu. Ngược lại, những chất đứng cuối bảng số liệu, như glucose, amino acid, sẽ được tái hấp thu mạnh mẽ; đó là những chất cần thiết cho cơ thể, gần như chúng không có mặt trong nước tiểu.

Tỉ số giữa nồng độ Inulin trong lòng ống/ huyết tương có thể dùng để tính sự tái hấp thu nước ở ống thận Inulin; một polysaccharide được dùng để đo GFR, hoàn toàn không được tái hấp thu hay bài tiết trong ống thận. Sự thay đổi của nồng độ inulin ở bất cứ đoạn nào của ống thận sẽ phản ánh lượng nước hiện diện ở đoạn đó.

Ví dụ như, nồng độ inulin trong lòng ống/ huyết tương tăng lên đến 3.0 ở ống lợn gần, phản ánh nồng độ tại đây cao hơn gấp 3 lần nồng độ tại cầu thận hay chính là trong huyết tương. Vì inulin

không được bài tiết hay tái hấp thu ở ống thận, cho thấy sự thay đổi của tỉ số nồng độ trong lòng ống/ huyết tương là do 2/3 lượng nước được tái hấp thu khi đi qua ống lợn gần, và chỉ có 1/3 lượng nước lọc qua cầu thận có mặt tại đoạn cuối ống lợn gần. Tại điểm cuối cùng của ống góp, tỉ số nồng độ của inulin trong lòng ống/ huyết tương lên đến 125 (xem Figure 28-15), cho thấy chỉ có 1/125 lượng nước được lọc ở cầu thận có mặt tại đây, và điều đó có nghĩa là 99% lượng nước tiểu đầu được tái hấp thu.

## SỰ ĐIỀU HÒA TÁI HẤP THU CỦA ỐNG THẬN

Vì tầm quan trọng của việc giữ cân bằng một cách chính xác giữa việc lọc của cầu thận và tái hấp thu của ống thận, nên có rất nhiều thần kinh, hoocmon cũng như cơ chế tại chỗ tham gia vào quá trình điều hòa sự tái hấp thu của ống thận cũng như lọc ở cầu thận. Điều quan trọng nổi bật nhất của tái hấp thu là tái hấp thu một số chất có thể diễn ra độc lập với các chất khác, đặc biệt khi có mặt hoocmon.

### CÂN BẰNG GIỮA CẦU THẬN VÀ ỐNG THẬN-- TĂNG KHẢ NĂNG TÁI HẤP THU ĐỂ ĐÁP ỨNG VỚI TĂNG LƯU LƯỢNG QUA ỐNG THẬN

Một trong những cơ chế cơ bản nhất để điều hòa quá trình tái hấp thu là khả năng tăng tái hấp thu của ống thận đối để đáp ứng với tăng lưu lượng dịch lọc qua ống thận. Hiện tượng này được gọi là cân bằng giữa cầu thận và ống thận (glomerulo-tubular balance). Ví dụ, nếu tăng mức lọc cầu thận từ 125ml/min lên 150ml/min, tốc độ tái hấp thu của ống lợn gần cũng tăng, từ 81ml/min (65% GFR) lên 97,5ml/min (65% GFR). Do đó, cân bằng giữa cầu thận và ống thận là hiện tượng tăng khả năng tái hấp thu tuyệt đối khi mức lọc cầu thận tăng, mặc dù phần trăm dịch lọc được tái hấp thu ở ống lợn gần vẫn giữ nguyên ở khoảng 65%.

Hiện tượng này cũng xảy ra ở một số đoạn của ống thận, đặc biệt là quay Henle. Cơ chế chính xác của hiện tượng vẫn chưa được hiểu rõ hoàn toàn; nhưng nó có thể một phần do sự thay đổi các lực vật lý ở lòng ống và quanh khoảng kẽ của thận, điều này sẽ được bàn luận sau. Rõ ràng là hiện tượng này hoạt động không phụ thuộc vào hoocmon, nó được chứng minh ngay cả khi cô lập thận hoàn toàn, thậm chí khi chỉ cô lập ống lợn gần, nó vẫn hoạt động.

Cân bằng cầu thận-ống thận giúp phòng tránh quá tải ở ống lợn xa khi mức lọc cầu thận tăng.



Cân bằng giữa cầu thận-ống thận hoạt động như hàng rào bảo vệ thứ 2 khi thay đổi GFR một cách đột ngột. ( Hàng rào thứ nhất, đã được bàn luận trước đó, bao gồm cơ chế tự điều hòa của thận, đặc biệt là feedback ống-cầu thận (tubuloglomerular feedback) giúp phòng tránh thay đổi GFR). Kết hợp với nhau, cơ chế tự động và cân bằng giữa cầu thận-ống thận, ngăn cản một lượng lớn dịch đến ống lượn xa khi áp lực động mạch thay đổi hoặc khi có các rối loạn làm thay đổi hằng tính nội môi hoặc natri.

### CÁC ÁP LỰC Ở MAO MẠCH QUANH ỐNG THẬN VÀ KHOÁNG KẼ

Áp suất thủy tĩnh và áp lực keo quyết định mức độ tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận, cũng giống như nó điều khiển mức lọc cầu thận. Ngược lại, khả năng tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận, có thể ảnh hưởng đến áp lực thủy tĩnh và áp lực keo ở khoang kẽ, và cuối cùng, ảnh hưởng đến sự tái hấp thu nước và chất tan ở ống thận.

Giá trị bình thường của các áp lực và mức tái hấp thu. Khi dịch lọc đi qua ống thận, 99% nước và hầu hết các chất tan được tái hấp thu. Dịch và điện giải được tái hấp thu từ lòng ống vào trong khoang kẽ và từ khoang kẽ đi vào trong lòng mao mạch quanh ống thận. Bình thường, lưu lượng tái hấp thu vào trong mao mạch quanh ống thận là khoảng 124ml/min.

Tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận có thể tính theo công thức sau:

Lượng tái hấp thu =  $K_f \times \text{Áp lực tái hấp thu}$   
 Áp lực tái hấp thu là tổng hợp của áp lực thủy tĩnh và áp lực keo, chúng có thể tăng cường hoặc cản sự tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận. Các lực đó bao gồm (1) áp lực thủy tĩnh trong lòng mao mạch quanh ống thận ( $[P_c]$ ), lực này chống lại quá trình tái hấp thu; (2) áp lực thủy tĩnh ở khoang kẽ thận ( $P_{if}$ ), lực này tăng cường quá trình tái hấp thu; (3) áp lực keo trong lòng mao mạch quanh ống thận (), làm tăng quá trình tái hấp thu và (4) áp lực keo ở khoang kẽ (), làm giảm quá trình tái hấp thu.

Figure 28-16 cho thấy giá trị bình thường của các lực tham gia vào quá trình tái hấp thu. Vì áp lực thủy tĩnh trung bình ở mao mạch quanh ống thận là 13 mmHg, và ở khoang kẽ là 6mmHg, nên có một gradient áp lực dương 7mmHg có hướng từ lòng mạch ra khoang kẽ, lực này chống lại quá trình tái hấp thu. Sự chống lại quá trình tái hấp thu này được cân bằng bởi áp lực keo, kéo dịch vào trong lòng mạch. Áp lực keo của huyết tương (trong lòng mạch), tăng cường tái hấp thu có giá trị trung

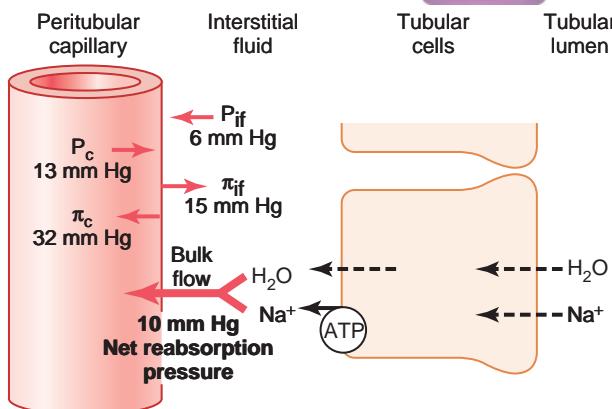


Figure 28-16. Tổng kết các lực thủy tĩnh và áp lực keo quyết định quá trình tái hấp thu vào trong lòng mao mạch quanh ống thận. Các giá trị số là giá trị bình thường của các áp lực. Áp lực tái hấp thu bình thường khoảng 10 mmHg, làm cho nước và các chất tái hấp thu vào mao mạch cũng như được vận chuyển qua tế bào ống thận. ATP, adenosin triphosphate;  $P_c$ , áp lực thủy tĩnh trong lòng mao mạch quanh ống thận;  $P_{if}$  áp lực thủy tĩnh ở khoang kẽ;  $\pi_c$  áp lực keo ở mao mạch;  $\pi_{if}$  áp lực keo ở khoang kẽ

là 32mmHg, và áp lực keo ở khoang kẽ, chống lại quá trình tái hấp thu, cso giá trị là 15mmHg, nên tạo ra một áp lực có giá trị khoảng 17mmHg, gây kéo nước vào trong lòng mạch. Do đó, tổng hợp các lực thủy tĩnh gây đẩy dịch ra khỏi lòng mạch(7mmHg) và áp lực keo gây kéo nước vào lòng mạch (17mmHg), ta sẽ được một áp lực tái hấp thu khoảng 10mmHg. Áp lực này bằng với áp lực lọc, nhưng trái chiều.

Một yếu tố cũng tham gia vào quá trình tái hấp thu vào trong mao mạch là hệ số lọc lớn ( $K_f$ ), hệ số này cao do tính thẩm nước cao và bề mặt mao mạch lớn. Vì mức độ tái hấp thu khoảng 124ml/min, áp lực tái hấp thu khoảng 10mmHg, nên  $K_f$  có giá trị bình thường là 12,4 ml/min/mmHg

### ĐIỀU HÒA CÁC ÁP LỰC Ở MAO MẠCH QUANH ỐNG THẬN

Hai yếu tố quyết định đến qua trình tái hấp thu chịu ảnh hưởng trực tiếp bởi huyết động ở thận là áp lực thủy tĩnh và áp lực keo ở trong lòng mao mạch quanh ống thận. Áp lực thủy tĩnh trong mao mạch chịu ảnh hưởng của áp lực động mạch và sức cản của động mạch đến và động mạch đi. (1) Tăng áp lực động mạch đến làm tăng áp lực thủy tĩnh trong lòng mạch, và như vậy, làm giảm tái hấp thu. Cơ chế này được đệm đến một mức nhất định bởi cơ chế tự điều hòa, làm cho lưu lượng nước tiểu trở nên hằng định cũng như duy trì áp lực thủy tĩnh trong lòng mạch. (2) Tăng sức cản động mạch đến hoặc động mạch đi đều làm giảm áp lực thủy tĩnh trong lòng mao mạch quanh ống thận, và như vậy, làm tăng mức độ tái hấp thu.



Table 28-2 Các yếu tố ảnh hưởng đến sự tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận

- ↑  $P_c \rightarrow \downarrow$  Reabsorption
  - ↓  $R_A \rightarrow \uparrow P_c$
  - ↓  $R_E \rightarrow \uparrow P_c$
  - ↑ Arterial pressure  $\rightarrow \uparrow P_c$
- ↑  $\pi_c \rightarrow \uparrow$  Reabsorption
  - ↑  $\pi_A \rightarrow \uparrow \pi_c$
  - ↑ FF  $\rightarrow \uparrow \pi_c$
- ↑  $K_f \rightarrow \uparrow$  Reabsorption

FF, phân số lọc;  $K_f$ , hệ số lọc của mao mạch quanh ống thận;  $P_c$ , áp lực thủy tĩnh trong mao mạch;  $\pi_A$ , áp lực keo trong động mạch;  $\pi_c$ , áp lực keo trong mao mạch quanh ống thận; RA và RC, sức cản động mạch đến và động mạch đi

Mặc dù co tiều động mạch đi làm tăng áp lực thủy tĩnh ở mao mạch cầu thận, nhưng nó làm giảm áp lực thủy tĩnh ở mao mạch quanh ống thận.

Yếu tố nữa quyết định đến quá trình tái hấp thu ở mao mạch quanh ống thận là áp lực keo của huyết tương trong lòng mạch; tăng áp lực keo này làm tăng quá trình tái hấp thu. Áp lực keo trong lòng mao mạch được xác định bởi (1) áp lực keo hệ thống (tăng nồng độ protein trong huyết tương của cả cơ thể làm tăng áp lực keo trong mao mạch quanh ống thận, làm tăng quá trình tái hấp thu) và (2) hệ số lọc (hệ số lọc cao, làm huyết tương được lọc qua cầu thận nhiều, hậu quả là, làm tăng nồng độ của protein ở dịch huyết tương đi ra ở tiều động mạch đi). Do đó, tăng hệ số lọc làm tăng mức tái hấp thu ở mao mạch quanh cầu thận. Vì phân số lọc được tính bởi công thức GFR/RPF, nên tăng phân số lọc có thể là kết quả của tăng mức lọc cầu thận (GFR) hoặc giảm lưu lượng máu thận (RPF). Các chất co mạch máu thận, như angiotensin II, làm tăng quá trình tái hấp thu ở mao mạch quanh ống thận do làm giảm RPF và như vậy, làm tăng phân số lọc, điều này sẽ được thảo luận sau.

Thay đổi của giá trị  $K_f$  cũng ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu ở mao mạch quanh ống thận, vì nó được tính bởi tính thẩm và diện tích bề mặt mao mạch. Tăng  $K_f$  làm tăng quá trình tái hấp thu, giảm  $K_f$  làm giảm quá trình tái hấp thu.  $K_f$  được giữ ở mức hằng định ở hầu hết điều kiện sinh lý. Table 28-2 tổng hợp các yếu tố ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu ở mao mạch quanh ống thận.

Áp lực thủy tĩnh vào áp lực keo ở khoang kẽ. Cuối cùng, những thay đổi của các lực vật lý trong mao mạch quanh ống thận ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu thông qua những thay đổi của các áp lực trong khoang kẽ quanh ống thận. Ví dụ, sự giảm tái hấp thu do tăng áp lực thủy tĩnh trong mao mạch quanh ống thận hoặc do giảm áp lực keo trong lòng mạch, sẽ làm nước và các chất tan không được hấp thu từ khoang kẽ vào trong lòng mao mạch. Như vậy, việc này làm tăng áp lực thủy tĩnh và làm giảm áp lực keo ở trong khoang kẽ do sự hòa loãng của các chất tan

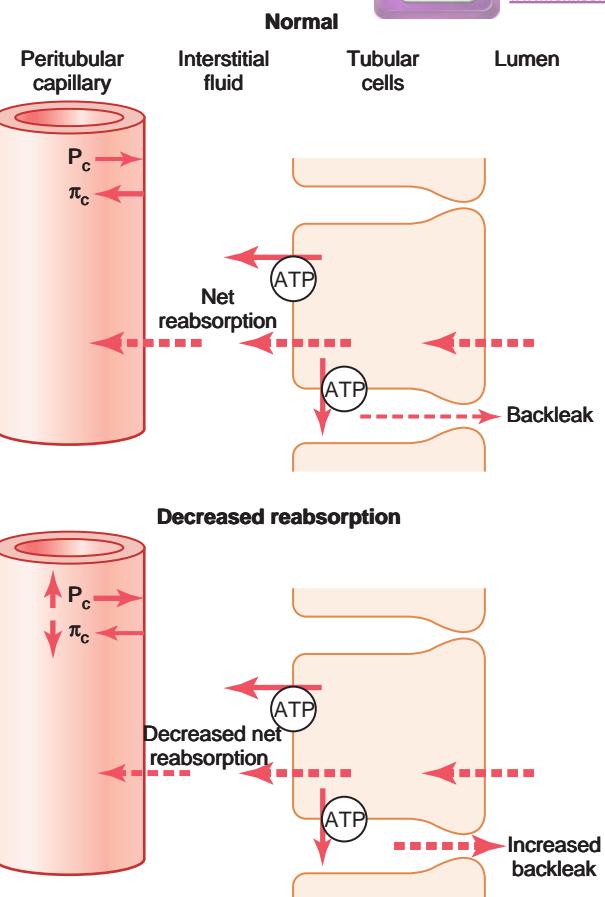


Figure 28-17. Sự tái hấp thu ở ống lượn gần và mao mạch quanh ống thận trong trường hợp bình thường (trên) và trường hợp giảm tái hấp thu ở mao mạch quanh ống thận (dưới) gây nên bởi tăng áp lực thủy tĩnh ở mao mạch quanh ống thận ( $P_c$ ) hoặc do giảm áp lực keo ở lòng mao mạch ( $\pi_c$ ). Giảm tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận làm giảm mạng lưới tái hấp thu do tăng thoát dịch và chất tan trở lại lòng ống qua các cầu nối giữa các tế bào biểu mô, đặc biệt ở ống lượn gần

trong khoang kẽ. Điều này làm giảm quá trình tái hấp thu từ ống thận vào khoang kẽ, đặc biệt là ống lượn gần.

Cơ chế thay đổi áp lực thủy tĩnh và áp lực keo ở khoang kẽ ảnh hưởng đến quá trình tái hấp thu có thể hiểu bằng con đường mà nước và các chất tan được tái hấp thu (Figure 28-17). Khi các chất tan đi vào các kênh nội bào hoặc ở trong khoang kẽ thận nhờ vận chuyển tích cực hoặc vận chuyển thụ động, nước sẽ đi từ lòng ống vào trong khoang kẽ do osmosis. Hơn nữa, khi nước và các chất tan ở trong khoang kẽ, chúng có thể một là đi vào trong lòng mao mạch quanh ống thận, hai là, khuếch tán ngược lại vào trong lòng ống thận. Liên kết giữa các tế bào biểu mô ống thận ở ống lượn xa có thể nói là khá lỏng lẻo, nên một lượng lớn ion natri có thể khuếch tán theo cả hai hướng qua những cầu nối liên kết này,



Bình thường, mức độ tái hấp thu vào trong lòng mao mạch quanh ống thận nhiều, sự vận chuyển nước và ion natri từ khoang kẽ vào mao mạch ít bị thoát ngược trở lại lòng ống thận. Thuy nhiên, khi sự tái hấp thu giảm, sẽ làm tăng áp suất thủy tĩnh ở trong khoang kẽ, và như thế, sẽ xuất hiện xu hướng khuếch tán ngược của nước và ion natri vào trong lòng ống, kết quả là càng làm mức độ tái hấp thu (xem hình Figure 28-17).

Ngược lại cũng đúng, khi sự tái hấp thu vào khoang kẽ tăng trên mức bình thường. Khởi đầu với sự tăng tái hấp thu vào trong mao mạch quanh ống thận, làm cho giảm áp suất thủy tĩnh và tăng áp suất keo ở khoang kẽ quanh ống thận. Cả 2 sự thay đổi này, thúc đẩy sự di chuyển của nước và các chất tan từ trong lòng ống vào khoang kẽ; do đó, sự thoát dịch trở lại lòng ống bị hạn chế, tăng quá trình vận chuyển vào lòng mao mạch.

Như vậy, thông qua sự thay đổi của áp suất thủy tĩnh và áp suất keo ở khoang kẽ, sự tái hấp thu nước và chất tan từ khoang kẽ vào lòng mao mạch sẽ gần như trùng khớp với sự tái hấp thu từ lòng ống vào khoang kẽ. Thóm lại, các lực làm tăng tái hấp thu vào trong mao mạch quanh ống thận cũng làm tăng tái hấp thu từ ống thận. Ngược lại, sự thay đổi huyết động mà ức chế tái hấp thu vào mao mạch quanh ống thận cũng ức chế quá trình tái hấp thu của ống thận.

### ẢNH HƯỞNG CỦA HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH LÊN LƯỢNG NƯỚC TIỂU --- PRESURE NATRIURESIS AND PRESSURE DIURESIS

Chỉ cần tăng huyết áp động mạch nhẹ có thể làm tăng bài tiết một lượng đáng kể ion natri và nước, hiện tượng này được gọi là pressure natriuresis và pressure diuresis. Do cơ chế tự điều hòa đã được trình bày ở Chapter 27, tăng áp lực động mạch trong khoang từ 75 đến 160mmHg thường ảnh hưởng rất ít đến lưu lượng máu thận và GFR. Sự tăng nhẹ GFR xảy ra chứng tỏ ảnh hưởng của tăng áp lực động mạch lên lượng nước tiểu ra

Table 28-3 Các hormones điều hòa quá trình tái hấp thu của ống thận

Khi cơ chế tự điều hòa của GFR bị suy giảm, thường xảy ra trong các bệnh thận, tăng áp lực động mạch sẽ làm tăng GFR rất nhiều.

Ảnh hưởng thứ hai của tăng áp lực động mạch thận là làm giảm phần trăm nước và chất tan được tái hấp thu ở ống thận. Cơ chế của hiện tượng này bao gồm sự tăng nhẹ của huyết áp thủy tĩnh trong lòng mao mạch quanh ống thận, đặc biệt là mạng lưới mao mạch của đoạn túy thận (vasa recta of the renal medulla) và tiếp theo là tăng áp lực thủy tĩnh ở khoang kẽ. Như đã bàn luận phía trước, sự tăng áp lực thủy tĩnh ở khoang kẽ làm tăng sự thoát ion natri ngược trở lại lòng ống thận, như vậy, giảm quá trình tái hấp thu natri nước, tăng lượng nước tiểu khi huyết áp động mạch thận tăng,

Cơ chế thứ ba tạo nên hiện tượng pressure natriuresis and pressure diuresis là giảm tạo an-giotensin II. Angiotensin II bản thân nó làm tăng quá trình tái hấp thu natri ở ống thận; nó cũng kích thích bài tiết aldosterol, chất gây tái hấp thu natri mạnh. Do đó, giảm hình thành angiotensin II gây giảm tái hấp thu natri, điều này xảy ra khi tăng áp lực động mạch thận.

### HOCMON THAM GIA ĐIỀU HÒA QUÁ TRÌNH TÁI HẤP THU

Để giữ cho thể tích dịch cơ thể và nồng độ các chất tan ở mức ổn định, đòi hỏi thận phải bài tiết nước và các chất tan khác nhau ở các mức độ khác nhau, chất này độc lập với chất kia. Ví dụ, khi Kali được hấp thu, thận sẽ phải bài tiết kali nhiều hơn bình thường trong khi giữ nguyên mức bài tiết natri và các chất điện giải khác. Thương tự, khi lượng natri hấp thu thay đổi, thận sẽ thay đổi lượng bài tiết natri mà không ảnh hưởng lớn đến các chất điện giải khác. Table 28-3 tổng kết các hoocmon quan trọng tham gia điều hòa quá trình tái hấp thu của ống thận, những đoạn ống thận mà chúng tác dụng chủ yếu, và tác dụng của chúng lên nước và các chất điện giải. Một số chất sẽ được thảo luận kỹ hơn ở Chapter 29 và 30, nhưng chúng ta

Hormone	Đoạn ống thận chịu tác dụng	Tác dụng
Aldosterone	Ống góp, ống nhú	↑ NaCl, H <sub>2</sub> O tái hấp thu, ↑ K <sup>+</sup> bài tiết, H <sup>+</sup> bài tiết
Angiotensin II	Ống lượn giàn, đoạn dài nhánh lên quai Henle/ ống lượn xa, ống góp	↑ NaCl, H <sub>2</sub> O tái hấp thu, ↑ H <sup>+</sup> bài tiết
Antidiuretic hormone	Ống lượn xa/ ống góp và ống nhú	↑ H <sub>2</sub> O tái hấp thu
Atrial natriuretic peptide	Ống lượn xa/ ống góp và ống nhú	↓ NaCl tái hấp thu
Parathyroid hormone	Ống lượn giàn, đoạn mỏng ngành lên quai Henle /ống lượn xa	↓ PO <sub>4</sub> <sup>3-</sup> tái hấp thu, ↑ Ca <sup>++</sup> tái hấp thu



sẽ tóm tắt sơ lược hoạt động của tế bào ống thận ở các trang tiếp theo.

Aldosterol làm tăng tái hấp thu natri, tăng bài tiết kali. Aldosterol, được bài tiết bởi tế bào ở lớp cầu vỏ thượng thận, đóng vai trò quan trọng điều hòa quá trình tái hấp thu natri và bài tiết kali. Tế bào ống thận chịu tác động chính của aldosterol là tế bào chính của đoạn vỏ ống gòp (the principal cells of the cortical collecting tubule). Cơ chế tác động của aldosterol thông qua kích thích bơm Na-K-ATPase ở phía màng đáy của tế bào đoạn vỏ ống gòp. Aldosterol cũng làm tăng tính thẩm của Natri với màng tế bào phía lòng ống thận. Cơ chế tế bào học sẽ được bàn luận kĩ hơn ở Chapter 78.

Yếu tố quan trọng nhất kích thích sự bài tiết aldosterol là (1) nồng độ Kali huyết tương và (2) tăng nồng độ angiotensin II, chất liên quan chặt chẽ đến Natri và giảm thể tích tuần hoàn hay huyết áp thấp. Tăng bài tiết aldosterol liên quan chặt chẽ đến tình huống trên, gây giữ muối, nước, làm tăng thể tích ngoại bào, nâng huyết áp trở về mức bình thường.

Khi vắng mặt aldosterol, như trong trường hợp phá hủy cầu trúc hoặc chức năng tuyến thượng thận (Addison's disease), gây ra tình trạng mất Natri và giữ Kali một cách đáng kể. Ngược lại, khi dư thừa aldosterol, như trong trường hợp u tuyến thượng thận (hội chứng Conn), thường liên quan đến tình trạng giữ Natri và giảm nồng độ Kali một phần do tăng bài tiết quá mức Kali ở thận. Sự điều hòa ion Natri có thể duy trì ở mức cân bằng dù nồng độ aldosterol thấp, nhưng nồng độ Kali không thể giữ ở mức ổn định khi nồng độ Aldosterol thấp. Do đó, aldosterol giữ vai trò quan trọng trong điều hòa nồng độ Kali trong máu hơn là nồng độ Natri.

Angiotensin II tăng tái hấp thu Natri và nước. Angiotensin II có lẽ là hormone mạnh nhất giúp tái hấp thu Natri. Như đã đề cập trong Chapter 19, angiotensin II được tạo thành liên quan chặt chẽ đến tình trạng hạ huyết áp và/hoặc thể tích dịch ngoại bào thấp, như trong trường hợp xuất huyết hay mất quá nhiều muối natri và nước khi bị tiêu chảy nặng hoặc tiết nhiều mồ hôi. Tăng nồng độ Angiotensin II giúp khôi phục huyết áp và thể tích dịch ngoại bào về mức bình thường bằng cách tăng tái hấp thu muối và nước ở ống thận thông qua 3 cơ chế sau:

1. Angiotensin II làm tăng bài tiết aldosterol, chất gây tăng tái hấp thu Natri

2. Angiotensin II làm co mạch tiểu động mạch đến, điều này sẽ gây ra 2 ảnh hưởng đến huyết động của mao mạch quanh ống thận, kết quả sẽ làm tăng tái hấp thu Natri và nước. Ảnh hưởng đầu tiên là, co tiểu động mạch đến làm giảm áp lực thủy tĩnh ở lòng mao mạch, làm tăng áp lực tái hấp thu, điều này thấy rõ ở ống lợn gần. Thứ hai, co tiểu động mạch đến, bằng cách giảm lưu lượng máu thận, sẽ làm tăng phân số lọc ở cầu thận, làm tăng nồng độ protein cũng như áp suất keo ở mao mạch quanh ống thận; cơ chế này làm tăng áp lực tái hấp thu, tăng giữ nước và muối natri.

3. Angiotensin II trực tiếp làm tăng tái hấp thu Na-tri ở ống lợn gần, quay Henle, ống lợn xa và ống gòp. Một trong những cơ chế tác động trực tiếp này là Angiotensin II kích thích bơm Na-K-ATPase ở màng tế bào màng đáy của các tế bào ống thận. Cơ chế thứ hai là kích thích bơm Na-H ở màng tế bào phía lòng ống thận, đặc biệt là ở ống lợn gần. Cơ chế thứ ba của Angiotensin II là kích thích kênh đồng vận chuyển Na-HCO<sub>3</sub> ở phía màng đáy tế bào (Figure 28-18).

Do đó, Angiotensin II kích thích các kênh vận chuyển Natri cả ở hai phía màng tế bào ở hầu hết các đoạn của ống thận. Điều này làm cho angiotensin giữ vai trò quan trọng trong việc giữ muối và nước, cho phép chúng ta sử dụng muối với sự biến thiên lớn mà không gây ảnh hưởng đến thể tích dịch ngoại bào hay huyết áp, điều này sẽ được nói đến trong Chapter 30.

Cùng lúc Angiotensin làm tăng tái hấp thu muối và nước, hiện tượng co mạch ở tiểu động mạch đến

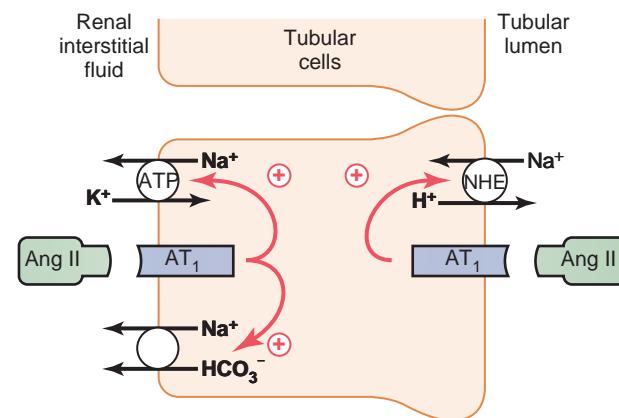


Figure 28-18. Tác dụng trực tiếp của Angiotensin (Ang II) làm tăng tái hấp thu Natri ở ống lợn gần. Ang II kích thích trao đổi Na-H (NHE) ở màng tế bào phía lòng ống và kênh Na-K-ATPase cũng như đồng vận chuyển Na-HCO<sub>3</sub> ở màng tế bào phía màng đáy. Các cơ chế này còn xảy ra ở nhiều đoạn của ống thận, bao gồm quay Henle, ống lợn xa và ống gòp.



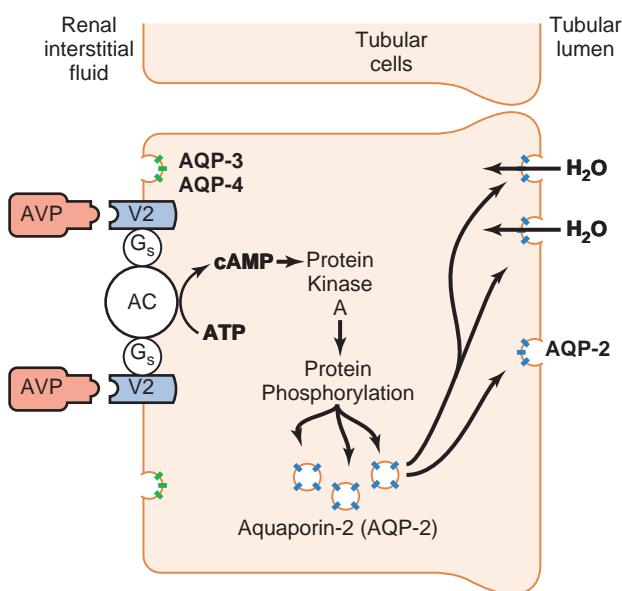
còn giúp duy trì bài tiết các sản phẩm thừa của các quá trình chuyển hóa như urea, creatinine mà vốn dĩ các chất này được bài tiết chủ yếu nhờ mức lọc cầu thận GFR. Do đó, tăng angiotensin II cho phép thận giữ muối và nước mà không ảnh hưởng đến quá trình bài tiết các sản phẩm chuyển hóa.

ADH làm tăng tái hấp thu nước.

Cơ chế quan trọng nhất của ADH là tăng tính thấm của màng tế bào ở ống lượn xa với nước, ống góp và ống nhú. Cơ chế này giúp cho cơ thể giữ nước trong tuần hoàn đặc biệt trong trường hợp mất nước. Khi vắng mặt ADH, tính thấm của màng tế bào ống lượn xa và ống góp với nước rất thấp, là, cho thận bài tiết một lượn lớn nước tiểu, tình trạng này gọi là đái tháo nhạt (diabetes insipidus). Do đó, ADH đóng vai trò quyết định mức độ hòa loãng hay cô đặc nước tiểu, sẽ được bàn luận kĩ ở Chapter 29 và 76

ADH liên kết đặc hiệu với receptor V2 có mặt ở ống lượn xa, ống góp và ống nhú, tăng tổng hợp cAMP và hoạt hóa protein kinase (Figure 28-19).

Sự hoạt hóa này làm một protein nội bào là Aquaporin-2 (AQP-2) di chuyển ra màng tế bào phía lòng ống. Phân tử AQP-2 liên kết với nhau và hòa với màng tế bào tạo thành các kênh nước cho phép khuếch tán



**Figure 28-19.** Cơ chế tác dụng của arginine vasopressin (AVP) lên tế bào biểu mô của ống lượn xa, ống góp và ống nhú. AVP gắn lên thụ thể V2, kích thích protein G, làm hoạt hóa adenylate cyclase (AC) làm tăng tổng hợp AMP vòng (cAMP). Chất này, hoạt hóa protein kinase A và phosphoryl hóa protein nội bào, làm di chuyển aquaporin-2 (AQP-2) lên màng tế bào phía lòng ống. Phân tử AQP-2 hòa màng tạo thành kênh dẫn nước. Ở phía màng tế bào màng đáy, AQP-3 và AQP-4 cho phép nước đi ra khỏi tế bào vào khoảng kẽ, mặc dù chưa có nghiên cứu nào chứng minh những aquaporin này chịu tác động của AVP

nước qua màng tế bào một cách nhanh chóng. Ngoài AQP-2, còn có AQP-3, AQP-4 ở màng tế bào phía màng đáy cho phép nước đi ra khỏi tế bào vào khoảng kẽ nhanh chóng, mặc dù cả phân tử này chưa được chứng minh là do vai trò của ADH. Tăng mạn tính ADH cũng làm tăng sự tổng hợp AQP-2 thông qua quá trình phiên mã gen mã hóa AQP2. Khi nồng độ ADH thấp, các phân tử AQP-2 trở về bào tương, tính thấm của màng tế bào với nước giảm xuống. Tác động của ADH về mặt tế bào học sẽ được bàn luận ở Chapter 76.

Atrial Natriuretic Peptide giám tái hấp thu nước và ion natri. Khi một số tế bào đặc biệt ở tâm nhĩ bị kéo căng quá mức do tăng thể tích huyết tương hay tăng huyết áp tâm nhĩ, chúng se tiết ra một peptide gọi là Atrial natriuretic peptide (ANP). Tăng tiết ANP gây giảm tái hấp thu nước và natri đặc biệt ở ống nhú. ANP cũng ức chế bài tiết renin, do đó giảm hình thành angiotensin II, gây giảm tái hấp thu ở ống thận. Giảm tái hấp thu nước và muối, làm tăng khối lượng nước tiểu, giúp hạ huyết áp và thể tích máu về mức bình thường.

ANP tăng đáng kể trong trường hợp suy tim do tâm nhĩ bị giãn quá mức do giảm tổng máu vào tâm thất. Hệ quả là giúp tăng bài tiết muối và nước trong trường hợp suy tim.

Hormone cận giáp tăng tái hấp thu Calcium Hormone cận giáp là một trong những hormone quan trọng trong điều hòa calcium trong cơ thể. Chức năng chính của nó là tăng tái hấp thu calcium, đặc biệt là ở ống lượn xa, có thể bao gồm cả đỉnh của quay Henle. PTH còn có một số vai trò khác, bao gồm, ức chế tái hấp thu phosphate ở ống lượn gần và tăng tái hấp thu magnesium ở đỉnh quay Henle, điều này sẽ được thảo luận ở Chapter 30.

### HỆ THẦN KINH GIAO CẢM LÀM TĂNG TÁI HẤP THU NƯỚC VÀ NATRI.

Hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, nếu trầm trọng, có thể gây giảm sự bài tiết natri và nước do co mạch thận, làm giảm GFR. Với sự hoạt hóa giao cảm mức độ nhẹ, tuy nhiên, lại làm giảm bài tiết natri và nước do tăng tái hấp thu natri và nước ở ống lượn gần, đoạn lên của quay Henle, có thể bao gồm cả ống lượn xa. Hiện tượng này xảy ra do sự hoạt hóa các α-adren-ergic receptor ở các tế bào biểu mô ống thận.

Hệ thần kinh giao cảm còn kích thích tăng tiết renin và angiotensin II, làm tăng hiệu quả trong quá trình tái hấp thu nước và natri cũng như giảm bài tiết chúng.



$$C_s \times P_s = U_s \times V$$

## SỬ DỤNG ĐỘ THANH THẢI ĐỂ ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG THẬN

Mức độ các chất khác nhau được lọc khỏi huyết tương cung cấp phương tiện hữu ích trong việc đánh giá chức năng bài tiết các chất của thận (Table 28-4).

Theo định nghĩa, độ thanh thải của thận với một chất là thể tích huyết tương được lọc hoàn toàn chất đó bởi thận trong một đơn vị thời gian.

Mặc dù không có một chất nào có thể được lọc hoàn toàn bởi thận trong một thể tích huyết tương đơn thuần nhưng độ thanh thải của thận vẫn cung cấp một phương tiện hữu dụng trong việc đánh giá chức năng bài tiết của thận. Chúng ta có thể sử dụng độ thanh thải của thận để đánh giá lưu lượng máu qua thận, cũng như mức độ của quá trình lọc ở cầu thận, tái hấp thu ở ống thận và bài tiết ở ống thận.

Để minh họa cho nguyên tắc của thanh thải ở thận, chúng ta hãy xem xét ví dụ sau: Nếu huyết tương qua thận chứa 1 mg một chất nào đó trong mỗi ml và 1mg chất đó được bài tiết ra nước tiểu, khi đó, 1ml/min huyết tương lọc được thanh thải hoàn toàn chất đó. Như vậy, độ thanh thải của một chất tượng trưng cho thể tích huyết tương cần thiết để cung cấp một lượng tương đương chất đó được bài tiết ra nước tiểu trong một đơn vị thời gian. Ta có công thức toán học:

Table 28-4 Sử dụng độ thanh thải để định lượng chức năng thận

trong đó Cs là độ thanh thải của chất s, Ps là nồng độ của chất s trong huyết tương, Us là nồng độ chất s trong nước tiểu, và V lưu lượng nước tiểu. Biến đổi công thức trên, ta có thể tính được độ thanh thải của một chất theo công thức

$$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$$

Do đó, độ thanh thải của một chất có thể tính bằng lưu lượng bài tiết nước tiểu ( $U_s \times V$ ) chia cho nồng độ chất đó trong huyết tương.

## ĐỘ THANH THẢI INULIN CÓ THỂ ƯỚC TÍNH GFR.

Nếu một chất được lọc hoàn toàn (lọc hoàn toàn như nước) và không được tái hấp thu hay bài tiết ở ống thận, khi đó, lưu lượng chất đó được bài tiết ra nước tiểu ( $U_s \times V$ ) bằng lưu lượng lọc của chất đó qua thận ( $GFR \times P_s$ ). Do đó

$$GFR \times P_s = U_s \times V$$

Như vậy, GFR có thể được tính theo công thức độ thanh thải của chất đó như sau

$$GFR = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Định nghĩa	Công thức	Đơn vị
Độ thanh thải (Clearance rate)	$C_s = \frac{U_s \times V}{P_s}$	ml/min
Mức lọc cầu thận (Glomerular filtration rate)	$GFR = \frac{U_{inulin} \times V}{P_{inulin}}$	
Tỉ số độ thanh thải (Clearance ratio)	$\text{Clearance ratio} = \frac{C_s}{C_{inulin}}$	None
Lưu lượng huyết tương thận hiệu dụng (Effective renal plasma flow)	$ERPF = C_{PAH} = \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH}}$	ml/min
Lưu lượng huyết tương qua thận (Renal plasma flow)	$RPF = \frac{C_{PAH}}{E_{PAH}} = \frac{(U_{PAH} \times V / P_{PAH})}{(P_{PAH} - V_{PAH}) / P_{PAH}}$ $= \frac{U_{PAH} \times V}{P_{PAH} - V_{PAH}}$	ml/min
Lưu lượng máu qua thận (Blood plasma flow)	$RBF = \frac{RPF}{1 - \text{Hematocrit}}$	ml/min
Lưu lượng bài xuất (excretion rate)	$\text{Excretion rate} = U_s \times V$	mg/min, mmol/min, or mEq/min
Lưu lượng tái hấp thu (reabsorption rate)	$\text{Reabsorption rate} = \text{Filtered load} - \text{Excretion rate}$ $= (GFR \times P_s) - (U_s \times V)$	mg/min, mmol/min, or mEq/min
Lưu lượng bài tiết (secretion rate)	$\text{Secretion rate} = \text{Excretion rate} - \text{Filtered load}$	mg/min, mmol/min, or mEq/min

Cs, độ thanh thải chất s; EPAH, ti số bài xuất PAH; ERPF, effective renal plasma; GFR, mức lọc cầu thận; P, nồng độ một chất trong huyết tương; PAH, para-aminohippuric acid; PPAH, nồng độ PAH trong động mạch thận; RBF, lưu lượng máu thận; RPF, lưu lượng huyết tương thận; S, một chất; U, nồng độ một chất trong nước tiểu; V, lưu lượng nước tiểu; VPAH, nồng độ PAH trong tĩnh mạch thận

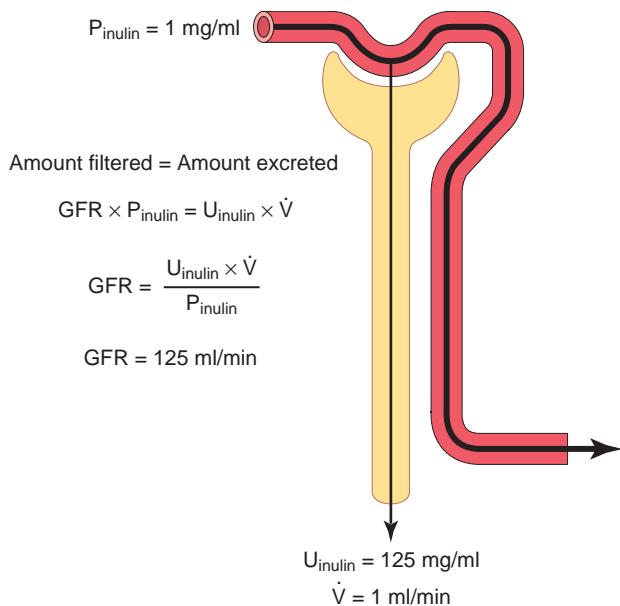


Figure 28-20. Đo mức lọc cầu thận (GFR) từ độ thanh thải om Inulin. Inulin được lọc tự do qua mao mạch cầu thận, không được tái hấp thu bởi ống thận. Pinulin, nồng độ inulin trong huyết tương; Uinulin, nồng độ inulin trong nước tiểu; V, lưu lượng nước tiểu

Chất phù hợp các tiêu chuẩn trên là inulin, một polysaccharide với trọng lượng phân tử khoảng 5200 dalton. Inulin không được sản xuất bởi cơ thể, được tìm thấy ở rễ một số loại thực vật và phải tiêm tĩnh mạch cho bệnh nhân để đo GFR.

Figure 28-20 mô tả quá trình bài tiết inulin ở thận. Ở ví dụ này, nồng độ inulin ở huyết tương là 1mg/ ml, ở nước tiểu là 125mg/ml và lưu lượng nước tiểu là 1ml/min, do đó có 125 mg/min inulin được bài tiết ra nước tiểu. Do đó, độ thanh thải của inulin được tính bằng lưu lượng thải của inulin chia cho nồng độ inulin trong huyết tương, kết quả là 125ml/min. Do đó, có 125ml huyết tương qua thận sẽ được thanh thải inulin hoàn toàn ra nước tiểu trong vòng 1 phút. Inulin không phải là chất duy nhất để tính GFR. Một số chất có thể sử dụng trong lâm sàng để ước lượng GFR là chất phóng xạ iothalamate và creatinine.

#### ĐỘ THANH THẢI CREATININE VÀ NỒNG ĐỘ CREATININE TRONG HUYẾT TƯƠNG CÓ THỂ DÙNG ĐỂ ƯỚC TÍNH GFR

Creatinine là một sản phẩm của chuyển hóa ở cơ và được thải ra ngoài cơ thể gần bằng lượng được lọc qua cầu thận. Do đó, độ thanh thải của creatinine có thể dùng để đánh giá GFR. Do đó độ thanh thải creatinine không yêu cầu tiêm tĩnh mạch, phương pháp này được áp dụng rộng rãi hơn là đo độ thanh thải inulin để đánh giá GFR. Thuy nhiên, creatinine không phải là chất hoàn hảo để để đánh giá GFR do một lượng nhỏ GFR được bài tiết ở ống thận.

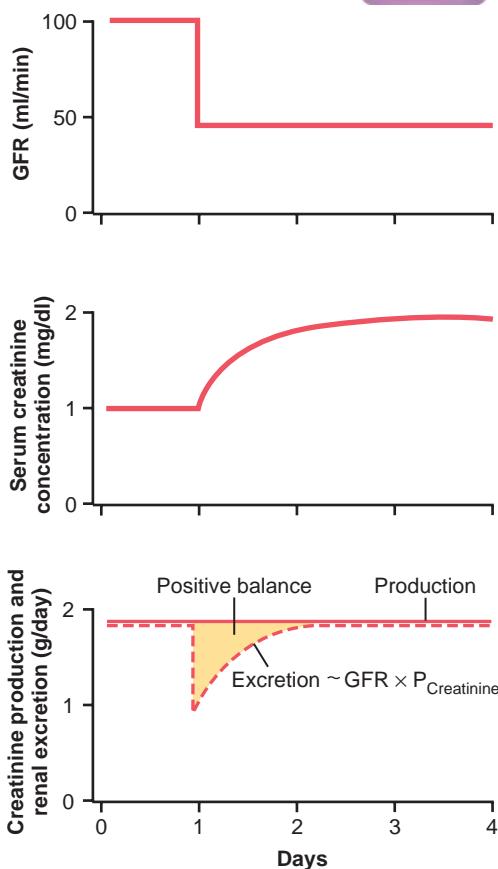


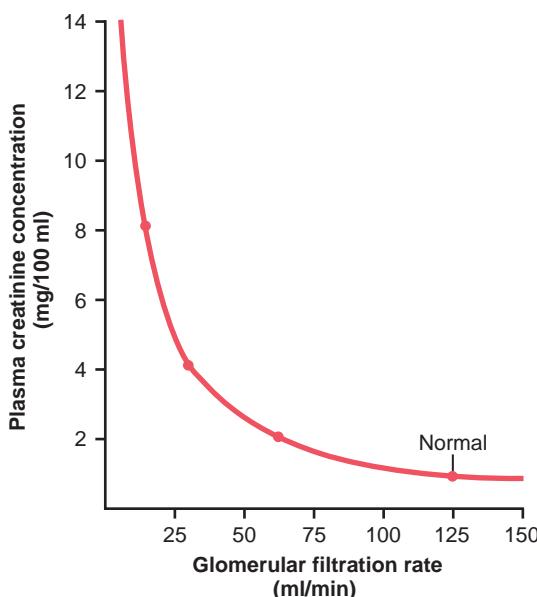
Figure 28-21. Effectingf r glomerular filtration rate (GFR) by 50%per on serum creatinine concentration and on creatinine excretion rate when the production rate of creatinine remains constant.  $P_{\text{Creatinine plasma}} = \text{constant}$ .

Bởi vậy, lượng creatinine đo được ở nước tiểu sẽ lớn hơn lượng được lọc qua cầu thận. Thuy nhiên, do thường có một lỗi nhỏ trong việc định lượng creatinine huyết tương dẫn đến làm tăng nồng độ creatinine trong huyết tương. Như vậy, hai điều này có thể bù trừ cho nhau, nên độ thanh thải creatinine có thể được dùng để ước tính GFR.

Trong một số trường hợp, có thể không thể thu nước tiểu để đo độ thanh thải creatinine (CCr). Ước tính sự thay đổi GFR, tuy nhiên, có thể dễ dàng thấy được bằng cách đo nồng độ creatinine huyết thanh, do chúng có mối quan hệ tỉ lệ nghịch:

$$GFR \approx C_{Cr} = \frac{U_{Cr} \times V}{P_{Cr}}$$

Nếu như GFR đột ngột giảm xuống còn 50% giá trị bình thường, thận sẽ không lọc hết và chỉ bài tiết một nửa lượng creatinine, gây lắng đọng creatinine trong cơ thể, làm tăng nồng độ creatinine trong huyết tương. Nồng độ creatinine sẽ tăng dần cho đến khi lưu lượng lọc của creatinine ( $P_{Cr} \times GFR$ ) và lưu lượng bài tiết creatinine ( $U_{Cr} \times V$ ) trở về bình thường và cân bằng giữa lưu lượng lọc và bài tiết được tái thiết lập. Sự tái thiết lập này sẽ xảy ra khi nồng độ creatinine cao gấp 2 lần bình thường, như Figure 28-21.



**Figure 28-22.** Ước lượng mối quan hệ giữa mức lọc cầu thận (GFR) và nồng độ Creatinine trong huyết tương. Giảm GFR 50% làm tăng nồng độ creatinine lên 2 lần trong trường hợp mức độ sản xuất creatinine không đổi

Nếu GFR giảm xuống còn 1/4 giá trị bình thường, nồng độ creatinine sẽ tăng gấp 4 lần bình thường, giảm GFR xuống 1/8 thì nồng độ creatinine huyết tương sẽ tăng gấp 8 lần bình thường. Do ở trạng thái ổn định, lượng creatinine được đào thải sẽ bằng với lượng creatinine tạo ra, mặc dù có giảm GFR. Như vậy lưu lượng bài tiết creatinine sẽ trở về bình thường khi nồng độ creatinine bù trừ đủ cho sự giảm GFR, như trong Figure 28-22.

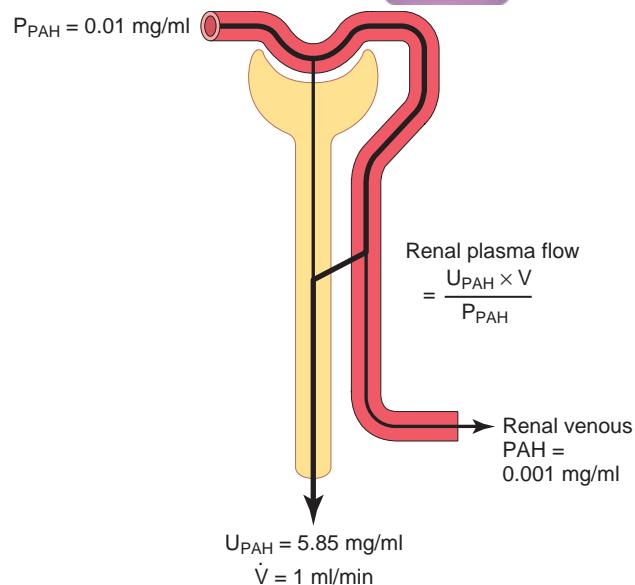
#### PAH CÓ THỂ DÙNG ĐỂ ƯỚC TÍNH RPF

Theo lý thuyết, nếu một chất được hoàn toàn thải trừ khỏi huyết tương, độ thanh thải chất đó chính bằng lưu lượng huyết tương qua thận (RPF). Nói cách khác, lượng chất đó được chuyển tới thận trong máu ( $RPF \times Ps$ ) sẽ bằng lượng chất đó bài tiết ra nước tiểu ( $Us \times V$ )

Do đó, RPF có thể được tính như sau

$$RPF = \frac{U_s \times V}{P_s} = C_s$$

Do mức lọc cầu thận GFR chỉ chiếm khoảng 20% lưu lượng máu qua thận, một chất được thải trừ hoàn toàn ra khỏi huyết tương phải được bài tiết ở ống thận cũng như lọc ở cầu thận (Figure 28-23). Không có chất nào được biết là thải trừ hoàn toàn ra khỏi cơ thể bởi thận. Thuy nhiên, có một chất là PAH được thải trừ khoảng 90% khỏi huyết tương. Do đó, độ thanh thải của PAH sắp xấp xỉ bằng RPF. Để chính xác hơn, ta có thể xác định phần trăm PAH còn lại trong sau khi nó qua thận. Phần trăm PAH được thải trừ.



**Figure 28-23** Tính lưu lượng huyết tương qua thận nhờ độ thanh thải của para-aminophenyl acid (PAH). PAH được lọc tự do qua mao mạch cầu thận và bài tiết ở ống thận. Lượng PAH trong huyết tương của động mạch thận bằng lượng PAH có trong nước tiểu. Do đó, lưu lượng huyết tương qua thận

được thải trừ khỏi máu được gọi là tần suất bài xuất của PAH và trung bình sẽ trên 90% ở thận bình thường. Ở thận bệnh lý, tần suất này sẽ giảm do ống thận bị phá hủy không có khả năng bài tiết PAH vào lòng ống

Để tính RPF có thể tính như ví dụ sau: Giả sử nồng độ của PAH trong huyết thanh là 0.01 mg/ml, nồng độ trong nước tiểu là 5.85 mg/ml, lưu lượng nước tiểu là 1ml/min. Độ thanh thải PAH có thể được tính bằng lưu lượng bài tiết PAH ( $5.85 \text{ mg/ml} \times 1\text{ml/min}$ ) chia cho nồng độ của PAH trong huyết tương ( $0.01 \text{ mg/ml}$ ). Do đó, độ thanh thải của PAH sẽ bằng  $585 \text{ ml/min}$ .

Nếu tần suất bài xuất của PAH là 90%, lưu lượng máu thận thực tế sẽ được tính bằng cách chia  $585 \text{ ml/min}$  cho 0.9, kết quả thu được sẽ là  $650 \text{ ml/min}$ . Như vậy, lưu lượng huyết tương qua thận (RPF) có thể được tính bằng công thức

$$RPF = \frac{\text{PAH clearance}}{\text{PAH extraction ratio}}$$

Tần suất bài xuất PAH (EPAH) được tính bằng hiệu giữa nồng độ PAH trong động mạch thận (PPAH) và tĩnh mạch thận (VPAH), sau đó chia cho nồng độ PAH trong động mạch thận

$$\text{EPAH} = \frac{P_{PAH} - V_{PAH}}{P_{PAH}}$$

Ta có thể tính lưu lượng máu thận nhờ RPF và hematocrit (phần trăm hồng cầu trong máu):



Nếu hematocrite là 0.45 và RPF là 650 ml/min, lưu lượng máu qua thận sẽ được tính bằng  $650/(1-0.45)$  và bằng 1182 ml/min

### PHẬN SỐ LỌC ĐƯỢC TÍNH BẰNG GFR/RPF

Để tính phân số lọc, là phần trăm huyết tương được lọc qua cà thận, trước hết chúng ta phải biết RPR (hay độ thanh thải PAH) và GFR (độ thanh thải inulin). Nếu RPF là 650 ml/min và GFR là 125 ml/min, thì phân số lọc (FF) tính ra được :

$$FF = GFR/RPF = 125/650 = 0.19$$

### TÍNH TOÁN SỰ TÁI HẤP THU HAY BÀI TIẾT MỘT CHẤT TỪ ĐỘ THANH THẢI

Nếu biết mức lọc cầu thận và nồng độ một chất trong nước tiểu, ta có thể biết được chất đó được tái hấp thu nhiều hơn hay bài tiết nhiều hơn. Ví dụ, nếu lưu lượng bài tiết của một chất ( $Us \times V$ ) nhỏ hơn lưu lượng lọc của chất đó ( $GFR \times Ps$ ), như vậy chất đó chắc chắn được tái hấp thu ở đoạn nào đó của ống thận.

Ngược lại, nếu lưu lượng thải một chất lớn hơn lưu lượng lọc chất đó, khi đó, lưu lượng bài tiết sẽ là tổng của lưu lượng lọc và bài tiết của ống thận.

Ví dụ sau sẽ chứng minh cho sự tái hấp thu của ống thận. Giả sử ta có các thông số xét nghiệm sau của một bệnh nhân:

Lưu lượng nước tiểu = 1 ml/min

Nồng độ Natri trong nước tiểu = 70 mEq/L = 70 μEq/ml

Nồng độ Natri trong huyết tương = 140 mEq/L = 140 μEq/ml

GFR (độ thanh thải inulin) = 100 ml/min

Trong ví dụ này, lưu lượng lọc của natri là  $GFR \times PNa$  hay  $100 \text{ ml/min} \times 140 \text{ } \mu\text{Eq/ml} = 14,000 \text{ } \mu\text{Eq/min}$ . Lưu lượng bài tiết natri ( $UNa \times V$ ) là  $70 \text{ } \mu\text{Eq/min}$ . Do đó, sự tái hấp thu natri là hiệu của lưu lượng lọc và bài tiết, hay  $14,000 \text{ } \mu\text{Eq/min} - 70 \text{ } \mu\text{Eq/min} = 13,930 \text{ } \mu\text{Eq/min}$ .

So sánh độ thanh thải Inulin và các chất khác.

Tổng kết dưới đây sẽ so sánh độ thanh thải các chất và độ thanh thải Inulin (một phương pháp tính GFR):

(1) Nếu độ thanh thải một chất bằng độ thanh thải Inulin, chất đó chỉ được lọc mà không được tái hấp thu hay bài tiết; (2) nếu độ thanh thải một chất nhỏ hơn độ thanh thải Inulin, chất đó chắc chắn được tái

(3) Nếu độ thanh thải một chất lớn hơn của inulin, chất đó chắc chắn được bài tiết bởi ống thận. Dưới đây là độ thanh thải của một số chất được xử lý ở thận (tính gần đúng)

Substance	Clearance Rate (ml/min)
Glucose	0
Sodium	0.9
Chloride	1.3
Potassium	12.0
Phosphate	25.0
Inulin	125.0
Creatinine	140.0

### Bibliography

- Al-Awqati Q, Gao XB: Differentiation of intercalated cells in the kidney. *Physiology (Bethesda)* 26:266, 2011.
- Alexander RT, Dimke H, Cordat E: Proximal tubular NHEs: sodium, protons and calcium? *Am J Physiol Renal Physiol* 305:F229, 2013.
- Ares GR, Caceres PS, Ortiz PA: Molecular regulation of NKCC2 in the thick ascending limb. *Am J Physiol Renal Physiol* 301:F1143, 2011.
- Arroyo JP, Ronzaud C, Lagnaz D, et al: Aldosterone paradox: differential regulation of ion transport in distal nephron. *Physiology (Bethesda)* 26:115, 2011.
- Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the V-ATPase. *Physiology (Bethesda)* 28:318, 2013.
- Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. *Physiol Rev* 88:249, 2008.
- Christensen El, Birn H, Storm T, et al: Endocytic receptors in the renal proximal tubule. *Physiology (Bethesda)* 27:223, 2012.
- Féralle E, Doucet A: Sodium-potassium-adenosine-triphosphatase-dependent sodium transport in the kidney: hormonal control. *Physiol Rev* 81:345, 2001.
- Ferrannini E, Solini A: SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat Rev Endocrinol* 8:495, 2012.
- Gamba G, Wang W, Schild L: Sodium chloride transport in the loop of Henle, distal convoluted tubule and collecting duct. In: Alpern RJ, Caplan MJ, Moe OW (eds): Seldin Giebisch's The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 5th ed. London: Academic Press, 2013.
- Hall JE, Brands MW: The renin-angiotensin-aldosterone system: renal mechanisms and circulatory homeostasis. In: Seldin DW, Giebisch G (eds): The Kidney—Physiology and Pathophysiology, 3rd ed. New York: Raven Press, 2000.
- Hall JE, Granger JP, do Carmo JM, et al: Hypertension: physiology and pathophysiology. *Compr Physiol* 2:2393, 2012.
- Hamilton KL, Devor DC: Basolateral membrane K<sup>+</sup> channels in renal epithelial cells. *Am J Physiol Renal Physiol* 302:F1069, 2012.
- Hamm L, Hering-Smith KS, Nakhoul NL: Acid-base and potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 33:257, 2013.
- Kellenberger S, Schild L: Epithelial sodium channel/degenerin family of ion channels: a variety of functions for a shared structure. *Physiol Rev* 82:735, 2002.
- Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch* 464:561, 2012.
- Kohan DE: Role of collecting duct endothelin in control of renal function and blood pressure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R659, 2013.

- Nielsen S, Frøkjaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Palmer LG, Frindt G: Aldosterone and potassium secretion by the cortical collecting duct. *Kidney Int* 57:1324, 2000.
- Reilly RF, Ellison DH: Mammalian distal tubule: physiology, pathophysiology, and molecular anatomy. *Physiol Rev* 80:277, 2000.
- Rossier BC, Staub O, Hummler E: Genetic dissection of sodium and potassium transport along the aldosterone-sensitive distal nephron: importance in the control of blood pressure and hypertension. *FEBS Lett* 587:1929, 2013.
- Russell JM: Sodium-potassium-chloride cotransport. *Physiol Rev* 80: 211, 2000.
- Schafer JA: Abnormal regulation of ENaC: syndromes of salt retention and salt wasting by the collecting duct. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F221, 2002.
- Staruschenko A: Regulation of transport in the connecting tubule and cortical collecting duct. *Compr Physiol* 2:1541, 2012.
- Thomson SC, Blantz RC: Glomerulotubular balance, tubuloglomerular feedback, and salt homeostasis. *J Am Soc Nephrol* 19:2272, 2008.
- Welling PA: Regulation of renal potassium secretion: molecular mechanisms. *Semin Nephrol* 33:215, 2013.
- Wright EM: Renal Na(+)–glucose cotransporters. *Am J Physiol Renal Physiol* 280:F10, 2001.



# Sự cô đặc và sự pha loãng nước tiểu; Sự điều hòa áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri

Đối với các tế bào của cơ thể hoạt động đúng cách, chúng phải được “tẩm” trong dịch ngoại bào với nồng độ tương đối ổn định của các chất điện giải và các chất hòa tan khác. Tổng nồng độ của các chất hòa tan trong dịch ngoại bào và cũng chính là áp suất thẩm thấu cũng phải được điều hòa một cách chính xác để ngăn chặn các tế bào khỏi bị teo lại hoặc trương lên. Áp suất thẩm thấu được xác định bởi số lượng của chất hòa tan (chủ yếu natriclorua) chia cho thể tích dịch ngoại bào. Như vậy, đến một mức độ lớn, áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natriclorua được quy định bởi lượng nước ngoại bào. Tổng lượng nước trong cơ thể được kiểm soát bởi (1) lượng dịch vào, được quy định bởi các yếu tố về nhu cầu khát nước, và (2) sự bài tiết nước của thận, được kiểm soát bởi nhiều yếu tố ảnh hưởng từ quá trình lọc cầu thận và sự tái hấp thu ở ống thận.

Trong chương này, chúng ta thảo luận (1) các cơ chế làm cho thận loại bỏ nước dư thừa bằng cách bài xuất nước tiểu pha loãng; (2) các cơ chế làm cho thận giữ nước bằng cách bài xuất nước tiểu cô đặc; (3) các cơ chế feedback của thận kiểm soát nồng độ natri trong dịch ngoại bào và áp suất thẩm thấu; và (4) các cơ chế khát và thèm muối xác định bởi lượng vào của nước và muối, chúng còn giúp kiểm soát thể tích dịch ngoại bào, độ thẩm thấu, và nồng độ natri.

## THẬN BÀI XUẤT NƯỚC DƯ THỪA BẰNG CÁCH

### HÌNH THÀNH NƯỚC TIỂU PHA LOÃNG

Thận bình thường có một khả năng rất lớn để thay đổi tỷ lệ tương đối của các chất tan và nước trong nước tiểu để đáp ứng với những thách thức khác nhau. Khi có dư thừa nước trong cơ thể và độ thẩm thấu dịch cơ thể giảm, thận có thể bài xuất nước tiểu với độ thẩm thấu thấp như 50 mOsm / L, sự cô đặc này chỉ khoảng 1/6 độ thẩm thấu của dịch ngoại bào bình thường. Ngược lại, khi có sự thâm hụt của nước trong cơ thể và độ thẩm thấu dịch ngoại bào cao, thận có thể bài xuất nước tiểu cô đặc cao độ với độ thẩm thấu từ 1200 đến 1400 mOsm / L. Quan trọng không kém, thận có thể đào thải ra một lượng lớn nước tiểu pha loãng hay một lượng nhỏ nước tiểu cô đặc mà không làm thay đổi lớn trong tỷ lệ bài xuất các chất hòa tan như natri và kali. Khả năng này để điều chỉnh sự bài xuất nước độc lập với sự bài xuất chất tan là

cần thiết cho sự sống, đặc biệt khi lượng dịch vào bị hạn chế.

### ***HORMONE CHỐNG BÀI NIỆU KIỂM SOÁT SỰ CÔ ĐẶC NƯỚC TIỂU***

Cơ thể có một hệ thống feedback mạnh mẽ trong việc điều chỉnh độ thẩm thấu huyết tương và nồng độ natri mà hoạt động bằng cách thay đổi sự bài xuất nước qua thận độc lập với mức độ bài xuất chất tan. Một bộ phận chủ yếu của sự feedback này là hormone chống bài niệu (ADH), còn được gọi là vasopressin.

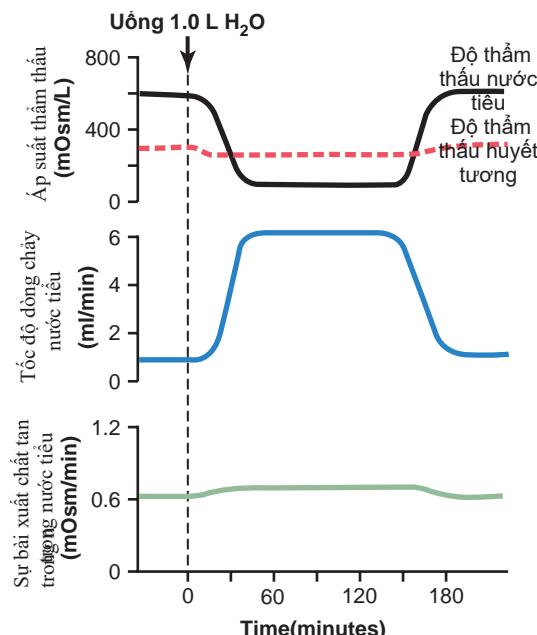
Khi độ thẩm thấu của các dịch cơ thể tăng trên bình thường (tức là, các chất hòa tan trong các chất dịch cơ thể trở nên quá cô đặc), thùy sau tuyến yên tiết ra nhiều hơn ADH, điều đó làm tăng tính thẩm nước của các ống lợn xà và ống góp, như đã thảo luận trong Chương 28. Cơ chế này làm tăng tái hấp thu nước và giảm lượng nước tiểu nhưng không làm thay đổi rõ rệt tỷ lệ bài xuất các chất tan của thận.

Khi có nước dư thừa trong cơ thể và độ thẩm thấu dịch ngoại bào giảm, sự tiết ADH bởi thùy sau tuyến yên giảm đi, do đó làm giảm tính thẩm nước của ống lợn xà và ống góp, làm tăng nhiều hơn lượng nước tiểu pha loãng được bài xuất. Như vậy, mức độ bài tiết ADH định rõ, đến một mức độ lớn, cho dù thận bài xuất nước tiểu pha loãng hay cô đặc.

### ***CÁC CƠ CHẾ BÀI XUẤT NƯỚC TIỂU PHA LOÃNG CỦA THẬN***

Khi có một sự dư thừa lớn nước trong cơ thể, thận có thể bài xuất ra nhiều như 20 L / ngày của nước tiểu pha loãng, với nồng độ thấp như 50 mOsm / L. Thận thực hiện thành tích ấn tượng này bằng cách tiếp tục tái hấp thu các chất tan trong khi không tái hấp thu một lượng nước lớn trong các phần xa của nephron, kể cả đoạn cuối ống lợn xà và các ống góp.

Hình 29-1 cho thấy các phản ứng gân đung của thận trong một người sau khi uống 1 lít nước. Lưu ý rằng thể tích nước tiểu tăng lên đến khoảng 6 lần bình thường trong vòng 45 phút sau khi nước đã được uống. Tuy vậy, tổng lượng chất tan bài xuất vẫn còn tương đối



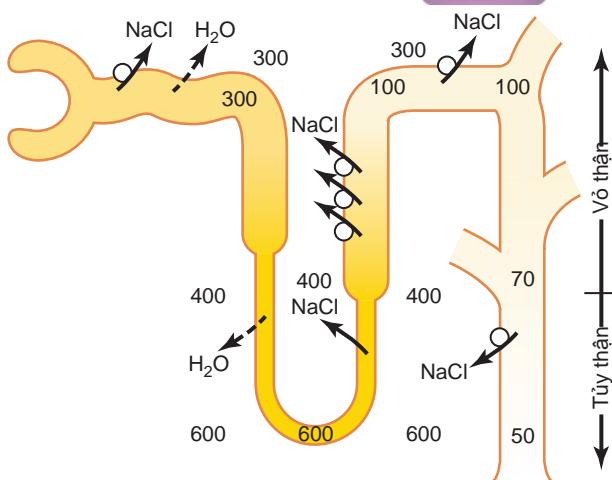
Hình 29-1. Quá trình tiêu tiểu ở một người sau khi uống 1 lít nước. Lưu ý rằng sau khi uống nước, thể tích nước tiểu tăng lên và độ thẩm thấu nước tiểu giảm, do bài xuất một lượng lớn nước tiểu pha loãng; tuy nhiên, tổng lượng chất tan được bài xuất bởi thận vẫn tương đối ổn định. Những phản ứng của thận ngăn chặn độ thẩm thấu huyết tương giảm rõ rệt trong khi uống nước quá nhiều.

không đổi vì nước tiểu được hình thành trở nên loãng và độ thẩm thấu nước tiểu giảm từ 600 xuống còn khoảng 100 mOsm / L. Như vậy, sau khi uống lượng nước dư thừa, thận đưa nước thừa ra khỏi cơ thể nhưng không bài xuất một lượng dư thừa các chất hòa tan.

Khi dịch lọc cầu thận bước đầu hình thành, độ thẩm thấu của nó khoảng gần bằng như của huyết tương (300 mOsm / L). Để bài xuất nước dư thừa, nó cần thiết phải pha loãng dịch lọc khi nó đi dọc theo ống thận. Quá trình pha loãng này đạt được bằng cách tái hấp thu các chất tan đến một mức độ lớn hơn so với nước, như thể hiện trong hình 29-2, nhưng điều này chỉ xảy ra trong các phân đoạn nhất định của hệ thống ống thận, như mô tả trong các phần tiếp theo.

**Áp suất thẩm thấu phần dịch còn lại trong ống lượn gần.** Khi dịch chảy qua ống lượn gần, các chất tan và nước được tái hấp thu theo tỷ lệ bằng nhau, vì vậy ít có sự thay đổi trong áp suất thẩm thấu xảy ra; do đó, dịch ở ống lượn gần vẫn đồng áp suất thẩm thấu với huyết tương, với áp suất thẩm thấu khoảng 300 mOsm / L. Khi dịch đi xuống nhánh xuống của quai Henle, nước được tái hấp thu bằng cách thẩm thấu và dịch ống thận đạt đến trạng thái cân bằng với dịch kẽ xung quanh của túy thận, dịch này rất ưu trương-khoảng 2-4 lần áp suất thẩm thấu của dịch lọc cầu thận ban đầu. Vì thế, dịch ống thận trở nên đặc hơn khi nó chảy vào túy thận.

**Dịch ống thận được pha loãng ở nhánh lên của quai Henle.** Trong phần dưới nhánh lên của quai Henle,



Hình 29-2. Sự hình thành nước tiểu pha loãng khi mức hormone chống bài niệu (ADH) rất thấp. Lưu ý rằng trong nhánh lên của quai Henle, dịch ống thận trở nên rất loãng. Trong các ống lượn xa và ống góp, dịch ống thận bị pha loãng hơn nữa bởi sự tái hấp thu natri clorua và không tái hấp thu nước khi nồng độ ADH rất thấp. Thất bại trong việc tái hấp thu nước và tiếp tục tái hấp thu các chất hòa tan đưa đến một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng. (giá trị bằng số trong miliosmoles mỗi lít.)

đặc biệt là trong đoạn dài, natri, kali, và clorua được say sưa tái hấp thu. Tuy nhiên, phần này của phân đoạn ống thận lại không cho nước thẩm qua, ngay cả khi có mặt của một lượng lớn ADH. Do đó, dịch ống thận trở nên pha loãng hơn như dịch chảy lên nhánh lên quai Henle vào đầu gần ống lượn xa, với độ thẩm thấu giảm dần đến khoảng 100 mOsm / L bằng lúc dịch đi vào đoạn đầu ống lượn xa. Vì vậy, bất kể ADH có mặt hoặc vắng mặt, dịch để lại ở đoạn đầu ống lượn xa là nhược trương, với áp suất thẩm thấu chỉ khoảng 1/3 áp suất thẩm thấu của huyết tương.

**Dịch trong ống lượn xa và ống góp được pha loãng hơn nữa khi vắng mặt ADH.** Khi dịch pha loãng trong đoạn đầu ống lượn xa đi vào đoạn cuối ống lượn xa phức tạp, ống góp vùng vỏ, và ống góp, có sự tái hấp thu thêm vào của natri clorua. Trong khi vắng mặt ADH, phần này của ống thận cũng không thẩm nước, và sự tái hấp thu thêm nữa các chất hòa tan làm cho dịch ống thận trở nên đậm chí pha loãng hơn nữa, làm giảm áp suất thẩm thấu thấp như 50 mOsm / L. Thất bại trong việc tái hấp thu nước và tiếp tục tái hấp thu các chất hòa tan đưa đến một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng.

Nói tóm lại, cơ chế hình thành nước tiểu pha loãng là tiếp tục tái hấp thu các chất tan từ các phân đoạn xa của hệ thống ống thận trong khi không tái hấp thu lại nước. Khi thận khỏe mạnh, dịch để lại ở nhánh lên của quai Henle và đoạn đầu ống lượn xa luôn luôn được pha loãng, không phụ thuộc vào nồng độ ADH. Trong sự vắng mặt của ADH, nước tiểu được pha loãng hơn nữa trong đoạn cuối ống lượn xa và ống góp và một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng được bài xuất.



## THẬN GIỮ NƯỚC BẰNG CÁCH BÀI XUẤT NƯỚC TIỂU CÔ ĐẶC

Khả năng của thận để tạo thành nước tiểu cô đặc hơn so với huyết tương là cần thiết cho sự sống còn của các động vật có vú sống trên đất liền, kể cả con người. Nước liên tục bị mất khỏi cơ thể thông qua các con đường khác nhau, bao gồm phổi bằng bốc hơi nước trong khí thở ra, bộ máy tiêu hóa bằng đường phân, da qua bay hơi và mồ hôi, và thận thông qua bài xuất nước tiểu. Dịch vào là cần thiết để phù hợp với sự mất nước này, nhưng khả năng của thận để tạo thành một khối lượng nhỏ nước tiểu cô đặc làm giảm đến mức tối thiểu lượng dịch vào là cần thiết để duy trì cân bằng nội môi, một chức năng đặc biệt quan trọng khi nước được cung cấp thiếu.

Khi có tình trạng thiếu nước trong cơ thể, thận tạo thành nước tiểu cô đặc bằng cách tiếp tục bài xuất các chất tan trong khi tăng sự tái hấp thu nước và giảm khối lượng nước tiểu được hình thành. Thận của người có thể sản xuất nồng độ nước tiểu tối đa từ 1200-1400 mOsm / L, gấp 4-5 lần so với áp suất thẩm thấu của huyết tương.

Một số động vật sa mạc, như loài chuột túi Úc, có thể cô đặc nước tiểu cao như 10.000 mOsm / L. Khả năng này cho phép chuột tồn tại trong sa mạc thiếu nước uống; nước đủ có thể thu được thông qua các thực phẩm ăn vào và nước sản xuất trong cơ thể bằng sự chuyển hóa thức ăn. Các động vật thích nghi với môi trường nước ngọt thường có khả năng cô đặc nước tiểu tối thiểu. Ví dụ, hải ly có thể cô đặc nước tiểu chỉ khoảng 500 mOsm / L.

### Thể tích nước tiểu bắt buộc

Khả năng cô đặc tối đa của thận bắt buộc phải có bao nhiêu khối lượng nước tiểu phải được thải ra mỗi ngày khỏi cơ thể của các sản phẩm chất thải chuyển hóa và ion từ thức ăn. Một người bình thường 70 kg phải bài xuất khoảng 600 milliosmoles chất tan mỗi ngày. Nếu khả năng cô đặc nước tiểu tối đa là 1200 mOsm / L, thì lượng nước tiểu tối thiểu phải được đào thải, được gọi là thể tích nước tiểu bắt buộc, có thể được tính bằng

$$\frac{600 \text{ mOsm/day}}{1200 \text{ mOsm/L}} = 0.5 \text{ L/day}$$

Thể tích nước tiểu mất đi tối thiểu này góp phần loại nước, cùng với mất nước qua da, đường hô hấp và đường tiêu hóa, khi nước không có sẵn để uống.

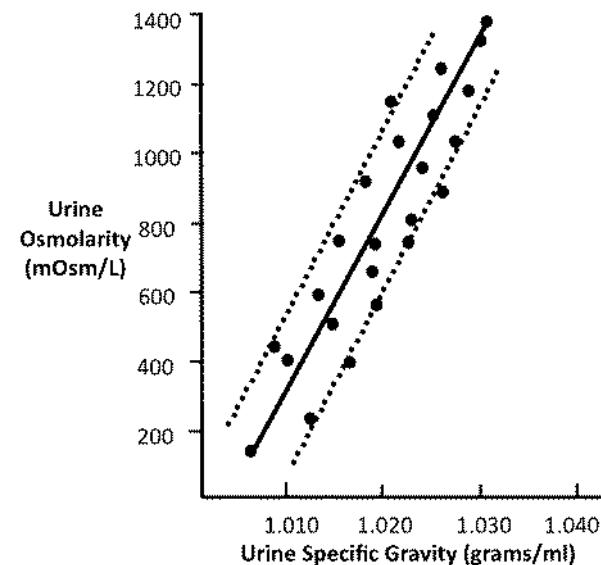
Khả năng hạn chế của thận ở người để cô đặc nước tiểu chỉ khoảng 1200 mOsm / L giải thích lý do tại sao mất nước nghiêm trọng xảy ra nếu có uống nước biển. Nồng độ natri clorua trong các đại dương trung bình khoảng 3,0-3,5%, với áp suất thẩm thấu khoảng giữa 1000 và 1200 mOsm / L. Uống 1 lít nước biển với nồng độ 1200 mOsm / L sẽ cung cấp tổng cộng lượng natri clorua vào là 1200 milliosmoles. Nếu khả năng cô đặc nước tiểu tối đa là 1200 mOsm / L, thì số lượng thể tích nước tiểu cần thiết để bài xuất 1200 milliosmoles sẽ là 1200 milliosmoles chia cho 1200 mOsm / L, hay chính là 1,0 lít.

Vậy tại sao sau khi uống nước biển gây nên mất nước? Câu trả lời là thận cũng phải bài xuất các chất hòa tan khác, đặc biệt là urê, đóng góp khoảng 600 mOsm / L khi nước tiểu được cô đặc tối đa. Do đó, nồng độ tối đa của natri clorua có thể được bài xuất bởi thận là khoảng 600 mOsm / L. Như vậy, đối với mỗi lít nước biển uống vào, 1,5 lít thể tích nước tiểu sẽ cần thiết phải ra khỏi cơ thể với 1200 milliosmoles của natri clorua đưa vào, thêm nữa là 600 milliosmoles các chất hòa tan khác như urê. Điều này sẽ dẫn đến lượng dịch mất đi thực là 0,5 lít cho mỗi lít nước biển uống vào, giải thích sự mất nước nhanh chóng này xảy ra ở những nạn nhân uống nước biển trong nạn đắm tàu. Tuy nhiên, vật nuôi của một nạn nhân đắm tàu là chuột túi Úc có thể uống mà không có vấn đề tất cả nước biển nó muốn.

### TRỌNG LƯỢNG RIÊNG NƯỚC TIỂU

Trọng lượng riêng nước tiểu thường được sử dụng trong các cơ sở y tế để cung cấp một ước tính nhanh chóng về nồng độ chất tan trong nước tiểu. Nước tiểu càng cô đặc, trọng lượng riêng nước tiểu càng cao. Trong hầu hết các trường hợp, trọng lượng riêng nước tiểu tăng tuyến tính với sự gia tăng áp suất thẩm thấu nước tiểu (Hình 29-3). Tỉ trọng riêng nước tiểu, tuy nhiên, được đo bằng trọng lượng của các chất tan trong một khối lượng nhất định nước tiểu và do đó được xác định bởi số lượng và kích thước của các phân tử chất tan. Ngược lại, độ thẩm thấu chỉ được xác định bởi số lượng của các phân tử chất tan trong một khối lượng nhất định.

Trọng lượng riêng nước tiểu thường được biểu diễn bằng gam / ml, và đối với người, thường dao động từ 1,002 đến 1,028 g / ml, tăng 0,001 cho mỗi 35-40 mOsmol / L khi tăng áp suất thẩm thấu nước tiểu. Mỗi quan hệ giữa trọng lượng riêng và độ thẩm thấu thay đổi khi có một lượng đáng kể các đại phân tử trong nước tiểu, chẳng hạn như glucose, phương pháp cũ trong chẩn đoán xác định, hay



Hình 29-3. Mối quan hệ giữa trọng lượng riêng và độ thẩm thấu của nước tiểu.



một số thuốc kháng sinh. Trong những trường hợp này, sự đo lường trọng lượng riêng nước tiểu có thể làm hiểu sai về nồng độ nước tiểu cao mặc dù áp suất thẩm thấu nước tiểu bình thường.

Que thử dipstick có thể dùng được để đo gần đúng trọng lượng riêng nước tiểu, nhưng hầu hết các phòng thí nghiệm đo trọng lượng riêng với một máy đo khúc xạ.

### **YÊU CẦU CHO BÀI XUẤT NƯỚC TIỂU CÔ ĐẶC—NỒNG ĐỘ ADH CAO VÀ VÙNG TỦY THẬN ƯU TRƯỞNG**

Các yêu cầu cơ bản để hình thành nước tiểu cô đặc là (1) một nồng độ cao ADH, làm tăng tính thẩm nước của các ống lượn xa và ống góp, do đó cho phép các phân đoạn ống thận này say sura tái hấp thu nước, và (2) một áp suất thẩm thấu cao của dịch kẽ tuy thận, điều đó cung cấp gradient thẩm thấu cần thiết cho việc tái hấp thu nước xảy ra khi có mặt của nồng độ cao ADH.

Các ống góp xung quanh kẽ tuy thận thường có áp suất thẩm thấu cao, vì vậy khi nồng độ ADH cao, nước di chuyển qua màng tế bào ống thận bằng cách thẩm thấu vào kẽ thận; từ đó nó được mang đi bởi “vasa recta” trở lại vào máu. Như vậy, khả năng cô đặc nước tiểu được giới hạn bởi nồng độ ADH và bởi mức độ áp suất thẩm thấu cao của tuy thận. Chúng ta thảo luận về các yếu tố kiểm soát sự bài tiết ADH sau, nhưng bây giờ, quá trình gì mà khiến dịch kẽ tuy thận trở nên ưu trương? Quá trình này liên quan đến các hoạt động của cơ chế nhân ngược dòng.

Cơ chế nhân ngược dòng phụ thuộc vào sự bố trí giải phẫu đặc biệt của quai Henle và “vasa recta”, các mao mạch chuyên dụng “peritubular” của tuy thận. Ở người, khoảng 25% các nephron là các “nephron juxtamedullary”, với quai Henle và vasa recta đi sâu vào tuy thận trước khi trở về vỏ thận. Một số quai Henle nhúng tắt cả các chỏp vào nhú thận để nhô vào từ tuy vào bể thận. Song song với quai Henle là vasa recta, nó cũng cuộn lại vào trong tuy thận trước khi trở về vỏ thận. Và cuối cùng, các ống góp mang nước tiểu qua vùng tuy thận ưu trương trước khi nó được bài xuất, cũng đóng một vai trò quan trọng trong cơ chế nhân ngược dòng.

### **CƠ CHẾ NHÂN NGƯỢC DÒNG ĐEM LẠI VÙNG KẼ TỦY THẬN ƯU TRƯỞNG**

Áp suất thẩm thấu của dịch kẽ trong gần như tất cả các bộ phận của cơ thể là khoảng 300 mOsm / L, nó tương tự như áp suất thẩm thấu huyết tương. (Như đã thảo luận trong chương 25, các hoạt động thẩm thấu đúng đắn, được coi như là sự hút giữa các phân tử, khoảng 282 mOsm / L.)

Áp suất thẩm thấu của dịch kẽ trong vùng tuy thận là rất cao và có thể tăng dần lên khoảng 1200-1400 mOsm/L ở vùng đỉnh bể thận của tuy thận. Điều này có nghĩa là vùng kẽ tuy thận đã tích lũy các chất tan lớn đến dư thừa so với nước. Một khi nồng độ chất tan cao trong tuy thận đạt được, nó được duy trì bởi tính cân bằng giữa sự vào và thoát ra của các chất tan và nước trong tuy thận.

Các yếu tố chính góp phần vào sự gia tăng nồng độ chất tan vào tuy thận như sau:

1. Vận chuyển tích cực của các ion natri và đồng vận chuyển kali, clorua, và các ion khác ra khỏi phần dày của đoạn dưới nhánh lên quai Henle vào kẽ tuy thận
2. Vận chuyển tích cực của các ion từ các ống góp vào kẽ tuy thận
3. Tạo điều kiện khuếch tán urê từ các ống góp vùng tuy trong vào kẽ tuy thận
4. Khuếch tán chỉ một lượng nhỏ nước từ các ống thận vùng tuy vào kẽ tuy thận--- ít hơn so với sự tái hấp thu các chất hòa tan vào kẽ tuy thận

### **NHỮNG ĐẶC ĐIỂM ĐẶC BIỆT CỦA QUAI HENLE DẪN ĐẾN CÁC CHẤT TAN BỊ GIỮ LẠI TRONG TỦY THẬN**

Các đặc tính vận chuyển của quai Henle được tóm tắt trong Bảng 29-1, cùng với các thuộc tính của các ống lượn gần, ống lượn xa, ống góp vùng vỏ và các ống góp vùng tuy trong.

Một lý do chính để áp suất thẩm thấu vùng tuy thận cao là sự vận chuyển tích cực của natri và đồng vận chuyển kali, clorua, và các ion khác từ phần dày nhánh lên quai Henle vào tuy kẽ. Sự bơm này có khả năng thiết lập về nồng độ gradient 200-milliosmole giữa bên trong ống thận và dịch kẽ. Bởi vì phần dày đầu dưới nhánh lên quai Henle hầu như không thẩm nước, các chất hòa tan được bơm ra ngoài, không theo sau được bởi dòng thẩm thấu của nước vào tuy kẽ. Như vậy, sự vận chuyển tích cực của natri và các ion khác ra khỏi phần dày nhánh lên thêm các chất tan trong nước dư thừa vào vùng kẽ tuy thận. Có một số sự tái hấp thu thụ động của natri clorua từ phần mỏng đầu dưới nhánh lên quai Henle, nó cũng không thẩm nước, thêm nữa là nồng độ chất tan cao của vùng kẽ tuy thận.

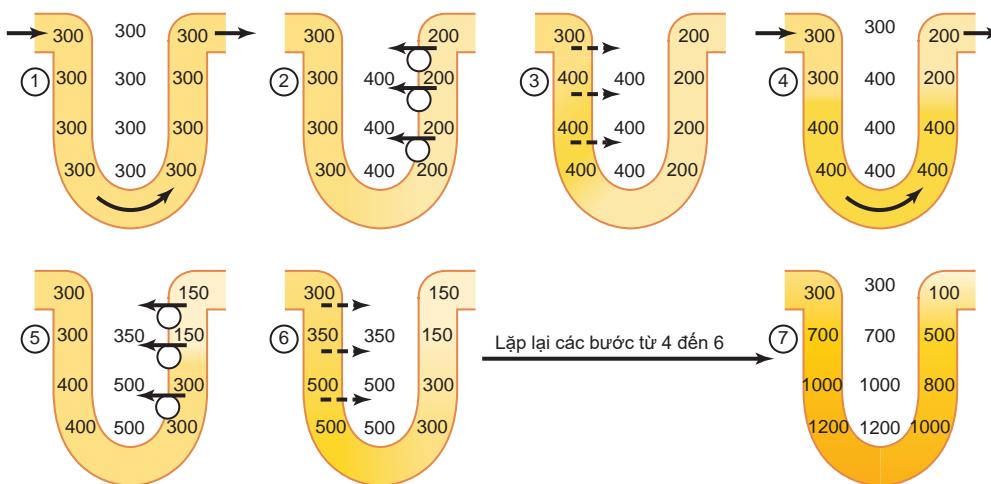
Ở đầu dưới nhánh xuống quai Henle, trái ngược với đầu dưới nhánh lên, lại rất thẩm nước, và áp suất thẩm thấu dịch ống thận nhanh chóng trở nên bằng áp suất thẩm thấu vùng tuy thận. Do đó, nước khuếch tán ra ngoài đầu dưới nhánh xuống quai Henle vào kẽ tuy và áp suất thẩm thấu dịch ống thận dần dần tăng lên khi nó chảy về phía chỏp quai Henle.



**Bảng 29-1** Tóm tắt các đặc tính ống thận--Sự cô đặc nước tiểu

	Vận chuyển tích cực NaCl	H <sub>2</sub> O	Tính thẩm	NaCl	Urea
Ống lượn gần	++	++	+	+	+
Phần mông đầu dưới nhánh xuống	0	++	+	+	+
Phần mông đầu dưới nhánh lên	0	0	+	+	+
Phần dày đầu dưới nhánh lên	++	0	0	0	0
Ống lượn xa	+	+ADH	0	0	0
Ống góp vùng vỏ thận	+	+ADH	0	0	0
Ống góp vùng túy trong	+	+ADH	0	0	+ADH

ADH, hormone chống bài niệu; NaCl, sodium chloride; 0, vận chuyển tích cực hay tính thẩm mức độ tối thiểu; +, vận chuyển tích cực hay tính thẩm mức độ trung bình; ++, vận chuyển tích cực hay tính thẩm mức độ cao; +ADH, tính thẩm của nước hay ure tăng khi có ADH.



Hình 29-4. Hệ thống nhân ngược dòng ở quai Henle để sản xuất vùng túy thận ưu trương. (Gía trị bằng số trong miliosmoles mỗi lít.)

**Các bước liên quan dẫn đến vùng kẽ túy thận ưu trương.** Tuân theo những đặc điểm trên của quai Henle trong tâm trí, bây giờ chúng ta hãy thảo luận làm như thế nào mà túy thận trở nên ưu trương. Đầu tiên, giả sử rằng quai Henle được lấp đầy dịch với nồng độ 300 mOsm / L, giống như khi rời khỏi ống lượn gần (Hình 29-4, bước 1). Tiếp theo, hoạt động các bơm ion ở phần dày đầu dưới nhánh lên quai Henle làm giảm nồng độ bên trong ống thận và làm tăng nồng độ vùng túy kẽ; bơm này thiết lập một nồng độ gradient 200 mOsm / L giữa dịch ở ống thận và dịch vùng túy kẽ (bước 2). Giới hạn của gradient là khoảng 200 mOsm / L bởi vì “paracellular” sự khuếch tán của các ion trở lại vào ống thận cuối cùng cân bằng với vận chuyển các ion ra khỏi lòng ống khi nồng độ gradient 200 mOsm / L đạt được.

Bước 3 là dịch ống thận trong đầu dưới nhánh xuống quai Henle và dịch kẽ nhanh chóng đạt được trạng thái cân bằng thẩm thấu do thẩm thấu của nước ra khỏi đầu dưới nhánh xuống. Áp suất thẩm thấu dịch kẽ được duy trì ở mức 400 mOsm / L do tiếp tục vận chuyển các ion ra khỏi phần dày nhánh lên quai Henle. Như vậy, chính bản thân nó, sự vận chuyển tích cực của natri clorua ra khỏi

phần dày đầu dưới nhánh lên có khả năng thiết lập một nồng độ gradient chỉ khoảng 200-mOsm / L, điều đó ít hơn nhiều so với đạt được bởi hệ thống nhân ngược dòng.

Bước 4 là có dòng chảy của dịch thêm vào quai Henle từ ống lượn gần, làm cho dịch ưu trương trước đó được hình thành trong đầu dưới nhánh xuống chảy vào đầu dưới nhánh lên. Một khi dịch này nằm ở đầu dưới nhánh lên, các ion vừa bổ sung được bơm vào túy kẽ, với nước còn lại trong dịch ống thận, cho đến khi áp suất thẩm thấu gradient 200 mOsm/L được thành lập, và áp suất thẩm thấu dịch kẽ tăng đến 500 mOsm / L (bước 5). Sau đó, một lần nữa, dịch trong đầu dưới nhánh xuống đạt được trạng thái cân bằng với dịch kẽ vùng túy thận ưu trương (bước 6), và như dịch ống thận ưu trương từ đầu dưới nhánh xuống quai Henle chảy vào đầu dưới nhánh lên, chất tan vẫn liên tục được bơm ra khỏi ống thận và gửi vào túy kẽ.



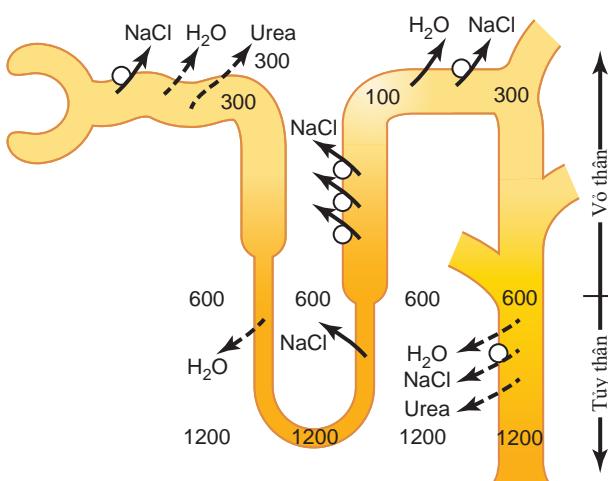
Các bước này được lặp đi lặp lại, với hiệu quả thực của việc thêm ngày càng nhiều chất tan đến vùng tuy thận khi du thừa nước; với đủ thời gian, quá trình này dần dần giữ lại các chất tan trong tuy thận và làm tăng lên nhiều lần với nồng độ gradient được thiết lập bởi hoạt động bơm các ion ra khỏi phần dày nhánh lên quai Henle, cuối cùng nâng cao áp suất thẩm thấu dịch kẽ tới 1200-1400 mOsm / L, như thể hiện trong bước 7.

Như vậy, sự tái hấp thu lặp đi lặp lại của natri clorua bởi phần dày nhánh lên quai Henle và tiếp tục dòng chảy vào của natri clorua mới từ ống lượn gần vào quai Henle được gọi là cơ chế nhân ngược dòng. Natri clorua được tái hấp thu từ nhánh lên quai Henle tiếp tục thêm vào natri clorua mới đến, do đó “làm nhân lên” nồng độ của nó trong tuy kẽ.

### VAI TRÒ CỦA ỐNG LUỘN XA VÀ ỐNG GÓP TRONG BÀI XUẤT NƯỚC TIỂU CÔ ĐẶC

Khi dịch ống thận rời khỏi quai Henle và chảy vào phần xoắn ống lượn xa trong vòi thận, dịch được pha loãng, với độ thẩm thấu chỉ khoảng 100 mOsm / L (Hình 29-5). Đoạn đầu ống lượn xa pha loãng hơn nữa dịch ống thận vì phân khúc này, giống như nhánh lên quai Henle, tích cực vận chuyển natri clorua ra khỏi ống lượn nhưng tương đối không thẩm nước.

Như dịch chảy vào ống góp ở vòi thận, lượng nước tái hấp thu phụ thuộc chặt chẽ vào nồng độ ADH trong huyết tương. Khi vắng mặt ADH, phân khúc này gần như là không thẩm nước và không tái hấp thu nước nhưng vẫn tiếp tục tái hấp thu các chất tan và pha loãng hơn nữa nước tiểu.



Hình 29-5. Sự hình thành nước tiểu cô đặc khi nồng độ hormone chống bài niệu (ADH) cao. Lưu ý rằng dịch rời khỏi quai Henle được pha loãng nhưng trở nên cô đặc như nước được tái hấp thu từ các ống lượn xa và ống góp. Với nồng độ ADH cao, áp suất thẩm thấu của nước tiểu là khoảng giống như áp suất thẩm thấu của dịch kẽ vùng tuy thận trong nhú thận, đó là khoảng 1200 mOsm / L. (Giá trị bằng số trong milliosmoles mỗi lít.)

Khi có nồng độ cao ADH, các ống góp ở vòi thận trở nên có tính thấm nước cao, nên một lượng lớn nước khi đó được tái hấp thu từ ống lượn vào vùng kẽ vòi thận, nơi nó được cuốn đi bởi các mao mạch ở trước ống thận một cách nhanh chóng. Thực tế là một lượng lớn nước này được tái hấp thu vào vòi thận, thay vì vào tuy thận, giúp bảo tồn áp suất thẩm thấu cao của dịch vùng tuy kẽ.

Khi dịch ống thận chảy dọc theo ống góp vùng tuy thận, có thêm sự tái hấp thu nước từ dịch ống thận vào khoang kẽ, nhưng tổng lượng nước là tương đối nhỏ so với lượng được thêm vào khoang kẽ vùng vỏ. Nước tái hấp thu được mang đi bởi “vasa recta” vào máu tĩnh mạch. Khi mức ADH cao có mặt, các ống góp trở nên thấm nước, vì vậy dịch ở phần cuối của các ống góp về cơ bản giống áp suất thẩm thấu như ở dịch kẽ của tuy thận-khoảng 1200 mOsm / L (xem hình 29-4). Như vậy, bằng cách tái hấp thu càng nhiều nước có thể, thận tạo ra nước tiểu đậm đặc, bài xuất một lượng bình thường các chất tan trong nước tiểu trong khi đưa thêm nước trở lại dịch ngoại bào và bù đắp cho sự thiếu hụt nước trong cơ thể.

### URÊ GÓP PHẦN TẠO KHOANG KẼ TUY THẬN ƯU TRƯỞNG VÀ HÌNH THÀNH NƯỚC TIỂU CÔ ĐẶC

Như vậy cho đến nay, chúng ta đã chỉ xem xét sự đóng góp của natri clorua vào khoang kẽ tuy thận ưu trương. Tuy nhiên, urê cũng đóng góp khoảng 40-50% của độ thẩm thấu (500-600 mOsm / L) của khoang kẽ tuy thận khi thận hình thành nước tiểu cô đặc tối đa. Không giống như natri clorua, urê được tái hấp thu thụ động từ ống thận. Khi có sự thiếu hụt nước và nồng độ ADH trong máu cao, một lượng lớn urê được tái hấp thu thụ động từ các ống góp vùng tuy trong vào khoang kẽ.

Cơ chế cho sự tái hấp thu của urê vào tuy thận là như sau: Khi nước chảy lên nhánh lên quai Henle và đi vào các ống lượn xa và ống góp vùng vỏ, một ít urê được tái hấp thu bởi vì ở các phân đoạn này không thẩm urê (xem Bảng 29-1). Khi có mặt nồng độ cao của ADH, nước được tái hấp thu nhanh chóng từ ống góp vùng vỏ và nồng độ urê tăng nhanh chóng vì urê rất không thẩm qua ở đoạn này của ống thận.

Khi dịch ống thận chảy vào các ống góp vùng tuy trong, sự tái hấp thu nước nhiều hơn vẫn diễn ra, khiến cho nồng độ urê cao hơn trong dịch. Nồng độ cao này của urê trong dịch ống thận của ống góp vùng tuy trong làm cho urê khuếch tán ra khỏi ống thận đi vào dịch kẽ thận. Sự khuếch tán này được tạo điều kiện rất thuận lợi bởi những chất vận chuyển urê, là UT-A1 và UT-A3. Những chất vận chuyển urê này được kích hoạt bởi ADH, tăng vận chuyển urê ra khỏi ống góp vùng tuy trong nhiều hơn khi nồng độ ADH được nâng cao. Sự di chuyển đồng thời

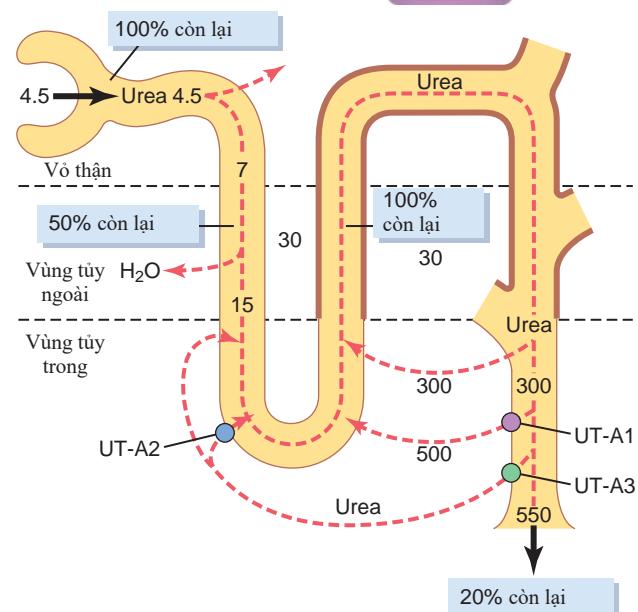
của nước và urê ra khỏi các ống góp vùng tuy trong duy trì nồng độ cao của urê trong dịch ống thận và, cuối cùng trong nước tiểu, mặc dù urê đã được tái hấp thu.

Vai trò cơ bản của urê trong việc đóng góp vào khả năng cô đặc nước tiểu được chứng minh bằng thực tế rằng người ăn một chén đồ ăn giàu protein, sản lượng lớn urê như một sản phẩm “chất thải” có chứa nitơ, có thể cô đặc nước tiểu của họ tốt hơn nhiều so với những người mà lượng protein đưa vào và sự sản xuất urê thấp. Suy dinh dưỡng có liên quan với nồng độ urê thấp trong vùng tuy kẽ và sự suy giảm đáng kể của khả năng cô đặc nước tiểu.

**Sự tuần hoàn lại của urê từ ống góp tới quai Henle góp phần tạo vùng tuy thận ưu trwang.** Một người khỏe mạnh thường đào thải khoảng 20 đến 50 % sự tái lọc urê. Nhìn chung, tỷ lệ bài xuất urê được xác định chủ yếu bởi (1) nồng độ urê trong huyết tương, (2) mức lọc cầu thận (GFR), và (3) sự tái hấp thu urê ở ống thận. Ở những bệnh nhân có bệnh thận-những người mà có sự suy giảm lớn GFR, nồng độ urê trong huyết tương tăng rõ rệt, sự tái lọc urê quay trở lại và tỷ lệ bài xuất urê tới mức bình thường (tương đương với tỷ lệ sản xuất urê), mặc dù GFR giảm.

Trong ống lumen gần, 40-50% của sự lọc urê được tái hấp thu, nhưng ngay cả như vậy, nồng độ urê trong dịch ống thận vẫn tăng vì urê gần như không thẩm thấu qua nước. Nồng độ urê tiếp tục tăng lên khi dịch ống thận chảy vào đoạn mỏng của quai Henle, một phần do sự tái hấp thu nước ra khỏi nhánh xuống quai Henle mà còn bởi vì sự bài tiết urê vào đoạn mỏng quai Henle từ tuy kẽ (Hình 29-6). Sự bài tiết thu động urê vào đoạn mỏng quai Henle được tạo điều kiện thuận lợi do chất vận chuyển urê UT-A2.

Phần dày đầu dưới quai Henle, ống lumen xa, và ống góp vùng vỏ-tát cả đều tương đối không thẩm urê, và rất ít urê tái hấp thu xảy ra trong các phân đoạn ống thận này. Khi thận hình thành nước tiểu cô đặc và mức ADH cao có mặt, sự tái hấp thu nước từ ống lumen xa và ống góp vùng vỏ làm tăng nồng độ urê trong dịch ống thận. Khi urê này chảy vào ống góp vùng tuy trong, nồng độ cao trong dịch ống thận của urê và các chất vận chuyển urê UT-A1 và UT-A3 làm cho urê khuếch tán vào tuy kẽ. Một phần urê vừa phải di chuyển vào tuy kẽ cuối cùng khuếch tán vào phần mỏng quai Henle và sau đó đi lên trên qua nhánh lên quai Henle, ống lumen xa, ống góp vùng vỏ, và trở xuống vào ống góp vùng tuy lân nữa. Trong cách này, urê có thể tái tuần hoàn thông qua các đoạn cuối cùng của hệ thống ống thận nhiều lần trước khi nó được bài xuất. Mỗi lần đi xung quanh vòng tuần hoàn góp phần làm nồng độ urê cao hơn.



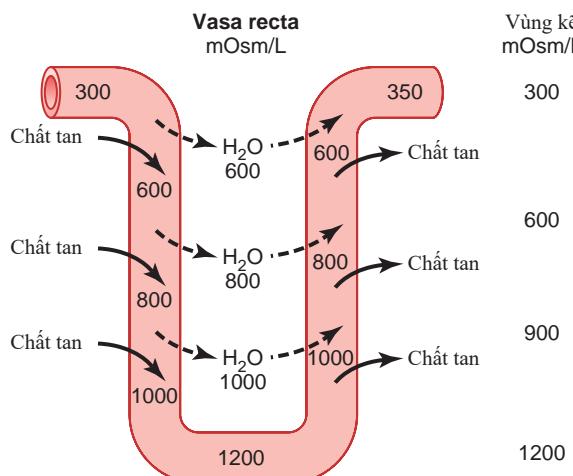
Hình 29-6. Sự tái tuần hoàn của urê tái hấp thu từ ống góp vùng tuy vào dịch kẽ. Urê này khuếch tán vào phần mỏng quai Henle và sau đó đi qua các ống lumen xa, và cuối cùng nó di trở lại vào ống góp. Sự tái tuần hoàn của urê giúp giữ lại urê trong tuy thận và góp phần làm cho vùng tuy thận ưu trwang. Các tuyến đường phức tạp, từ phần dày nhánh lên quai Henle đến các ống góp vùng tuy, chỉ ra rằng các phân đoạn này rất không thẩm urê. Các chất vận chuyển urê UT-A1 và UT-A3 tạo điều kiện khuếch tán urê ra khỏi các ống góp vùng tuy trong khi UT-A2 tạo điều kiện khuếch tán urê vào phần mỏng nhánh xuống quai Henle. (Giá trị bằng số trong miliosmoles mỗi lít urê trong lúc chống bài niệu, khi một lượng lớn hormone chống bài niệu có mặt. Tỷ lệ phần trăm của sự tái lọc urê mà vẫn còn trong ống thận được biểu thị trong các ???.)

Sự tái tuần hoàn urê này cung cấp một cơ chế bổ sung cho hình thành một vùng tuy thận ưu trwang. Bởi vì urê là một trong những sản phẩm chất thải phong phú nhất phải được đào thải bởi thận, cơ chế này để tập trung urê trước khi nó được bài xuất là cần thiết để tiết kiệm dịch cơ thể khi nước được cung cấp thiếu.

Khi có sự dư thừa nước trong cơ thể, tốc độ dòng nước tiểu thường tăng lên và do đó nồng độ của urê trong các ống góp vùng tuy trong bị giảm xuống, gây ra sự khuếch tán urê ít hơn vào khoảng kẽ tuy thận. Nồng độ ADH cũng giảm xuống khi có sự dư thừa nước trong cơ thể và sự giảm này, lần lượt, làm giảm tính thẩm của cả nước và urê ở các ống góp vùng tuy trong, và lượng urê nhiều hơn được bài xuất ra nước tiểu.

### SỰ TRAO ĐỔI NGƯỢC DÒNG TRONG CÁC “RECTA VASA” DUY TRÌ SỰ ƯU TRƯƠNG CỦA TUY THẬN

Dòng máu chảy phải được cung cấp đến vùng tuy thận để cung cấp các nhu cầu trao đổi chất cơ bản của các tế bào trong phần này của thận.



Hình 29-7. Sự trao đổi ngược dòng trong các “recta vasa”. Dòng huyết tương chảy xuống đầu dưới nhánh xuống của các “recta vasa” trở nên càng ưu trương bởi vì sự khuếch tán của nước ra khỏi máu và sự khuếch tán của các chất hòa tan từ dịch kẽ thận vào máu. Trong đầu dưới nhánh lên của các “recta vasa”, các chất tan khuếch tán trở lại vào dịch kẽ và nước khuếch tán trở lại vào các “recta vasa”. Một lượng lớn các chất hòa tan sẽ bị mất từ tuy thận nếu thiếu các mao mạch “recta vasa” hình chữ U. (Giá trị bằng số trong milliosmoles mỗi lít.)

Nếu không có một hệ thống dòng máu tuy thận đặc biệt, các chất hòa tan được bơm vào vùng tuy thận bởi hệ thống nhân ngược dòng sẽ bị hao mòn nhanh chóng.

Hai tính năng đặc biệt của dòng máu trong tuy thận đóng góp vào việc duy trì nồng độ cao của chất tan:

1. Dòng máu chảy trong tuy thận chậm, chiếm ít hơn 5% tổng lưu lượng máu thận. Dòng máu chảy chậm chạp này là đủ để cung cấp cho các nhu cầu trao đổi chất cơ bản của các mô mà còn giúp giảm đến mức tối thiểu mất chất tan từ vùng kẽ tuy thận.
2. “Recta vasa” đáp ứng như sự trao đổi ngược dòng, giảm đến mức tối thiểu sự rửa trôi các chất hòa tan từ vùng tuy kẽ.

Cơ chế trao đổi ngược dòng hoạt động như sau (Hình 29-7): Máu đi vào và rời khỏi tuy thận bằng cách của recta vasa tại ranh giới của vỏ và tuy thận. Các recta vasa, giống như các mao mạch khác, có tính thẩm cao với các chất tan trong máu, trừ các protein huyết tương. Khi máu đi vào vùng tuy thận về phía nhú, nó dần dần trở nên cô đặc hơn, một phần do chất tan đi vào từ vùng kẽ và một phần là do sự mất nước vào vùng kẽ. Cho đến khi máu đạt đến được những vùng chóp của các “vasa recta”, nó có nồng độ khoảng 1200 mOsm / L, tương tự như nồng độ trong vùng kẽ tuy. Khi máu đi lên trở lại về phía vỏ thận, nó dần dần trở nên ít cô đặc hơn bởi các chất tan khuếch tán trở lại vào vùng kẽ tuy và nước di chuyển vào các “recta vasa”.

Mặc dù một lượng lớn dịch và chất tan được trao đổi từ bên này sang bên kia các “recta vasa”, thì vẫn có ít sự pha loãng thực của nồng độ dịch kẽ ở mỗi cấp của tuy thận bởi các mao mạch “recta vasa” hình chữ U, chúng hoạt động như sự trao đổi ngược dòng. Như vậy, các “recta vasa”

không tạo nên vùng tuy thận ưu trương, nhưng chúng ngăn chặn nó khỏi bị hao mòn.

Cấu trúc hình chữ U của các mạch làm giảm đến mức tối thiểu sự mất chất tan từ khoang kẽ nhưng không ngăn cản được dòng chảy lớn của dịch và các chất hòa tan vào máu nhờ các áp suất thẩm thấu keo và thủy tinh thông thường mà ủng hộ sự tái hấp thu trong các mao mạch này. Trong các điều kiện trạng thái ổn định, các “recta vasa” mang đi hết chi những chất tan và nước như được hấp thu từ các ống tuy thận, và nồng độ cao các chất hòa tan được thành lập bởi cơ chế ngược dòng được duy trì.

**Gia tăng dòng máu tuy thận làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu.** Một số thuốc giãn mạch nào đó có thể làm tăng rõ rệt lưu lượng máu tuy thận, do đó “rửa trôi” một số các chất hòa tan từ tuy thận và làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu tối đa. Sự gia tăng lớn áp lực động mạch cũng có thể làm tăng dòng máu chảy của tuy thận đến một phạm vi lớn hơn trong các vùng khác của thận và có xu hướng rửa ra khoang kẽ ưu trương, do đó làm giảm khả năng cô đặc nước tiểu. Như đã thảo luận trước đó, khả năng cô đặc tối đa của thận được xác định không chỉ bởi nồng độ ADH mà còn bởi áp suất thẩm thấu của dịch kẽ tuy thận. Ngay cả với nồng độ tối đa của ADH, khả năng cô đặc nước tiểu sẽ bị giảm nếu lưu lượng máu tuy thận tăng lên đủ để làm giảm sự ưu trương trong tuy thận.

### TÓM TẮT VỀ CƠ CHẾ CÔ ĐẶC NƯỚC TIỂU VÀ NHỮNG THAY ĐỔI TRONG THẨM THẤU Ở NHỮNG PHÂN ĐOẠN KHÁC NHAU CỦA ỐNG THẬN

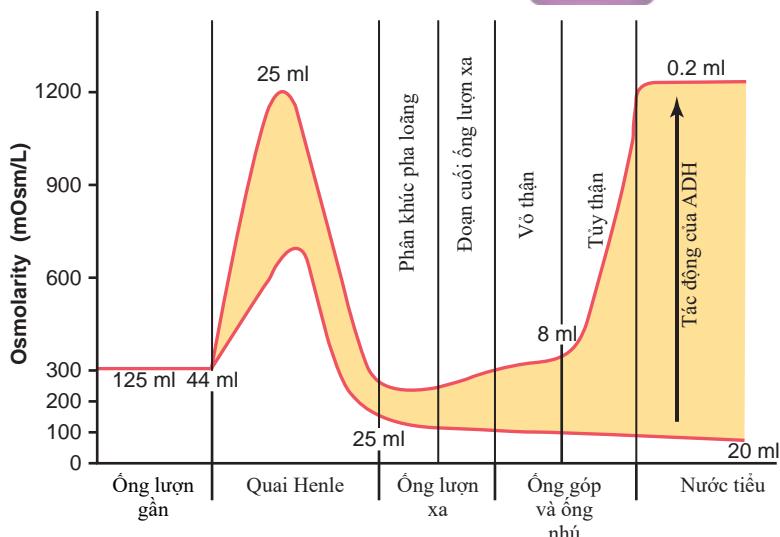
Những thay đổi trong thẩm thấu và thể tích của dịch ống thận khi nó đi qua các phần khác nhau của nephron thể hiện trong hình 29-8.

**Ống lượn gần.** Khoảng 65% các chất điện phân đã lọc được tái hấp thu ở ống lượn gần. Tuy vậy, các màng thuộc ống lượn gần có tính thẩm cao với nước, do đó bất cứ khi nào các chất tan được tái hấp thu, nước cũng khuếch tán qua màng ống thận bằng cách thẩm thấu. Sự khuếch tán của nước từ bên này sang bên kia biểu mô ống lượn gần được hỗ trợ bởi các kênh nước aquaporin 1 (AQP-1). Vì thế, nồng độ thẩm thấu của dịch còn lại vẫn khoảng như dịch lọc cầu thận-300 mOsm / L.

**Nhánh xuống quai Henle.** Khi dịch chảy xuống nhánh xuống quai Henle, nước được tái hấp thu vào tuy thận. Đầu dưới nhánh xuống cũng chứa AQP-1 và có tính thẩm cao với nước nhưng ít nhiều cũng có tính thẩm với natri clorua và urê. Do đó, độ thẩm thấu của dịch chảy qua nhánh xuống dần dần tăng lên cho đến khi nó gần như tương đương với phần xung quanh dịch kẽ, nó khoảng 1200 mOsm/L khi nồng độ ADH trong máu cao.



Hình 29-8. Những thay đổi trong áp suất thẩm thấu của dịch ống thận khi nó đi qua các phân đoạn ống thận khác nhau trong sự hiện diện của nồng độ cao hormone chống bài niệu (ADH) và trong sự vắng mặt của ADH. (Giá trị bằng số biểu thị thể tích gần đúng bằng mililit mỗi phút hoặc bằng độ thẩm thấu trong milliosmoles mỗi lít dịch chảy dọc theo các phân đoạn ống thận khác nhau.)



Khi nước tiểu pha loãng đã được hình thành, như là kết quả của nồng độ ADH thấp, nồng độ thẩm thấu ở kẽ tuy ít hơn 1200 mOsm / L; do đó, sự thẩm thấu dịch ống thận ở nhánh xuống cũng trở nên ít cô đặc hơn. Sự giảm cô đặc này do một phần trong thực tế là urê ít được tái hấp thu vào tuy kẽ từ các ống góp khi nồng độ ADH thấp và thận hình thành một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng.

**Phân mỏng nhánh lên quai Henle.** Đầu dưới phân mỏng nhánh lên về cơ bản không thấm nước nhưng có tái hấp thu một số natri clorua. Do nồng độ natri clorua cao trong dịch ống thận như là kết quả của việc loại bỏ nước từ nhánh xuống quai Henle, có một số sự khuếch tán thụ động của natri clorua từ đầu dưới phân mỏng nhánh lên vào kẽ tuy. Như vậy, dịch ống thận trở nên loãng hơn bởi natri clorua khuếch tán ra khỏi ống thận và nước vẫn còn trong ống thận.

Một số urê tái hấp thu vào kẽ tuy từ các ống góp cũng khuếch tán vào đầu dưới nhánh lên, do đó đưa urê trở lại vào hệ thống ống thận và giúp ngăn ngừa sự rửa trôi của nó từ tuy thận. Sự tái chế urê này là một cơ chế thêm vào góp phần tạo nên vùng tuy thận ưu trương.

**Phân dày nhánh lên quai Henle.** Phân dày của nhánh lên quai Henle cũng gần như không thấm nước, nhưng một lượng lớn natri, clorua, kali, và các ion khác được vận chuyển tích cực từ ống thận vào kẽ tuy. Do đó, dịch trong đầu dưới phân dày nhánh lên quai Henle trở nên rất loãng, giảm đến một nồng độ khoảng 100 mOsm / L.

**Phân đầu ống lượn xa.** Phân đầu ống lượn xa có đặc tính tương tự như phân dày nhánh lên quai Henle, nên sự

pha loãng thêm nữa dịch ống thận về khoảng 50 mOsm / L xảy ra như là các chất tan được tái hấp thu trong khi nước vẫn còn trong ống thận.

**Phân cuối ống lượn xa và các ống góp vùng vỏ.** Trong phần cuối ống lượn xa và các ống góp vùng vỏ, áp suất thẩm thấu của dịch phụ thuộc vào nồng độ ADH. Với nồng độ cao ADH, các ống thận này có tính thẩm cao với nước và một lượng đáng kể nước được tái hấp thu. Urê, mặc dù, không thấm qua phần này của nephron, dẫn đến làm tăng nồng độ urê giống như nước được tái hấp thu. Quá trình này cho phép hầu hết urê phân phát cho ống lượn xa và ống góp để đi vào các ống góp vùng tuy trong, từ đó nó cuối cùng được tái hấp thu hoặc được bài tiết trong nước tiểu. Trong sự vắng mặt của ADH, có ít nước được tái hấp thu ở phần cuối ống lượn xa và ống góp vùng vỏ; do đó, độ thẩm thấu sẽ giảm hơn nữa vì tiếp tục sự tái hấp thu tích cực của các ion từ các phân đoạn này.

**Các ống góp vùng tuy trong.** Nồng độ của dịch trong các ống góp vùng tuy trong cũng phụ thuộc vào (1) ADH và (2) độ thẩm thấu xung quanh vùng tuy kẽ được thành lập bởi cơ chế ngược dòng. Trong sự hiện diện của một lượng lớn ADH, các ống góp này có tính thẩm cao với nước, và nước khuếch tán từ ống thận vào dịch kẽ cho đến khi cân bằng thẩm thấu đạt được, với dịch ống thận về nồng độ tương tự như vùng kẽ tuy thận (1200-1400 mOsm / L). Như vậy, một khối lượng nhỏ nước tiểu cô đặc được sản xuất khi nồng độ ADH cao. Bởi vì sự tái hấp thu nước làm tăng nồng độ urê trong dịch ống thận và bởi vì các ống góp vùng tuy trong có “người” vận chuyển urê riêng, điều đó tạo thuận lợi lớn cho sự khuếch tán, nồng độ cao urê trong các ống góp khuếch tán ra khỏi ống thận lumen vào kẽ tuy. Sự tái hấp thu này của urê vào trong tuy thận



góp phần tạo nên nồng độ ưu trương của vùng kẽ tủy và khả năng cõ đặc cao của thận.

Một số điểm quan trọng được xét đến có thể không rõ ràng từ cuộc thảo luận này. Thứ nhất, mặc dù natri clorua là một trong những chất hòa tan chủ yếu góp phần tạo nên vùng tủy kẽ ưu trương, thận có thể, khi cần thiết, thải ra nước tiểu cõ đặc cao có chứa ít natri clorua. Nồng độ ưu trương của nước tiểu trong những trường hợp này là do nồng độ cao của các chất hòa tan khác, đặc biệt là các sản phẩm chất thải như urê. Một điều kiện để xảy ra điều này là sự mất nước kèm theo lượng natri vào thấp. Như đã thảo luận trong Chương 30, lượng natri vào thấp kích thích sự hình thành của hormone angiotensin II và aldosteron, chúng cùng nhau gây nên sự tái hấp thu háo hức natri từ các ống thận trong khi đê lại urê và các chất hòa tan khác đê duy trì nước tiểu đậm đặc cao.

Thứ hai, một lượng lớn nước tiểu pha loãng có thể được bài xuất mà không làm tăng sự bài xuất natri. Chiến công này được thực hiện bằng cách giảm sự bài tiết ADH, từ đó làm giảm sự tái hấp thu nước ở các phân đoạn ống lượn xa mà không làm thay đổi đáng kể sự tái hấp thu Na.

Cuối cùng, có một thể tích nước tiểu bắt buộc được quyết định bởi khả năng cõ đặc tối đa của thận và một lượng chất tan phải được thải ra ngoài. Vì thế, nếu một lượng lớn chất tan được thải ra, chúng phải được kèm theo một lượng nước tối thiểu cần thiết để đào thải chúng. Ví dụ, nếu 600 milliosmoles chất tan được đào thải mỗi ngày, điều này đòi hỏi phải có ít nhất 0,5 lít nước tiểu nếu khả năng cõ đặc nước tiểu tối đa là 1200 mOsm/L.

#### **Định lượng sự cõ đặc nước tiểu thận và sự pha loãng nước tự do và độ thanh thải**

Quá trình cõ đặc hoặc pha loãng nước tiểu đòi hỏi thận bài xuất nước và các chất hòa tan một cách độc lập. Khi nước tiểu được pha loãng, nước được bài xuất dư thừa so với các chất hòa tan. Ngược lại, khi nước tiểu được cõ đặc, các chất hòa tan được bài xuất dư thừa so với nước.

Tổng độ thanh thải các chất hòa tan trong máu có thể được thể hiện như nồng độ thanh thải (Cosm); đây là thể tích huyết tương được làm sạch các chất hòa tan mỗi phút, trong cùng một cách đó thì độ thanh thải của một chất đơn lẻ được tính toán:

$$C_{osm} = \frac{U_{osm} \times V}{P_{osm}}$$

nơi  $U_{osm}$  là áp suất thẩm thấu nước tiểu,  $V$  là tốc độ dòng chảy nước tiểu, và  $P_{osm}$  là áp suất thẩm thấu huyết tương. Ví dụ, nếu áp suất thẩm thấu huyết tương là 300 mOsm/L, áp suất thẩm thấu nước tiểu là 600 mOsm/L, và tốc độ dòng chảy nước tiểu là 1ml/phút (0,001 L/phút), tốc độ bài xuất osmolar là 0,6mOsm/phút (600mOsm/L x 0,001 L/phút) và độ thanh thải thẩm thấu là 0,6 mOsm/phút chia cho 300mOsm/L, hay 0,002 L/phút (2,0 ml/phút). Điều này có nghĩa là 2 ml huyết tương được làm sạch chất tan mỗi phút.

**Mức độ liên quan giữa các chất tan và nước được đào thải có thể được đánh giá bằng việc sử dụng khái niệm “độ thanh thải nước tự do”**

Độ thanh thải nước tự do ( $CH_2O$ ) được tính bằng sự chênh lệch giữa sự đào thải nước (tốc độ dòng chảy nước tiểu) và độ thanh thải thẩm thấu:

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} = V - \frac{(U_{osm} \times V)}{P_{osm}}$$

Như vậy, mức độ của độ thanh thải nước tự do tượng trưng cho mức độ của chất tan-nước tự do được bài xuất qua thận. Khi độ thanh thải nước tự do là dương tính, nước dư thừa được đào thải qua thận; khi độ thanh thải nước tự do là âm tính, các chất tan dư thừa được loại bỏ khỏi máu bởi thận và nước được bảo toàn.

Sử dụng ví dụ đã thảo luận trước đó, nếu tốc độ dòng chảy nước tiểu là 1 ml / phút và độ thanh thải thẩm thấu là 2 ml / phút, độ thanh thải nước tự do sẽ là -1 ml / phút. Điều này có nghĩa rằng thay vì nước tiếp tục được loại bỏ khỏi thận vượt quá các chất hòa tan, thận đang thực sự đưa nước trở lại vào hệ thống tuần hoàn, giống như xảy ra trong tình trạng thiếu nước. Vì vậy, bắt cứ khi nào độ thẩm thấu nước tiểu lớn hơn độ thẩm thấu huyết tương, độ thanh thải nước tự do là âm tính, cho thấy sự bảo toàn nước.

Khi thận đang hình thành một nước tiểu pha loãng (ví dụ, độ thẩm thấu nước tiểu thấp hơn độ thẩm thấu huyết tương), độ thanh thải nước tự do sẽ là một giá trị dương tính, biểu thị rằng nước đang bị loại bỏ khỏi huyết tương qua thận vượt quá các chất tan. Như vậy, nước giải phóng của các chất hòa tan, được gọi là “nước tự do”, đang bị mất đi khỏi cơ thể và huyết tương đang được cõ đặc khi độ thanh thải nước tự do là dương tính.

#### **Sự rối loạn của khả năng cõ đặc nước tiểu**

Sự suy giảm trong khả năng của thận để cõ đặc hoặc pha loãng nước tiểu một cách thích hợp có thể xảy ra với một hoặc nhiều hon của các bất thường sau đây:

1. Sự bài tiết không thích hợp của ADH. Hoặc quá nhiều hoặc quá ít sự bài tiết ADH dẫn đến sự bài xuất nước bất thường bởi thận.
2. Sự suy giảm của cơ chế ngược dòng. Một vùng kẽ tủy ưu trương là cần thiết cho khả năng cõ đặc nước tiểu tối đa. Bất kể sự có mặt ADH nhiều như thế nào, sự cõ đặc nước tiểu tối đa bị giới hạn bởi mức độ ưu trương của vùng kẽ tủy.
3. Sự bát lực của ống lượn xa, ống nhú, và các ống góp để đáp ứng với ADH.

#### **Sự thất bại trong sản xuất ADH: bệnh đái tháo nhạt “trung ương”**

Một sự bát lực trong sản xuất hoặc giải phóng ADH từ tuyến yên sau có thể được gây ra bởi các chấn thương đầu hoặc các nhiễm trùng hoặc nó có thể là bẩm sinh. Bởi vì các phân đoạn ống thận xa không thể tái hấp thu nước trong sự vắng mặt của ADH, tình trạng này, được gọi là bệnh đái tháo nhạt “trung ương”, kết quả là sự hình thành một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng với lượng nước tiểu có thể vượt quá 15 L/ngày. Các cơ chế khát, sẽ được thảo luận sau trong chương này, được kích hoạt khi quá nhiều nước mất khỏi cơ thể; do đó, chừng nào mà người uống đủ nước, sự suy giảm lớn nước trong dịch cơ thể không xảy ra. Các bất thường chủ yếu quan sát được trên lâm sàng ở người bị tình trạng này là có khối lượng lớn nước tiểu pha loãng. Tuy nhiên, nếu lượng nước vào bị hạn chế, giống như có thể xảy ra trong một môi trường bệnh viện



khi lượng dịch vào bị hạn chế hoặc bệnh nhân bất tỉnh (ví dụ, vì một chấn thương ở đầu), sự mất nước nặng có thể xảy ra nhanh chóng.

Việc điều trị cho bệnh đái tháo nhạt trung ương là sự quản lý của một chất tổng hợp tương tự ADH, desmopressin, mà hoạt động chọn lọc trên V2 receptors để làm tăng tính thẩm thấu nước ở phần cuối ống lợn xà và ống gòp. Desmopressin có thể được dùng bằng đường tiêm, như một thuốc xịt mũi, hoặc bằng đường miệng, và nó nhanh chóng phục hồi lại lượng nước tiểu về bình thường.

**Sự bát lực của thận trong đáp ứng với ADH: bệnh đái tháo nhạt “tại nephron”** □ Trong một số trường hợp, nồng độ bình thường hoặc cao của ADH có mặt nhưng các phân đoạn ống thận không thể đáp ứng một cách thích hợp. Tình trạng này được gọi là bệnh đái tháo nhạt “tại nephron” vì sự bát thường cư trú trong thận. Sự bát thường này có thể là do hoặc sự thất bại của cơ chế ngược dòng để hình thành một vùng tuy kẽ ưu trương hoặc sự thất bại của các ống lợn xà và các ống nhú và các ống gòp trong đáp ứng với ADH. Trong cả hai trường hợp, một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng được hình thành, chúng có xu hướng gây ra mất nước trừ khi lượng dịch vào được tăng lên cùng số lượng khối lượng nước tiểu tăng lên.

Nhiều loại bệnh thận có thể làm suy giảm cơ chế cõ đặc, đặc biệt là những người có tổn thương tuy thận (xem chương 32 để thảo luận thêm). Cũng thế, sự suy giảm chức năng của quai Henle, giống như xảy ra với các thuốc lợi tiểu là úc chế sự tái hấp thu chất điện phân ở phân khúc này, chẳng hạn như furosemide, có thể làm tổn hại khả năng cõ đặc nước tiểu. Thuốc Hors nuka, một số loại thuốc chẳng hạn như lithium (được sử dụng để điều trị các rối loạn hưng-trầm cảm) và tetracyclines (được sử dụng như thuốc kháng sinh) có thể làm giảm khả năng của các phân đoạn nephron xa trong đáp ứng với ADH.

Bệnh đái tháo nhạt tại nephron có thể được phân biệt với bệnh đái tháo nhạt trung ương bởi sự quản lý của desmopressin, chất tổng hợp tương tự ADH. Sự thiếu trong sự suy giảm nhanh chóng khối lượng nước tiểu và trong sự tăng độ thẩm thấu nước tiểu trong vòng 2 giờ sau khi tiêm desmopressin là có tính gợi ý mạnh đến bệnh đái tháo nhạt tại nephron. Việc điều trị cho bệnh đái tháo nhạt tại nephron là để sửa chữa, nếu có thể, các rối loạn thận tiềm ẩn. Sự tăng natri máu cũng có thể làm loãng đi bởi một chế độ ăn ít natri và sự quản lý của một thuốc lợi tiểu giúp làm tăng sự bài xuất natri thận, chẳng hạn như một thuốc lợi tiểu thiazide.

## KIỂM SOÁT ÁP SUẤT THẨM THẤU DỊCH NGOẠI BÀO VÀ NỒNG ĐỘ NATRI

Sự điều chỉnh của áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri được liên kết chặt chẽ bởi vì natri là ion phong phú chiếm hầu hết trong khoang ngoại bào. Nồng độ natri trong huyết tương được quy định thông thường trong giới hạn chặt chẽ từ 140-145 mEq / L, với nồng độ trung bình khoảng 142 mEq / L. Áp suất thẩm thấu trung bình khoảng 300 mOsm / L (khoảng 282 mOsm / L khi sửa chữa lực hút giữa các ion) và hiếm khi thay đổi nhiều hơn  $\pm 2$  đến 3%. Như đã thảo luận trong chương 25, các biến đổi này phải được kiểm soát một cách chính xác bởi vì chúng

quyết định sự phân bố của dịch giữa nội bào và các khoang ngoại bào.

## ƯỚC TÍNH ÁP SUẤT THẨM THẤU HUYẾT TƯƠNG TỪ NỒNG ĐỘ NATRI TRONG HUYẾT TƯƠNG

Trong hầu hết các phòng thí nghiệm lâm sàng, áp suất thẩm thấu huyết tương không thường xuyên được đo. Tuy nhiên, bởi vì natri và các ion liên kết với nó chiếm khoảng 94% chất tan trong khoang ngoại bào, áp suất thẩm thấu huyết tương (POSM) có thể được ước tính xấp xỉ từ nồng độ natri trong huyết tương (PNA +) như sau

$$P_{osm} = 2.1 \times P_{Na^+} (\text{mmol/L})$$

Ví dụ, với một nồng độ natri trong huyết tương 142 mEq / L, áp suất thẩm thấu huyết tương sẽ được ước tính từ công thức này là khoảng 298 mOsm / L. Để được chính xác hơn nữa, đặc biệt trong những tình trạng liên quan đến bệnh thận, sự đóng góp của các nồng độ trong huyết tương của hai chất tan khác, glucose và urê, nên được tính đến:  $P_{osm} = 2 \times [P_{Na^+}, \text{mmol/L}] + [P_{\text{glucose}}, \text{mmol/L}] + [P_{\text{urea}}, \text{mmol/L}]$

Các ước tính này của áp suất thẩm thấu huyết tương thường chính xác trong vòng một vài điểm phần trăm của những phép đo trực tiếp.

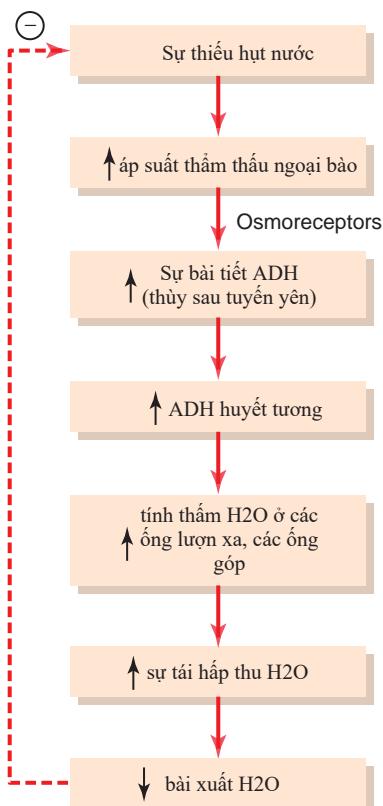
Thông thường, các ion natri và các anion liên quan (chủ yếu là bicarbonat và clorua) chiếm khoảng 94% độ thẩm thấu ngoại bào, với glucose và urê đóng góp khoảng 3-5% của tổng độ thẩm thấu. Tuy nhiên, bởi vì urê dễ dàng thẩm thấu vào hầu hết các màng tế bào, nó gây ra ít ảnh hưởng tới áp lực thẩm thấu dưới điều kiện trạng thái ổn định. Do đó, các ion natri trong dịch ngoại bào và các anion liên quan là các yếu tố quyết định chính sự chuyển động của dịch qua màng tế bào. Do đó, chúng ta có thể thảo luận sự kiểm soát về áp suất thẩm thấu và kiểm soát về nồng độ ion natri trong cùng thời gian.

Mặc dù có nhiều cơ chế kiểm soát lượng natri và nước đào thải bởi thận, nhưng hai hệ thống chính đặc biệt được tham gia vào việc điều chỉnh nồng độ natri và áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào: (1) hệ thống osmoreceptor-ADH và (2) cơ chế khát.

## HỆ THỐNG FEEDBACK OSMORECEPTOR-ADH

Hình 29-9 cho thấy các thành phần cơ bản của hệ thống feedback osmoreceptor-ADH để kiểm soát nồng độ natri dịch ngoại bào và áp suất thẩm thấu. Khi áp suất thẩm thấu (nồng độ natri huyết tương) tăng trên mức bình thường vì thiếu nước, ví dụ, hệ thống feedback này hoạt động như sau:

1. Sự gia tăng áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào (mà trong điều kiện thực tế có nghĩa là sự gia tăng nồng độ natri huyết tương) làm cho các tế bào thận kinh đặc biệt gọi là các tế bào osmoreceptor, nằm ở phần trước vùng hố của lồi các nhân præoptic, co rút lại.

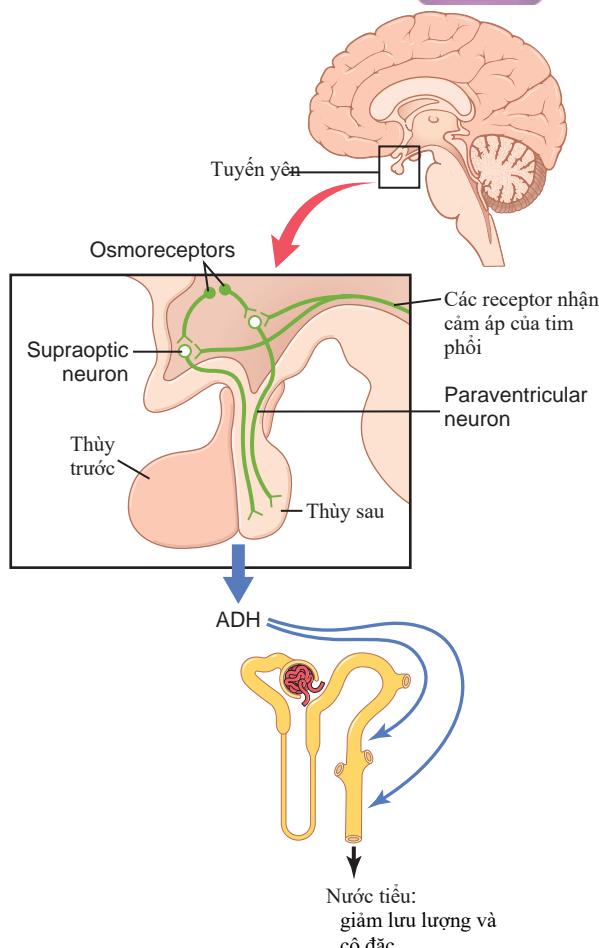


Hình 29-9. Cơ chế feedback osmoreceptor-hormone chống bài niệu (ADH) để điều chỉnh áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào trong đáp ứng với một tình trạng thiếu nước.

2. Sự co rút của các tế bào osmoreceptor làm cho chúng nóng lên, gửi các tín hiệu thần kinh đến các tế bào thần kinh khác trong các nhân supraoptic, sau đó chuyển tiếp các tín hiệu này xuống cuống của tuyến yên đến thùy sau tuyến yên.
3. Những tiềng lực hành động này đã kiểm soát để thùy sau tuyến yên kích thích giải phóng ADH, chúng được lưu trữ trong các hạt kích thích bài tiết (hoặc túi) trong các dây thần kinh.
4. ADH đi vào dòng máu và được vận chuyển đến thận, nơi nó làm tăng tính thẩm nước của đầu dưới các ống lợn xa, các ống nhú vùng vỏ và các ống gòp vùng thận.
5. Sự gia tăng tính thẩm nước ở các phân đoạn xa của nephron làm tăng sự tái hấp thu nước và đào thải một lượng nhỏ nước tiểu cô đặc.

Do đó, nước được bảo tồn trong cơ thể trong khi natri và các chất hòa tan khác tiếp tục được bài xuất trong nước tiểu. Điều này gây ra sự pha loãng của các chất tan trong dịch ngoại bào, do đó điều chỉnh lại dịch ngoại bào cô đặc quá mức ban đầu.

Các chuỗi sự kiện đối lập xảy ra khi dịch ngoại bào trở nên quá pha loãng (nhược trương). Ví dụ, với sự ăn uống quá nhiều nước và một sự suy giảm áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào, ít ADH được hình thành,



Hình 29-10. Giải phẫu thần kinh của vùng dưới đồi, nơi hormone chống bài niệu (ADH) được tổng hợp, và thùy sau tuyến yên, nơi ADH được giải phóng.

các ống thận giảm tính thẩm nước của chúng, ít nước được tái hấp thu, và một khối lượng lớn nước tiểu pha loãng được hình thành. Điều này sẽ cô đặc các dịch cơ thể và trả lại áp suất thẩm thấu huyết tương về bình thường.

#### **SỰ TỔNG HỢP ADH Ở CÁC NHÂN SUPRAOPTIC VÀ PARAVENTRICULAR CỦA VÙNG DƯỚI ĐỒI VÀ SỰ GIẢI PHÓNG ADH TỪ THÙY SAU TUYẾN YÊN**

Hình 29-10 cho thấy giải phẫu thần kinh của vùng dưới đồi và tuyến yên, nơi ADH được tổng hợp và giải phóng. Vùng dưới đồi bao gồm hai loại neuron magnocellular (lớn) tổng hợp ADH trong các nhân supraoptic và paraventricular của vùng dưới đồi, khoảng 5/6 các nhân supraoptic và khoảng 1/6 các nhân paraventricular. Cả hai nhân này có phần mở rộng sợi trực đến thùy sau tuyến yên. Khi ADH được tổng hợp, nó được vận chuyển xuống các sợi trực của các neuron đến các đầu mút của chúng, kết thúc ở thùy sau tuyến yên. Khi các nhân supraoptic và paraventricular được kích thích bởi sự gia tăng áp suất thẩm thấu hoặc các yếu tố khác, các xung động thần kinh

truyền xuống các dây thần kinh, làm thay đổi tính thẩm màng tế bào của chúng và làm tăng sự nhập canxi. ADH lưu trữ trong các hạt tiết (còn gọi là các túi) của các dây thần kinh được giải phóng để đáp ứng với sự tăng nhập canxi. Sự giải phóng ADH sau đó được mang đi khỏi máu mao mạch của tuyến yên sau vào hệ thống tuần hoàn.

Sự bài tiết ADH để đáp ứng với một kích thích thẩm thấu là nhanh chóng, vì vậy nồng độ ADH huyết tương có thể tăng nhiều lần trong vòng vài phút, do đó cung cấp một phương thức nhanh chóng để thay đổi sự bài xuất qua thận của nước.

Một khu vực thần kinh quan trọng thứ hai trong việc kiểm soát áp suất thẩm thấu và sự bài tiết ADH nằm dọc theo vùng anteroventral của não thất ba, gọi là vùng AV3V. Ở phần trên của khu vực này là một cấu trúc được gọi là cơ quan subfornical, và ở phần dưới là một cấu trúc khác gọi là vasculosum organum của phiến móng terminalis. Nằm giữa 2 cơ quan này là hạt nhân preoptic giữa, trong đó có nhiều mối liên kết thần kinh với hai cơ quan, cũng như với các hạt nhân supraoptic và các trung tâm kiểm soát huyết áp trong vùng tuy não. Các tổn thương của vùng AV3V gây ra nhiều sự thiếu hụt trong việc kiểm soát sự bài tiết ADH, sự khát nước, sự khao khát natri, và huyết áp. Sự kích thích điện của khu vực này hoặc sự kích thích bởi angiotensin II có thể làm tăng sự bài tiết ADH, sự khát nước, và sự khao khát natri.

Trong vùng lân cận của khu vực AV3V và các nhân supraoptic là những tế bào thần kinh được kích thích bởi sự gia tăng nhỏ trong áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào; do đó, thuật ngữ osmoreceptors đã được sử dụng để mô tả các tế bào thần kinh này. Các tế bào này gửi các tín hiệu thần kinh đến các hạt nhân supraoptic để kiểm soát sự nóng lên của chúng và sự bài tiết ADH. Nó cũng có khả năng là chúng gây ra sự khát nước để đáp ứng với sự gia tăng áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào.

Cả hai cơ quan subfornical và vasculosum organum của phiến móng terminalis có những nguồn cung cấp mạch máu thiếu hàng rào máu não điển hình để ngăn cản sự khuếch tán của hầu hết các ion từ máu vào mô não. Đặc điểm này làm cho nó có thể cho các ion và các chất tan khác đi qua giữa máu và dịch kẽ cục bộ trong khu vực này. Kết quả là, các osmoreceptors nhanh chóng đáp ứng với những thay đổi trong áp suất thẩm thấu của dịch ngoại bào, gây ra sự kiểm soát mạnh hơn sự bài tiết ADH và sự khát nước, sẽ được thảo luận sau.

### SỰ KÍCH THÍCH CỦA SỰ GIẢI PHÓNG ADH BỞI SỰ GIẢM HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH VÀ/HOẶC SỰ GIẢM THỂ TÍCH MÁU

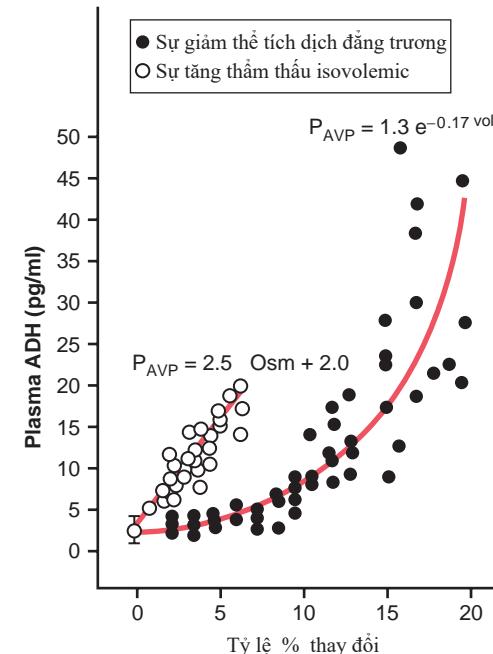
Sự giải phóng ADH cũng được kiểm soát bởi các phản xạ tim mạch, chúng đáp ứng với sự giảm huyết áp và/hoặc thể tích máu, bao gồm (1) các phản xạ của bộ phận nhận cảm áp lực động mạch và (2) các phản xạ tim phổi, cả hai đều đã được thảo luận trong Chương 18. Những con đường phản xạ này bắt nguồn từ các vùng áp suất cao của hệ tuần hoàn, chẳng hạn như cung động mạch chủ và xoang động mạch cảnh, và các vùng áp suất thấp, đặc biệt là trong tâm nhĩ. Những kích thích hướng tâm được

truyền đến bởi các dây thần kinh phế vị và thiệt hầu với các synap trong các hạt nhân của tractus solitarius. Những sự lập kế hoạch từ những hạt nhân này chuyển tiếp các tín hiệu đến các hạt nhân vùng dưới đồi để kiểm soát sự tổng hợp và sự bài tiết ADH.

Vì vậy, ngoài việc tăng áp suất thẩm thấu, hai kích thích khác làm tăng tiết ADH: (1) sự giảm huyết áp động mạch và (2) sự giảm thể tích máu. Bất cứ khi nào huyết áp và lượng máu bị giảm, chẳng hạn như xảy ra trong xuất huyết, sự tăng tiết ADH dẫn đến tăng sự tái hấp thu dịch bôi thận, giúp khôi phục huyết áp và lượng máu về bình thường.

### TẦM QUAN TRỌNG ĐỊNH LƯỢNG CỦA ÁP SUẤT THẨM THẤU VÀ CÁC PHẢN XẠ TIM MẠCH TRONG SỰ KÍCH THÍCH BÀI TIẾT ADH

Như thể hiện trong hình 29-11, hoặc một sự giảm có ảnh hưởng đến thể tích máu hoặc một sự gia tăng áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào kích thích sự bài tiết ADH. Tuy nhiên, ADH nhạy cảm đáng kể hơn với những thay đổi với tỷ lệ phản trram tương tự trong thể tích máu. Ví dụ, một sự thay đổi trong áp suất thẩm thấu huyết tương của chỉ 1% là đủ để làm tăng nồng độ ADH. Ngược lại, sau khi mất máu, nồng độ ADH huyết tương không thay đổi đáng kể cho đến khi khối lượng máu bị giảm khoảng 10%. Với sự giảm hơn nữa trong thể tích máu, nồng độ ADH nhanh chóng tăng lên. Như vậy, với mức giảm nghiêm trọng về thể tích máu, các phản xạ tim mạch đóng một vai trò quan trọng trong việc kích thích sự bài tiết ADH.



Hình 29-11. Hiệu quả của sự gia tăng áp suất thẩm thấu huyết tương hoặc sự giảm khối lượng máu đối với nồng độ trong huyết tương (P) của hormone chống bài niệu (ADH), cũng gọi là arginine vasopressin (AVP). (Sửa đổi từ Dunn FL, Brennan TJ, Nelson AE, et al: Vai trò của áp suất thẩm thấu máu và khối lượng máu trong sự điều hòa bài tiết vasopressin ở chuột. J Clin Invest 52 [12]: 3212, 1973. Bằng sự cho phép của Hiệp hội Nghiên cứu lâm sàng Mỹ.)



Bảng 29-2 Kiểm soát sự bài tiết ADH

Sự tăng ADH	Sự giảm ADH
↑ Posm	↓ Posm
↓ Blood volume	↑ Blood volume
↓ Blood pressure	↑ Blood pressure
Sự buồn nôn	
Sự giảm oxi máu	
Drugs:	Drugs:
Morphine	Alcohol
Nicotine	Clonidine (thuốc hạ huyết áp)
Cyclophosphamide	Haloperidol (dopamine blocker)

Sự điều chỉnh thường dùng hàng ngày của sự bài tiết ADH trong tình trạng mất nước đơn giản được thực hiện chủ yếu bởi những thay đổi trong áp suất thẩm thấu huyết tương. Sự giảm thể tích máu, tuy nhiên, làm tăng cao sự phản ứng của ADH để làm tăng áp suất thẩm thấu.

### NHỮNG KÍCH THÍCH KHÁC CHO SỰ BÀI TIẾT ADH

Sự bài tiết ADH cũng có thể được tăng lên hoặc giảm xuống bởi những kích thích khác đến hệ thống thần kinh trung ương, cũng như bởi các thuốc khác nhau và các hormone, như thể hiện trong Bảng 29-2. Ví dụ, sự buồn nôn là một kích thích mạnh cho sự giải phóng ADH, chúng có thể tăng lên tới 100 lần bình thường sau khi nôn. Ngoài ra, các loại thuốc như nicotin và morphine kích thích sự giải phóng ADH, trong khi một số loại thuốc, chẳng hạn như rượu, ức chế sự giải phóng ADH. Quá trình đi tiêu rõ ràng xảy ra sau khi uống rượu là một phần do sự ức chế giải phóng ADH.

### TÂM QUAN TRỌNG CỦA SỰ KHÁT NƯỚC TRONG KIỂM SOÁT ÁP SUẤT THẨM THẤU DỊCH NGOẠI BÀO VÀ NỒNG ĐỘ NATRI

Thận giảm đến mức tối thiểu sự mất dịch khi ở tình trạng thiếu nước thông qua hệ thống feedback osmoreceptor-ADH. Đầu lượng dịch vào, tuy nhiên, là cần thiết để làm cân bằng đối trọng với bắt cứ sự mất dịch nào xảy ra thông qua sự thoát mồ hôi và sự thở và qua đường tiêu hóa. Lượng dịch vào được điều hòa bởi cơ chế khát nước, nó cùng với cơ chế osmoreceptor-ADH, duy trì sự kiểm soát chính xác của áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri.

Nhiều yếu tố trong số các yếu tố tương tự nhau gây kích thích sự bài tiết ADH cũng làm tăng sự khát nước, nó được định nghĩa là ý thức rõ ràng sự mong muốn nước.

### CÁC TRUNG TÂM HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG CỦA SỰ KHÁT NƯỚC

Xem lại hình 29-10, cùng một khu vực dọc theo thành anteroventral của não thất ba đầy mạnh sự giải phóng ADH,

Bảng 29-3 Kiểm soát sự khát nước

Tăng sự khát	Giảm sự khát
↑ Plasma osmolarity	↓ Plasma osmolarity
↓ Blood volume	↑ Blood volume
↓ Blood pressure	↑ Blood pressure
↑ Angiotensin II	↓ Angiotensin II
Khô miệng	Sự căng dạ dày

chúng cũng kích thích sự khát nước. Nằm ở anterolaterally trong nhân preoptic là một khu vực nhỏ khác, khi kích thích điện, gây ra sự uống ngay lập tức tiếp tục đến những kích thích cuối cùng. Tất cả những khu vực đó được gọi chung là trung tâm khát.

Các neuron của trung tâm khát đáp ứng với những thuốc tiêm của các dung dịch muối ưu trương bằng cách kích thích hành vi uống. Những tế bào này gần như chắc chắn có chức năng giống như các osmoreceptor để kích hoạt cơ chế khát nước, với cùng cách mà các osmoreceptor kích thích sự giải phóng ADH.

Sự gia tăng áp suất thẩm thấu của dịch não tủy trong não thất ba về cơ bản có tác dụng tương tự để thúc đẩy sự uống. Nó có vẻ thích hợp với organum vasculosum của phiến móng terminalis, nằm trực tiếp bên dưới bì mặt não thất ở phần thấp đoạn cuối của khu vực AV3V, liên quan mật thiết vào trung gian phản ứng này.

### NHỮNG TÁC NHÂN KÍCH THÍCH SỰ KHÁT NƯỚC

Bảng 29-3 tóm tắt một số tác nhân kích thích đã biết của sự khát nước. Một trong những tác nhân quan trọng nhất là sự gia tăng áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào, chúng gây mất nước nội bào ở các trung tâm khát, từ đó kích thích cảm giác khát. Ý nghĩa của phản ứng này là rõ ràng: nó giúp pha loãng các dịch ngoại bào và trả lại áp suất thẩm thấu về bình thường.

Sự giảm thể tích dịch ngoại bào và áp lực động mạch cũng kích thích cơn khát bằng một con đường độc lập với một kích thích bằng cách tăng áp suất thẩm thấu huyết tương. Như vậy, mất khối lượng máu do xuất huyết kích thích sự khát mặc dù có thể không làm thay đổi áp suất thẩm thấu huyết tương. Sự kích thích này hầu như chắc chắn xảy ra bởi vì đầu vào thần kinh từ các bộ phận nhận cảm áp tim phổi và các bộ phận nhận cảm áp hệ động mạch trong tuần hoàn.

Một tác nhân kích thích quan trọng thứ ba của sự khát là angiotensin II. Các nghiên cứu trên các động vật đã chỉ ra rằng angiotensin II hoạt động trên cơ quan subfornical và trên organum vasculosum của phiến móng terminalis. Những vùng này nằm ngoài hàng rào máu não, và các peptide như angiotensin II khuếch tán vào các mô. Bởi vì angiotensin II cũng được kích thích bởi các yếu tố liên quan đến sự giảm thể tích tuần hoàn và huyết áp thấp, ảnh hưởng của nó trên sự khát giúp khôi phục khối lượng máu và huyết áp về bình thường, cùng với các hoạt động khác của angiotensin II trên thận làm giảm sự bài xuất dịch.

Sự khô của miệng và niêm mạc thực quản có thể gợi ra cảm giác khát. Do vậy, một người khát nước có thể

nhận được sự cung cấp từ sự khát nước gần như ngay lập tức sau khi uống nước, mặc dù nước chưa được hấp thu qua đường tiêu hóa và chưa có ảnh hưởng đến áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào.

Các kích thích dạ dày-ruột và các kích thích hau amh huong den su khat. O nhung động vật mà có một khe mờ thực quản ở bên ngoài để nước không bao giờ được hấp thu vào máu, sự cung cấp một phần con khát xảy ra sau khi uống nước, mặc dù sự cung cấp này chỉ là tạm thời. Ngoài ra, sự chongtong bung có thể phần nào làm giảm bớt con khát; ví dụ, sự thoi phong đơn giản của một quả bóng trong dạ dày có thể làm dịu con khát. Tuy vậy, sự dịu đi của các cảm giác khát nước thông qua các cơ chế dạ dày-ruột hoặc các cơ chế hau amh là ngắn hạn; sự mong muốn uống nước là hoàn toàn thỏa mãn chỉ khi áp suất thẩm thấu huyết tương và / hoặc khối lượng máu trở về bình thường.

Khả năng của các loài động vật và con người để “đò” lượng dịch vào là quan trọng vì nó ngăn chặn sự quá nhiều nước. Sau khi một người uống nước, 30-60 phút có thể được yêu cầu đưa nước được tái hấp thu và phân phối khắp cơ thể. Nếu cảm giác khát nước không tạm thời thuyên giảm sau khi uống nước, người đó sẽ tiếp tục uống nhiều hơn nữa, cuối cùng dẫn đến sự quá nhiều nước và sự pha loãng quá mức của các dịch cơ thể. Các nghiên cứu thực nghiệm đã chứng minh nhiều lần rằng các động vật uống nước gần như chính xác số lượng cần thiết để đưa áp suất thẩm thấu huyết tương và khối lượng trở về bình thường.

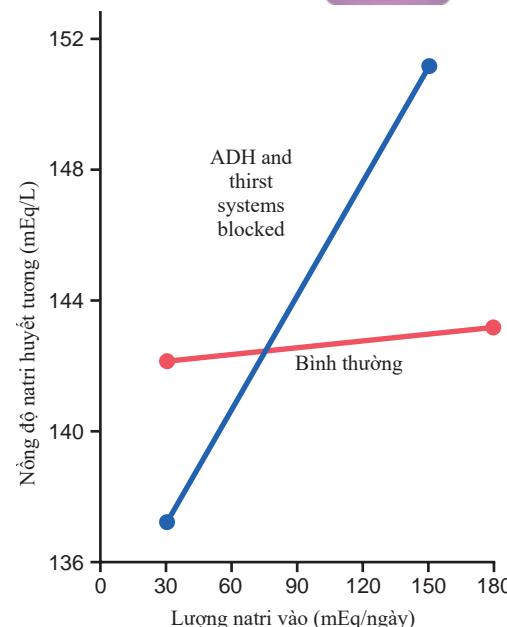
### NGƯỜNG KÍCH THÍCH THẨM THẤU CỦA SỰ UỐNG

Thận phải liên tục bài xuất một lượng nước bắt buộc, thậm chí ở một người mất nước, ra khỏi cơ thể các chất hòa tan dư thừa mà đã được ăn vào hoặc được sản xuất bởi sự trao đổi chất. Nước cũng bị mất bởi sự bay hơi từ phổi và đường tiêu hóa và bởi sự bay hơi và sự đổ mồ hôi từ da. Vì vậy, luôn luôn có một xu hướng mất nước, với kết quả làm tăng nồng độ natri dịch ngoại bào và áp suất thẩm thấu.

Khi nồng độ natri tăng chỉ khoảng 2 mEq / L cao hơn bình thường, cơ chế khát được kích hoạt, dẫn đến mong muốn uống nước. Đây được gọi là ngưỡng cho sự uống. Như vậy, thậm chí sự gia tăng nhỏ trong áp suất thẩm thấu huyết tương thường được sau bởi lượng nước vào, từ đó phục hồi áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và khối lượng về bình thường. Bằng cách này, áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri được kiểm soát một cách chính xác.

### HỢP NHẤT CÁC ĐÁP ỨNG CỦA CÁC CƠ CHẾ OSMORECEPTOR-ADH VÀ CƠ CHẾ KHÁT TRONG KIỂM SOÁT ÁP SUẤT THẨM THẤU DỊCH NGOẠI BÀO VÀ NỒNG ĐỘ NATRI

Ở một người khỏe mạnh, các cơ chế osmoreceptor-ADH và cơ chế khát làm việc song song để điều chỉnh một cách chính xác áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri, bắt cháp những thách thức liên tục của tình trạng mất nước. Ngay cả với những thách thức thêm vào, chẳng



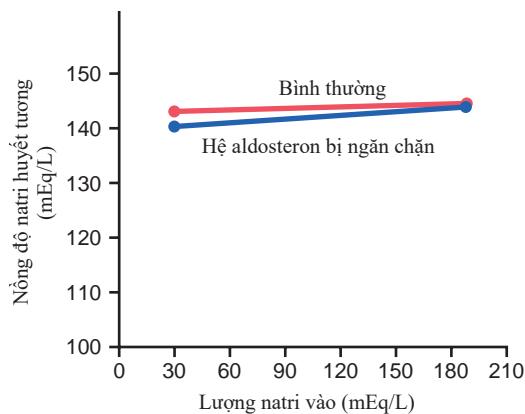
Hình 29-12. Ảnh hưởng của những thay đổi lớn ở lượng natri vào trong nồng độ natri dịch ngoại bào ở chó trong những điều kiện bình thường (đường màu đỏ) và sau khi các hệ thống feedback hormone chống bài niệu (ADH) và sự khát đã bị ngăn chặn (đường màu xanh). Lưu ý rằng sự kiểm soát nồng độ natri dịch ngoại bào là kém hơn khi vắng mặt của những hệ thống feedback. (Courtesy Dr. David B. Young.)

hạn như lượng muối vào cao, các hệ thống feedback này có năng lực giữ độ thẩm thấu huyết tương hợp lý không đổi. Hình 29-12 cho thấy rằng một sự gia tăng lượng natri vào cao bằng 6 lần bình thường chỉ có một ảnh hưởng nhỏ đến nồng độ natri huyết tương trong khi các cơ chế ADH và cơ chế khát đều hoạt động bình thường.

Khi 1 trong 2 cơ chế hoặc cơ chế ADH hoặc cơ chế khát thất bại, thì cơ chế còn lại thông thường vẫn có thể kiểm soát áp suất thẩm thấu ngoại bào và nồng độ natri với hiệu quả hợp lý, miễn là có đủ lượng dịch vào để cân bằng với khối lượng nước tiểu bắt buộc hàng ngày và sự mất nước gây ra bởi sự hô hấp, sự ra mồ hôi, hoặc đường tiêu hóa. Tuy nhiên, nếu cả hai cơ chế ADH và cơ chế khát thất bại đồng thời, thì nồng độ natri huyết tương và áp suất thẩm thấu khó được kiểm soát; do đó, khi lượng natri vào tăng lên sau khi ngăn chặn toàn bộ hệ thống ADH-khát, thì có những thay đổi tương đối lớn trong nồng độ natri huyết tương xảy ra. Trong trường hợp không có các cơ chế ADH-khát, thì không có cơ chế feedback khác có khả năng điều chỉnh thỏa đáng nồng độ natri huyết tương và áp suất thẩm thấu.

#### Vai trò của angiotensin II và aldosteron trong kiểm soát áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri

Như đã thảo luận trong chương 28, cả angiotensin II và aldosterone đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự tái hấp thu natri bởi các ống thận. Khi lượng natri vào thấp, làm tăng nồng độ của các hormone này kích thích sự tái hấp thu natri bởi thận và do đó ngăn ngừa sự



Hình 29-13. Ảnh hưởng của những thay đổi lớn về lượng natri vào trong nồng độ natri dịch ngoại bào ở chó dưới những điều kiện bình thường (dòng màu đỏ) và sau khi hệ thống反馈 aldosterone đã bị chặn (dòng màu xanh). Lưu ý rằng nồng độ natri được duy trì tương đối ổn định trên phạm vi rộng của lượng natri vào, có hoặc không có sự điều khiển feedback aldosterone. (Courtesy Dr. David B. Young.)

sự mất mát lớn natri, mặc dù lượng natri vào có thể giảm xuống thấp tới 10% so với bình thường. Ngược lại, với lượng natri vào cao, làm giảm sự hình thành của các hormone này cho phép thận bài xuất một lượng lớn natri.

Bởi vì tầm quan trọng của angiotensin II và aldosterone trong việc điều chỉnh sự bài xuất natri bởi thận, một người có thể suy luận sai lầm rằng chúng cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh nồng độ natri dịch ngoại bào. Mặc dù các hormone này làm tăng một lượng natri trong dịch ngoại bào, chúng cũng làm tăng thể tích dịch ngoại bào bằng cách gia tăng sự tái hấp thu nước cùng với natri. Do đó, angiotensin II và aldosterone có ít ảnh hưởng đến nồng độ natri, ngoại trừ dưới những điều kiện khác biệt.

Sự không quan trọng tương đối này của aldosterone trong việc điều chỉnh nồng độ natri dịch ngoại bào được thể hiện bởi thí nghiệm trong hình 29-13. Hình này cho thấy sự ảnh hưởng lên nồng độ natri huyết tương của những thay đổi lượng natri vào nhiều hơn gấp sáu lần với hai điều kiện: (1) dưới các điều kiện bình thường và (2) sau khi hệ thống feedback aldosterone bị chặn lại bằng cách loại bỏ các tuyến thượng thận và truyền cho các động vật aldosterone ở một tốc độ không đổi sao cho nồng độ huyết tương không thay đổi hoặc giảm. Lưu ý rằng khi lượng natri vào đã tăng gấp sáu lần, nồng độ huyết tương thay đổi chỉ khoảng 1-2% trong cả hai trường hợp. Sự phát hiện này cho thấy rằng thậm chí không có một hệ thống feedback chức năng aldosterone, nồng độ natri huyết tương có thể được điều chỉnh tốt. Các thí nghiệm cùng loại đã được tiến hành sau khi ngăn chặn sự hình thành angiotensin II, cho kết quả tương tự.

Có hai lý do chính giải thích tại sao những thay đổi của angiotensin II và aldosteron không có một ảnh hưởng lớn đến nồng độ natri huyết tương. Thứ nhất, như đã thảo luận trước đó, angiotensin II và aldosteron làm tăng cả sự tái hấp thu natri và sự tái hấp thu nước bởi các ống thận, dẫn đến làm tăng khối lượng dịch ngoại bào và số lượng natri nhưng ít thay đổi nồng độ natri. Thứ hai, miễn là cơ chế ADH-khát có chức năng, bất cứ khuynh hướng nào thiên về gia tăng nồng độ natri huyết tương được đền bù bằng cách gia tăng

lượng nước vào hoặc gia tăng sự bài tiết ADH huyết tương, điều đó có xu hướng pha loãng dịch ngoại bào trở về bình thường. Hệ thống ADH-khát làm lu mờ nhiều các hệ thống angiotensin II và aldosteron trong điều hoà nồng độ natri dưới những điều kiện bình thường. Ngay cả ở những bệnh nhân cường aldosteron nguyên phát, những người có mức aldosterone vô cùng cao, nồng độ natri huyết tương thường xuyên tăng chỉ khoảng 3-5 mEq / L trên mức bình thường.

Dưới những điều kiện khắc nghiệt gây ra bởi sự mất hoàn toàn của sự bài tiết aldosterone giống như kết quả của sự cắt bỏ tuyến thượng thận hoặc ở các bệnh nhân bị bệnh Addison (suy giảm nghiêm trọng sự bài tiết hoặc thiếu toàn bộ aldosterone), có sự mất mát to lớn natri qua thận, điều đó có thể dẫn đến sự suy giảm nồng độ natri huyết tương. Một trong những lý do cho điều này là sự mất mát lớn này của natri cuối cùng gây ra sự suy kiệt nghiêm trọng thể tích dịch và làm giảm huyết áp, điều này có thể kích hoạt cơ chế khát thông qua các phản xạ tim mạch. Sự kích hoạt này dẫn đến một sự pha loãng hơn nữa của nồng độ natri trong huyết tương, mặc dù sự gia tăng lượng nước vào giúp giảm đến mức tối thiểu sự suy giảm thể tích dịch cơ thể trong những điều kiện này.

Do đó, những tình huống cực độ là tồn tại trong đó nồng độ natri huyết tương có thể thay đổi đáng kể, ngay cả với một cơ chế chức năng ADH-khát. Mặc dù vậy, cơ chế ADH-khát cho đến nay là hệ thống feedback mạnh mẽ nhất trong cơ thể trong kiểm soát áp suất thẩm thấu dịch ngoại bào và nồng độ natri.

#### *Cơ chế thèm muối trong kiểm soát nồng độ natri dịch ngoại bào và thể tích dịch ngoại bào*

Sự duy trì thể tích dịch ngoại bào và nồng độ natri bình thường đòi hỏi một sự cân bằng giữa sự bài xuất natri và lượng natri vào. Trong những nền văn minh hiện đại, lượng natri vào là hầu như luôn luôn lớn hơn mức cần thiết cho sự cân bằng nội môi. Trong thực tế, lượng natri vào trung bình cho một người trong các nền văn hóa công nghiệp hóa, người ăn các thực phẩm đã chế biến, thường khoảng giữa 100 và 200 mEq / ngày, mặc dù con người có thể tồn tại và hoạt động bình thường trong khi sự nhập vào chỉ 10 đến 20 mEq / ngày. Vì vậy, hầu hết mọi người ăn quá nhiều natri hơn mức cần thiết cho sự cân bằng nội môi, và bằng chứng chỉ ra rằng lượng natri vào cao thường xuyên của chúng ta có thể góp phần vào các rối loạn tim mạch như cao huyết áp.

Sự thèm muối là do một phần trong thực tế các loài động vật và con người thích muối và ăn nó bất kể họ có thiếu muối hay không. Sự thèm muối cũng có một thành phần điều hòa trong đó có một đợt vận động hành vi để thu được muối khi một sự thiếu hụt natri tồn tại trong cơ thể. Sự vận động hành vi này là đặc biệt quan trọng trong các động vật ăn cỏ, chúng vốn ăn một chén đậm đặc natri, nhưng sự thèm muối cũng có thể quan trọng ở những người có một sự thiếu hụt nghiêm trọng natri, chẳng hạn như xảy ra trong bệnh Addison. Trong trường hợp này, có một sự thiếu hụt bài tiết aldosterone, điều đó gây ra sự mất mát quá mức natri trong nước tiểu và dẫn đến giảm thể tích dịch ngoại bào và giảm nồng độ natri; cả những thay đổi này gọi là sự thèm muối.

Nói chung, các kích thích chính làm tăng sự thèm muối có liên quan với sự thiếu hụt natri và sự giảm thể tích



máu hay sự giảm huyết áp liên quan đến sự suy tuân hoàn.

Cơ ché thần kinh cho sự thèm muối tương tự với cơ ché khát. Một số trong những trung tâm thần kinh tương tự nhau ở khu vực AV3V của não bộ dường như có liên quan bởi vì những tổn thương trong khu vực này thường xuyên ảnh hưởng đến cả sự khát nước và sự thèm muối đồng thời ở động vật. Ngoài ra, các phản xạ tuân hoàn được gọi ra bởi huyết áp thấp hoặc sự giảm khối lượng máu ảnh hưởng đến cả sự khát nước và sự thèm muối tại cùng một thời điểm.

### Tài liệu tham khảo

- Agre P: The aquaporin water channels. *Proc Am Thorac Soc* 3:5, 2006.
- Antunes-Rodrigues J, de Castro M, Elias LL, et al: Neuroendocrine control of body fluid metabolism. *Physiol Rev* 84:169, 2004.
- Bourque CW: Central mechanisms of osmosensation and systemic osmoregulation. *Nat Rev Neurosci* 9:519, 2008.
- Cowen LE, Hodak SP, Verbalis JG: Age-associated abnormalities of water homeostasis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:349, 2013.
- Fenton RA: Essential role of vasopressin-regulated urea transport processes in the mammalian kidney. *Pflugers Arch* 458:169, 2009.
- Fenton RA, Knepper MA: Mouse models and the urinary concentrating mechanism in the new millennium. *Physiol Rev* 87:1083, 2007.
- Geerling JC, Loewy AD: Central regulation of sodium appetite. *Exp Physiol* 93:177, 2008.
- Jovanovich AJ, Berl T: Where vaptans do and do not fit in the treatment of hyponatremia. *Kidney Int* 83:563, 2013.

- Kennedy-Lydon TM, Crawford C, Wildman SS, Peppiatt-Wildman CM: Renal pericytes: regulators of medullary blood flow. *Acta Physiol (Oxf)* 207:212, 2013.
- Klein JD, Blount MA, Sands JM: Molecular mechanisms of urea transport in health and disease. *Pflugers Arch* 464:561, 2012.
- Kortenoeven ML, Fenton RA: Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Biophys Acta* 1840:1533, 2014.
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 92:1813, 2012.
- Lehrich RW, Ortiz-Melo DI, Patel MB, Greenberg A: Role of vaptans in the management of hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 62:364, 2013.
- McKinley MJ, Johnson AK: The physiological regulation of thirst and fluid intake. *News Physiol Sci* 19:1, 2004.
- Pallone TL, Zhang Z, Rhinehart K: Physiology of the renal medullary microcirculation. *Am J Physiol Renal Physiol* 284:F253, 2003.
- Pannabecker TL: Comparative physiology and architecture associated with the mammalian urine concentrating mechanism: role of inner medullary water and urea transport pathways in the rodent medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 304:R488, 2013.
- Sands JM, Bichet DG: Nephrogenic diabetes insipidus. *Ann Intern Med* 144:186, 2006.
- Sands JM, Layton HE: The physiology of urinary concentration: an update. *Semin Nephrol* 29:178, 2009.
- Sharif-Naeini R, Ciura S, Zhang Z, Bourque CW: Contribution of TRPV channels to osmosensory transduction, thirst, and vasopressin release. *Kidney Int* 73:811, 2008.
- Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305(7):R669, 2013.
- Verbalis JG, Goldsmith SR, Greenberg A, et al: Diagnosis, evaluation, and treatment of hyponatremia: expert panel recommendations. *Am J Med* 126(10 Suppl 1):S1, 2013.

## CHƯƠNG 31 – THẮNG BĂNG KIỀM TOAN

Sự dịch chuyển của ion hydro ( $H^+$ ): sự cân bằng cũng tương tự như một số ion khác trong cơ thể ví dụ như: phải có sự cân bằng giữa lượng ion  $H^+$  được tạo ra và ion  $H^+$  thải loại từ cơ thể để đảm bảo cân bằng kiềm toan. Giống như các ion khác, thận là cơ quan đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa việc loại bỏ ion  $H^+$  ra khỏi cơ thể. Tuy nhiên việc điều chỉnh lượng ion  $H^+$  trong dịch ngoại bào nhiều hơn lượng ion  $H^+$  được đào thải bởi thận. Nhiều cơ chế điều chỉnh acid-base là máu, tể bào, và phổi cũng rất cần thiết trong duy trì nồng độ bình thường của ion  $H^+$  trong cả dịch ngoại bào và nội bào.

Trong chương này chúng ta sẽ xem xét các cơ chế khác nhau điều hòa nồng độ ion  $H^+$  và đặc biệt chú trọng kiểm soát lượng ion  $H^+$  mà thận bài tiết ra và tái hấp thu, sự sản xuất và bài tiết của ion bicarbonate ( $HCO_3^-$ ). Một trong những thành phần quan trọng của hệ thống điều chỉnh acid-base trong dịch cơ thể.

### CÁC YẾU TỐ CHÍNH ẢNH HƯỞNG ĐẾN NỒNG ĐỘ $H^+$ TRONG CƠ THỂ

Nồng độ  $H^+$  được quyết định bởi sự hoạt động của hầu hết các loại enzyme trong cơ thể. Do đó những thay đổi trong nồng độ  $H^+$  thể hiện hoạt động chức năng của tế bào và cơ quan trong cơ thể.

So với các ion khác, nồng độ ion  $H^+$  của các chất dịch trong cơ thể bình thường luôn được giữ ở mức thấp. ví dụ: nồng độ ion  $Na^+$  trong dịch ngoại bào (142mEq/L) lớn hơn khoảng 3,5 triệu lần nồng độ bình thường của ion  $H^+$  (chỉ số trung bình là 0.00004mEq/L). quan trọng không kém, sự thay đổi của nồng độ ion  $H^+$  bình thường trong dịch ngoại bào khoảng 1000000 triệu thì nồng độ ion  $Na^+$  bình thường mới bị biến đổi. như vậy, độ chính xác của ion  $H^+$  là rất cao và nó có vai trò quan trọng đến các chức năng của tế bào.

### ĐỊNH NGHĨA VÀ Ý NGHĨA CỦA ACID-BASE

Ion  $H^+$  là một proton tự do duy nhất có nguồn gốc từ một nguyên tử hydro. Các phân tử có chứa các nguyên tử hydro có thể giải phóng các ion  $H^+$  sau các phản ứng sinh hóa ví dụ như acid. Ví dụ acid hydrochloric (HCl) khi hòa tan trong nước sẽ tạo thành 2 ion là  $H^+$  và  $Cl^-$ . Tương tự như vậy, acid carbonic ( $H_2CO_3$ ) ion hóa trong nước để tạo thành  $H^+$  và  $HCO_3^-$ .

Một base là một ion hoặc một phân tử có thể nhận 1 ion  $H^+$ . ví dụ như  $HCO_3^-$  là một ion base vì nó có thể kết hợp với ion  $H^+$  để tạo thành  $H_2CO_3$ . Tương tự  $HPO_4^{2-}$  là một base vì nó có thể nhận 1  $H^+$  để tạo thành  $H_2PO_4^-$ . Các protein cơ thể cũng có chức năng như base vì một số acidamin tạo nên protein có điện tích âm có khả năng nhận  $H^+$ . các hemoglobin của tế bào máu và

các protein trong các tế bào khác của cơ thể là những base quan trọng nhất của cơ thể.

Thuật ngữ base và kiềm là 2 từ đồng nghĩa. Chất kiềm là một phân tử được hình thành bởi sự kết hợp của một hoặc nhiều phân tử kiềm như Na, K, Li, v.v... với một ion base ví dụ ion  $OH^-$ . Các base phản ứng nhanh với các ion  $H^+$  để nhanh chóng lập lại cân bằng nội môi. Tương tự, các chất kiềm phản ứng trong cơ thể loại bỏ các ion  $H^+$  dư thừa trong dịch cơ thể, chống lại việc sản xuất ra nhiều  $H^+$ , trong đó có tình trạng nhiễm toan.

**Căn cứ xác định acid mạnh-yếu.** Một acid mạnh là một chất nhanh chóng phân ly thành một lượng lớn ion  $H^+$  trong dung dịch. Ví dụ HCl. Acid yếu ít có khả năng phân ly ra ion  $H^+$  vì khả năng hoạt động yếu. ví dụ  $H_2CO_3$ . Một base mạnh là một chất phản ứng nhanh và mạnh với  $H^+$  và nhanh chóng loại bỏ ion  $H^+$  ra khỏi dung dịch. Ví dụ  $OH^-$  phản ứng với  $H^+$  để tạo thành  $H_2O$ . một base yếu điển hình là  $HCO_3^-$  vì nó phản ứng với  $H^+$  mạnh hơn với  $OH^-$ . Hầu hết các acid và base trong dịch ngoại bào đều là các acid yếu và base yếu. trong bài này chúng ta tìm hiểu về 2 chất quan trọng nhất là acid carbonic  $H_2CO_3$  và ion  $HCO_3^-$ .

**Nồng độ ion  $H^+$  bình thường, sự thay đổi pH của cơ thể khi bị nhiễm toan và nhiễm kiềm.** Nồng độ  $H^+$  trong máu thường được kiểm soát rất chặt chẽ và duy trì quanh một giá trị trung bình khoảng 0.00004 mEq/L (40 nEq/L). Biến đổi bình thường khoảng 3-5 nEq/L nhưng trong các điều kiện khắt nghiệt thì nồng độ ion  $H^+$  có thể nằm trong khoảng 10-160 nEq/L mà không gây ra cái chết.

Bởi nồng độ  $H^+$  bình thường là rất thấp và các số quá nhỏ nên người ta biểu thị pH thành các số theo hàm logarit. Mối liên hệ giữa nồng độ ion  $H^+$  và pH của cơ thể được thể hiện qua công thức sau:

$$pH = \log(1/[H^+]) = -\log[H^+]$$

ví dụ bình thường nồng độ  $H^+$  là 40nEq/L (0.0000004 Eq/L). vậy pH bình thường là:

$$pH = -\log[0.0000004]$$

$$pH = 7.4$$

Từ công thức này có thể thấy pH tỷ lệ nghịch với nồng độ  $H^+$ , do đó khi nồng độ  $H^+$  cao thì pH nhỏ và khi nồng độ  $H^+$  thấp thì pH lớn.

Độ pH bình thường của máu động mạch là 7.4 trong khi pH máu tĩnh mạch và dịch kẽ là 7.35 bởi lưỡng carbon dioxide ( $CO_2$ ) sinh ra từ các mô vào hòa tan trong dung dịch tao thành  $H_2CO_3$ . (bảng 31-1). Vì bình thường độ pH máu động mạch là 7.4, một người được coi là bị nhiễm toan khi độ pH

giảm xuống dưới mức 7.4 và coi là nhiễm kiềm khi độ pH tăng trên 7.4. giới hạn dưới của độ pH mà ở đó con người có thể tồn tại được khoảng vài giờ là 6.8 và giới hạn trên của độ pH là khoảng 8.0.

pH nội bào thường thấp hơn so với pH huyết tương vì sự trao đổi chất trong tế bào sẽ tạo ra các acid đặc biệt là acid H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Độ pH của dịch nội bào được ước tính khoảng 6.0-7.4. thiếu O<sub>2</sub> mô và máu lưu thông kém đến các mô có thể gây ra sự tích tụ acid và gây giảm pH nội bào. Độ pH nước tiểu có thể dao động trong khoảng 4.5-8.0 tùy thuộc tình trạng cân bằng acid-base của dịch ngoại bào. Như đã biết, thận đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa nồng độ H<sup>+</sup> nhờ quá trình bài tiết acid hay base ở ống thận.

Bảng 31-1 pH và nồng độ ion H<sup>+</sup> ở các mô trong cơ thể

	Nồng độ H <sup>+</sup>	pH
Dịch ngoại bào		
Máu động mạch	4.0 × 10 <sup>-5</sup>	7.4
Máu tĩnh mạch	4.5 × 10 <sup>-5</sup>	7.35
Dịch kẽ	4.5 × 10 <sup>-5</sup>	7.35
Dịch nội bào	1 × 10 <sup>-3</sup> đến 4 × 10 <sup>-5</sup>	6.0 – 7.4
Nước tiểu	3 × 10 <sup>-2</sup> đến 1 × 10 <sup>-5</sup>	4.5 – 8.0
Dịch vị (HCl)	160	0.8

Ví dụ điển hình của dịch trong cơ thể có tính acid là dịch vị dạ dày HCl (được tiết ra từ tế bào thành của dạ dày), sẽ được nhắc đến kì hơn ở chương 65. Nồng độ H<sup>+</sup> trong các tế bào thành gấp khoảng 4 triệu lần so với nồng độ ion H<sup>+</sup> trong máu (pH = 0.8). trong phần còn lại của chương này sẽ tập trung tới quá trình điều hòa nồng độ ion H<sup>+</sup> trong dịch ngoại bào.

### CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA NỒNG ĐỘ H<sup>+</sup>: HỆ THỐNG ĐỆM, PHỔI, THẬN.

Ba hệ thống chính điều hòa nồng độ H<sup>+</sup> của các chất dịch trong cơ thể ngăn ngừa sự nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm: (1) hệ thống đệm acid-base trong các dịch cơ thể, ở đó các chất đệm sẽ kết hợp ngay với 1 acid hoặc một base để ngăn chặn sự thay đổi quá lớn nồng độ H<sup>+</sup>; (2) cơ quan hô hấp là nơi đào thải CO<sub>2</sub> từ dịch ngoại bào ra khỏi cơ thể (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>); (3) thận, cơ quan bài tiết acid hoặc kiềm qua nước tiểu nhờ đó điều hòa nồng độ H<sup>+</sup> trong dịch cơ thể trong mức độ bình thường, không nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm.

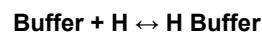
Khi có sự thay đổi nồng độ H<sup>+</sup>, các hệ thống đệm trong dịch cơ thể sẽ phản ứng ngay trong vòng vài giây để giảm thiểu sự thay đổi này. Hệ thống đệm không thể loại bỏ H<sup>+</sup> hoặc thêm H<sup>+</sup> cho cơ thể nhưng nó có khả năng gắn với các acid hoặc base để tái lập trạng thái cân bằng của cơ thể.

Cơ chế điều hòa thứ hai là hệ thống hô hấp, nó sẽ hoạt động trong vòng vài phút để loại bỏ CO<sub>2</sub> và qua đó loại bỏ H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ra khỏi cơ thể. Hai cơ chế

đầu tiên giữ cho nồng độ H<sup>+</sup> không biến đổi quá nhiều cho đến khi cơ chế thứ 3 được khởi động đó là thận. thận loại bỏ acid hoặc base dư thừa ra khỏi cơ thể. Mặc dù đáp ứng ở thận là tương đối chậm so với các cơ chế điều hòa khác, trong 1 giờ đến vài ngày, nhưng đây là cơ chế điều hòa mạnh nhất trong các cơ chế điều hòa cân bằng acid-base trong cơ thể.

### CÁC HỆ THỐNG ĐỆM H<sup>+</sup> TRONG DỊCH CƠ THỂ.

Bất kì một hệ thống đệm nào khi phản ứng với H<sup>+</sup> cũng có tính thuận nghịch. Dạng tổng quát của phản ứng đệm :

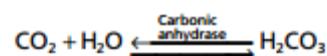


Ví dụ, 1H<sup>+</sup> tự do kết hợp với một chất đệm để tạo thành một acid yếu (đệm H) sau đó acid này vẫn có khả năng phân ly để giải phóng ra H<sup>+</sup> và chất đệm ban đầu. Khi nồng độ H<sup>+</sup> tăng lên thì cân bằng của phản ứng dịch chuyển sang phải và có ngày càng nhiều H<sup>+</sup> được liên kết với hệ thống đệm miễn là chất đệm luôn có sẵn. ngược lại, khi nồng độ H<sup>+</sup> giảm, phản ứng dịch chuyển sang trái và H<sup>+</sup> được giải phóng từ hệ thống đệm. bằng cơ chế này, nồng độ H<sup>+</sup> trong dịch cơ thể luôn giữ ở mức ổn định.

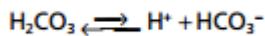
Tầm quan trọng của hệ thống đệm được thể hiện rõ khi nồng độ H<sup>+</sup> thấp trong các dịch cơ thể và lượng tương đối lớn acid được sản xuất ra trong cơ thể. Ví dụ 80 mEq ion H<sup>+</sup> được đưa vào cơ thể qua thức ăn hoặc được cơ thể sản xuất ra trong quá trình troa đổi chất. Trong khi nồng độ bình thường chỉ khoảng 0.00004 mEq/L nếu như không có hệ thống đệm thì việc tiêu hóa thức ăn hàng ngày và acid sinh ra trong quá trình trao đổi chất sẽ gây ra sự thay đổi lớn nồng độ H<sup>+</sup> trong cơ thể. Hệ thống đệm quan trọng nhất trong dịch cơ thể là hệ thống đệm bicarbonate.

### HỆ THỐNG ĐỆM BICARBONATE

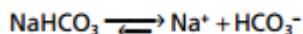
Hệ thống bicarbonate đệm bao gồm hai thành phần: (1) một axit yếu, H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, và (2) một muối bicarbonate, chẳng hạn như natri bicarbonate (NaHCO<sub>3</sub>). H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> được hình thành trong cơ thể bằng phản ứng của CO<sub>2</sub> với H<sub>2</sub>O.



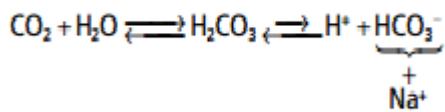
Phản ứng này chậm, và 1 phần cực nhỏ của H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> được hình thành, trừ khi có thêm enzym carbonic anhydrase. Enzyme này là đặc biệt phong phú trong thành phế nang phổi, nơi CO<sub>2</sub> được phát hành; anhydrase cũng có mặt trong các tế bào biểu mô của thận ống, nơi CO<sub>2</sub> phản ứng với H<sub>2</sub>O tạo thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> ion hóa yếu để tạo thành một lượng nhỏ H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>.



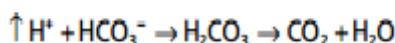
Hợp phần thứ hai của hệ thống, muối bicarbonate, chủ yếu là NaHCO<sub>3</sub> trong ngoại bào chất lỏng. NaHCO<sub>3</sub> ion hóa gần như hoàn toàn để tạo thành HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và Na<sup>+</sup>, như sau:



Bây giờ, đưa toàn bộ hệ thống với nhau, chúng ta có tiếp theo:



Bởi vì H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> phân ly yếu H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, H<sup>+</sup> tập trung là cực kỳ nhỏ. Khi một axit mạnh như HCl được thêm vào dung dịch đậm bicarbonate, lượng H<sup>+</sup> tăng lên từ phản ứng (HCl → H<sup>+</sup> + Cl<sup>-</sup>) được đậm bởi HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>

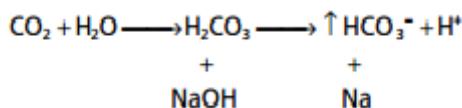


Kết quả là, nhiều H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> hơn được hình thành, gây tăng CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O. Từ những phản ứng này, ta có thể thấy rằng H<sup>+</sup> từ axit mạnh HCl phản ứng với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tạo thành H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> axit rất yếu, do đó bị phân huỷ tạo thành CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O. CO<sub>2</sub> dư thừa rất nhiều dẫn tới kích thích hô hấp, trong đó loại bỏ CO<sub>2</sub> từ dịch ngoại bào.

Các phản ứng ngược lại diễn ra khi một base mạnh, chẳng hạn như natri hydroxide (NaOH), được thêm vào bicarbonate dung dịch đậm.



Trong trường hợp này, OH<sup>-</sup> từ NaOH kết hợp với H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> để tạo thêm HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Do đó, base yếu NaHCO<sub>3</sub> thay thế bằng base mạnh NaOH. Đồng thời, nồng độ của H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> giảm (vì nó phản ứng với NaOH), gây ra nhiều khí CO<sub>2</sub> để kết hợp với H<sub>2</sub>O để thay thế H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>. Do đó, kết quả là CO<sub>2</sub> nồng độ trong máu giảm, nhưng lượng CO<sub>2</sub> giảm trong máu ức chế hô hấp và giảm tốc độ của CO<sub>2</sub> thở ra. Sự gia tăng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> trong máu xảy ra là bù lại bằng sự gia tăng bài tiết HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> qua thận.



### ĐỊNH LƯỢNG ĐỘNG NĂNG CỦA HỆ ĐỀM BICARBONATE

Tất cả các loại axit, kể cả H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, được ion hóa một mức độ nào. Từ cân nhắc cân bằng khói

lượng, nồng độ của H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tỷ lệ thuận với nồng độ của H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>.



Đối với axit bất kỳ, nồng độ tương đối axit của nó ion phân ly được xác định bởi sự hằng số phân ly K'

$$K' = \frac{\text{H}^+ \times \text{HCO}_3^-}{\text{H}_2\text{CO}_3}$$

Phương trình này chỉ ra rằng trong một dung dịch H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, các lượng H<sup>+</sup> tự do bằng

$$\text{H}^+ = K' \times \frac{\text{H}_2\text{CO}_3}{\text{HCO}_3^-}$$

Nồng độ của H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> không phân ly không thể đo bằng dung dịch bởi vì nó nhanh chóng phân ly thành CO<sub>2</sub> và H<sub>2</sub>O hoặc H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Tuy nhiên, lượng CO<sub>2</sub> hòa tan trong máu là tỷ lệ thuận với số lượng của H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> không phân ly. Do đó, phương trình 2 có thể được viết lại như sau

$$\text{H}^+ = K \times \frac{\text{CO}_2}{\text{HCO}_3^-} \quad (3)$$

Hằng số phân ly (K) cho phương trình (3) chỉ là khoảng 1/400 của hằng số phân ly (K') của phương trình 2 vì tỷ lệ tương ứng giữa H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> và CO<sub>2</sub> là 1: 400.

Phương trình 3 được viết về tổng số CO<sub>2</sub> hòa tan trong dung dịch. Tuy nhiên, hầu hết các thử nghiệm lâm sàng đo lường áp lực CO<sub>2</sub> máu (pCO<sub>2</sub>) lớn hơn lượng CO<sub>2</sub> thực tế. Tuy nhiên, lượng CO<sub>2</sub> trong máu là một hàm tuyến tính của pCO<sub>2</sub> nhân với hệ số khả năng hòa tan CO<sub>2</sub>, ở điều kiện sinh lý hệ số hòa tan CO<sub>2</sub> là 0,03 mmol / mm Hg ở nhiệt độ cơ thể. Điều này có nghĩa là 0,03 mmol của H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> là hiện diện trong máu cho mỗi mm Hg PCO<sub>2</sub> đo được. Do đó, phương trình 3 có thể được viết lại như sau

$$\text{H}^+ = K \times \frac{(0,03 \times \text{PCO}_2)}{\text{HCO}_3^-} \quad (4)$$

Cân bằng Henderson-Hasselbalch . Như đã thảo luận trước đó, lượng H<sup>+</sup> thể hiện bởi độ pH chứ không phải nồng độ H<sup>+</sup> thực tế. Nhớ lại độ pH là định nghĩa là pH = -log [H<sup>+</sup>]

Hằng số phân ly (pK) có thể được thể hiện trong một cách thức tương tự.

$$\text{pK} = -\log K$$

Do đó, chúng ta có thể biểu thị lượng  $H^+$  ở cân bằng (4) trong các đơn vị pH bằng cách lấy logarit của phương trình, trong đó

$$-\log H^+ = -\log pK - \log \frac{(0.03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (5)$$

Vì thế,

$$pH = pK + \log \frac{(0.03 \times P_{CO_2})}{HCO_3^-} \quad (6)$$

Thay vì làm việc với một logarit âm, chúng ta có thể thay đổi các dấu hiệu của logarit và đảo ngược tử số và mẫu số, ta được

$$pH = pK + \log \frac{HCO_3^-}{(0.03 \times P_{CO_2})} \quad (7)$$

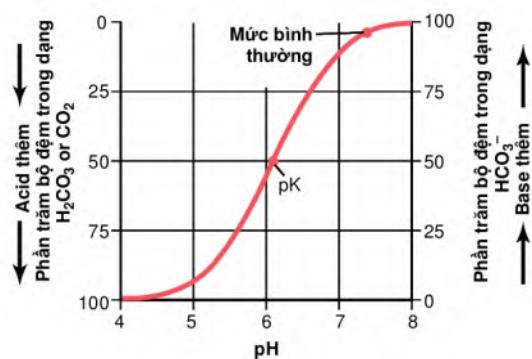
Đối với hệ thống đệm bicarbonate, các  $pK$  là 6,1, và (7) có thể được viết như

$$pH = 6.1 + \log \frac{HCO_3^-}{0.03 \times P_{CO_2}} \quad (8)$$

Phương trình (8) là phương trình Henderson-Hasselbalch, và với nó, người ta có thể tính toán pH của dung dịch nếu biết nồng độ mol của  $HCO_3^-$  và  $pCO_2$ . Từ phương trình Henderson-Hasselbalch, ta thấy sự gia tăng  $HCO_3^-$  làm cho độ pH tăng, chuyển dịch cân bằng acid-base đối với nhiễm kiềm. Sự tăng  $pCO_2$  làm cho pH giảm, chuyển cân bằng acid-base đối với nhiễm toan.

Các phương trình Henderson-Hasselbalch, ngoài xác định các yếu tố quyết định điều chỉnh độ pH bình thường và cân bằng acid-base trong dịch ngoại bào, cung cấp cái nhìn sâu sắc về sự kiểm soát sinh lý của thành phần acid và base của dịch ngoại bào. Như đã thảo luận, nồng độ  $HCO_3^-$  được điều tiết chủ yếu qua thận, trong khi các  $pCO_2$  trong dịch ngoại bào được điều khiển bởi hô hấp. Bằng cách tăng tỷ lệ hô hấp, phổi loại bỏ  $CO_2$  khỏi huyết tương, và bằng cách giảm hô hấp, phổi nâng  $pCO_2$ . Sinh lý bình thường kết quả cân bằng acid-base là sự phối hợp của cả hai cơ quan phổi và thận, và các rối loạn acid-base xảy ra khi một hoặc cả hai cơ chế kiểm soát được suy yếu, làm thay đổi hoặc là  $HCO_3^-$  hoặc  $pCO_2$  của dịch ngoại bào.

Khi rối loạn cân bằng acid-base từ thay đổi  $HCO_3^-$  dịch ngoại bào, chúng được gọi rối loạn acid-base chuyển hóa. Do đó, toan do giảm  $HCO_3^-$  được gọi là nhiễm toan chuyển hóa, trong khi nhiễm kiềm do gia tăng  $HCO_3^-$  được gọi là nhiễm kiềm chuyển hóa. Toan gây ra bởi một tăng  $pCO_2$  được gọi là nhiễm toan hô hấp, trong khi nhiễm kiềm do giảm  $pCO_2$  được gọi là nhiễm kiềm hô hấp.



#### Đường cong chuẩn độ hệ đệm Bicarbonat.

Hình 31-1 cho thấy những thay đổi pH của dịch ngoại bào khi tỷ lệ của  $HCO_3^-$  và  $CO_2$  trong dịch ngoại bào thay đổi. Khi nồng độ của hai thành phần này bằng nhau, phần bên phải của phương trình (8) trở thành log của 1, bằng 0. Do đó, khi hai các thành phần của hệ thống đệm bằng nhau, độ pH của dung dịch bằng  $pK$  (6.1) của bicarbonate hệ thống đệm. Khi base được thêm vào hệ thống, một phần của  $CO_2$  hòa tan được chuyển đổi thành  $HCO_3^-$ , gây ra tăng tỷ lệ của  $HCO_3^- / CO_2$  và tăng pH, từ phương trình Henderson-Hasselbalch. Khi axit được thêm vào, nó được đệm bởi  $HCO_3^-$ , trong đó sau đó được chuyển đổi thành  $CO_2$  hòa tan, giảm tỷ lệ  $HCO_3^- / CO_2$  và giảm độ pH của dịch ngoại bào.

**"Đệm điện" xác định bằng lượng và nồng độ tương đối của các thành phần đệm.** Từ đường cong chuẩn độ trong hình 31-1, ta thấy một số điểm rõ ràng. Đầu tiên, độ pH của hệ thống là giống như  $pK$  khi từng thành phần ( $HCO_3^-$  và  $CO_2$ ) tạo thành 50% của tổng nồng độ của hệ thống đệm. Thứ hai, hệ thống đệm là hiệu quả nhất trong các trung tâm một phần của đường cong, nơi mà độ pH gần  $pK$  của hệ thống. Hiện tượng này có nghĩa là thay đổi độ pH cho bất kỳ lượng nhất định của axit hoặc base bổ sung vào hệ thống là nhất là khi độ pH gần  $pK$  của hệ thống. Bộ đệm hệ thống vẫn còn hiệu quả khi để đơn vị 1.0 pH ở hai bên của  $pK$ , mà đối với các hệ thống đệm bicarbonate kéo dài từ một độ pH khoảng 5,1-7,1 đơn vị, ngoài khoảng giới hạn, đệm điện nhanh chóng giảm. Và khi tất cả lượng  $CO_2$  đã được chuyển đổi thành  $HCO_3^-$  hoặc khi tất cả các  $HCO_3^-$  đã được chuyển đổi thành  $CO_2$ , hệ thống không có đệm điện.

Nồng độ tuyệt đối của các bộ đệm cũng là một yếu tố quan trọng trong việc xác định độ mạnh của một bộ đệm hệ thống. Với nồng độ thấp của các bộ đệm, chỉ có một nhỏ lượng axit hoặc base bổ sung vào dung dịch làm thay đổi pH đáng kể.

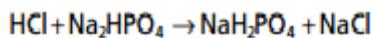
**Đệm bicarbonate là quan trọng nhất trong các bộ đệm của dịch ngoại bào.** Từ đường cong chuẩn độ thể hiện trong Hình 31-1, người ta sẽ không mong đợi bộ đệm bicarbonate mạnh vì hai lý do: Thứ nhất, độ pH của dịch ngoại bào là khoảng 7,4, trong khi  $pK$  của hệ thống đệm bicarbonate là 6,1, có nghĩa là có khoảng 20 lần so với đệm bicarbonate. Vì lý do này, hệ thống này hoạt động dựa trên phần của đường cong đệm nơi độ dốc thấp và điện đệm là thấp. Thứ hai, nồng độ của hai yếu tố của hệ thống bicarbonate,  $CO_2$  và  $HCO_3^-$ , là không lớn.

Mặc dù có những đặc điểm trên, hệ đệm bicarbonate hệ thống là bộ đệm ngoại bào mạnh nhất trong cơ thể. Nghịch lý này là do thực tế hai yếu tố của hệ thống đệm, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và CO<sub>2</sub>, được điều chỉnh tương ứng, bởi thận và phổi. Như một kết quả của các quy định này, độ pH của dịch ngoại bào có thể được kiểm soát chính xác bởi các tỷ lệ bổ sung của HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> bằng thận và tỷ lệ loại bỏ CO<sub>2</sub> bằng phổi.

### HỆ ĐỆM PHOSPHAT

Mặc dù hệ thống đệm phosphate không quan trọng như một hệ đệm dịch ngoại bào, nó đóng một vai trò quan trọng trong dịch đệm ở ống thận và các dịch bên trong tế bào.

Các yếu tố chính của hệ thống đệm phosphate là H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> và HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup>. Khi một axit mạnh như HCl được thêm vào một hỗn hợp của hai chất này, các hydro được chấp nhận bởi các base HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> và chuyển đổi thành H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>



Kết quả của phản ứng này là các axit mạnh HCl, được thay thế bằng một axit yếu, NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>, và độ pH được giảm thiểu. Khi một base mạnh, chẳng hạn như NaOH, được thêm vào hệ thống đệm, OH<sup>-</sup> được đệm bởi H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup> hình thành HPO<sub>4</sub><sup>2-</sup> + H<sub>2</sub>O.



Trong trường hợp này, một base mạnh, NaOH, đang được thay thế bằng một base yếu, Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>, chỉ làm pH tăng nhẹ.

Hệ thống đệm phosphate có pK của 6.8, giá trị đó không xa pH bình thường trong dịch cơ thể là 7.4; điều này cho phép hệ thống đệm hoạt động gần tối đa. Tuy nhiên, nồng độ của nó trong dịch ngoại bào là thấp, chỉ khoảng 8% của bộ đệm bicarbonate. Do đó, tổng số đệm điện của hệ thống phosphate trong dịch ngoại bào là ít hơn nhiều so với đệm bicarbonate hệ thống.

Ngược lại với vai trò nhỏ của nó như là một bộ đệm ngoại bào, bộ đệm phosphate đặc biệt quan trọng trong việc hình ống dịch tiết của thận vì hai lý do: (1) phosphate thường trở nên tập trung rất nhiều ở ống thận, do đó tăng sức mạnh đệm của hệ thống phosphate, và (2) các dịch trong ống thường có pH thấp hơn một cách đáng kể so với pH dịch ngoại bào làm pH bộ đệm gần với pK (6.8) của hệ thống.

Hệ thống đệm phosphate cũng quan trọng trong bộ đệm dịch nội bào vì nồng độ phosphate trong dịch này là nhiều hơn so với các dịch ngoại bào. Ngoài ra, độ pH của dịch trong tế bào thấp hơn của

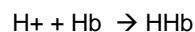
dịch ngoại bào và do đó thường là gần hơn với các pK của hệ đệm phosphat so với dịch ngoại bào.

### PROTEIN ĐÓNG VAI TRÒ QUAN TRỌNG TRONG HỆ ĐỆM NỘI BÀO

Protein là một trong những hệ đệm phong phú nhất trong cơ thể vì có nồng độ cao đặc biệt ở nội bào.

pH trong tế bào, dù thường thấp hơn so với dịch ngoại bào nhưng có sự thay đổi gần như tương ứng với sự thay đổi pH của dịch ngoại bào. H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> khéch tán nhẹ qua màng tế bào mặc dù những ion này phải mất một vài giờ để đạt được trạng thái cân bằng với dịch ngoại bào (ngoại trừ sự cân bằng được thiết lập nhanh chóng ở các tế bào hồng cầu). Tuy nhiên CO<sub>2</sub> có thể khuếch tán nhanh chóng qua màng tế bào. Sự khuếch tán qua màng tế bào của các yếu tố của hệ đệm bicacbonat là nguyên nhân của hiện tượng pH nội bào thay đổi theo sự thay đổi của pH ngoại bào. Vì lí do này, các hệ đệm trong tế bào có thể giúp ngăn chặn sự thay đổi pH ngoại bào nhưng phải mất vài giờ mới có thể đạt được hiệu quả tối đa.

Trong tế bào hồng cầu, hemoglobin là một hệ đệm quan trọng

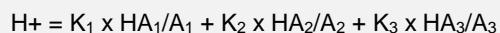


Khoảng 60-70% các hệ đệm hóa học của dịch cơ thể nằm trong tế bào, và hầu hết các kết quả này đến từ protein nội bào. Tuy nhiên, ngoại trừ hồng cầu, sự vận chuyển chậm của H<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> khiến cho thường mất vài giờ mới đạt được khả năng đệm tối đa của protein nội bào trong trường hợp mất cân bằng kiềm toan ngoại bào.

Ngoài nồng độ cao trong tế bào, một yếu tố khác góp phần vào khả năng đệm của protein là pKs của nhiều hệ thống protein khá gần với pH nội bào.

#### Nguyên tắc isohydric: Mục đích của tất cả hệ đệm là thiết lập cân bằng với nồng độ H<sup>+</sup>

Chúng ta đã thảo luận về các hệ đệm một cách riêng rẽ trong dịch cơ thể. Nhưng trong thực tế tất cả các hệ đệm đều hoạt động cùng nhau vì H<sup>+</sup> thường xuất hiện trong các phản ứng của các hệ đệm. Vì vậy, bất cứ khi nào thay đổi nồng độ H<sup>+</sup> ngoại bào đều thay đổi sự cân bằng của các hệ đệm cùng lúc. Hiện tượng này được gọi là nguyên tắc isohydric, và được minh họa bằng công thức:



K<sub>1</sub>, K<sub>2</sub>, K<sub>3</sub> là hằng số phân ly của 3 axit tương ứng, HA<sub>1</sub>, HA<sub>2</sub>, HA<sub>3</sub> và A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub>, A<sub>3</sub> là nồng độ của các ion âm tự do cơ sở của 3 hệ thống đệm.

Ý nghĩa của nguyên tắc này là bất kì yếu tố nào làm thay đổi cân bằng của một trong các hệ thống đệm cũng làm thay đổi sự cân bằng của các hệ đệm khác vì các hệ đệm trao đổi H<sup>+</sup> với nhau

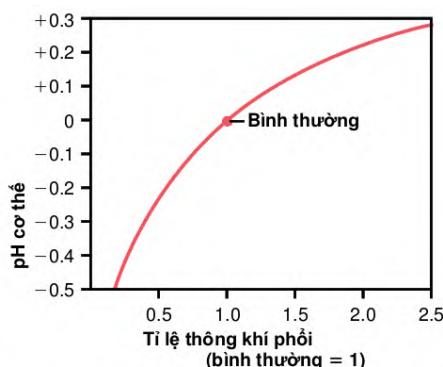
## CƠ CHẾ BÙ HÔ HẤP TRONG CÂN BẰNG ACID-BASE

Phương pháp thứ 2 để điều chỉnh rối loạn kiềm toan là điều chỉnh nồng độ CO<sub>2</sub> ngoại bào nhờ phổi. Sự tăng thông khí giúp làm giảm CO<sub>2</sub> ngoại bào, qua đó là giảm nồng độ H<sup>+</sup>. Ngược lại, giảm thông khí làm tăng CO<sub>2</sub> ngoại bào dẫn đến tăng nồng độ H<sup>+</sup>.

### PHỔI THẢI RA CO<sub>2</sub> GIÚP CÂN BẰNG QUÁ TRÌNH TRAO ĐỔI CO<sub>2</sub>

CO<sub>2</sub> được hình thành liên tục trong cơ thể do quá trình trao đổi chất nội bào. Sau khi được hình thành, nó khuếch tán từ tế bào vào dịch kẽ, máu và dòng máu vận chuyển CO<sub>2</sub> đến phổi, nơi nó được khuếch tán và các phế nang và ra ngoài nhờ hoạt động trao đổi khí của phổi. thường khoảng 1.2 mol/L CO<sub>2</sub> được hòa tan trong dịch ngoại bào, tương ứng với pCO<sub>2</sub> tầm 40mmHg

Nếu tốc độ chuyển hóa hình thành CO<sub>2</sub> tăng, pCO<sub>2</sub> cũng tăng theo. Tương tự nếu chuyển hóa giảm, pCO<sub>2</sub> cũng giảm. Nếu tỷ lệ thông khí phổi tăng lên, CO<sub>2</sub> được thải ra ngoài nhiều và pCO<sub>2</sub> trong giâm dịch ngoại bào. Do đó, những thay đổi trong thông khí phổi hoặc tốc độ hình thành CO<sub>2</sub> bởi các mô có thể thay đổi pCO<sub>2</sub> dịch ngoại bào.



Hình 31-2. Sự thay đổi pH dịch ngoại bào gây bởi tăng hoặc giảm thông khí phổi.

### TĂNG THÔNG KHÍ PHỔI LÀM GIẢM NỒNG ĐỘ H<sup>+</sup> DỊCH NGOẠI BÀO VÀ LÀM TĂNG PH

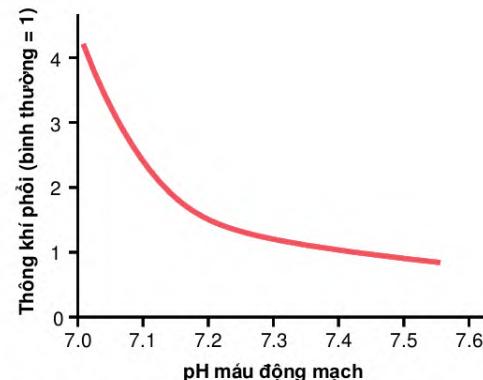
Nếu chuyển hóa tạo CO<sub>2</sub> vẫn không đổi, chỉ có các yếu tố ảnh hưởng đến pCO<sub>2</sub> trong dịch ngoại bào là tốc độ thông khí ở phổi. Thông khí phế nang càng cao, pCO<sub>2</sub> càng thấp. Như đã thảo luận trước đây, khi CO<sub>2</sub> nồng độ tăng lên, nồng độ H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> và H<sup>+</sup> cũng tăng lên, do đó làm giảm pH dịch ngoại bào.

Hình 31-2 cho thấy những thay đổi gần đúng pH máu khi tăng hoặc giảm tốc độ thông khí ở phổi. Lưu ý rằng việc tăng thông khí phế nang gấp đôi bình thường làm tăng pH của dịch ngoại bào khoảng 0,23. Nếu pH của dịch cơ thể là 7,40 với thông khí phổi bình thường, tăng gấp đôi tốc độ thông khí làm tăng pH lên khoảng 7,63. Ngược lại, giảm thông khí phế nang đến một phần tư bình thường làm giảm độ pH khoảng 0,45. Vì thế nếu pH

7.4 thông khí phổi bình thường, làm giảm thông khí đến một phần tư bình thường làm giảm độ pH đến 6.95. Bởi vì tỷ lệ thông khí ở phổi có thể thay đổi đáng kể, từ mức thấp 0 đến cao như 15 lần bình thường, người ta có thể dễ dàng hiểu được pH của cơ thể có thể bị thay đổi như thế nào khi thay đổi hoạt động của bộ máy hô hấp.

### TĂNG NỒNG ĐỘ H<sup>+</sup> LÀM GIẢM THÔNG KHÍ PHẾ NANG

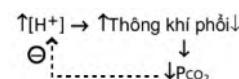
Không chỉ thông khí phế nang ảnh hưởng đến nồng độ H<sup>+</sup> thông qua thay đổi pCO<sub>2</sub> dịch cơ thể mà nồng độ H<sup>+</sup> cũng ảnh hưởng đến thông khí phế nang. Như vậy, Hình 31-3 cho thấy tốc độ thông khí ở phổi tăng 4-5 lần bình thường khi pH giảm từ giá trị bình thường là 7,4 tới giá trị axit mạnh 7,0.



Hình 31-3. Ảnh hưởng của pH máu lên tỉ lệ thông khí phổi.

Ngược lại, gia tăng pH plasma trên 7,4 gây ra sự sụt giảm tốc độ thông khí. Mức thay đổi tốc độ thông khí/1 đơn vị pH thay đổi khi pH giảm (tương ứng nồng độ H<sup>+</sup> cao) lớn hơn nhiều khi pH tăng. Lý do của hiện tượng này là khi tốc độ thông khí giảm (như là kết quả của sự tăng pH) lượng oxy đi vào máu sẽ giảm, đồng thời áp suất riêng phần của oxi là pO<sub>2</sub> cũng giảm nên kích thích tăng thông khí. Do đó, việc bù hô hấp để tăng pH hầu như không có hiệu quả bằng đáp ứng đó để giảm pH.

**Feedback Của Nồng Độ H<sup>+</sup> Bởi Hệ Hô Hấp.** Bởi vì tăng nồng độ H<sup>+</sup> kích thích hô hấp và tăng thông khí ở phổi làm giảm nồng độ H<sup>+</sup>, vì thế hệ hô hấp hoạt động như một bộ phản hồi feedback cho nồng độ H<sup>+</sup>.



Bất cứ khi nào nồng độ H<sup>+</sup> tăng hơn bình thường, hệ hô hấp sẽ bị kích thích làm tăng thông khí phế nang. Cơ chế này làm giảm pCO<sub>2</sub> trong dịch ngoại bào và làm giảm pH về mức bình thường. Ngược lại nếu nồng độ H<sup>+</sup> giảm xuống dưới bình thường, trung tâm hô hấp bị ức chế, giảm thông khí ở phổi và nồng độ H<sup>+</sup> dần tăng về bình thường.

**Hiệu Quả Kiểm Soát Hô Hấp Của Nồng Độ H<sup>+</sup>.** Kiểm soát hô hấp không thể dựa nồng độ H<sup>+</sup> hoàn

tùn về bình thường trong trường hợp có một nguyên nhân mất cân bằng ngoài hệ hô hấp ảnh hưởng đến pH. Ví dụ, nếu pH độ ngọt giảm bằng cách thêm axit vào dịch ngoại bào và pH giảm xuống 7,4-7,0, hệ thống hô hấp có thể giúp pH trở lại đến giá trị khoảng 7,2-7,3. Phản ứng này xảy ra trong vòng 3-12 phút.

**Khả Năng Đệm Của Hệ Hô Hấp.** Khả năng bù bằng hô hấp của cân bằng acid-base là một loại sinh lý của hệ thống đệm vì nó hoạt động nhanh chóng và giữ cho nồng độ  $H^+$  không thay đổi quá nhiều cho đến khi thận từ từ đáp ứng bù lại mất cân bằng kiềm toan. Nhìn chung, khả năng đệm của hệ hô hấp bằng 1-2 lần khả năng đệm của tất cả các hệ đệm hóa học trong cơ thể cộng lại.

**Suy Giảm Chức Năng Phổi Có Thể Gây Ra Toan Hô Hấp.** Chúng tôi đã thảo luận cho đến nay, hoạt động hô hấp bình thường là để đệm cho sự thay đổi nồng độ  $H^+$ . Tuy nhiên các bất thường về hô hấp cũng có thể gây ra thay đổi nồng độ  $H^+$ . Ví dụ, suy giảm chức năng phổi, chẳng hạn như bệnh khí phế thủng, làm giảm khả năng thải  $CO_2$  của phổi, gây ra một sự tích tụ  $CO_2$  trong dịch ngoại bào nên dễ nhiễm toan hô hấp. Ngoài ra, khả năng đáp ứng với nhiễm toan chuyển hóa bị suy yếu vì khả năng bù bằng hô hấp bị suy giảm. Trong những trường hợp này, thận đại diện cho các cơ chế sinh lý còn lại duy nhất để đưa pH về bình thường sau khi đệm hóa học ban đầu trong dịch ngoại bào đã xảy ra.

### VAI TRÒ ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG ACID-BASE CỦA THẬN

Thận điều hòa cân bằng acid-base bằng con đường bài tiết cả các ion acid và base theo nước tiểu. Bài tiết nước tiểu acid làm giảm nồng độ acid của dịch ngoại bào trong khi bài tiết nước tiểu base làm giảm nồng độ kiềm.

Cơ chế tổng quát của sự điều hòa này như sau: Một số lượng lớn ion  $HCO_3^-$  được lọc vào trong ống thận, và tiếp tục được thải ra qua nước tiểu, điều này làm giảm nồng độ kiềm máu. Cũng một lượng lớn ion  $H^+$  được lọc vào trong ống thận bởi các TB nội mô, làm giảm nồng độ  $H^+$  máu. Nếu lượng  $H^+$  được bài tiết nhiều hơn là  $HCO_3^-$ , sẽ có sự mất acid hệ thống, ngược lại nếu  $HCO_3^-$  được lọc nhiều hơn, có sự mất kiềm hệ thống.

Mỗi ngày, cơ thể sản xuất khoảng 80 mEq acid cố định, chủ yếu bởi quá trình chuyển hóa protein. Những acid này được gọi là acid cố định (không bay hơi), là bởi vì chúng không thể được thải ra ở phổi như  $H_2CO_3$ . Cơ chế đầu tiên đào thải các acid này là sự bài tiết của thận. Thận cũng đồng thời phải ngăn chặn sự mất  $HCO_3^-$  qua nước tiểu, điều này quan trọng hơn là sự bài tiết các acid cố định. Mỗi ngày, thận lọc khoảng 4320 mEq  $HCO_3^-$ . Ở điều kiện bình thường, hầu hết chúng được tái hấp

thu ở ống thận, nhờ đó duy trì nồng độ của hệ đệm chính trong dịch ngoại bào.

Như đã phân tích sau đây, cả sự tái hấp thu  $HCO_3^-$  và sự đào thải  $H^+$  được hoàn thành qua hệ thống ống thận. Bởi vì  $HCO_3^-$  cần phải phản ứng với một ion  $H^+$  để trở thành  $H_2CO_3$  trước khi nó được hấp thu, 4320 mEq  $H^+$  được loại bỏ mỗi ngày chỉ để tái hấp thu  $HCO_3^-$ . Thêm vào đó, 80 mEq  $H^+$  cần phải được bài tiết để làm giảm nồng độ acid do các acid cố định tạo ra mỗi ngày, tổng cộng, mỗi ngày có 4400 mEq  $H^+$  được bài tiết vào trong lòng ống thận.

Khi có sự giảm  $H^+$  trong dịch ngoại bào (nhiễm kiềm), thận bài tiết ít  $H^+$  hơn, như vậy không thể tái hấp thu hoàn toàn  $HCO_3^-$  → làm tăng sự bài tiết  $HCO_3^-$  qua nước tiểu. Do đó, trong nhiễm kiềm, sự mất  $HCO_3^-$  làm tăng nồng độ  $H^+$  trong dịch ngoại bào trở lại bình thường.

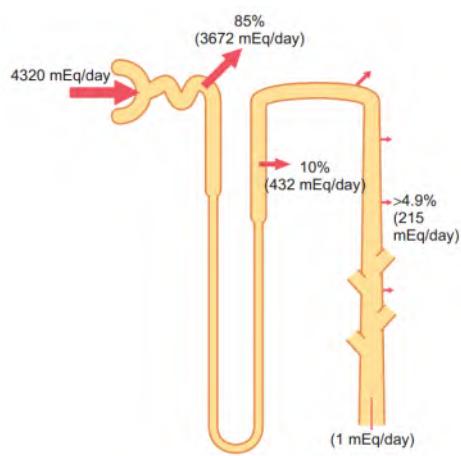
Trong nhiễm toan, thận bài tiết thêm  $H^+$  nhưng không bài tiết  $HCO_3^-$  vào trong nước tiểu mà tái hấp thu hoàn toàn  $HCO_3^-$ , đồng thời tạo  $HCO_3^-$  mới, và cung cấp lại  $HCO_3^-$  cho dịch ngoại bào, nhờ đó làm giảm  $H^+$  của dịch ngoại bào xuống.

Như vậy, thận điều chỉnh nồng độ  $H^+$  của dịch ngoại bào qua 3 cơ chế chính: (1) Bài tiết  $H^+$ , (2) Tái hấp thu và lọc  $HCO_3^-$ , (3) Sản xuất  $HCO_3^-$  mới. Tất cả các quá trình này, được hoàn thành bởi cơ chế bài tiết cơ bản, sẽ được nói trong phần tiếp theo.

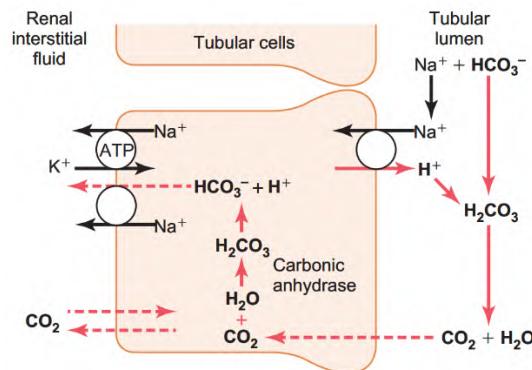
### SỰ BÀI TIẾT $H^+$ VÀ SỰ TÁI HẤP THU $HCO_3^-$ Ở ỐNG THẬN

Sự bài tiết ion  $H^+$  và tái hấp thu  $HCO_3^-$  xảy ra ở hầu hết các phần của ống thận trừ nhánh xuống và phần mảnh của nhánh lên quai Henle. Hình 31-1 đã tổng kết quá trình tái hấp thu  $HCO_3^-$  dọc theo ống thận. Luôn nhớ rằng với mỗi  $HCO_3^-$  được tái hấp thu, một ion  $H^+$  được đào thải.

Khoảng 80-90%  $HCO_3^-$  tái hấp thu (và  $H^+$  bài tiết) được thực hiện ở ống lượn gần, chỉ một số ít  $HCO_3^-$  xuống ống lượn xa và ống góp. Ở đoạn dày của nhánh lên quai Henle, khoảng 10%  $HCO_3^-$  nữa được tái hấp thu, và phần còn lại được hấp thu ở ống lượn xa và ống góp. Như đã nói trước, cơ chế hấp thu của  $HCO_3^-$  cũng bao gồm cả sự bài tiết  $H^+$ , nhưng có sự khác biệt về vị trí thực hiện hai nhiệm vụ này.



**Hình 31-4** quá trình tái hấp thu ion bicarbonat trên những đoạn khác nhau của ống thận. Tỉ lệ % của  $\text{HCO}_3^-$  được lọc cũng như  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu, theo các đoạn khác nhau, với đơn vị mEq trong 1 ngày, ở điều kiện thường.



**Hình 31-5.** Cơ chế TB học của (1) sự bài tiết  $\text{H}^+$  và (2) tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  bằng cách kết hợp  $\text{H}^+$  với  $\text{HCO}_3^-$  thành acid carbonic, mà sau đó lại phân ly thành  $\text{CO}_2$  và nước. (3) ion  $\text{Na}^+$  được tái hấp thu nhờ sự trao đổi với  $\text{H}^+$  được bài tiết. Quá trình này xảy ra ở ống lượn gần, đoạn dày của nhánh lên quai Henle và đoạn đầu ống lượn xa.

#### **$\text{H}^+$ ĐƯỢC BÀI TIẾT BỞI SỰ HOẠT HÓA LẦN 2 Ở PHẦN ĐẦU CỦA HỆ THỐNG ỐNG THẬN.**

TB biểu mô của ống lượn gần, phần dày của nhánh lên quai Henle và đoạn đầu ống lượn xa đều bài tiết  $\text{H}^+$  nhờ kênh  $\text{Na}-\text{H}$ , được biểu diễn ở hình 31-5. Cơ chế bài tiết này hoạt động theo cặp với sự vận chuyển  $\text{Na}^+$  vào TB ở màng sinh chất bởi kênh  $\text{Na}-\text{H}$ , và năng lượng cho sự bài tiết  $\text{H}^+$  chống lại Gradien được lấy từ sự di chuyển theo gradien của  $\text{Na}^+$  vào TB. Gradien  $\text{Na}^+$  này lại được tạo ra bởi kênh

$\text{Na}-\text{K}$  ATPase, trên màng TB. Khoảng 95%  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu theo cách này, đáp ứng nhu cầu bài tiết khoảng 4000 mEq  $\text{H}^+$  của cơ thể mỗi ngày.

Cơ chế này, tuy vậy không hoàn toàn thích hợp khi nồng độ  $\text{H}^+$  đã quá cao trong lòng ống. Dịch trong

ống thận lúc này trở nên rất acid trong các ống lượn xa và ống gòp.

Hình 31-5 cho thấy cách thức  $\text{H}^+$  được bài tiết đồng thời với  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu. Quá trình này bắt đầu khi  $\text{CO}_2$  hoặc được khuếch tán từ trong lòng ống thận vào TB ống thận hoặc được tạo ra do chuyển hóa, kết hợp với nước để tạo thành  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , sau đó phân ly thành  $\text{HCO}_3^-$  và  $\text{H}^+$ .  $\text{H}^+$  thì được bài tiết ra khỏi TB ống thận vào trong lòng ống bởi kênh  $\text{Na}-\text{H}$ . Điều này xảy ra khi có một ion  $\text{Na}^+$  được trao đổi với  $\text{H}^+$ : đầu tiên  $\text{Na}^+$  gắn vào một protein mang trên màng TB thành ống bên ngoài, cùng lúc, một ion  $\text{H}^+$  được gắn vào phần trong TB của protein này, sau đó hai thành phần này được trao đổi qua kênh.  $\text{Na}^+$  di chuyển vào TB theo gradien nồng độ được tạo ra bởi bơm  $\text{Na}-\text{K}$  ATPase trên màng TB phần tiếp xúc với dịch kẽ. Gradien này cung cấp năng lượng cho  $\text{Na}^+$  di chuyển vào trong TB đồng thời cũng làm cho  $\text{H}^+$  di chuyển sang bên đối diện, từ bên trong TB thành ống.

$\text{HCO}_3^-$  sinh ra trong TB sau khi phân ly  $\text{H}_2\text{CO}_3$  sau đó được vận chuyển vào dịch gian bào của ống thận, và sau đó trở về tuần hoàn. Kết quả là  $\text{H}^+$  hệ thống được đào thải vào trong lòng ống thận và  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu vào máu.

#### **$\text{HCO}_3^-$ ĐƯỢC LỌC SAU ĐÓ TÁI HẤP THU BỞI SỰ TƯƠNG TÁC VỚI $\text{H}^+$ TRONG ỐNG THẬN**

Ion bicarbonat không hề thẩm thấu dễ dàng qua màng TB ống thận, do đó  $\text{HCO}_3^-$  được lọc ra ở cầu thận không thể được tái hấp thu trực tiếp. Thay vào đó,  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu bởi một quá trình đặc biệt mà trong đó, đầu tiên nó phải được tổ hợp với  $\text{H}^+$  thành  $\text{H}_2\text{CO}_3$ , rồi phân ly thành  $\text{CO}_2$  và nước, được thể hiện ở hình 31-5

Quá trình tái hấp thu này được khởi đầu bởi một phản ứng trong ống thận giữa  $\text{HCO}_3^-$  được lọc ra ở cầu thận và  $\text{H}^+$  được bài tiết bởi TB thành ống thận.  $\text{H}_2\text{CO}_3$  tạo ra trong quá trình này phân ly ngay thành  $\text{CO}_2$  và nước,  $\text{CO}_2$  có thể dễ dàng khuếch tán qua màng TB ống để vào trong TB ống thận, nơi mà nó được phản ứng với nước để tạo thành một phân tử  $\text{H}_2\text{CO}_3$  mới dưới xúc tác của Carbonic anhydrase.  $\text{H}_2\text{CO}_3$  này lại phân ly thành  $\text{HCO}_3^-$  và  $\text{H}^+$ ,  $\text{HCO}_3^-$  khuếch tán vào trong dịch gian bào và được mang về tuần hoàn cơ thể.

Sự vận chuyển  $\text{HCO}_3^-$  qua màng TB vào mô kẽ được thực hiện bởi 2 cơ chế: (1) kênh  $\text{Na}^+-\text{HCO}_3^-$  trên màng TB ống lượn gần và (2) kênh  $\text{Cl}^--\text{HCO}_3^-$  ở đoạn cuối ống lượn gần, đoạn dày nhánh lên quai Henle, và ống gòp.

Như vậy mỗi  $\text{H}^+$  được tạo thành trong TB ống thận thì một  $\text{HCO}_3^-$  cũng đồng thời được tạo ra và giải phóng vào máu. Ánh hưởng hệ thống của phản ứng này là sự tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  từ lòng ống thận dù phân tử  $\text{HCO}_3^-$  đi vào dịch kẽ không phải là phân tử  $\text{HCO}_3^-$  được lọc ra trước đó. Sự tái hấp

thu dịch lọc này không ảnh hưởng đến dự trữ H<sup>+</sup> của hệ thống vì H<sup>+</sup> dự trữ gắn với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> trong dịch lọc, và do đó không được bài tiết ra ngoài.

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được “chuẩn độ” bởi H<sup>+</sup> trong lồng ống thận.** Ở điều kiện thường, tỉ lệ H<sup>+</sup> bài tiết khoáng 4400 mEq/ngày, và tỉ lệ lọc của HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> khoảng 4320 mEq/ngày. Như vậy, số lượng 2 ion này tiến vào ống thận là tương đương nhau, chúng kết hợp với nhau và tạo thành CO<sub>2</sub> và nước. Do đó, người ta nói rằng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và H<sup>+</sup> bình thường “chuẩn độ” nhau trong dịch lọc.

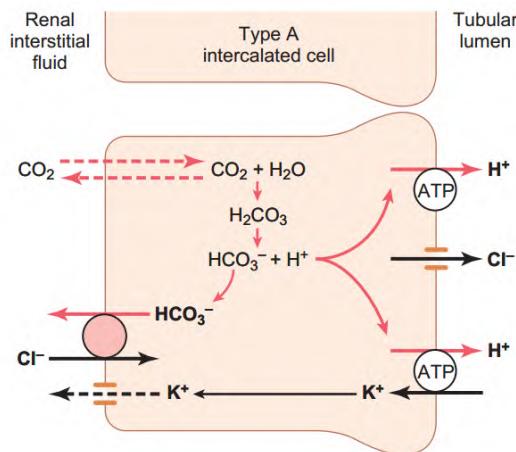
Sự “chuẩn độ” này không phải bao giờ cũng hoàn toàn chính xác vì thường có sự vượt hơn nhẹ của H<sup>+</sup> (khoảng 80 mEq/ngày) giải thoát cho cơ thể khỏi sự ngộ độc các acid cố định tạo ra do chuyển hóa. Như sẽ giải thích sau đây, hầu hết H<sup>+</sup> này không được bài tiết dưới dạng tự do mà thường là trong sự kết hợp với các yếu tố khác của hệ đệm trong nước tiểu, như ion phosphat và NH<sub>3</sub>.

Khi có sự vượt lên quá mức của HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> so với H<sup>+</sup> trong nước tiểu, như trong kiềm chuyển hóa, lượng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> tăng lên này không thể được tái hấp thu, do đó, lượng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> này tồn dư trong lồng ống thận và được bài tiết ra ngoài trong nước tiểu. Giúp xử lý tình trạng nhiễm kiềm chuyển hóa.

Trong nhiễm toan, có sự tăng H<sup>+</sup> so với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> làm tăng sự tái hấp thu HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> đến mức tái hấp thu hoàn toàn HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. H<sup>+</sup> được bài tiết vào trong nước tiểu dưới dạng các tổ hợp với các đệm của nước tiểu đặc biệt là ion phosphat và NH<sub>3</sub>. Như vậy cơ chế căn bản của sự điều tiết cân bằng acid-base của thận là bởi sự cân bằng không hoàn toàn giữa nồng độ H<sup>+</sup> với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Bài tiết một trong hai ion vào trong nước tiểu và lấy đi chúng từ dịch ngoại bào.

#### HOẠT HÓA THỨ NHẤT CỦA H<sup>+</sup> TRONG QUÁ TRÌNH BÀI TIẾT Ở ĐOẠN CUỐI ỐNG LƯỢN XA VÀ ỐNG GÓP.

Bắt đầu từ đoạn cuối ống lượn xa và tiếp tục cho đến hết đoạn còn lại của hệ thống ống thận, các tb biểu mô ống bài tiết H<sup>+</sup> nhờ kênh hoạt hóa thứ nhất. Tính chất của quá trình vận chuyển này khác với cơ chế đã nói ở trên của ống lượn gần một phần quai Henle và đoạn đầu ống lượn xa đã trình bày ở trên.



**Hình 31-6.** Hoạt hóa thứ nhất của H<sup>+</sup> trong quá trình bài tiết qua màng TB, của TB biểu mô typ A đoạn sau của ống lượn xa và ống góp. TB typ A có bơm H<sup>+</sup>-ATPase và H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup> ATPase trên màng. Các bơm này bài tiết H<sup>+</sup> trong khi tái hấp thu HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và K<sup>+</sup> khi có nhiễm toan. Lưu ý rằng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được tái hấp thu với mỗi H<sup>+</sup> được bài tiết, và một Cl<sup>-</sup> được trao đổi thụ động cùng với H<sup>+</sup>.

Cơ chế của sự hoạt hóa thứ nhất của H<sup>+</sup> được trình bày ở chương 28, và được tóm tắt ở hình 31-6. Nó xảy ra ở màng TB ống thận, khi H<sup>+</sup> được vận chuyển trực tiếp bởi một protein đặc hiệu, một bơm H<sup>+</sup>-ATPase và một bơm H<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase. Năng lượng cần thiết cho các protein này được lấy từ sự phân giải ATP thành ADP.

Hoạt hóa thứ nhất của H<sup>+</sup> xảy ra trong một TB đặc biệt gọi là TB typ A của đoạn cuối ống lượn xa và ống góp. Ion H<sup>+</sup> trong các TB này được bài tiết qua 2 bước: (1) CO<sub>2</sub> trong TB phản ứng với nước tạo ra H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, và (2) H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> phân ly thành HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, rồi được tái hấp thu vào máu, ion H<sup>+</sup> thì được bơm ra bởi một trong hai loại protein trên. Với mỗi H<sup>+</sup> được bài tiết, một HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được tái hấp thu, tương tự như là quá trình ở ống lượn gần. Khác biệt chính là H<sup>+</sup> di chuyển qua màng bởi một bơm H<sup>+</sup> chủ động thay vì một kênh protein hai chiều như ở phần trước của nephron.

Mặc dù sự bài tiết H<sup>+</sup> ở đoạn cuối ống lượn xa và ống góp chỉ chiếm khoảng 5% của tổng H<sup>+</sup> bài tiết. Nhưng cơ chế này rất quan trọng trong việc acid hóa tối đa nước tiểu. Ở ống lượn gần, nồng độ H<sup>+</sup> có thể được làm tăng lên 3-4 lần và PH của dịch lọc có thể giảm còn 6.7, mặc dù một lượng lớn H<sup>+</sup> được bài tiết bởi đoạn này của Nephron nhưng nồng độ H<sup>+</sup> còn có thể được làm tăng lên tới 900 lần ở ống góp. Cơ chế này làm giảm PH của dịch lọc xuống tới 4.5, độ PH thấp hơn cả giới hạn dưới của PH nhu mô thận có thể đạt được.

#### KẾT HỢP H<sup>+</sup> DƯ THỪA VỚI PHOSPHAT VÀ AMINO Ở HỆ THỐNG ĐỆM TẠO RA HCO<sub>3</sub> MỚI TRONG ỐNG LƯỢN

Khi H<sup>+</sup> được bài tiết vượt quá mức của HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> hấp thu vào trong dịch ở ống thận, chỉ có một phần nhỏ H<sup>+</sup> sẽ thừa được bài tiết dưới dạng uốn trong nước tiểu. Đây là do độ pH nước tiểu tối thiểu khoảng 4,5 tương ứng với nồng độ H<sup>+</sup> là 10<sup>-4,5</sup> mEq/l hay 0,03 mEq/l. Như vậy, đối với mỗi lít nước tiểu được hình thành, tối đa chỉ bài xuất khoảng 0,03 mEq H<sup>+</sup> tự do. Để có thể bài tiết ra 80mEq acid không bay hơi được hình thành từ sự trao đổi chất mỗi ngày thì có khoảng 2667 l nước tiểu phải được đào thải nếu H<sup>+</sup> tự do vẫn trong dung dịch.

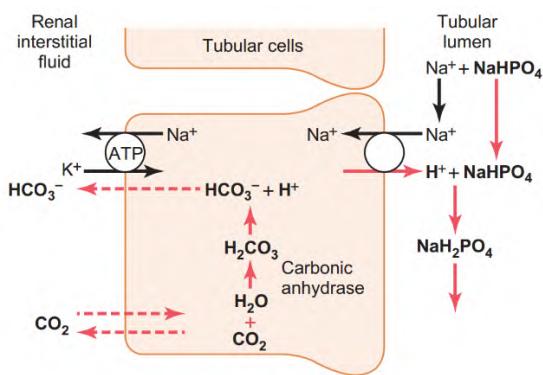
Thải ra một lượng lớn H<sup>+</sup> (như 500mEq/ngày) trong nước tiểu được thực hiện chủ yếu bằng cách kết hợp H<sup>+</sup> với hệ thống đệm trong dung dịch. Các bộ đệm quan trọng nhất là bộ đệm phosphate và bộ đệm ammoniac. Ngoài ra còn có hệ thống đệm yếu khác như đệm urat và citrate nhưng ít quan trọng hơn.

Khi H<sup>+</sup> được chuẩn độ trong ống thận với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> điều này dẫn đến sự tái hấp thu một HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> cho mỗi H<sup>+</sup> tiết ra như đã nói ở trước đó. Tuy nhiên, khi có quá nhiều H<sup>+</sup> ở trong ống thận, nó kết hợp với hệ thống đệm khác hơn HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, điều này dẫn đến HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mới được tạo ra cũng có thể đi vào máu. Do đó, khi có quá nhiều H<sup>+</sup> trong dịch ngoài bào, thận không chỉ hấp thu tất cả các HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> đã lich mà còn tạo HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mới qua đó giúp bổ sung lượn HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mất từ dịch ngoại bào trong nhiễm toan. Trong 2 phần tiếp theo chúng ta sẽ bàn về cơ chế mà các bộ đệm phosphate và ammoniac đóng góp tạo ra lượng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mới.

### CƠ CHẾ HỆ THỐNG ĐỆM PHOSPHAT MANG H<sup>+</sup> DƯ VÀO NƯỚC TIỂU VÀ TẠO RA THẾ HỆ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> MỚI

Hệ thống đệm phosphate gồm HPO<sub>4</sub><sup>=</sup> và HPO<sub>4</sub><sup>-</sup>. Cả hai tạo thành tập trung ở dịch ống thận vì nước thường được tái hấp thu đến một mức độ lớn hơn so với phosphate ở ống thận. Do đó, mặc dù phosphate không phải một hệ thống đệm dịch ngoại bào quan trọng, nhưng nó hiệu quả hơn nhiều như một bộ đệm trong dịch ống thận.

Một yếu tố khác làm cho hệ đệm phosphate quan trọng như là một bộ đệm ống do trên thực tế pK của hệ đệm này là gần 6,8. Trong điều kiện bình thường, nước tiểu có tính acid nhẹ và độ pH của nước tiểu là gần pK của hệ thống đệm phosphate. Vì vậy, trong các ống thận, hệ thống đệm phosphate thông thường có chức năng hiệu quả nhất gần phạm vi pH.



Hình 31-7. Hệ đệm phosphate bài tiết H<sup>+</sup>. Lưu ý HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mới trở lại máu cho mỗi NaHPO<sub>4</sub> tiết H<sup>+</sup>.

Hình 31-7 cho thấy trình tự của sự kết hợp của H<sup>+</sup> được bài tiết với bộ đệm phosphate và cơ chế HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mới được thêm vào máu. Quá trình H<sup>+</sup> bài tiết vào ống thận giống như mô tả trước đó. Miễn là có HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> dư thừa trong dịch ống thận thì hầu hết H<sup>+</sup> dư thừa kết hợp với HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Tuy nhiên, khi tất cả HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> đã được tái hấp thu và không còn có sẵn để kết hợp với H<sup>+</sup> thì H<sup>+</sup> dư có thể kết hợp với HPO<sub>4</sub><sup>=</sup> và bộ đệm khác. Sau khi H<sup>+</sup> kết hợp với HPO<sub>4</sub><sup>=</sup> để tạo thành H<sub>2</sub>PO<sub>4</sub><sup>-</sup>, nó có thể được đào thải dưới dạng muối natri (NaH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), mang theo H<sup>+</sup> dư thừa.

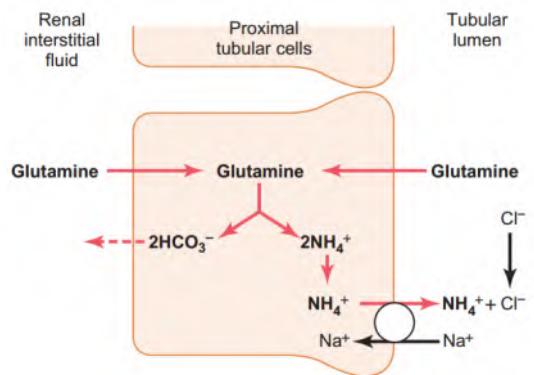
Tuy nhiên, có một sự khác biệt quan trọng trong đào thải H<sup>+</sup> ở chuỗi này đã thảo luận trước đó. Trong trường hợp này, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được tạo ra trong các tế bào ống thận và đi vào mao mạch thận (động mạch- tĩnh mạch) đại diện cho một lợi ích rộng của HCO<sub>3</sub> trong máu chứ không phải chỉ đơn thuần là sự thay thế HCO<sub>3</sub> được lọc. Vì vậy, khi nào một H<sup>+</sup> được bài tiết và trong lòng ống thận mà kết hợp với bộ đệm khác (không phải đệm bicarbonat) hiệu quả thuần là bổ sung một HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> mới vào máu. Quá trình này cho thấy một trong những cơ chế mà thận có thể bổ sung HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> vào dịch ngoại bào.

Trong điều kiện bình thường, phần lớn các phosphate được tái hấp thu và chỉ khoảng 30-40 mEq/ngày dành cho đệm H<sup>+</sup>. Do đó, phần lớn các bộ đệm với H<sup>+</sup> dư trong dịch toàn ở ống thận xảy ra thông qua hệ đệm ammoniac.

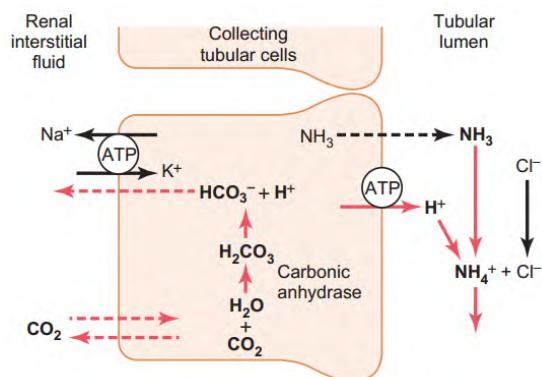
### SỰ BÀI TIẾT H<sup>+</sup> VÀ TẠO HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> CỦA HỆ ĐỆM AMONIAC

Amoniac là hệ đệm thứ hai trong ống thận, thậm chí còn quan trọng hơn hệ đệm phosphate. Hệ đệm bao gồm amoniac (NH<sub>3</sub>) và ion amoni (NH<sub>4</sub><sup>+</sup>). Ion amoni được tổng hợp từ glutamine, mà xuất phát chủ yếu từ sự trao đổi chất của axit amin trong gan. Glutamine đến thận được vận chuyển vào tế bào biểu mô của ống lượn gần, tăng dần khi đi qua quai Henle và ống lượn xa (Hình 31-8). Bên trong tế bào, mỗi phân tử của glutamine được chuyển hóa bằng một loạt các phản ứng để cuối cùng tạo thành 2 NH<sub>4</sub><sup>+</sup> và 2 HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Ion NH<sub>4</sub><sup>+</sup> được bài tiết

vào trong lòng ống bằng một cơ chế đồng vận chuyển với natri, đó là tái hấp thu. Ion  $\text{HCO}_3^-$  được vận chuyển qua màng, cùng với sự tái hấp thu  $\text{Na}^+$  vào dịch kẽ và được vận chuyển bởi các mao mạch cầu thận. Mỗi phân tử glutamine chuyển hóa ở ống gần tạo ra 2  $\text{NH}_4^+$  và được bài tiết vào nước tiểu và 2  $\text{HCO}_3^-$  được tái hấp thu vào máu.  $\text{HCO}_3^-$  tạo ra bởi quá trình này tạo thành  $\text{HCO}_3^-$  mới.



Hình 31-8. Sự sản xuất và bài tiết  $\text{NH}_4^+$  ở tế bào ống lợn gần. Glutamin được chuyển hóa trong tế bào, tạo ra  $\text{NH}_4^+$  và bicarbonate.  $\text{NH}_4^+$  bài tiết vào ống thận nhờ đồng vận chuyển Na. Với mỗi glutamin được chuyển hóa, 2  $\text{NH}_4^+$  được tạo ra và 2  $\text{HCO}_3^-$  được đưa vào máu.



Hình 31-9. Đêm sự bài tiết  $\text{H}^+$  bằng hệ ammonia ( $\text{NH}_3$ ) trong ống góp. Amonia khuếch tán vào ống thận, nơi nó nhận  $\text{H}^+$  trở thành  $\text{NH}_4^+$ , sau đó được bài tiết. Cho mỗi  $\text{NH}_4^+$  được bài tiết, một  $\text{HCO}_3^-$  mới được tạo thành trong tế bào ống thận và đưa vào máu.

Trong ống góp, bổ sung  $\text{NH}_4^+$  xảy ra thông qua một cơ chế khác (Hình 31-9). Dưới đây,  $\text{H}^+$  được tiết ra bởi các màng tế bào vào trong lòng ống, nơi mà nó kết hợp với  $\text{NH}_3$  để hình thành  $\text{NH}_4^+$ , sau đó được bài tiết ra ngoài.  $\text{NH}_3$  thẩm thấu qua tế bào ống góp, mà có thể dễ dàng đi qua màng tế bào trong lòng ống. Tuy nhiên, màng này lại ít nhiều cho  $\text{NH}_4^+$  thẩm qua. Vì vậy, một khi  $\text{H}^+$  đã phản ứng với  $\text{NH}_3$  để tạo thành  $\text{NH}_4^+$ , các  $\text{NH}_4^+$  này bị mắc kẹt trong lòng ống và bị đào thải ra ngoài qua nước tiểu. Đối với mỗi  $\text{NH}_4^+$  bài tiết, một  $\text{HCO}_3^-$  mới được tạo ra và thêm vào máu.

**Nhiễm toan mạn gây tăng tiết  $\text{NH}_4^+$ .** Một trong các chức năng quan trọng nhất của hệ thống đệm amoniac là nó chịu sự kiểm soát sinh lý. Sự gia tăng trong  $\text{H}^+$  kích thích sự trao đổi chất glutamine tại thận do đó làm tăng sự hình thành của  $\text{NH}_4^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  mới, ngược lại khi  $\text{H}^+$  giảm sẽ ức chế sự trao đổi chất glutamine tại thận làm giảm sự hình thành của  $\text{NH}_4^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  mới.

Trong điều kiện bình thường, lượng  $\text{H}^+$  bị đào thải bởi hệ đệm amoniac trong khoảng 50% lượng axit đào thải và 50% lượng  $\text{HCO}_3^-$  mới được tạo ra bởi thận. Tuy nhiên, khi nhiễm toan mạn tính, tỷ lệ  $\text{NH}_4^+$  bài tiết có thể tăng lên đến nhiều nhất là 500 mEq / ngày. Do đó, với nhiễm toan mạn tính, cơ chế axit được loại bỏ là bài tiết  $\text{NH}_4^+$ . Quá trình này cũng cung cấp nhiều nhất cơ chế quan trọng để tạo ra  $\text{HCO}_3^-$  mới trong nhiễm toan mạn tính.

### ĐỊNH LƯỢNG BÀI TIẾT ACID-BASE THẬN

Dựa trên các nguyên tắc trên, chúng ta có thể định lượng acid thận bài tiết hoặc lượng hấp thu hay thải trừ  $\text{HCO}_3^-$  từ máu như sau:

**Bài tiết bicarbonate** được tính bằng tích của thể tích nước tiểu với nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  niệu. Con số này chỉ ra nhanh chóng lượng  $\text{HCO}_3^-$  loại bỏ khỏi máu (tương tự như thêm  $\text{H}^+$  vào máu). Trong nhiễm toan, sự mất  $\text{HCO}_3^-$  giúp đưa pH trở lại bình thường.

Lượng  $\text{HCO}_3^-$  mới góp vào máu ở bất kỳ thời điểm nào bằng lượng  $\text{H}^+$  tiết ở cuối ống thận với hệ đệm niệu non-bicarbonat. Như thảo luận từ trước, hệ đệm niệu non-bicarbonat gồm  $\text{NH}_4^+$  và phosphate. Do đó, lượng  $\text{HCO}_3^-$  thêm vào máu (và  $\text{H}^+$  bài tiết bởi  $\text{NH}_4^+$ ) được tính bằng đo lượng bài tiết  $\text{NH}_4^+$  (thể tích nước tiểu nhân với nồng độ  $\text{NH}_4^+$ ).

Phần còn lại của đệm non-bicarbonat, non- $\text{NH}_4^+$  trong nước tiểu được tính bằng cách xác định giá trị gọi là **acid chuẩn độ**. Lượng acid chuẩn độ trong nước tiểu tính bằng nước tiểu chuẩn độ với một base mạnh, như  $\text{NaOH}$ , với pH 7.4, pH máu bình thường, và pH dịch lọc cầu thận. Do đó, số mEq của  $\text{NaOH}$  cần tim để đưa pH niệu về 7.4 bằng lượng mEq  $\text{H}^+$  được thêm vào dịch ống thận, được kết hợp với phosphate và các hệ đệm khác. Định lượng acid chuẩn độ không bao gồm  $\text{H}^+$  trong  $\text{NH}_4^+$  vì  $\text{pK}$  của  $\text{NH}_3-\text{NH}_4^+$  đạt tới 9.2, và chuẩn độ với  $\text{NaOH}$  tới pH 7.4 không làm mất  $\text{H}^+$  trong  $\text{NH}_4^+$ .

Vì vậy, sự bài tiết acid thuần bởi thận có thể tính bằng:

$$\text{Acid bài tiết thuần} = \text{NH}_4^+ \text{ bài tiết} + \text{acid chuẩn độ niệu} - \text{HCO}_3^- \text{ bài tiết.}$$

Lí do loại trừ  $\text{HCO}_3^-$  bài tiết vì sự mất  $\text{HCO}_3^-$  giống như sự thêm  $\text{H}^+$  vào máu. Để cân bằng acid-base, lượng acid bài tiết thuần phải bằng lượng

acid sản xuất không bay hơi trong cơ thể. Trong nhiễm toan, acid bài tiết thuận tăng rõ rệt, đặc biệt do tăng tiết  $\text{NH}_4^+$ , do đó loại bỏ acid ra khỏi máu. Lượng acid bài tiết thuận cũng bằng lượng  $\text{HCO}_3^-$  thuận thêm vào máu. Vì vậy, trong nhiễm toan, sự thêm  $\text{HCO}_3^-$  vào máu nhiều hơn  $\text{NH}_4^+$  và acid niệu chuẩn độ được bài tiết.

Trong nhiễm kiềm, acid chuẩn độ và  $\text{NH}_4^+$  bài tiết giảm đến 0, trong khi tăng bài tiết  $\text{HCO}_3^-$ . Do đó, lượng acid thuận bài tiết âm, nghĩa là có sự mất thuận  $\text{HCO}_3^-$  từ máu (giống như thêm  $\text{H}^+$  vào máu) và không có  $\text{HCO}_3^-$  mới được tạo bởi thận.

### QUY CHẾ TIẾT $\text{H}^+$ CỦA ỐNG THẬN

Như đã thảo luận trước đó,  $\text{H}^+$  bài tiết bởi các tế bào biểu mô ống thận là cần thiết cho cả hai quá trình tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  và  $\text{HCO}_3^-$  mới tạo ra liên quan đến sự hình thành acid chuẩn độ. Vì thế lượng  $\text{H}^+$  tiết ra phải được quy định một cách cẩn thận để thận có thể thực hiện hiệu quả chức năng của mình trong việc điều chỉnh cân bằng acid-base. Trong điều kiện bình thường, các tế bào ống thận phải tiết ra lượng  $\text{H}^+$  ít nhất đủ để tái hấp thu toàn bộ lượng  $\text{HCO}_3^-$  được lọc và còn phải đủ  $\text{H}^+$  để đảm bảo acid chuẩn độ hoặc đủ lượng  $\text{NH}_4^+$  để đào thải các acid không bay hơi được tạo ra mỗi

Tăng tiết $\text{H}^+$ và tái hấp thu $\text{HCO}_3^-$	Giảm tiết $\text{H}^+$ và $\text{HCO}_3^-$
$\uparrow \text{pCO}_2$	$\downarrow \text{pCO}_2$
$\uparrow \text{H}^+, \downarrow \text{HCO}_3^-$	$\downarrow \text{H}^+, \uparrow \text{HCO}_3^-$
$\downarrow$ lượng dịch ngoại bào	$\uparrow$ lượng dịch ngoại bào
$\uparrow$ angiotensin II	$\downarrow$ angiotensin II
$\uparrow$ aldosteron	$\downarrow$ aldosteron
Giảm $\text{K}^+$ máu	Tăng $\text{K}^+$ máu

ngày bởi chuyển hóa.

Trong nhiễm kiềm, lượng  $\text{H}^+$  tiết ra ở ống thận không đủ để tái hấp thu hoàn toàn  $\text{HCO}_3^-$ , tạo điều kiện cho thận tăng đào thải  $\text{HCO}_3^-$ . Trong điều kiện này, acid chuẩn độ và ammoniac không được đào thải vì không đủ  $\text{H}^+$  để kết hợp với bộ đệm khác bicacbonat, do đó không có  $\text{HCO}_3^-$  dư thừa thêm vào máu trong nhiễm kiềm. Trong nhiễm toan, các ống thận tăng tiết  $\text{H}^+$  đủ để hấp thu hoàn toàn  $\text{HCO}_3^-$  lọc với đủ  $\text{H}^+$  còn lại để bài tiết một lượng lớn  $\text{NH}_4^+$  và axit chuẩn độ, góp một lượng lớn  $\text{HCO}_3^-$  mới vào tổng số dịch ngoại bào cơ thể. Các kích thích quan trọng nhất để tăng tiết  $\text{H}^+$  ở ống thận là (1) tăng  $\text{pCO}_2$  trong dịch ngoại bào trong nhiễm toan hô hấp hoặc (2) tăng  $\text{H}^+$  dịch ngoại bào (giảm pH) trong nhiễm toan chuyển hóa hoặc hô hấp.

Các tế bào ống thận đáp ứng trực tiếp với sự tăng  $\text{pCO}_2$  máu trong nhiễm toan hô hấp như sau: Tăng  $\text{pCO}_2$  trong máu làm tăng  $\text{pCO}_2$  trong tế bào ống thận làm tế bào ống thận tăng tạo ra  $\text{H}^+$  do đó kích thích sự tiết  $\text{H}^+$  của tế bào ống thận. Yếu tố thứ hai

kích thích tiết  $\text{H}^+$  là tăng nồng độ  $\text{H}^+$  dịch ngoại bào (giảm pH).

Dưới một số điều kiện sinh lý bệnh, một yếu tố đặc biệt có thể làm tăng tiết  $\text{H}^+$  là sự bài tiết aldosterone quá mức. Aldosteron kích thích bài tiết  $\text{H}^+$  bởi các tế bào kẽ ở ống góp. Do đó bài tiết quá nhiều aldosteron như ở những người có hội chứng Conn, có thể làm tăng bài tiết  $\text{H}^+$  vào dịch lọc, vì thế tăng lượng  $\text{HCO}_3^-$  thêm trở lại máu. Bởi thế thường có hiện tượng nhiễm kiềm ở bệnh nhân tăng tiết aldosterone nhiều.

Các tế bào ống thận thường đáp ứng với sự giảm nồng độ  $\text{H}^+$  (kiềm) bằng cách giảm tiết  $\text{H}^+$ . Việc giảm tiết  $\text{H}^+$  là do giảm  $\text{pCO}_2$  ngoại bào trong nhiễm kiềm hô hấp, hoặc do giảm nồng độ  $\text{H}^+$  mỗi giây trong nhiễm kiềm hô hấp hoặc chuyển hóa.

Bảng 31-2 tóm tắt các yếu tố ảnh hưởng đến tiết  $\text{H}^+$  và tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$ . Một số yếu tố không liên quan trực tiếp đến quá trình cân bằng acid – base. Ví dụ, sự tiết  $\text{H}^+$  xảy ra đồng thời với tái hấp thu  $\text{Na}^+$  do đồng vận  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  ở ống lợn gần và đoạn xuống quai Henle. Do đó các yếu tố kích thích tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , chẳng hạn như giảm thể tích dịch ngoại bào, cũng có thể làm tăng cả tiết  $\text{H}^+$  cũng như tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$ .

Giảm thể tích dịch ngoại bào làm tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$ , qua đó làm tăng tiết  $\text{H}^+$  và tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  qua nhiều cơ chế, bao gồm (1) tăng nồng độ angiotensin II, trực tiếp kích thích sự hoạt động của kênh  $\text{Na}^+ - \text{H}^+$  ở ống thận, và (2) tăng aldosterone làm tăng tiết  $\text{H}^+$  do các tế bào kẽ ở ống góp. Do đó giảm thể tích dịch ngoại bào có xu hướng gây nhiễm kiềm do tăng tiết nhiều  $\text{H}^+$  và tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  ở ống thận.

Bảng 31-2 Những yếu tố của huyết tương hay dịch ngoại bào ảnh hưởng đến sự tiết  $\text{H}^+$  cũng như tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  ở tế bào ống thận.

Những thay đổi về nồng độ  $\text{K}^+$  trong huyết tương cũng có thể ảnh hưởng đến sự tiết  $\text{H}^+$  của ống thận. Hạ kali máu kích thích và tăng kali máu ức chế  $\text{H}^+$  bài tiết ở ống lợn gần. Giảm nồng độ kali huyết có xu hướng tăng  $\text{H}^+$  tập trung trong các tế bào ống thận. Điều này, kích thích  $\text{H}^+$  bài tiết và tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  và dẫn đến nhiễm kiềm. Tăng kali máu giảm  $\text{H}^+$  bài tiết và tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$  và có xu hướng gây nhiễm toan.

### CƠ CHẾ BÙ TRỪ THẬN TRONG NHIỄM TOAN: TĂNG TIẾT $\text{H}^+$ VÀ TĂNG TÁI HẤP THU $\text{HCO}_3^-$

Bây giờ chúng ta mô tả cơ chế thận bài tiết  $\text{H}^+$  và tái hấp thu  $\text{HCO}_3^-$ , chúng ta có thể giải thích cách thận điều hòa pH dịch ngoại bào khi nó biến đổi.

Nhận thấy ở phương trình 8, phương trình Henderson – Hasselbalch, nhiễm toan xảy ra khi tỉ lệ  $\text{HCO}_3^- / \text{CO}_2$  trong dịch ngoại bào giảm, gây ra giảm pH. Nếu tỉ lệ này giảm do giảm  $\text{HCO}_3^-$ , ta có

nhiễm toan chuyển hóa. Còn nếu pH giảm bởi tăng  $P_{CO_2}$ , nhiễm toan là nhiễm toan acid.

### NHIỄM TOAN GÂY GIẢM $HCO_3^-/H^+$ TRONG DỊCH ỐNG THẬN

Cả nhiễm toan hô hấp và chuyển hóa đều gây giảm tỉ lệ  $HCO_3^-/H^+$  trong dịch ống thận. Như một kết quả, sự quá mức  $H^+$  trong ống thận làm giảm tái hấp thu  $HCO_3^-$  và để lại thêm  $H^+$  có sẵn để kết hợp với bộ đệm tiết niệu  $NH4^+$  và  $HPO4^{2-}$ . Như vậy, trong nhiễm toan, thận tái hấp thu cả  $HCO_3^-$  lọc trên và từ  $HCO_3^-$  mới thông qua phản ứng của  $NH4^+$  và acid chuẩn đê.

Trong nhiễm toan chuyển hóa, sự quá mức  $H^+$  so với  $HCO_3^-$  xảy ra trong dịch ống thận chủ yếu do giảm lọc  $HCO_3^-$ . Điều này là do sự giảm nồng độ  $HCO_3^-$  trong dịch ngoại bào.

Trong nhiễm toan hô hấp, sự quá mức  $H^+$  trong dịch ống thận chủ yếu vì tăng nồng độ  $P_{CO_2}$  dịch ngoại bào, làm kích thích tiết  $H^+$ .

Như đã bàn luận ở trước, trong nhiễm toan mạn, dù do hô hấp hay chuyển hóa, có sự gia tăng sản xuất  $NH4^+$ , đóng góp tăng bài tiết  $H^+$  và tăng  $HCO_3^-$  mới trong dịch ngoại bào. Với nhiễm toan mạn trầm trọng,  $H^+$  có thể bài tiết đến 500 mEq/ngày trong nước tiểu, chủ yếu từ  $NH4^+$ ; sự bài tiết này góp phần tới 500 mEq/ngày  $HCO_3^-$  mới vào máu.

**Bảng 31-3** Các đặc điểm chính của rối loạn acid – base:

	pH	$H^+$	$P_{CO_2}$	$HCO_3^-$
Bình thường	7.4	40 mEq/L	40 mm Hg	24 mEq/L
Nhiễm toan hô hấp	↓	↑	↑↑	↑
Nhiễm kiềm hô hấp	↑	↓	↓↓	↓
Nhiễm toan chuyển hóa	↓	↑	↓	↓↓
Nhiễm kiềm chuyển hóa	↑	↓	↑	↑↑

Các biến đổi chính được mô tả bằng dấu ↑↑ hoặc ↓↓. Lưu ý, các rối loạn acid base hô hấp bắt đầu bằng sự tăng hay giảm  $P_{CO_2}$ , còn các rối loạn chuyển hóa được bắt đầu bằng sự tăng hay giảm  $HCO_3^-$ .

Như vậy, trong nhiễm toan mạn, sự tăng bài tiết  $H^+$  qua ống thận giúp loại bỏ  $H^+$  dư thừa và tăng lượng  $HCO_3^-$  trong dịch ngoại bào. Quá trình này làm tăng  $HCO_3^-$  trong hệ đệm bicarbonat, theo phương trình Henderson-Hasselbalch, làm tăng pH ngoại bào và sửa chữa sự nhiễm toan. Nếu nhiễm toan chuyển hóa, sự tăng thông khí làm giảm  $P_{CO_2}$  cũng giúp sửa nhiễm toan.

Bảng 31-3 tóm tắt các đặc tính liên quan đến nhiễm toan hô hấp và chuyển hóa, cũng như nhiễm kiềm hô hấp và chuyển hóa sẽ được đề cập dưới

đây. Lưu ý, trong nhiễm toan hô hấp, sự giảm pH, tăng nồng độ  $H^+$  dịch ngoại bào, và tăng  $P_{CO_2}$  gây nên tình trạng toan. Đáp ứng bù trừ là sự tăng  $HCO_3^-$  huyết tương từ thận. Sự tăng này giúp bù trừ tình trạng tăng  $P_{CO_2}$ , từ đó đưa pH máu trở lại bình thường.

Trong nhiễm toan chuyển hóa, cũng có sự giảm pH và tăng nồng độ  $H^+$  ngoại bào. Tuy vậy, trong trường hợp này, bất thường đầu tiên là sự giảm  $HCO_3^-$ . Cơ chế bù trừ đầu tiên bao gồm tăng thông khí, làm giảm  $P_{CO_2}$ , và sự bù của thận bằng cách thêm  $HCO_3^-$  mới vào dịch ngoại bào, giúp giảm thiểu sự mất  $HCO_3^-$  ngoại bào.

### Điều chỉnh của thận trong nhiễm kiềm – giảm đào thải $H^+$ ở ống thận và tăng hấp thu $HCO_3^-$

Bù trừ trong nhiễm kiềm về cơ bản đối nghịch với trường hợp nhiễm toan. Ở người nhiễm kiềm, tỉ lệ  $HCO_3^-/CO_2$  ngoại bào tăng lên, dẫn tới pH tăng, thể hiện trong công thức Henderson-Hasselbalch.

### Nhiễm kiềm gây tăng tỉ số $HCO_3^-/H^+$ trong nước tiểu ở ống thận

Nhiễm kiềm cho dù nguyên nhân là do rối loạn hô hấp hay chuyển hóa đều có tỉ số  $HCO_3^-/H^+$  trong ống thận tăng. Nguyên nhân thực sự gây tăng nồng độ  $HCO_3^-$  là sự không tái hấp thu  $HCO_3^-$  ở ống thận mà đào thải qua nước tiểu. Trong nhiễm kiềm,  $HCO_3^-$  đào thải từ dịch ngoại bào qua thận, có tác dụng tương tự việc tăng giữ  $H^+$  ở dịch ngoại bào. Cơ chế này giúp giữ cho Ph trở về giá trị bình thường. Bảng 31-3. cho thấy tất cả các đặc tính của kiềm hô hấp và kiềm chuyển hóa.Trường hợp nhiễm kiềm hô hấp, có hiện tượng tăng pH ngoại bào và giảm nồng độ  $H^+$ . Căn nguyên gây nhiễm kiềm là giảm  $PCO_2$  và kéo theo giảm tiết  $H^+$  ở ống thận. Kết quả là không có đủ  $H^+$  trong nước tiểu ở ống thận để phản ứng với  $HCO_3^-$ . Vì vậy,  $HCO_3^-$  sẽ tăng đào thải và giảm tái hấp thu, dẫn tới giảm bù và nhiễm kiềm. Do đó, phản ứng bù trừ cơ bản trong nhiễm kiềm hô hấp là giảm nồng độ  $HCO_3^-$ . Trong nhiễm kiềm chuyển hóa cũng có sự sụt giảm nồng độ  $H^+$  và tăng pH. Nguyên nhân gây kiềm hóa lại do tăng nồng độ  $HCO_3^-$  trong dịch ngoại bào. Cơ thể có cơ chế bù trừ bằng cách giảm nhịp thở nhằm tăng  $PCO_2$  và đưa pH về giá trị bình thường. Thêm nữa, Nồng độ  $HCO_3^-$  dịch ngoại bào tăng làm giảm vận chuyển  $HCO_3^-$ , dẫn tới tăng tỉ lệ  $HCO_3^-/H^+$  trong nước tiểu ống thận. Nồng độ  $HCO_3^-$  trong nước tiểu ống thận tuy cao nhưng không tái hấp thu được do không có  $H^+$  kết hợp. Vì vậy  $HCO_3^-$  sẽ đào thải ra ngoài qua nước tiểu. Trong nhiễm kiềm chuyển hóa, cơ chế bù trừ chính là tăng  $PCO_2$  thông qua tăng đào thải  $HCO_3^-$ .

### CÁC NGUYÊN NHÂN RỐI LOẠN ACID-BASE TRÊN LÂM SÀNG

Từ các chương bàn luận trước, chúng ta đã biết rằng bất kì nguyên nhân nào làm giảm thông khí ở phổi đều làm tăng  $pCO_2$  dịch ngoại bào. Điều này

làm tăng nồng độ  $H_2CO_3$  và  $H^+$  dẫn đến nhiễm toan. Bởi vì nguyên nhân nhiễm toan là bất thường của hô hấp nên trường hợp này được gọi là nhiễm toan hô hấp.

Toan hô hấp xảy ra trong các bệnh lý có tổn thương trung tâm hô hấp hoặc các bệnh lý giảm khả năng đào thải  $CO_2$  của phổi. Ví dụ: tổn thương trung tâm hô hấp ở hành não có thể dẫn đến nhiễm toan hô hấp. Ngoài ra, tắc nghẽn đường hô hấp, viêm phổi, khí thũng, giảm diện tích màng trao đổi khí của phổi, các yếu tố cản trở trao đổi khí giữa máu và không khí phế nang đều gây nhiễm toan hô hấp.

Trong nhiễm toan hô hấp, các đáp ứng bù trừ gồm có (1) hệ đệm của dịch cơ thể và (2) thận, đòi hỏi vài ngày để bù trừ cho rối loạn.

#### Tăng thông khí và giảm $pCO_2$ dẫn đến nhiễm kiềm hô hấp

Nhiễm kiềm hô hấp là do thông khí quá mức của phổi. Hiếm khi điều này xảy ra do các tình trạng bệnh lý. Tuy nhiên bệnh tâm thần-tâm lý có thể làm tăng hô hấp đến mức dẫn đến tình trạng nhiễm kiềm.

Một type sinh lý của nhiễm kiềm hô hấp xảy ra khi một người lên độ cao lớn. Nồng độ  $O_2$  thấp kích thích hô hấp, gây mất  $CO_2$  dẫn đến kiềm hô hấp nhẹ. Giống như trên, cơ thể đáp ứng bù trừ nhờ hệ đệm dịch cơ thể và thận tăng bài tiết  $HCO_3^-$ .

#### Nhiễm toan chuyển hóa là do giảm nồng độ $HCO_3^-$ dịch ngoại bào

Thuật ngữ nhiễm toan chuyển hóa được dùng cho tất cả các dạng nhiễm toan bên cạnh nguyên nhân do tăng  $CO_2$  trong dịch cơ thể. Toan chuyển hóa là kết quả của một số nguyên nhân tổng quát sau: thận giảm chức năng bài tiết acid hình thành trong cơ thể, cơ thể tạo ra quá nhiều acid trong trao đổi chất, uống hoặc tiêm truyền các chất có tính acid cho cơ thể, mất baso trong các dịch cơ thể, điều này có tác dụng giống như thêm acid cho cơ thể. Một số tình trạng cụ thể gây toan chuyển hóa sẽ được mô tả ở phần sau.

**Nhiễm toan ống thận.** Nhiễm toan ống thận là do khiếm khuyết trong bài tiết  $H^+$  hoặc tái hấp thu  $HCO_3^-$  hoặc cả hai. Những rối loạn này nhìn chung chia làm 2 type: (1) suy giảm tái hấp thu  $HCO_3^-$  ở ống thận làm mất  $HCO_3^-$  vào nước tiểu, (2) mất khả năng bài tiết  $H^+$  của ống thận, đây là cơ chế làm cho bình thường nước tiểu có tính acid, sự mất khả năng này làm kiềm nước tiểu. Hai rối loạn trên gây ra không đủ trung hòa acid cơ thể và giảm bài tiết  $NH_4^+$ , do đó gây ra tích lũy acid trong các dịch cơ thể. Một số nguyên nhân gây nhiễm toan ống thận gồm có suy thận mãn tính, bài tiết thiếu aldosterone (bệnh Addison), một số rối loạn di truyền dẫn đến suy giảm chức năng ống thận,

chẳng hạn như hội chứng Fanconi (xem chương 32)

**Tiêu chảy.** Tiêu chảy là một trong những nguyên nhân thường xuyên nhất gây nhiễm toan chuyển hóa, nhiễm toan là do mất một lượng lớn Natribicarbonat vào phân. Dịch tiết đường tiêu hóa chứa nhiều bicarbonat, kết quả là tiêu chảy gây mất  $HCO_3^-$  của dịch cơ thể. Ảnh hưởng này cũng tương tự như mất  $HCO_3^-$  vào nước tiểu. Đây là tình trạng toan chuyển hóa nghiêm trọng có thể dẫn đến tử vong, đặc biệt là trẻ em.

**Nôn (các chất trong ruột).** Nôn các chất trong dạ dày gây mất acid và có xu hướng gây nhiễm kiềm vì dịch tiết dạ dày có tính acid cao. Tuy nhiên, đôi khi xảy ra nôn một lượng lớn các chất trong ruột gây mất một lượng lớn bicarbonat gây ra nhiễm toan chuyển hóa giống như tiêu chảy.

**Đái tháo đường.** Đái tháo đường xảy ra do sự giảm bài tiết insulin của tuyến tụy (type 1) hoặc lượng insulin không đủ để bù đắp cho sự giảm nhạy cảm tác dụng của insulin (type 2). Trong trường hợp không đủ insulin dẫn đến cản trở sử dụng glucose trong trao đổi chất. Thay vào đó, các chất béo được cắt thành acid acetoacetic, các axit này được chuyển hóa bởi các mô sinh năng lượng. Với bệnh tiểu đường nặng, nồng độ acid acetoacetic máu tăng lên rất cao gây toan chuyển hóa nặng. Để bù trừ cho toan chuyển hóa nặng này, một lượng lớn acid được bài tiết vào nước tiểu, có thể lên tới 500mmol/ngày.

**Uống acid.** Hiếm khi có một lượng lớn acid trong thực phẩm bình thường. Tuy nhiên, đôi khi nhiễm toan chuyển hóa nặng là do uống một lượng lớn chất độc có tính acid.

Các chất này bao gồm acetylsalicylics (aspirin) và methyl alcohol (dạng chuyển hóa là acid formic).

**Suy thận mạn tính.** Khi chức năng thận suy giảm rõ rệt gây ra tích lũy anion của các acid yếu trong dịch cơ thể do không được đào thải qua thận. Ngoài ra, mức lọc cầu thận giảm gây ra giảm bài tiết phosphat và  $NH_4^+$ , giảm tái hấp thu  $HCO_3^-$  vào dịch cơ thể. Do đó suy thận mạn tính có thể gây ra toan chuyển hóa nặng.

#### Nhiễm kiềm chuyển hóa là do tăng nồng độ $HCO_3^-$ dịch ngoại bào

Giữ quá mức  $HCO_3^-$  hoặc mất  $H^+$  trong cơ thể gây ra nhiễm kiềm chuyển hóa. Nhiễm kiềm chuyển hóa không phổ biến như toan chuyển hóa, nhưng phần sau đây sẽ mô tả một số nguyên nhân gây kiềm chuyển hóa.

#### Sử dụng thuốc lợi tiểu (trừ thuốc ức chế Carbonic Anhydrase)

Các thuốc lợi tiểu đều gây tăng lưu lượng dịch lọc lọc theo ống thận, điều đó làm tăng lưu lượng ở ống lượn xa và ống gòp. Hiệu ứng này dẫn đến

tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  từ các phần của nephron. Vì sự tái hấp thu  $\text{Na}^+$  kèm theo bài tiết  $\text{H}^+$  nên sự tăng cường tái hấp thu  $\text{Na}^+$  dẫn đến tăng bài tiết  $\text{H}^+$  và tăng tái hấp thu bicarbonat. Những thay đổi này dẫn tới nhiễm kiềm, đặc trưng bởi tăng nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  dịch ngoại bào.

**Thừa aldosterone.** Khi một lượng lớn Aldosterone được bài tiết bởi tuyến thượng thận sẽ gây ra nhiễm kiềm chuyển hóa nhẹ. Giống như bàn luận ở phần trên, aldosterone làm tăng tái hấp thu  $\text{Na}^+$  ở ống lượn xa và ống góp, đồng thời kích thích bài tiết  $\text{H}^+$  ở tế bào xen ống góp. Điều này làm tăng bài tiết  $\text{H}^+$  qua thận dẫn tới nhiễm kiềm.

**Nôn (các chất ở dạ dày).** Nôn các chất chỉ ở dạ dày, không liên quan tới các chất ở đường tiêu hóa dưới dạ dày, gây mất  $\text{HCl}$  do các tế bào niêm mạc dạ dày bài tiết. Kết quả là mất acid dịch ngoại bào dẫn tới nhiễm kiềm chuyển hóa. Nhiễm kiềm này thường xảy ra đặc biệt là ở trẻ sơ sinh có hẹp môn vị do phì đại cơ thắt.

**Uống thuốc có tính kiềm.** Một nguyên nhân phổ biến gây ra nhiễm kiềm chuyển hóa là uống thuốc có tính kiềm như natribicarbonate, để điều trị viêm dạ dày hoặc loét dạ dày tá tràng.

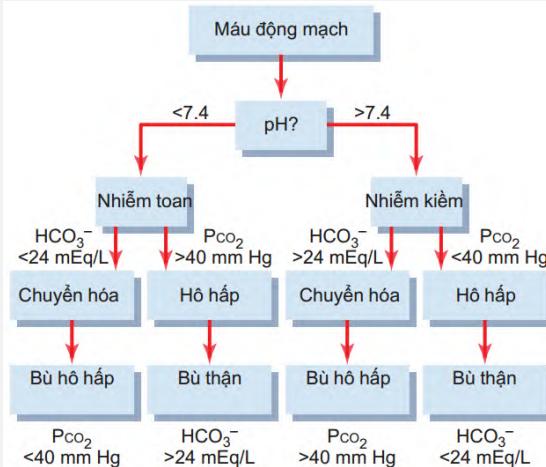
#### Điều trị nhiễm axit hoặc nhiễm kiềm

Cách điều trị tốt nhất cho nhiễm axit hoặc nhiễm kiềm là điều chỉnh lại tình trạng gây ra sự bất thường. Điều này thường rất khó, đặc biệt đối với các bệnh mạn tính làm suy yếu chức năng của phổi hoặc gây ra suy thận. Trong những trường hợp này, có nhiều chất khác nhau có thể được sử dụng để trung hòa lượng axit quá ngưỡng hoặc cản cứ vào chất lưu ngoại bào.

Để trung hòa lượng axit vượt ngưỡng, lượng lớn natri cacbonat có thể được đưa vào bằng đường uống. Muối natri cacbonat được hấp thụ ở đường ruột vào máu và tăng lượng  $\text{HCO}_3^-$  của hệ thống đệm bicarbonate, vì thế làm tăng pH gần đến bình thường. Natri cacbonat có thể được truyền tĩnh mạch nhưng vì có những tác động nguy hiểm tiềm ẩn của cách điều trị này, do đó mà các chất khác thường xuyên được sử dụng thay thế như natri lactat và natri gluconate. Lượng chất lactate và gluconate có trong cơ bắp được chuyển hóa trong cơ thể, để lại natri trong dịch ngoại bào dưới natri bicacbonat và vì thế làm tăng lên pH của dịch ngoại bào gần đến bình thường.

Đối với việc điều trị của chứng nhiễm kiềm, amoni clorua có thể được cung cấp bằng đường uống. Khi chất này được hấp thụ vào máu, lượng amoni được chuyển hóa ở gan thành urê. Phản ứng này giải phóng  $\text{HCl}$ , là chất sẽ ngay lập tức phản ứng với đệm của cơ thể để chuyển sự tập chung của  $\text{H}^+$  thành đặc tính của axit. Amoni clorua cũng có thể được truyền tĩnh mạch nhưng  $\text{NH}_4^+$  rất độc hại và quá trình này có thể trở nên vô cùng nguy hiểm. Phương pháp trị liệu phù hợp nhất là

đảo nghịch lại nguyên nhân cơ bản gây ra chứng nhiễm kiềm. Ví dụ nếu nhiễm kiềm chuyển hóa liên quan đến việc giảm thể tích dịch ngoại bào, nhưng tim không bị ảnh hưởng thì giải pháp truyền một lượng đầy đủ phù hợp huyết thanh nhân tạo thường có hiệu quả trong việc trị liệu chứng nhiễm kiềm.



**Bảng 31-10:** phân tích rối loạn acid – base đơn giản. Nếu sự đền bù khác rõ rệt từ những hiện thị ở dưới hình thì ta nên ngờ một nhiễm toan kiềm hỗn hợp

#### Các phương pháp và phân tích lâm sàng của nhiễm toan

Giả thiết phù hợp của rối loạn axit đòi hỏi phải có sự chẩn đoán chính xác. Rối loạn axit đơn giản được miêu tả trước đó có thể được chẩn đoán bằng việc phân tích ba phương pháp từ một mẫu máu : pH,  $\text{HCO}_3^-$  huyết thanh, và PCO<sub>2</sub>.

Sự chẩn đoán này liên quan đến rất nhiều bước, được nói rõ ở bảng 31-10. Bằng việc kiểm tra độ pH, có thể biết được bệnh nhân bị rối loạn axit hay rối loạn kiềm. pH nhỏ hơn 7.4 cho thấy bệnh nhân nhiễm axit, trong khi pH lớn hơn 7.4 chỉ ra bệnh nhân nhiễm kiềm.

Bước thứ hai là phân tích PCO<sub>2</sub> huyết tương và nồng độ  $\text{HCO}_3^-$ . Giá trị bình thường của PCO<sub>2</sub> vào khoảng 40 mm Hg và của  $\text{HCO}_3^-$  là 24mEq/L. Nếu rối loạn được mô tả như là nhiễm toan và PCO<sub>2</sub> huyết tương tăng lên thì phải có một thành phần đường hô hấp nhiễm toan. Sau khi bù bởi thận, nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  huyết thanh ở đường hô hấp nhiễm toan sẽ có xu hướng tăng lên trên mức bình thường. Vì thế giá trị kì vọng cho một nhiễm toan hô hấp đơn giản sẽ giảm pH, tăng PCO<sub>2</sub> và tăng nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  huyết thanh sau mỗi lần bù bởi thận từng phần .

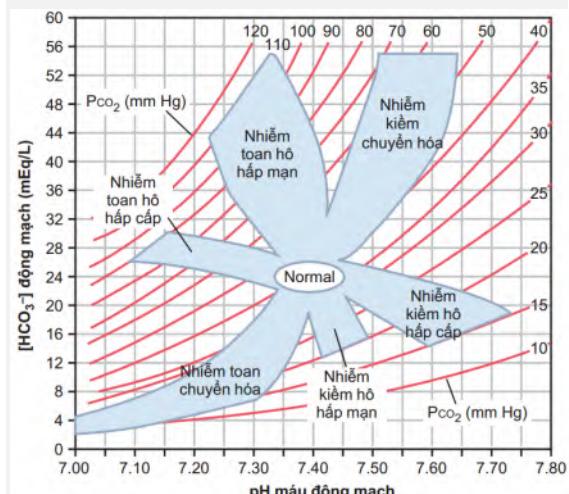
Đối với nhiễm toan chuyển hóa, sẽ có sự giảm PH huyết thanh. Tuy nhiên với nhiễm toan chuyển hóa thì sự bất bình thường đầu tiên là việc giảm nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  huyết thanh. Vì thế nếu pH thấp tương tác với nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  thấp thì phải có một

thành phần chuyển hóa axit. Trong nhiễm toan chuyển hóa đơn thuần, lượng PCO<sub>2</sub> giảm đi vì một phần bù đắp vào hô hấp, trái ngược với việc nhiễm toan hô hấp mà trong đó lượng PCO<sub>2</sub> tăng lên. Vì thế, đối với việc toan chuyển hóa đơn giản, chúng ta thường mong tìm thấy hàm lượng độ pH thấp, nồng độ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> thấp và sự giảm đi PCO<sub>2</sub> sau mỗi lần bù đắp bởi hô hấp.

Quá trình phân ra các loại nhiễm kiềm liên quan đến các bước cơ bản. Đầu tiên, nhiễm kiềm chỉ rằng có sự tăng lên của pH huyết thanh. Nếu sự tăng lên này tương tác với việc giảm PCO<sub>2</sub> thì phải có một thành phần đường hô hấp nhiễm kiềm. Nếu sự tăng lên pH tương tác với sự tăng lên của HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> thì phải có một thành phần chuyển hóa sang kiềm. Vì thế trong nhiễm kiềm hô hấp đơn giản, chúng ta mong muốn tìm thấy sự tăng lên của pH, sự giảm đi của PCO<sub>2</sub> và việc giảm nồng độ HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> trong huyết thanh. Trong nhiễm kiềm chuyển hóa, ta mong muốn thấy sự tăng lên pH, HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> và sự tăng lên của PCO<sub>2</sub>.

#### Rối loạn hệ acid-base và việc sử dụng đồ thị axit bazo trong việc chẩn đoán

Trong một vài trường hợp, rối loạn axit base không kèm theo phản ứng bù lại phù hợp. Khi tình huống này xảy ra, sự bất thường được phản ánh như một sự rối loạn hỗn hợp toan kiềm, điều này có nghĩa là sẽ có hai hoặc nhiều hơn những nguyên nhân căn bản gây ra sự rối loạn toan kiềm. Ví dụ, một bệnh nhân có độ pH thấp sẽ được phân loại acidotic. Nếu rối loạn là chuyển hóa trung gian, việc này cũng đi kèm với nồng độ HCO<sub>3</sub> huyết tương thấp và sau khi có sự bù đắp bởi hô hấp thích hợp một lượng thấp PCO<sub>2</sub>. Tuy nhiên nếu độ pH thấp và nồng độ HCO<sub>3</sub> huyết tương thấp liên quan với lượng PCO<sub>2</sub> tăng lên thì tình trạng bệnh sẽ được cho là có một thành phần hô hấp bị nhiễm toan cũng như là một thành phần chuyển hóa. Vì thế chứng rối loạn này sẽ được phân loại là nhiễm toan hỗn hợp. Rối loạn này có thể xảy ra, ví dụ nếu một bệnh nhân bị thiếu hụt HCO<sub>3</sub> cấp tính ở đường ruột do bệnh tiêu chảy gây ra (toan chuyển hóa) và khí thũng (toan hô hấp).



Hình 31-11.

Một cách tiện lợi để chẩn đoán rối loạn axit bazo là sử dụng đồ thị axit bazo, như trên hình minh họa 31 – 11. biểu đồ này có thể được sử dụng để xác định là nhiễm toan hay nhiễm kiềm, cũng như xác định mức độ nghiêm trọng của nó. Trong biểu đồ axit bazo này thì pH, nồng độ HCO<sub>3</sub> và các giá trị PCO<sub>2</sub> cắt nhau theo công thức Henderson – Hasselbalch. vòng tròn mở trung tâm cho thấy giá trị bình thường và sự sai lệch có thể vẫn được cân nhắc trong dãy thông thường. phần diện tích đồ bông của biểu đồ cho thấy 95% giới hạn chắc chắn cho sự bù đắp thông thường đối với sự chuyển hóa bình thường và sự rối loạn hô hấp. Khi sử dụng đồ thị này, có thể cho rằng thời gian đủ trôi qua cho một phản ứng bù đắp là: bù đắp thông khí cho sự rối loạn chuyển hóa ban đầu là từ 6 đến 12 giờ và sự bù đắp chuyển hóa cho rối loạn hô hấp ban đầu là 3 đến 5 ngày. nếu giá trị nằm trong vùng đồ bông có nghĩa là có một sự rối loạn axit bazo đã diễn ra. ngược lại, nếu các giá trị của độ pH, bicarbonate hoặc PCO<sub>2</sub> nằm ngoài vùng đồ bông có nghĩa là bệnh nhân có thể đã nhiễm toan kiềm hỗn hợp.

Việc nhận ra một giá trị axit bazo nằm trong vùng đồ bông không luôn luôn có nghĩa là một rối loạn axit diễn ra là rất quan trọng. Khi nhớ rõ lưu ý này thì biểu đồ axit cơ bản có thể được sử dụng như là công cụ nhanh chóng cho việc xác định các dạng cụ thể và mức độ nghiêm trọng của rối loạn acid-base.

Ví dụ, giả thiết rằng huyết thanh chính từ một bệnh nhân có các giá trị như sau: pH 7.30, sự tập trung huyết thanh HCO<sub>3</sub> là 12 mEq/L và huyết thanh PCO<sub>2</sub> là 25 mm Hg. với các giá trị này, chúng ta có thể nhìn vào biểu đồ và thấy rằng bệnh nhân nhiễm axit chuyển hóa đơn giản, với sự bù đắp hô hấp phù hợp để làm giảm lượng PCO<sub>2</sub> từ giá trị bình thường 40 mm Hg xuống còn 25 mm Hg.

Một ví dụ thứ hai là một bệnh nhân với các chỉ số như sau: độ pH là 7.15, nồng độ HCO<sub>3</sub> là 7 mEq/L, và PCO<sub>2</sub> là 50 mm Hg. Trong ví dụ này, bệnh nhân bị nhiễm acidotic và có sự xuất hiện của một thành phần chuyển hóa vì nồng độ HCO<sub>3</sub> thấp hơn giá trị thông thường là 24 mEq/L. tuy nhiên sự bù trừ bởi hô hấp mà thông thường làm giảm lượng PCO<sub>2</sub> sẽ không còn nữa và lượng PCO<sub>2</sub> sẽ tăng nhẹ, cao hơn giá trị bình thường ( giá trị bình thường là 40 mm Hg). Phát hiện này phù hợp với sự rối loạn axit bazo hỗn hợp bao gồm toan chuyển hóa cũng toan hô hấp.

Đồ thị axit bazo là một cách nhanh chóng để tiếp cận phân loại và đánh giá mức độ của rối loạn, một bệnh gây ra sự bất bình thường của pH, PCO<sub>2</sub> và nồng độ bicarbonate. Trong các tài liệu ghi chép lâm sàng thì tiền sử bệnh nhân và các phát hiện vật lí khác cũng cung cấp những manh mối quan

trọng liên quan gây ra và cách điều trị chứng rối loạn axit bazo.

**Bảng 31-4: Toan chuyển hóa liên quan tới khoảng trống anion tăng hay bình thường**

Khoảng trống anion tăng	Khoảng trống anion bình thường
Tiêu đường phụ thuộc insulin (toan ceton)	Tiêu chảy
Nhiễm toan lactic	Nhiễm toan ống thận
Suy thận man	Ức chế enzyme carbonic anhydrase
Nhiễm độc aspirin	Bệnh Adisson
Ngộ độc methanol	
Ngộ độc rượu	
Đói	

#### Sử dụng khoảng trống anion để chẩn đoán rối loạn acid-base

Nồng độ các anion và cation trong huyết tương phải cân bằng để trung hòa về điện. Do đó, không có thực "khoảng trống anion" trong huyết tương. Tuy nhiên chỉ có một số các cation và anion thường xuyên được đo trong lâm sàng và trong phòng thí nghiệm. Các cation thường được đo là  $\text{Na}^+$  và anion thường được đo là  $\text{Cl}^-$  và  $\text{HCO}_3^-$ . "khoảng trống anion" (chỉ là khái niệm chẩn đoán) là sự khác biệt giữa cation phụ và nồng độ phụ, được tính như sau:

$$\text{KT anion HT} = \text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$$

Khoảng trống anion tăng khi mà các anion phụ tăng hoặc các cation phụ giảm. Các cation không đo quan trọng nhất gồm canxi, magie và kali, các anion không đo quan trọng chủ yếu là albumin, photphat, sulphat và các anion hữu cơ khác. Thông thường anion phụ vượt quá các cation phụ và khoảng trống anion nằm trong khoảng từ 8 đến 16 mEq/l.

Khoảng trống anion được sử dụng chủ yếu trong việc chẩn đoán các nguyên nhân khác nhau của nhiễm toan chuyển hóa. Trong nhiễm toan chuyển hóa, nồng độ  $\text{HCO}_3^-$  huyết tương giảm. Nếu nồng độ  $\text{Na}$  huyết tương không đổi, nồng độ anion ( $\text{Cl}^-$  hoặc anion phụ khác) phải tăng để duy trì cân bằng điện tích. Nếu  $\text{Cl}^-$  huyết tương tăng tỉ lệ thuận với sự giảm  $\text{HCO}_3^-$  huyết tương thì khoảng trống anion không thay đổi. Điều này thường được gọi là hyperchlormic toan chuyển hóa.

Nếu  $\text{HCO}_3^-$  huyết tương giảm không kèm theo tăng  $\text{Cl}^-$  thì phải có tăng nồng độ của các anion phụ và do đó khoảng trống anion tăng. Toan chuyển hóa do dư thừa acid (ngoài  $\text{HCl}$ ) chẳng hạn như acid lactic hoặc ketoacid kết hợp với một khoảng trống anion huyết tương tăng do giảm  $\text{HCO}_3^-$  không tương ứng với mức độ tăng của  $\text{Cl}^-$ . Một số ví dụ về toan chuyển hóa có khoảng trống anion bình thường hoặc tăng được trình bày ở bảng 31-4.

Bằng cách tính toán khoảng trống anion mà chúng ta có thể thu hẹp được một số nguyên nhân gây toan chuyển hóa.

#### Tài liệu tham khảo

- Al-Awqati Q: Cell biology of the intercalated cell in the kidney. FEBS Lett 587:1911,2013.
- AttmaneElakeb A, Amlal H, Bichara M: Ammonium carriers in medullary thick ascending limb. Am J Physiol Renal Physiol 280:F1,2001.
- Battle D, Haque SK: Genetic causes and mechanisms of distal renal tubular acidosis. Nephrol Dial Transplant 27:3691,2012.
- Breton S, Brown D: Regulation of luminal acidification by the VATPase. Physiology (Bethesda) 28:318, 2013.
- Brown D, Bouley R, Paunescu TG, et al: New insights into the dynamic regulation of water and acidbase balance by renal epithelial cells.
- Am J Physiol Cell Physiol 302:C1421, 2012.
- Brown D, Wagner CA: Molecular mechanisms of acidbase sensing by the kidney. J Am Soc Nephrol 23:774, 2012.
- Cerdá J, Tolwani AJ, Warnock DG: Critical care nephrology: management of acidbase disorders with CRRT. Kidney Int 82:9, 2012.
- DeCoursey TE. Voltagedegated proton channels: molecular biology, physiology, and pathophysiology of the H(V) family. Physiol Rev 93:599, 2013.
- Fry AC, Karet FE: Inherited renal acidoses. Physiology (Bethesda)22:202, 2007.
- Hamm L, HeringSmith KS, Nakhoul NL: Acidbase and potassium homeostasis. Semin Nephrol 33:257, 2013.
- Haque SK, Ariceta G, Battle D:Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. Nephrol Dial Transplant27:4273, 2012.
- Igarashi I, Sekine T, Inatomi J, Seki G: Unraveling the molecular pathogenesis of isolated proximal renal tubular acidosis. J Am Soc Nephrol 13:2171, 2002.
- Kraut JA, Madia NE: Differential diagnosis of nongap metabolic acidosis: value of a

systematic approach. Clin J Am Soc Nephrol 7:671, 2012.

15. Laffey JG, Kavanagh BP: Hypocapnia. N Engl J Med 347:43, 2002. Purkerson JM, Schwartz GJ: The role of carbonic anhydrases in renal physiology. Kidney Int 71:103, 2007.

16. Vandenberg RJ, Ryan RM: Mechanisms of glutamate transport. Physiol Rev 93:1621, 2013.

17. Wagner CA, Finberg KE, Breton S, et al: Renal vacuolar H<sup>+</sup>-ATPase. Physiol Rev 84:1263, 2004.

18. Weiner ID, Verlander JW: Role of NH<sub>3</sub> and NH<sub>4</sub><sup>+</sup> transporters in renal acidbase transport. Am J Physiol Renal Physiol 300:F11, 2011.



# Thuốc lợi tiểu, bệnh thận

## Thuốc lợi tiểu và cơ chế tác dụng

Thuốc lợi tiểu là thuốc có tác dụng làm tăng lượng nước tiểu thải ra, giống như tên của nó. Hầu hết các thuốc lợi tiểu cũng làm tăng đào thải các chất hòa tan trong nước tiểu, đặc biệt là natri và clo. Thực tế, các thuốc lợi tiểu gây ra tác dụng lâm sàng bằng việc giảm tái hấp thu Natri ở ống thận, từ đó dẫn đến tăng lượng Natri trong nước tiểu (tăng đào thải Na), kết quả là dẫn đến lợi tiểu (tăng đào thải nước). Trong hầu hết các trường hợp, tăng đào thải nước tiểu xảy ra sau quá trình ức chế tái hấp thu Natri ở ống thận bởi vì lượng Na còn lại trong ống thận sẽ làm tăng áp lực thẩm thấu và dẫn đến giảm tái hấp thu nước. Do ống thận tái hấp thu rất nhiều các chất điện giải, ví dụ như: kali, clo, magie và calci, và quá trình tái hấp thu các chất này cũng xảy ra thứ phát sau quá trình tái hấp thu Natri, nên nhiều thuốc lợi tiểu cũng đồng thời làm tăng đào thải các chất hòa tan.

Tác dụng lâm sàng chủ yếu của các thuốc lợi tiểu là làm giảm lượng dịch ngoại bào, đặc biệt trong những bệnh có kèm theo phù và tăng huyết áp. Như đã được thảo luận ở chương 25, mất Natri trong cơ thể sẽ chủ yếu dẫn tới giảm lượng dịch ngoại bào, do đó, các thuốc lợi tiểu thường được sử dụng trên lâm sàng trong những trường hợp tăng lượng dịch ngoại bào.

Một số thuốc lợi tiểu có thể làm tăng lượng nước tiểu lên gấp 20 lần chỉ trong vài phút sau khi sử dụng. Tuy nhiên, hiệu quả của phần lớn các thuốc lợi tiểu trong việc đào thải muối và nước sẽ giảm đi trong vòng vài ngày ([Hình 32-1](#)). Điều này là cơ chế bù trừ của cơ thể đã được hoạt hóa do giảm lượng dịch ngoại bào. Ví dụ, việc giảm lượng dịch ngoại bào có thể dẫn đến hạ huyết áp động mạch và giảm mức lọc cầu thận (GFR) từ đó làm tăng tiết renin và hình thành angiotensin II; tất cả các phản ứng này cuối cùng sẽ làm chống lại hiệu quả lâu dài của các thuốc lợi tiểu trong việc đào thải nước tiểu. Như vậy, trong trạng thái ổn định, sau khi có sự giảm huyết áp và giảm lượng dịch ngoại bào, lượng nước tiểu bài tiết ra sẽ bằng lượng nước vào, vì vậy nói đến tác dụng làm hạ huyết áp hay giảm phù của thuốc lợi tiểu là nói đến giai đoạn đầu trong quá trình sử dụng thuốc.

Các thuốc lợi tiểu đang được sử dụng trên lâm sàng có các cơ chế tác dụng khác nhau tùy thuộc vào vị trí ức chế tái hấp thu của chúng trên ống thận.

Phân loại thuốc lợi tiểu, cơ chế tác dụng và vị trí tác dụng của thuốc được trình bày trong [Bảng 32-1](#).

### LỢI TIỂU THẨM THẦU GIẢM TÁI HẤP THU NƯỚC BẰNG CÁCH TĂNG ÁP LỰC THẨM THẦU TRONG LÒNG ỐNG THẬN

Một số chất khi đưa vào trong máu không được tái hấp thu dễ dàng bởi ống thận, ví dụ như: ure, mannitol, sucrose, điều này làm tăng nồng độ các chất hòa tan có hoạt tính thẩm thấu ở trong lòng ống. Áp suất thẩm thấu trong lòng ống tăng sẽ làm giảm quá trình tái hấp thu và kéo theo một lượng lớn nước vào lòng ống để tạo nước tiểu.

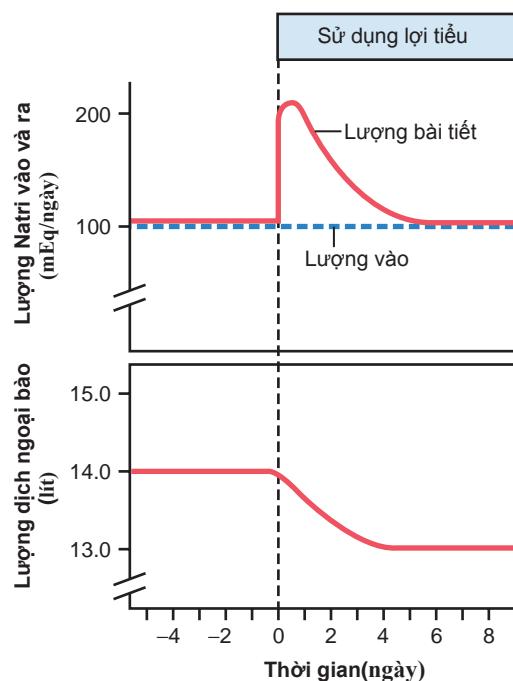
Lượng lớn nước tiểu cũng được đào thải trong các bệnh liên quan đến sự dư thừa các chất hòa tan và không được tái hấp thu từ lòng ống. Ví dụ, trong bệnh đái tháo đường, lượng glucose được lọc vào trong ống thận vượt quá khả năng tái hấp thu glucose (vượt quá khả năng vận chuyển tối đa glucose). Khi nồng độ tập trung glucose lớn hơn 250 mg/dl, chỉ 1 lượng nhỏ glucose sẽ được tái hấp thu, lượng lớn glucose còn lại trong lòng ống thận sẽ đóng vai trò như một chất lợi tiểu thẩm thấu, và là nguyên nhân kéo dịch nhanh chóng vào nước tiểu. Vì vậy, một trong những đặc điểm quan trọng của bệnh đái tháo đường không kiểm soát là đa niệu (đi tiểu thường xuyên), điều này được cân bằng bởi một lượng lớn dịch được đưa vào cơ thể (uống nhiều), bởi khi cơ thể mất nước sẽ làm tăng độ thẩm thấu của dịch ngoại bào, và kích hoạt cơ chế tiếp theo gây khát.

### LỢI TIỂU QUAI: GIẢM TÁI HẤP THU Natri-Clo-Kali Ở ĐOẠN PHÌNH TO NHÁNH LÊN QUAI HENLE

*Furosemide*, *ethacrynic acid*, và *bumetanide* là những chất lợi tiểu mạnh do ức chế tích cực sự tái hấp thu ở đoạn phình to nhánh lên quai Henle. Các chất này ức chế cơ chế dòng vận chuyển  $1\text{Na}-2\text{Cl}-1\text{K}$  ở mặt trong màng tế bào biểu mô. Thuốc lợi tiểu quai là một trong những thuốc lợi tiểu mạnh nhất hiện đang được sử dụng trên lâm sàng.



Bằng việc úc chế cơ chế đồng vận chuyển Natri-kali ở mặt trong màng của quai Henle, thuốc lợi tiểu quai làm tăng đào thải ra nước tiểu: Natri, clo, kali, nước cũng như các chất điện giải khác, bởi 2 lí do: (1) chúng làm tăng đáng kể các chất hòa tan chuyển đến óng lượn xa, và các chất tan này đóng vai trò như các chất lợi tiểu thẩm thấu làm cản trở quá trình tái hấp thu nước; và (2) chúng phá vỡ cơ chế nhân nồng độ ngược dòng bằng việc giảm hấp thu các ion ở quai Henle vào vùng kẽ túy, qua đó làm giảm áp lực thẩm thấu ở dịch kẽ túy. Do tác động trên, lợi tiểu quai làm giảm khả năng của thận trong việc cô đặc hoặc làm loãng nước tiểu.



**Hình 32-1.** Lượng Natri được bài tiết và lượng dịch ngoại bào trong quá trình lợi tiểu. Sự gia tăng lượng Natri bài tiết trong nước tiểu đi kèm với việc giảm thể tích dịch ngoại bào. Nếu lượng Natri được đào thải liên tục, sẽ xảy ra cơ chế bù trừ nhằm đưa lượng natri bài tiết trở về cân bằng với lượng natri đưa vào cơ thể, cân bằng natri trong cơ thể sẽ được thiết lập trở lại.

**Bảng 32-1 Phân loại thuốc lợi tiểu, cơ chế tác dụng và vị trí tác dụng trên óng thận**

Các loại thuốc lợi tiểu	Cơ chế tác dụng	Vị trí tác dụng
Lợi tiểu thẩm thấu (mannitol)	Úc chế tái hấp thu nước và các chất tan bằng cách tăng độ thẩm thấu của dịch óng thận	Chủ yếu ở óng lượn gần
Lợi tiểu quai (furosemide, bumetanide)	Úc chế đồng vận chuyển $\text{Na}^+ \text{-K}^+ \text{-Cl}^-$ ở mặt trong màng tế bào	Đoạn phình nhánh lên quai Henle
Lợi tiểu Thiazide (hydrochlorothiazide, chlorthalidone)	Úc chế đồng vận chuyển $\text{Na}^+ \text{-Cl}^-$ ở mặt trong màng tế bào	Đoạn đầu óng lượn xa
Thuốc úc chế Carbonic anhydrase (acetazolamide)	Úc chế bài tiết $\text{H}^+$ và tái hấp thu $\text{HCO}_3^-$ , dẫn đến giảm tái hấp thu $\text{Na}^+$	Óng lượn gần
Thuốc đối kháng Aldosterone (spironolactone, eplerenone)	Úc chế hoạt động của aldosterone trên óng thận, giảm tái hấp thu $\text{Na}^+$ , và giảm bài tiết $\text{K}^+$	Óng góp
Thuốc úc chế kênh Natri (triamterene, amiloride)	Úc chế $\text{Na}^+$ đi vào kênh $\text{Na}^+$ ở mặt trong màng tế bào, giảm tái hấp thu $\text{Na}^+$ , và giảm bài tiết $\text{K}^+$	Óng góp

Khả năng làm loãng nước tiểu bị suy giảm do sự úc chế tái hấp thu natri và clo ở quai Henle dẫn đến bài tiết nhiều ion cùng với tăng bài tiết nước. Khả năng cô đặc nước tiểu bị suy giảm do giảm sự tập trung các ion vào vùng kẽ túy thận, dẫn đến áp lực thẩm thấu ở vùng túy thận giảm. Kết quả là, giảm tái hấp thu dịch ở óng góp, khả năng tối đa của thận trong việc cô đặc nước tiểu giảm.Thêm vào đó, độ thẩm thấu ở vùng kẽ túy của thận giảm làm giảm sự hấp thu nước ở nhánh xuống quai Henle. Do những tác động trên, 20-30% lượng dịch được lọc ở cầu thận sẽ được chuyển thêm vào nước tiểu để đào thải ra ngoài, trong những tình trạng cấp tính, lượng nước tiểu có thể tăng lên gấp 25 lần bình thường trong vòng vài phút.

### LỢI TIỂU THIAZIDE ÚC CHẾ TÁI HẤP THU NATHRI VÀ CLO Ở PHẦN ĐẦU ÓNG LUỢN XA

Các dẫn xuất của thiazide, ví dụ như chlorothiazide, tác động chủ yếu lên phần đầu óng lượn xa qua việc úc chế vị trí đồng vận chuyển Na-Cl nằm ở mặt trong màng tế bào óng thận. Trong điều kiện thuận lợi, các thuốc này có thể bài tiết thêm tối đa khoảng 5-10% lượng dịch lọc cầu thận vào nước tiểu, tương đương với lượng natri bình thường được tái hấp thu ở óng lượn xa.

### THUỐC ÚC CHẾ CARBONIC ANHYDRASE ÚC CHẾ TÁI HẤP THU $\text{NAHCO}_3$ Ở ÓNG LUỢN GẦN

*Acetazolamide* úc chế enzyme *carbonic anhydrase*, enzym đóng vai trò quan trọng trong quá trình tái hấp thu bicarbonat ( $\text{HCO}_3^-$ ) ở óng lượn gần, như đã thảo luận ở chương 31.



Carbonic anhydrase có rất nhiều ở ống lượn gần - vị trí tác dụng chính của các thuốc ức chế carbonic anhydrase. Một số ít enzym Carbonic anhydrase cũng có trong các tế bào ống khác, ví dụ như trong các tế bào kẽ của ống góp.

Do việc bài tiết ion hydro ( $H^+$ ) và tái hấp thu  $HCO_3^-$  ở ống lượn gần được thực hiện cùng nhau thông qua cơ chế đồng vận chuyển ngược chiều  $Na-H^+$  ở mặt trong màng, giảm tái hấp thu  $HCO_3^-$  cũng làm giảm tái hấp thu natri. Việc ức chế tái hấp thu Natri và  $HCO_3^-$  dẫn đến các ion này tiếp tục ở trong lòng ống và trở thành một chất lợi tiểu thẩm thấu. Có thể đoán trước được, một nhược điểm của thuốc ức chế carbonic anhydrase là việc gây ra tình trạng nhiễm toan chuyển hóa do mất quá nhiều  $HCO_3^-$  vào nước tiểu.

## ĐỐI KHÁNG THU THỂ MINERALOCORTICOID GIẢM TÁI HẤP THU NATRI VÀ GIẢM BÀI TIẾT KALI CỦA ỐNG GÓP

*Spironolactone* và *eplerenone* là các thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid, cạnh tranh với aldosterone tại receptor của nó trên tế bào biểu mô ống góp và, vì vậy, làm giảm tái hấp thu Natri và giảm bài tiết kali ở đoạn này. Kết quả của việc này là Natri vẫn còn bên trong ống và hoạt động như một thuốc lợi tiểu thẩm thấu, dẫn đến tăng bài tiết nước. Do các thuốc này cũng ức chế tác dụng của aldosterone trong việc làm tăng bài tiết kali, nên dẫn đến giảm bài tiết kali ra nước tiểu. Đối kháng thụ thể mineralocorticoid cũng làm kali từ các tế bào đi vào trong dịch ngoại bào. Trong một số trường hợp, sự chuyển dịch này làm tăng quá mức nồng độ kali trong dịch ngoại bào. Vì lí do này, spironolactone và các thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid được gọi là *lợi tiểu giữ kali*. Rất nhiều thuốc lợi tiểu gây mất kali ra nước tiểu, đối lập với đó là các thuốc đối kháng thụ thể mineralocorticoid, giúp chống lại sự mất kali.

## THUỐC CHẶN KÊNH NATRI - GIẢM TÁI HẤP THU NATRI Ở ỐNG GÓP

*Amiloride* và *triamterene* cũng ức chế tái hấp thu Natri và bài tiết Kali ở ống góp, tương tự như cơ chế của spironolactone. Tuy nhiên, ở mức độ tế bào, các thuốc này tác động trực tiếp để ngăn chặn Natri đi vào các kênh Natri ở mặt trong màng tế bào biểu mô ống góp. Do điều này làm giảm Natri đi vào các tế bào biểu mô, nên nó cũng làm giảm vận chuyển natri qua màng ngoài của tế bào và do đó làm giảm hoạt động của bom Natri-Kali-ATP.

Sự giảm hoạt động của bom Natri-Kali-ATP làm giảm vận chuyển Kali vào trong tế bào và do đó làm giảm bài tiết Kali vào dịch trong lòng ống thận. Vì lí do này, thuốc chẹn kênh Natri còn được gọi là lợi tiểu giữ kali, và giảm tỷ lệ bài tiết kali ra nước tiểu.

## BỆNH THẬN

Bệnh thận là một trong những nguyên nhân hàng đầu dẫn đến tử vong và tàn tật của nhiều quốc gia trên thế giới. Ví dụ, trong năm 2014, theo ước tính có hơn 10% người trưởng thành ở Mỹ, hay hơn 26 triệu người mắc bệnh thận mạn, và hàng triệu người có tổn thương thận cấp hoặc các hình thức ít nghiêm trọng hơn của rối loạn chức năng thận.

Bệnh thận nguy hiểm có thể được chia làm 2 loại chính:

1. *Tổn thương thận cấp (AKI)*, là tình trạng mất đột ngột chức năng thận trong vòng một vài ngày, thuật ngữ suy thận cấp thường được sử dụng trong các trường hợp tổn thương thận cấp tính, thận đột ngột dừng hoạt động hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn, cần thiết phải sử dụng các liệu pháp điều trị thay thế thận, ví dụ như lọc máu, sẽ được thảo luận sau trong chương này. Trong một số trường hợp, bệnh nhân AKI sau điều trị có thể phục hồi chức năng thận gần như bình thường.
2. *Bệnh thận mạn (CKD)*, là tình trạng mất dần chức năng của các nephron, từ đó dẫn đến giảm dần chức năng tổng thể của thận.

Trong phạm vi 2 phân loại trên, có rất nhiều các bệnh thận cụ thể có thể ảnh hưởng đến các mạch máu thận, cầu thận, ống thận, kẽ thận, các bộ phận của đường tiết niệu bên ngoài thận bao gồm cả niệu quản và bàng quang. Trong chương này, chúng tôi sẽ thảo luận về những biến đổi sinh lý cụ thể xảy ra trong một vài thể bệnh thận quan trọng.

## TỔN THƯƠNG THẬN CẤP

Các nguyên nhân dẫn đến tổn thương thận cấp (AKI) có thể chia thành 3 nguyên nhân chính sau:

1. *AKI trước thận*: Do giảm lượng máu tới thận. Tình trạng này thường được gọi là tổn thương thận cấp trước thận nhằm phản ánh nguyên nhân xuất phát từ các cơ quan bên ngoài thận. Ví dụ, AKI trước thận có thể là hậu quả của suy tim với việc giảm cung lượng tim và hạ huyết áp hoặc những tình trạng có liên quan đến việc giảm thể tích máu và hạ huyết áp, ví dụ như mất máu cấp.
2. *AKI tại thận*: là hậu quả của những bất thường tại thận, bao gồm các mạch máu thận, cầu thận hoặc ống thận.
3. *AKI sau thận*: là kết quả của sự tắc nghẽn hệ thống thu nhận nước tiểu ở bất cứ vị trí nào từ các đài thận cho tới bàng quang. Các nguyên nhân phổ biến nhất



gây ra tắc nghẽn đường tiết niệu ngoài thận là sỏi thận, kết quả của việc lắng đọng canxi, urat hoặc cystine.

## AKI TRƯỚC THẬN DO GIẢM LUỢNG MÁU TỚI THẬN

Bình thường, thận nhận một lượng máu dồi dào với khoảng 1100ml mỗi phút, hay 20-25% cung lượng tim. Mục đích chính của việc cung cấp một lượng máu lớn tới thận là để cung cấp đủ huyết tương với lƣong dịch và nồng độ các chất tan cần thiết cho việc lọc ở cầu thận có hiệu quả. Vì vậy, giảm dòng máu đến thận thường đi kèm với việc giảm GFR và giảm lượng nước và các chất tan trong nước tiểu. Kết quả là, tình trạng giảm cấp tính dòng máu tới thận sẽ gây ra thiếu niệu, hay nói cách khác lượng nước tiểu đào thải giảm so với lượng nước và các chất tan đưa vào cơ thể. Tình trạng này sẽ dẫn đến giữ nước và các chất tan trong các dịch cơ thể. Nếu lượng máu tới thận giảm đáng kể, hoàn toàn không có nước tiểu đào thải ra bên ngoài, tình trạng đó được gọi là vô niệu.

Khi lượng máu tới thận chưa giảm xuống dưới 20-25% mức bình thường, tình trạng tổn thương thận cấp có thể được đảo ngược nếu điều trị được nguyên nhân gây ra thiếu máu cục bộ ở thận trước khi các tế bào thận bị tổn thương. Không giống như các mô khác, thận có thể chịu đựng sự giảm lượng đối lớn lượng máu tới thận trước khi tổn thương thực thể ở các tế bào thận xảy ra. Lý giải cho hiện tượng này là khi dòng máu tới thận giảm, GFR và lượng NaCl được lọc bởi cầu thận (cũng như tỷ lệ lọc nước và các chất điện giải khác) giảm. Điều này làm giảm lượng NaCl đáng lẽ phải được hấp thu bởi ống thận, và trong đó sử dụng phần lớn năng lượng và oxy của thận bình thường. Vì vậy, khi lượng máu tới thận và GFR giảm, nhu cầu tiêu thụ oxi của thận cũng giảm. Khi GFR tiến về 0, nhu cầu oxy của thận tiến về mức đủ để duy trì sự sống cho các tế bào ống thận ngay cả khi không tái hấp thu Natri. Khi dòng máu tới thận giảm thấp hơn nhu cầu cơ bản này, thường dưới 20-25% dòng máu tới thận bình thường, các tế bào thận trở nên thiếu oxy, và giảm hơn nữa lượng máu tới thận, nếu kéo dài, sẽ gây tổn thương hoặc thậm chí gây chết các tế bào thận, đặc biệt là các tế bào biểu mô ống thận.

Nếu nguyên nhân gây ra AKI trước thận không được sửa chữa và tình trạng thiếu máu cục bộ tại thận tồn tại lâu hơn vài giờ, loại suy thận này có thể tiến triển thành AKI tại thận, sẽ được thảo luận sau. Giảm cấp tính lượng máu tới thận là nguyên nhân thường gặp nhất gây ra AKI ở những bệnh nhân nhập viện, đặc biệt là ở những bệnh nhân có chấn thương thận nghiêm trọng. **Bảng 32-2** liệt kê một số nguyên nhân gây giảm lượng máu tới thận và gây ra AKI trước thận.

**Bảng 32-2** Một số nguyên nhân gây ra AKI trước thận

<b>Giảm khối lượng tuần hoàn</b>
Xuất huyết (chấn thương, phẫu thuật, sau sinh, xuất huyết tiêu hóa)
Tiêu chảy hoặc nôn
Bóng
<b>Suy tim</b>
Nhồi máu cơ tim
Tổn thương van tim
<b>Giãn mạch ngoại vi và tụt huyết áp</b>
Sốc phản vệ
Gây mê
Nhiễm trùng, nhiễm trùng cấp tính
Bất thường về mạch máu thận
Hẹp động mạch thận, tắc mạch hoặc huyết khối động mạch, tĩnh mạch thận

**Bảng 32-3** Một số nguyên nhân gây ra AKI tại thận

<b>Tổn thương mạch máu nhỏ và/hoặc tổn thương cầu thận</b>
Viêm mạch
Tắc mạch do Cholesterol
Tăng huyết áp ác tính
Viêm cầu thận cấp
<b>Tổn thương biểu mô ống thận(hoại tử ống thận)</b>
Hoại tử ống thận cấp do thiếu máu cục bộ
Hoại tử ống thận cấp do chất độc (kim loại nặng, thuốc trừ sâu, nấm độc, ethylen glycol, carbon tetrachloride)
<b>Tổn thương thận kẽ</b>
Viêm bể thận cấp
Viêm thận kẽ do dị ứng

## TỔN THƯƠNG THẬN CẤP TẠI THẬN DO CÁC BẤT THƯỜNG Ở THẬN

Những bất thường có nguồn gốc từ bên trong thận và làm giảm đột ngột lượng nước tiểu được xếp vào nhóm AKI tại thận. AKI tại thận có thể chia thành các nhóm sau: (1) tình trạng tổn thương các mao mạch cầu thận hoặc các mạch nhỏ của thận, (2) tình trạng tổn thương biểu mô ống thận, và (3) tình trạng gây tổn thương kẽ thận. Các nhóm trên được phân loại dựa trên vị trí tổn thương ở thận, nhưng do các mạch máu thận và hệ thống các ống thận có mối quan hệ phụ thuộc nhau, nên tổn thương mạch máu thận có thể dẫn đến tổn thương ống thận và tổn thương ban đầu tại ống thận có thể dẫn đến tổn thương mạch máu thận. Một số nguyên nhân dẫn đến tổn thương thận cấp tại thận được trình bày trong **Bảng 32-3**.



## Tổn thương thận cấp do viêm cầu thận

Tổn thương thận cấp là một loại AKI tại thận thường gây ra do một phản ứng miễn dịch bất thường gây tổn thương cầu thận. Trong khoảng 95% các bệnh nhân mắc bệnh này, tổn thương cầu thận thường xảy ra khoảng 1 đến 3 tuần sau nhiễm khuẩn ở một nơi bất kỳ trong cơ thể, thường do nhiễm liên cầu Streptococcus nhóm A tan huyết beta. Các nhiễm trùng có thể là viêm họng do liên cầu, viêm amidan do liên cầu, hoặc thậm chí nhiễm liên cầu ở da. Tự bản thân các nhiễm trùng này không gây tổn thương thận. Thay vào đó, trong vài tuần, cơ thể sản sinh ra các kháng thể chống lại các kháng nguyên liên cầu, kháng nguyên và kháng thể này kết hợp với nhau tạo thành phức hợp miễn dịch hòa tan lắng đọng ở cầu thận, đặc biệt là ở phần màng đáy cầu thận.

Khi các phức hợp miễn dịch đã lắng đọng ở cầu thận, nhiều tế bào cầu thận bắt đầu sản sinh và tăng lên nhanh chóng về số lượng, nhưng chủ yếu là tế bào mesangial nằm giữa tế bào biểu mô và tế bào nội mô mao mạch cầu thận. Thêm vào đó, một lượng lớn các tế bào bạch cầu được thu hút đến cầu thận. Nhiều cầu thận bị ức chế bởi phản ứng viêm, các cầu thận còn lại không bị ức chế sẽ trở nên tăng tính thâm lên nhiều lần, cho phép cả protein và hồng cầu thoát khỏi máu ở các mao mạch cầu thận để đi vào phần nước lọc. Trong trường hợp nghiêm trọng, có thể mất hoàn toàn hoặc gần hoàn toàn chức năng thận.

Phản ứng viêm cấp tính ở cầu thận giảm xuống trong khoảng 2 tuần, và ở hầu hết các bệnh nhân, thận sẽ gần như trở về chức năng bình thường trong vòng vài tuần đến vài tháng. Tuy nhiên, ở nhiều người, đôi khi các cầu thận bị tổn thương sẽ không thể hồi phục và ở một tỷ lệ nhỏ bệnh nhân, quá trình tổn thương thận tiếp tục tiến triển, dẫn đến bệnh thận mạn CKD sẽ được đề cập đến trong phần tiếp theo của chương này.

## Hoại tử ống thận là một nguyên nhân gây ra tổn thương thận cấp

Một nguyên nhân khác gây ra suy thận cấp tại thận là hoại tử ống thận, là tình trạng phá hủy các tế bào biểu mô của ống thận. Một số nguyên nhân thường gặp dẫn đến hoại tử ống thận là (1) thiếu máu trầm trọng dẫn đến không cung cấp đủ oxi và chất dinh dưỡng cho tế bào biểu mô ống thận và (2) các chất độc hoặc thuốc làm phá hủy biểu mô ống thận.

**Hoại tử ống thận cấp do thiếu máu nặng.** Thiếu máu nặng ở thận có thể là kết quả của tình trạng sốc giảm thể tích hoặc các rối loạn khác làm giảm nghiêm trọng lượng máu tới thận. Nếu thiếu máu nặng, có thể làm suy giảm nghiêm trọng sự cung cấp các chất dinh dưỡng và oxi đến các tế bào biểu mô ống thận, và nếu tổn thương kéo dài, có thể gây phá hủy các tế bào biểu mô ống thận. Khi tổn thương này xảy ra, tế bào ống thận sẽ “bong ra” và gây bí tắc các nephron, vì vậy ở các nephron bị bí tắc sẽ không đào thải được nước tiểu, các nephron này thường không

bài tiết được nước tiểu ngay cả khi dòng máu đến thận đã được phục hồi lại bình thường, bởi các tế bào ống thận bị bong ra vẫn gây bí tắc. Nguyên nhân thường gặp nhất dẫn đến thiếu máu nặng gây tổn thương các tế bào biểu mô ống thận là các nguyên nhân gây ra AKI trước thận kết hợp với sốc do giảm khối lượng tuân hoàn, như đã được thảo luận trước đó trong chương này.

## Hoại tử ống thận cấp gây ra do chất độc hoặc thuốc.

Có rất nhiều các chất độc cho thận và thuốc có thể gây tổn thương biểu mô ống thận và dẫn đến AKI. Một trong số các chất đó là carbon tetrachloride, kim loại nặng (ví dụ như thủy ngân và chì), ethylene glycol (là một thành phần chính của chất chống đông), các loại thuốc trừ sâu, một số thuốc đang được sử dụng như kháng sinh (như tetracyclines), thuốc điều trị ung thư (cisplatin). Mỗi chất này đều có những tác động có hại cụ thể trên tế bào biểu mô ống thận, dẫn đến chết nhiều tế bào trong số đó. Kết quả là, các tế bào biểu mô bong ra khỏi màng đáy và gây bí tắc các ống thận. Trong một số trường hợp, màng đáy cũng bị phá hủy. Nếu màng đáy vẫn còn nguyên vẹn, các tế bào biểu mô ống thận mới có thể phát triển dọc theo bề mặt của màng tế bào, do đó các ống thận có thể tự sửa chữa trong vòng 10 đến 20 ngày.

## TỔN THƯƠNG THẬN CẤP SAU THẬN DO CÁC BẤT THƯỜNG Ở ĐƯỜNG TIỂU DƯỚI.

Các bất thường ở đường tiết niệu dưới có thể làm cản trở toàn bộ hoặc một phần dòng nước tiểu và do đó sẽ dẫn đến AKI ngay cả khi dòng máu đến thận và chức năng thận hoàn toàn bình thường. Nếu lượng nước tiểu đào thải bị giảm trên một thận duy nhất, sẽ không xảy ra các thay đổi đáng kể trong các thành phần của dịch cơ thể do thận còn lại có thể tăng đào thải nước tiểu để duy trì nồng độ các chất điện giải và các chất hòa tan trong dịch ngoại bào, cũng như lượng dịch ngoại bào ở mức tương đối bình thường. Với loại tổn thương thận này, chức năng thận bình thường có thể được phục hồi nếu nguyên nhân được giải quyết trong vòng vài giờ. Tuy nhiên, tắc nghẽn mãn tính ở đường tiết niệu kéo dài vài ngày đến vài tuần có thể dẫn đến tổn thương thận không hồi phục. Một số nguyên nhân gây ra AKI sau thận bao gồm (1) tắc nghẽn cả 2 bên niệu quản hoặc bể thận do sỏi lớn hoặc cục máu đông, (2) tắc nghẽn bàng quang, và (3) tắc nghẽn niệu đạo.

## CÁC BIẾN ĐỘI SINH LÝ TRONG TỔN THƯƠNG THẬN CẤP

Một biến đổi sinh lý quan trọng trong tổn thương thận cấp đó là giữ nước, các chất thải của quá trình chuyển hóa và các chất điện giải ở trong máu cũng như dịch ngoại bào. Điều này sẽ dẫn đến sự quá tải muối và nước trong cơ thể, và do đó lần lượt sẽ dẫn đến phù và tăng huyết áp. Tuy nhiên, giữ quá nhiều kali là mối đe dọa nghiêm trọng hơn cả đối với những bệnh nhân bị



tổn thương thận cấp, do tăng nồng độ kali trong huyết tương (tăng kali máu) trên 8 mEq/L (gấp hơn 2 lần bình thường) có thể gây tử vong. Do thận không bài tiết đủ ion hydro, nên bệnh nhân AKI có thể bị nhiễm toan chuyển hóa, tình trạng này có thể gây tử vong cho bệnh nhân hoặc làm tăng kali máu trầm trọng hơn.

Hầu hết các trường hợp tổn thương thận nghiêm trọng đều xảy ra tình trạng vô niệu hoàn toàn. Bệnh nhân sẽ tử vong trong vòng 8-14 ngày, trừ khi chức năng thận được phục hồi hoặc sử dụng thận nhân tạo để đào thải khỏi cơ thể rất nhiều nước, chất điện giải và các chất thải của quá trình chuyển hóa đã được giữ lại. Các ảnh hưởng khác của việc giảm đào thải nước tiểu, cũng như việc điều trị với thận nhân tạo, sẽ được thảo luận ở phần tiếp theo liên quan đến CKD.

## BỆNH THẬN MẠN THƯỜNG LIÊN QUAN ĐẾN SUY GIẢM CHỨC NĂNG THẬN KHÔNG HỒI PHỤC

CKD được định nghĩa là tình trạng tổn thương thận hoặc suy giảm chức năng thận tồn tại dai dẳng ít nhất 3 tháng. CKD thường liên quan đến quá trình tiến triển và giảm không hồi phục một lượng lớn các nephron chức năng. Các triệu chứng lâm sàng điển hình thường không xảy ra cho đến khi số lượng các nephron chức năng giảm xuống dưới 70-75% mức bình thường. Trên thực tế, nồng độ các chất điện giải trong máu và lượng dịch trong cơ thể vẫn có thể được duy trì gần như bình thường cho tới khi số lượng các nephron chức năng giảm dưới 20-25% bình thường.

**Bảng 32-4** liệt kê một số nguyên nhân chính dẫn đến CKD. Nói chung, CKD, cũng giống như AKI, có thể xảy ra do tổn thương khởi phát ở hệ mạch thận, cầu thận, ống thận, tổ chức kẽ thận hay đường niệu thấp. Mặc dù có một số lượng lớn các bệnh ngoài thận có thể dẫn tới CKD, song hậu quả cuối cùng là như nhau - giảm số lượng các nephron chức năng.

## VÒNG XOẮN BỆNH LÝ CỦA BỆNH THẬN MẠN DẪN ĐẾN BỆNH THẬN GIAI ĐOẠN CUỐI

Trong một số trường hợp, từ tổn thương thận ban đầu sẽ dẫn đến suy giảm dần chức năng thận và mất dần các nephron cho đến giai đoạn phải lọc máu hoặc ghép thận để tồn tại. Tình trạng đó được gọi là *bệnh thận mạn giai đoạn cuối (ESRD)*.

Các nghiên cứu thí nghiệm trên động vật cho thấy khi cắt bỏ 1 phần lớn thận ban đầu sẽ dẫn đến những thay đổi thích nghi trên các nephron còn lại bao gồm: tăng lượng máu tới thận, tăng GFR và tăng đào thải nước tiểu trên các nephron còn lại. Cơ chế chính xác gây ra các thay đổi này còn chưa rõ song chủ yếu có liên quan đến phì đại (tăng trưởng các cấu trúc khác nhau của các nephron còn lại) cũng như những thay đổi chức năng làm giảm sức cản

**Bảng 32-4** Một số nguyên nhân dẫn đến bệnh thận mạn

### Rối loạn chuyển hóa

Đái tháo đường

Béo phì

Rối loạn chuyển hóa mõ

### Tăng huyết áp

#### Renal Vascular Disorders

Xơ vữa động mạch

Xơ thận - tăng huyết áp

### Bệnh tự miễn

Viêm cầu thận

Viêm đa động mạch nút

Lupus ban đỏ

### Nhiễm khuẩn

Viêm thận bể thận

Lao

### Tổn thương ống thận

Nhiễm độc thận (thuốc giảm đau, các kim loại nặng)

### Tắc nghẽn đường tiểu

Sỏi thận

Phì đại tiền liệt tuyến

Co thắt niệu đạo

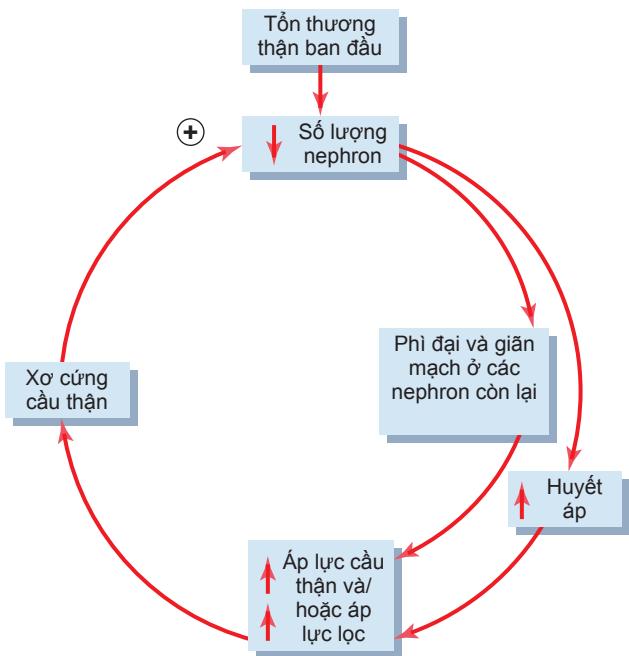
### Rối loạn bẩm sinh

Bệnh thận đa nang

Giảm nhu mô thận bẩm sinh (thiếu sản thận)

mạch máu và giảm tái hấp thu của các nephron còn sót lại. Những thay đổi mang tính thích nghi này cho phép cơ thể có thể đào thải lượng nước tiểu và các chất hòa tan như bình thường ngay cả khi số lượng nephron giảm xuống còn 20-25% bình thường. Trong khoảng 1 vài năm, những thay đổi thích nghi của thận sẽ dẫn đến tổn thương các nephron còn lại, đặc biệt là phần cầu thận của các nephron.

Nguyên nhân của các tổn thương thứ phát này còn chưa được hiểu đầy đủ, song 1 số nhà nghiên cứu cho rằng nó liên quan 1 phần đến sự tăng áp lực hay căng giãn quá mức của các cầu thận còn lại, điều này là hậu quả của việc giãn mạch chức năng hay tăng lượng máu qua thận. Sự tăng mạn tính áp lực ở các tiểu động mạch và cầu thận được cho là nguyên nhân làm tổn thương và xơ cứng các mạch máu (thay thế mô bình thường bằng mô liên kết). Các tổn thương xơ này có thể dẫn đến bít tắc cầu thận, từ đó làm suy giảm chức năng thận và tiếp tục dẫn đến các thay đổi thích nghi của các nephron còn lại, quá trình này cứ lặp đi lặp lại tạo thành một vòng xoắn bệnh lý tiến chậm và cuối cùng kết thúc bằng bệnh thận mạn giai đoạn cuối-ESRD (**Hình 32-2**). Biện pháp hiệu quả nhất để làm chậm lại quá trình suy giảm chức năng thận này là giảm huyết áp động mạch và giảm áp lực ở cầu thận, đặc biệt bằng việc sử dụng các thuốc như ức chế men chuyển hoặc thuốc ức chế thụ thể angiotensin II.



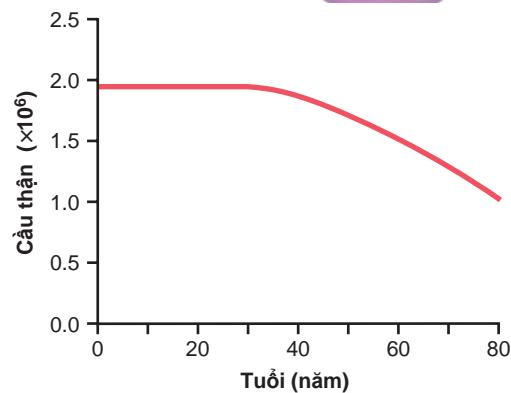
**Sơ đồ 32-2.** Vòng xoắn bệnh lý xảy ra trên tổn thương thận ban đầu. Tổn thương làm giảm số lượng nephron có thể làm tăng áp lực và lượng máu đến các mao mạch cầu thận còn lại, điều này có thể gây tổn thương các mao mạch “bình thường”, gây xơ cứng mạch tăng dần và cuối cùng mất khôi phục các cầu thận.

**Bảng 32-5** Các nguyên nhân thường gặp dẫn đến bệnh thận mạn

Nguyên nhân	Tổng số bệnh nhân mắc ESRD (%)
Đái tháo đường	45
Tăng huyết áp	27
Viêm cầu thận	8
Bệnh thận đa nang	2
Khác/ chưa rõ	18

**Bảng 32-5** liệt kê các nguyên nhân hay gặp nhất dẫn tới ESRD. Đầu những năm 1980, viêm cầu thận được cho là nguyên nhân quan trọng nhất dẫn ESRD. Trong những năm gần đây, đái tháo đường và tăng huyết áp được công nhận là 2 nguyên nhân hàng đầu dẫn đến ESRD, chiếm tổng cộng 70% số bệnh nhân ESRD.

Tăng cân (béo phì) là yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với 2 nguyên nhân chính của ESRD - đái tháo đường và tăng huyết áp. Như đã được thảo luận trong chương 79, đái tháo đường type II có mối liên quan chặt chẽ với bệnh béo phì (chiếm hơn 90% tất cả các trường hợp đái tháo đường). Tăng cân cũng là một nguyên nhân lớn dẫn đến tăng huyết áp, chiếm khoảng 65-75% các yếu tố nguy cơ dẫn đến tăng huyết áp ở người trưởng thành. Ngoài việc gây tổn thương thận qua bệnh tiểu đường và tăng huyết áp, béo phì còn góp phần làm xấu đi chức năng thận trên bệnh nhân đã có bệnh thận nền ban đầu.



**Hình 32-3.** Ảnh hưởng của tuổi lên số lượng các cầu thận chức năng

### TỔN THƯƠNG MẠCH MÁU THẬN LÀ MỘT NGUYÊN NHÂN DẪN ĐẾN BỆNH THẬN MẠN

Nhiều loại tổn thương mạch máu có thể gây thiếu máu thận và gây chết mô thận. Các tổn thương thường gặp nhất là (1) Xơ vữa các động mạch lớn của thận, với quá trình xơ cứng tiến triển gây co khít các mao mạch; (2) tăng sản sợi cơ ở một hoặc nhiều động mạch lớn, gây tắc các mạch máu; và (3) xơ cứng thận, do tổn thương xơ cứng các động mạch nhỏ, tiêu động mạch và cầu thận.

Tổn thương xơ vữa hoặc tăng sản của các động mạch lớn thường chỉ ảnh hưởng tới 1 thận và do đó làm giảm đơn thuần chức năng một thận. Như đã được thảo luận ở chương 19, tăng huyết áp thường xảy ra khi động mạch ở một thận bị chèn ép trong khi động mạch ở thận còn lại vẫn bình thường, một tình trạng tương tự như thí nghiệm về tăng huyết áp trên hai thận của Goldblatt.

Xơ cứng thận lành tính, hình thức phổ biến nhất của bệnh thận, được tìm thấy ở ít nhất 70% các trường hợp giám định pháp y của những người chết ở 60 tuổi. Đây là loại tổn thương mạch máu xảy ra ở những động mạch gian thùy nhỏ và các tiêu động mạch hướng tâm của thận. Đây được cho là nơi bắt đầu quá trình thoát huyết tương qua các tê bào nội mô mạch máu. Quá trình thoát mạch này làm lắng đọng fibrin vào lớp trung gian giữa các mạch máu, theo sau đó là quá trình dày thành mạch mà cuối cùng dẫn đến tình trạng co thắt mạch, và trong một số trường hợp có thể dẫn đến bít tắc mạch hoàn toàn. Do không có các nhánh nối thông giữa các mạch máu nhỏ của thận, nên khi tắc một trong số chúng sẽ dẫn đến hủy hoại một số lượng nephron tương ứng được cấp máu. Vì vậy, một phần nhu mô thận sẽ bị thay thế bởi mô xơ. Khi quá trình xơ hóa xảy ra ở cầu thận, tổn thương đó sẽ được gọi là xơ hóa cầu thận.

Xơ hóa thận và xơ hóa cầu thận trong một giới hạn nào đó thường xảy ra ở những người sau 40 tuổi, dẫn đến sự giảm 10% các nephron chức năng trong 10 năm bắt đầu từ năm 40 tuổi (Hình 32-3). Sự mất cầu thận và chức năng của các nephron được phản ánh bằng việc giảm từ từ cả lượng máu tới thận và GFR.



Ngay cả ở những người khỏe mạnh không có tăng huyết áp hay đái tháo đường tiềm ẩn, lượng huyết tương qua thận và GFR sẽ giảm 40-50% khi đến tuổi 80.

Tần suất và mức độ xảy ra xơ hóa thận và xơ hóa cầu thận được tăng lên rất nhiều nếu có đi kèm *tăng huyết áp* hoặc *đái tháo đường*. Trên thực tế, đái tháo đường và tăng huyết áp là hai nguyên nhân quan trọng nhất dẫn đến ESRD, như đã được thảo luận ở trước. Như vậy, xơ hóa thận lành tính kết hợp với tăng huyết áp nặng có thể dẫn đến *xơ hóa thận ác tính* tiến triển nhanh. Các đặc điểm mô học đặc trưng cho xơ hóa thận ác tính bao gồm một lượng lớn fibrin lắng đọng trong các tiểu động mạch và quá trình dày thành mạch, với thiếu máu nghiêm trọng ở các nephron bị ảnh hưởng. Ngoài ra, tuy chưa tìm ra lí do nhưng người ta nhận thấy tỷ lệ mắc xơ hóa thận và xơ hóa cầu thận ác tính ở người da đen cao hơn người da trắng ở cùng độ tuổi và cùng mức độ mắc tăng huyết áp hoặc đái tháo đường.

## **TỔN THƯƠNG CẦU THẬN LÀ NGUYÊN NHÂN DẪN ĐẾN BỆNH THẬN MẠN - VIÊM CẦU THẬN**

Viêm cầu thận mạn được gây ra do các bệnh lý gây viêm và làm tổn thương cuộn mao mạch cầu thận. Khác với viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mạn là một bệnh tiến triển chậm và thường dẫn tới suy thận không hồi phục. Nó có thể là bệnh thận ban đầu, hoặc có thể là tổn thương thứ phát sau các bệnh hệ thống, ví dụ như *lupus ban đỏ hệ thống*.

Trong hầu hết các trường hợp, viêm cầu thận mạn thường khởi phát với sự tăng lắng đọng các phức hợp kháng nguyên - kháng thể ở màng đáy cầu thận. Trái ngược với viêm cầu thận cấp, số lượng bệnh nhân nhiễm liên cầu chỉ chiếm một phần nhỏ trong tổng số bệnh nhân bị viêm cầu thận mạn. Sự tích lũy phức hợp kháng nguyên - kháng thể ở màng đáy cầu thận gây ra phản ứng viêm tại chỗ, làm dày màng đáy và cuối cùng dẫn đến xơ hóa cầu thận. Ở giai đoạn sau của bệnh, hệ số lọc ở các mao mạch cầu thận bắt đầu giảm do sự giảm số lượng các mao mạch lọc ở các búi mạch cầu thận. Trong giai đoạn cuối của bệnh, rất nhiều cầu thận bị thay thế bởi mô xơ và do đó không thể tạo ra dịch lọc.

## **TỔN THƯƠNG KẼ THẬN LÀ NGUYÊN NHÂN DẪN ĐẾN BỆNH THẬN MẠN - VIÊM THẬN KẼ**

Tổn thương tiên phát hoặc thứ phát ở kẽ thận có liên quan đến bệnh viêm thận kẽ. Nhìn chung, tình trạng này thường là kết quả của tổn thương mạch máu, cầu thận hoặc ống thận gây tổn thương các nephron, hoặc nó có thể liên quan đến tổn thương ban đầu ở kẽ thận do các chất độc, thuốc hay nhiễm khuẩn.

Tổn thương kẽ thận do nguyên nhân nhiễm khuẩn được gọi là viêm thận-bể thận. Tình trạng nhiễm khuẩn có thể do nhiều loại vi khuẩn khác nhau nhưng thường gặp nhất là *E.coli* do nhiễm khuẩn ngược dòng từ đường hậu môn. Những vi khuẩn này sẽ vào thận bằng đường máu hoặc thường gặp hơn là từ đường tiết niệu dưới theo niệu quản lên thận.

Mặc dù bằng quang bình thường có thể làm sạch vi khuẩn một cách dễ dàng, nhưng có 2 tình trạng trên lâm sàng có thể làm cản trở quá trình này của bằng quang: (1) bằng quang không có khả năng làm rõ hoàn toàn, để lại nước tiểu còn sót lại trong bằng quang, và (2) tắc nghẽn đường ra của nước tiểu. Với việc suy giảm khả năng rửa sạch vi khuẩn của bằng quang, vi khuẩn sẽ nhân lên và bằng quang sẽ bị nhiễm khuẩn, một tình trạng gọi là viêm bằng quang. Một khi viêm bằng quang đã xảy ra, nó có thể vẫn khu trú mà không phát triển lên thận, hoặc ở một số người, vi khuẩn có thể lên đến bể thận do có một tình trạng bệnh lý nào đó làm nước tiểu trào ngược lên 1 hoặc cả 2 niệu quản trong quá trình tiểu tiện. Tình trạng này được gọi là trào ngược bằng quang niệu quản do thành bằng quang không có khả năng bịt kín niệu quản trong quá trình tiểu tiện, kết quả là, một phần nước tiểu bị đẩy lên thận, mang theo vi khuẩn lên bể thận và tuy thận, nơi chúng bắt đầu quá trình nhiễm khuẩn và gây viêm được gọi là Viêm bể thận.

Viêm bể thận thường bắt đầu từ vùng tuy thận và thường ảnh hưởng đến chức năng phân tuy nhiên hơn phân vỏ thận, ít nhất là trong giai đoạn đầu. Do một trong các chức năng chính của tuy thận là tham gia cơ chế điều hòa ngược trong quá trình cô đặc nước tiểu, nên bệnh nhân bị viêm bể thận thường bị suy giảm rõ rệt khả năng cô đặc nước tiểu.

Với viêm bể thận lâu ngày, sự lan tràn ở thận của vi khuẩn không chỉ làm tổn thương tuy thận mà còn gây tổn thương tiến triển trên các ống thận, cầu thận và các cấu trúc khác ngoài thận. Hậu quả là, phần lớn các mô thận bị mất chức năng và CKD có thể phát triển.

## **HỘI CHỨNG THẬN HƯ - XUẤT HIỆN PROTEIN NIỀU DO SỰ TĂNG TÍNH THẨM CỦA CẦU THẬN**

Hội chứng thận hư, được đặc trưng bởi tình trạng mất một lượng lớn protein huyết tương qua nước tiểu, được hình thành ở nhiều bệnh nhân có bệnh thận. Trong một số trường hợp, hội chứng này có thể xảy ra mà không có bằng chứng về sự bắt thường chức năng thận, nhưng nó thường gặp trong một số mức CKD.

Nguyên nhân dẫn đến việc tăng mất protein qua nước tiểu là do sự tăng tính thẩm của màng đáy cầu thận. Vì vậy, các bệnh gây tăng tính thẩm màng đáy cầu thận có thể gây hội chứng thận hư. Một số bệnh bao gồm:



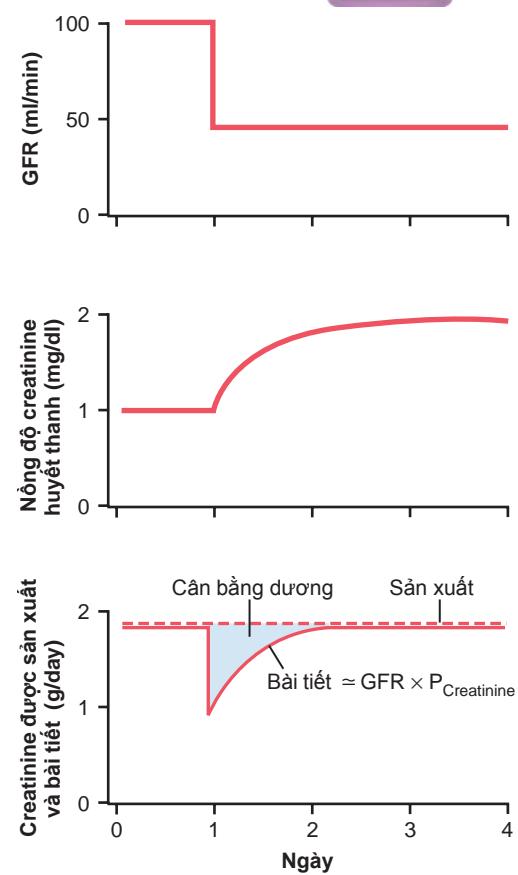
(1) *viêm cầu thận cấp*, thường ảnh hưởng chủ yếu trên cầu thận và thường gây tăng tính thấm của màng đáy cầu thận lên rất nhiều lần; (2) *bệnh thoái hóa tinh bột-amyloidosis*, kết quả của sự lắng đọng chất proteinoid bất thường lên thành mạch và tổn thương năng lực basement membrane của cầu thận; và (3) *hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu*, khi không có các bất thường lớn ở màng đáy mao mạch cầu thận có thể phát hiện được bằng kính hiển vi quang học. Như đã được thảo luận ở Chương 27, hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu được tìm ra có liên quan với việc mất các điện tích âm bình thường hiện diện ở màng đáy mao mạch cầu thận. Các nghiên cứu về miễn dịch học cũng đã chỉ ra những phản ứng miễn dịch bất thường trong một số trường hợp, cho thấy việc mất điện tích âm có thể là kết quả của việc các kháng thể tấn công màng đáy. Mất điện tích âm ở màng đáy mao mạch cầu thận cho phép protein, đặc biệt là albumin qua màng cầu thận một cách dễ dàng do các điện tích âm trên màng đáy cầu thận bình thường sẽ đẩy các protein mang điện tích âm.

Hội chứng thận hư thay đổi tối thiểu có thể xảy ra ở người lớn, nhưng thường xảy ra nhiều hơn ở trẻ em từ 2-6 tuổi. Tăng tính thấm của màng đáy mao mạch cầu thận có thể làm cho mất tới 40g protein huyết tương qua nước tiểu mỗi ngày, đó là lượng protein rất lớn đối với một đứa trẻ. Vì vậy, nồng độ protein huyết tương của trẻ thường giảm dưới 2g/dl và áp lực keo của huyết tương thường giảm dưới mức bình thường là 28 cho đến dưới 10 mmHg. Hậu quả của việc giảm áp lực keo trong huyết tương là một lượng lớn dịch sẽ bị rò rỉ từ mạch máu vào các mô trong cơ thể, gây ra phù, đã được thảo luận ở chương 25.

## NEPHRON CHỨC NĂNG TRONG BỆNH THẬN MẠN

**Mất các nephron chức năng đòi hỏi các nephron còn lại phải bài tiết nhiều hơn nước và các chất hòa tan.** Sẽ là hợp lý khi cho rằng khi giảm số lượng các nephron chức năng, sẽ làm giảm GFR, cũng sẽ gây giảm bài tiết nước và các chất hòa tan qua thận. Tuy nhiên bệnh nhân đã mất đến 75-80% nephron vẫn có thể bài tiết được lượng nước và chất điện giải như bình thường mà không bị ú dịch hay các chất hòa tan nghiêm trọng trong dịch cơ thể. Tuy nhiên, khi giảm hơn nữa số lượng các nephron, sẽ dẫn đến ú dịch và các chất tan trong cơ thể, và tử vong thường xảy ra khi số lượng nephron giảm dưới 5-10% bình thường.

Ngoại trừ với các chất điện giải, rất nhiều các chất thải của quá trình chuyển hóa, ví dụ như ure và creatinin, hầu hết được giữ lại trong cơ thể tương đương với số lượng các nephron bị phá hủy. Lý do để giải thích điều này là sự bài tiết các chất như creatinin và ure phần lớn phụ thuộc vào quá trình lọc ở cầu thận, và các chất này không được tái hấp thu giống như các chất điện giải.



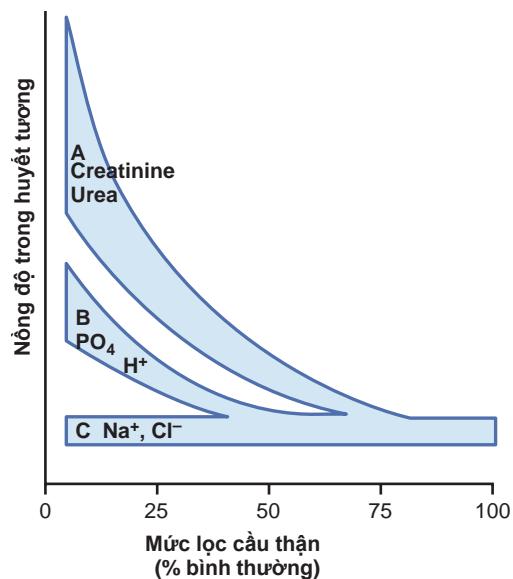
**Hình 32-4.** Ảnh hưởng của việc giảm mức lọc cầu thận (GFR) xuống 50% lên nồng độ creatinin huyết thanh và tỷ lệ bài tiết creatinin khi tốc độ sản xuất creatinin vẫn được duy trì không đổi.

Ví dụ như Creatinine, không được tái hấp thu tất cả, và độ bài tiết gần như tỷ lệ thuận với độ lọc của nó.

$$\begin{aligned} \text{Độ lọc Creatinin} &= \text{GFR} \times \text{Nồng độ creatinin trong huyết tương} \\ &= \text{Tỷ lệ bài tiết Creatinin} \end{aligned}$$

Do đó, nếu GFR giảm, tỷ lệ bài tiết creatinin cũng giảm thoáng qua, gây ra sự tích lũy của creatinin trong dịch cơ thể và tăng nồng độ trong huyết tương cho đến khi tỷ lệ bài tiết creatinin trở lại bình thường - tương tự như tỷ lệ creatinin được tiết ra trong cơ thể (Hình 32-4). Như vậy, trong điều kiện ổn định, tỷ lệ bài tiết creatinin bằng với tỷ lệ sản xuất creatinine, mặc dù GFR giảm. Tuy nhiên, tỷ lệ bài tiết creatinin bình thường xảy ra tại thời điểm nồng độ creatinin huyết tương cao, như thể hiện trong đường A Hình 32-5.

Một số chất tan, như phosphat, urat, và ion hydro, thường được duy trì ở mức gần bình thường cho đến khi GFR giảm dưới mức 20-30% bình thường. Sau đó, nồng độ trong huyết tương của các chất này tăng lên, nhưng không tương xứng với sự giảm GFR, thể hiện trong đường B Hình 32-5. Duy trì liên tục nồng độ các chất tan này trong huyết tương khi GFR giảm được thực hiện bằng cách



**Hình 32-5.** Sơ đồ minh họa cho sự thay đổi nồng độ các chất tan khác nhau trong bệnh thận mạn. Đường A cho thấy thay đổi tương đối nồng độ trong huyết tương của các chất tan như creatinine và ure - những chất được lọc qua cầu thận nhưng tái hấp thu ít. Đường B cho thấy nồng độ các chất tan như phosphat, urat, và ion hydro. Đường C cho thấy nồng độ tương đối của các chất tan như natri và clo.

**Bảng 32-6** Tổng lượng bài tiết ở thận và ở mỗi nephron trong bệnh thận

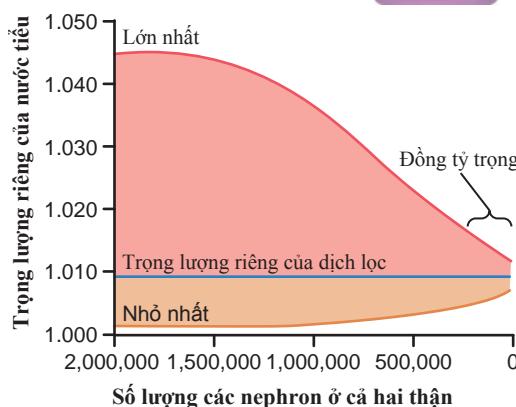
	Bình thường	Mất 75% các Nephrons
Tổng số nephrons	2,000,000	500,000
GFR (ml/min)	125	40
GFR ở 1 nephron (nl/min)	62.5	80
Lượng bài tiết ở tất cả các nephron (ml/min)	1.5	1.5
Lượng bài tiết ở 1 nephron (nl/min)	0.75	3.0

bài tiết theo cấp tăng dần lượng các chất tan được lọc ở cầu thận, điều này xảy ra bằng cách giảm tỷ lệ tái hấp thu ở ống thận, hoặc trong một vài trường hợp, bằng cách tăng bài tiết ở ống thận.

Trong trường hợp của các ion Natri và clo, nồng độ trong huyết tương của chúng được duy trì gần như không đổi ngay cả khi giảm trầm trọng GFR (nhìn đường C trong **Hình 32-5**). Sự duy trì này được thực hiện bằng cách giảm mạnh sự tái hấp thu các chất điện giải này ở ống thận.

Ví dụ, khi mất 75% các nephron chức năng, mỗi nephron còn lại phải bài tiết lượng natri và lượng nước tiểu gấp 4 lần bình thường (**Bảng 32-6**).

Một phần của sự đáp ứng này xảy ra do tăng lượng máu đến và tăng GFR ở mỗi nephron còn lại, do sự phì đại của các mạch máu và cầu thận, cũng như thay đổi chức năng do giãn mạch. Ngay cả khi giảm mạnh GFR toàn phần



**Hình 32-6.** Phát triển đồng tỷ trọng niệu ở bệnh nhân giảm các nephron chức năng.

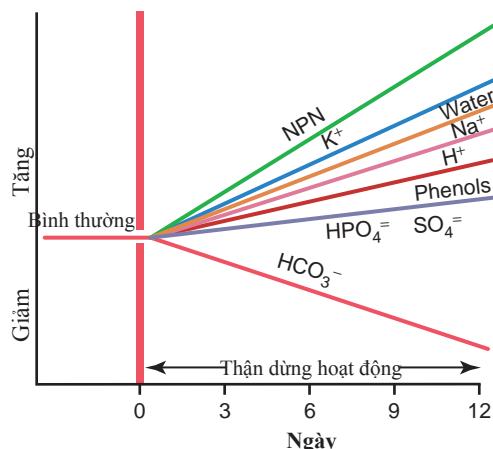
sự bài tiết bình thường ở thận vẫn có thể được duy trì bằng cách giảm tốc độ tái hấp thu nước và các chất hòa tan ở ống thận.

**Đồng tỷ trọng niệu—Thận không có khả năng cô đặc và pha loãng nước tiểu.** Một ảnh hưởng quan trọng trên các nephron còn lại của ống thận khi tốc độ dòng chảy qua ống thận quá nhanh đó là ống thận mất khả năng cô đặc hay làm loãng nước tiểu. Khả năng cô đặc nước tiểu của thận bị suy giảm chủ yếu do: (1) lượng dịch chảy qua ống thận quá nhanh khi qua ống góp làm cản trở quá trình tái hấp thu nước và (2) dòng chảy quá nhanh qua quai Henle và ống góp làm cản trở hoạt động của cơ chế nhân nồng độ ngược dòng nhằm tập trung các chất tan vào dịch kẽ túy. Vì vậy, Tương ứng với các nephron bị phá hủy, khả năng cô đặc nước tiểu tối đa của thận giảm và độ thẩm thấu và tỷ trọng nước tiểu (đo tổng cộng nồng độ của các chất hòa tan) sẽ đi gần tới giá trị của độ thẩm thấu và tỷ trọng của dịch lọc, được trình bày trong **Hình 32-6**.

Cơ chế pha loãng nước tiểu của thận cũng bị suy yếu khi giảm rõ rệt số lượng các nephron, do dịch máu qua quai Henle nhanh và nồng độ cao các chất tan như ure dẫn đến nồng độ khá cao các chất tan trong dịch ống thận ở mỗi phần nephron. Với kết quả của quá trình trên, khả năng pha loãng của thận sẽ bị suy giảm và độ thẩm thấu và tỷ trọng nhỏ nhất của nước tiểu sẽ gần bằng với giá trị đó của dịch lọc. Do cơ chế cô đặc nước tiểu bị suy giảm nhiều hơn so với cơ chế pha loãng trong CKD, một test lâm sàng quan trọng trên thận để đánh giá khả năng cô đặc nước tiểu của thận là hạn chế lượng nước uống của một người trong vòng 12h hoặc hơn.

#### Ảnh hưởng của suy thận lên lượng dịch trong cơ thể— Chứng tăng ure huyết

Tác động của CKD lên lượng dịch cơ thể phụ thuộc vào (1) lượng nước uống và thức ăn, (2) mức độ suy giảm chức



**Sơ đồ 32-7.** Ảnh hưởng của suy thận lên các thành phần của dịch ngoại bào. NPN-hợp chất nitơ non-protein.

năng thận. Giả sử rằng một người bị suy thận hoàn toàn ăn vào lượng nước và thức ăn như bình thường, sự tập trung các chất trong dịch ngoài bào được ước tính như trong **Sơ đồ 32-7**. Những tác động quan trọng bao gồm (1) *phù toàn thân* kết quả của việc giữ muối nước; (2) *nhiễm toan* kết quả của suy giảm chức năng thận trong việc đào thải khỏi cơ thể các chất acid; (3) *nồng độ cao các hợp chất nitơ non-protein*—đặc biệt là ure, creatinin, và acid uric-kết quả của việc suy giảm chức năng bài tiết các chất trung gian và sản phẩm chuyên hóa protein; and (4) *nồng độ cao của các chất khác* được bài tiết bởi thận, bao gồm: phenol, sulfat, phosphat, kali, và base guanidine. Tất cả những tình trạng này được gọi là hội chứng nhiễm ure huyết do nồng độ cao của ure trong các dịch cơ thể.

**Giữ nước và hình thành phù trong bệnh thận mạn.** Nếu lượng nước được hạn chế ngay sau khi bắt đầu xuất hiện tổn thương thận cấp, tổng lượng dịch trong cơ thể có thể chỉ tăng nhẹ. Nếu lượng dịch vào cơ thể không được giới hạn và bệnh nhân uống theo nhu cầu bình thường, dịch trong cơ thể ngay lập tức sẽ tăng lên nhanh chóng.

Với CKD, nếu như lượng muối và dịch vào không quá nhiều, dịch tích lũy trong cơ thể sẽ không nhiều cho đến khi chức năng thận giảm xuống dưới 25% bình thường. Để lý giải cho điều này, như đã được thảo luận trước đây, các nephron còn lại vẫn bài tiết một lượng lớn muối và nước. Dù cơ thể chỉ giữ lại một ít dịch, nhưng cùng với việc tăng bài tiết renin và angiotensin II thường xảy ra trong thiếu máu cục bộ ở thận, có thể dẫn đến tăng huyết áp nặng ở bệnh nhân CKD. Tăng huyết áp phát triển ở hầu hết các bệnh nhân giảm chức năng thận, và lọc máu là việc cần thiết để đảm bảo tính mạng bệnh nhân. Ở rất nhiều bệnh nhân, giảm triệt để lượng muối ăn cùng với loại bỏ dịch ngoại bào bằng lọc máu có thể giúp kiểm soát tăng huyết áp. Các bệnh nhân vẫn còn tăng huyết áp ngay cả khi đã loại bỏ một lượng lớn natri nhờ lọc máu. Trong nhóm này, việc loại bỏ thận bị thiếu máu cục bộ sẽ điều chỉnh được tăng huyết áp (với điều kiện hạn chế giữ dịch trong cơ thể bằng lọc máu) vì nó loại bỏ được nguồn gốc của việc tiết quá nhiều renin và tăng hình thành angiotensin II.

**Tăng ure và các hợp chất chứa nitơ không phải protein (chứng tăng ure huyết).** Các chất chứa nitơ không phải protein bao gồm: urea, acid uric, creatinin, và một số các hợp chất không quan trọng khác. Những hợp chất nitơ nonprotein này, là những sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của quá trình chuyển hóa protein và phải được loại bỏ khỏi cơ thể để đảm bảo quá trình chuyển hóa protein liên tục của tế bào. Nồng độ của các chất nitơ nonprotein, đặc biệt là ure, có thể tăng cao gấp 10 lần trong vòng 1-2 tuần ở bệnh nhân suy thận toàn bộ. Với CKD, nồng độ các chất tăng lên tương ứng với mức độ suy giảm của các nephron chức năng. Vì lí do này, đo nồng độ các chất, đặc biệt là ure và creatinine, cung cấp thông tin quan trọng cho việc đánh giá mức độ nặng của CKD.

**Nhiễm toan trong bệnh thận mạn.** Mỗi ngày, cơ thể sản xuất acid chuyên hóa nhiều hơn kiềm chuyên hóa từ 50-80mmol. Vì vậy, khi thận suy giảm chức năng, acid sẽ tích lũy nhiều trong các dịch cơ thể. Các hệ đệm trong các dịch cơ thể có thể đệm từ 500 đến 1000 mmol acid để nồng độ H<sup>+</sup> trong dịch ngoại bào không tăng đến mức gây tử vong, và các hợp chất phosphat trong xương có thể đệm thêm đến vài ngàn mmol H<sup>+</sup>. Tuy nhiên, khi các chất đệm được sử dụng hết, pH máu sẽ giảm mạnh và bệnh nhân có thể rơi vào tình trạng hôn mê hoặc tử vong nếu pH giảm dưới 6.8.

**Thiếu máu trong suy thận mạn do giảm bài tiết Erythropoietin.** Thiếu máu thường xuất hiện ở những bệnh nhân bị CKD nặng. Nguyên nhân quan trọng nhất dẫn đến thiếu máu là do thận giảm bài tiết erythropoietin, chất kích thích tuy xương sản xuất hồng cầu. Nếu thận bị tổn thương nghiêm trọng, chúng không thể sản xuất đủ số lượng erythropoietin, điều đó dẫn đến giảm số lượng tế bào hồng cầu và kết quả cuối cùng là thiếu máu.

Từ năm 1989 erythropoietin tái tổ hợp đã được sản xuất nhằm hỗ trợ điều trị thiếu máu ở những bệnh nhân suy thận mạn.

**Loãng xương ở bệnh thận mạn do giảm sản xuất Vitamin D hoạt động và khả năng duy trì Photphat của thận.** CKD kéo dài cũng gây loãng xương, một tình trạng trong đó một phần của xương bị hấp thụ trở lại và do nó trở nên yếu đi. Nguyên nhân quan trọng nhất dẫn đến tình trạng này là do: Viatmin D được chuyển hóa bởi một quá trình gồm 2 giai đoạn, giai đoạn đầu tiên ở gan và sau đó ở thận, nó được chuyển thành dạng 1,25-dihydroxycholecalciferol trước khi tham gia thúc đẩy quá trình hấp thụ calci từ ruột. Do đó, tổn thương thận nghiêm trọng làm giảm nồng độ Vitamin D hoạt động trong máu, do đó làm giảm hấp thu calci từ ruột và giảm calci trong xương.

Một nguyên nhân quan trọng của khử khoáng của xương trong CKD là do sự tăng nồng độ phosphate trong huyết thanh do GFR giảm. Sự tăng photphat trong huyết thanh làm tăng gắn phosphate với canxi trong huyết tương, do đó làm giảm nồng độ ion calci trong huyết tương, qua đó kích thích bài tiết hormone tuyến cận giáp. Cường cận giáp thứ này phát kích thích sự giải phóng canxi từ xương, gây khử khoáng xương hơn nữa.



## Tăng huyết áp và bệnh thận

Như đã được thảo luận ở đoạn trước của chương này, tăng huyết áp làm trầm trọng thêm tổn thương ở cầu thận và mạch máu thận và là nguyên nhân chính dẫn đến ESRD. Các bất thường chức năng thận có thể dẫn đến tăng huyết áp, như đã được thảo luận chi tiết ở Chương 19. Vì vậy, có mối liên quan giữa bệnh thận và tăng huyết áp, trong một vài trường hợp, có hình thành một vòng xoắn bệnh lý: tổn thương thận ban đầu dẫn đến tăng áp lực trong mạch máu, điều này lại làm tăng áp, điều này cứ lặp đi lặp lại cho đến khi hình thành ESRD.

Không phải tất cả các bệnh thận đều dẫn tới tăng huyết áp do tổn thương một số phần xác định của thận dẫn tới hội chứng tăng ure huyết không tăng huyết áp. Tuy nhiên, một số tổn thương thận có nguy cơ cao gây tăng huyết áp. Phân loại bệnh thận có hay không kèm theo tăng huyết áp sẽ được đề cập đến trong các phần tiếp theo.

### Các tổn thương thận làm giảm khả năng bài tiết Natri và nước, góp phần làm tăng huyết áp.

Các tổn thương thận làm giảm khả năng bài tiết Natri và nước, hầu như luôn luôn dẫn đến tăng huyết áp. Vì vậy, các tổn thương làm giảm GFR hoặc tăng tái hấp thu ở ống thận thường dẫn tới tăng huyết áp với nhiều mức độ khác nhau. Một số bất thường thận cụ thể có thể dẫn tới tăng huyết áp được liệt kê dưới đây:

1. *Tăng sức cản mạch thận*, làm giảm lượng máu tới thận và giảm GFR. Một ví dụ là hẹp động mạch thận gây tăng huyết áp.
2. *Giảm hệ số lọc ở mao mạch cầu thận*, từ đó làm giảm GFR. Một ví dụ là trong bệnh viêm cầu thận mãn, dẫn tới hình thành phản ứng viêm và làm dày màng đáy mao mạch cầu thận, từ đó làm giảm hệ số lọc ở mao mạch cầu thận.
3. *Tái hấp thu quá mức Natri ở ống thận*. Một ví dụ là tăng huyết áp do bài tiết quá mức aldosterone, làm tăng tái hấp thu Natri, đặc biệt ở ống gòp.

Một khi đã hình thành tăng huyết áp, sự bài tiết nước và Natri của thận trở về bình thường do áp lực cao trong động mạch sẽ làm tăng lợi tiểu và tăng Natri trong nước tiểu ngay lập tức nên lượng Natri và nước vào - ra của cơ thể sẽ trở lại cân bằng một lần nữa. Ngay cả khi sức cản mao mạch thận tăng nhiều hoặc giảm hệ số lọc của cầu thận, GFR vẫn có thể trở về mức gần như bình thường sau những lần tăng huyết áp. Tương tự như vậy, khi tái hấp thu ở ống thận tăng, xảy ra khi bài tiết quá mức aldosterone, the urinary excretion rate is initially reduced nhưng sau đó trở về bình thường sau những lần tăng huyết áp. Do đó, sau mỗi lần tăng huyết áp tiến triển, có thể sẽ không có những dấu hiệu của việc suy giảm chức năng bài tiết Natri và nước so với lúc tăng huyết áp trước. Như đã được giải thích ở Chương 19, sự bài tiết Natri và nước bình thường khi huyết áp đang cao có nghĩa là nước và Natri trong nước tiểu đã được điều chỉnh lại ngay bởi lần tăng huyết áp tiến triển.

### Tăng huyết áp do tổn thương thận không đồng đều và tăng bài tiết Renin. Nếu một phần của

thận bị thiếu máu cục bộ và phần còn lại không bị thiếu máu, xảy ra khi một động mạch thận bị co thắt, mô thận bị thiếu máu sẽ tiết ra một lượng lớn renin. Sự bài tiết này sẽ làm tăng hình thành angiotensin II, từ đó có thể dẫn đến tăng huyết áp. Chuỗi các phản ứng tiếp theo của cơ thể để dẫn đến tăng huyết áp đã được thảo luận trong Chương 19, đó là (1) nhu mô thận bị thiếu máu sẽ bài tiết lượng nước và muối ít hơn bình thường; (2) renin được bài tiết bởi mô thận thiếu máu, tiếp theo sau đó là tăng hình thành angiotensin II, từ đó tác động lên mô thận không thiếu máu dẫn đến tăng giữ muối và nước; và (3) theo bình thường, tăng giữ muối nước quá mức dẫn đến tăng huyết áp.

Một loại tăng huyết áp tương tự là do việc thiếu máu không đồng đều ở các phần của thận, đây là kết quả của xơ cứng mạch thận hoặc tổn thương mạch ở những vị trí đặc biệt của thận. Khi điều này xảy ra, các nephron thiếu máu sẽ bài tiết ít muối và nước nhưng bài tiết lượng renin nhiều hơn, dẫn đến tăng hình thành angiotensin II. Angiotensin II tăng cao sẽ làm suy giảm chức năng của các phần xung quanh, cụ thể là làm suy giảm chức năng của các nephron bình thường trong việc bài tiết nước và Natri. Kết quả cuối cùng là hình thành tăng huyết áp, từ đó khôi phục lại toàn bộ chức năng thận trong bài tiết nước và Natri, cân bằng lượng muối và nước vào - ra sẽ được duy trì, nhưng ở thời điểm huyết áp cao.

### Các bệnh thận làm tổn thương toàn bộ nephron, dẫn đến bệnh thận mạn nhưng có thể không dẫn đến tăng huyết áp.

Mất một lượng lớn các nephron, xảy ra khi mất một thận và một phần của thận còn lại, hầu hết thường dẫn đến CKD nếu lượng nhu mô thận bị mất đi đủ lớn. Nếu các nephron còn lại bình thường và lượng muối cơ thể nhận vào không quá lớn, tình trạng này có thể không dẫn đến các triệu chứng lâm sàng của tăng huyết áp bởi sự tăng huyết áp từ từ sẽ dẫn đến tăng GFR và giảm tái hấp thu Natri ở ống thận ở các nephron còn lại để thúc đẩy bài tiết đủ muối và nước ra nước tiểu, ngay cả với số lượng ít các nephron nguyên vẹn còn lại. Tuy nhiên, bệnh nhân với loại bất thường này có thể có cơn tăng huyết áp kịch phát nếu có xuất hiện các yếu tố stress, ví dụ ăn một lượng muối lớn. Trong trường hợp này, thận không thể đào thải hết lượng muối để duy trì huyết áp bình thường chỉ với một lượng nhỏ các nephron chức năng còn lại. Tăng huyết áp sẽ giúp phục hồi lượng bài tiết muối nước để phù hợp với lượng đưa vào nhằm đưa cơ thể trở về trạng thái ổn định.

Hiệu quả điều trị tăng huyết áp phụ thuộc vào việc tăng khả năng bài tiết muối và nước của thận, hoặc tăng GFR hoặc giảm tái hấp thu của ống thận, để cân bằng giữa lượng muối nước vào và bài tiết có thể duy trì được ở huyết áp thấp hơn. Hiệu quả này có thể đạt được nhờ các thuốc ức chế tín hiệu thần kinh và các hormon giữ muối nước (vd., thuốc ức chế  $\beta$ -adrenergic, kháng receptor của angiotensin, hoặc thụ thể enzym chuyển angiotensin), hoặc các thuốc giãn mạch thận và tăng GFR (vd, chẹn kênh canxi..)



hoặc các thuốc lợi tiểu trực tiếp ức chế việc tái hấp thu muối và nước ở ống thận.

### Các rối loạn cụ thể ở ống thận

Trong chương 28, chúng tôi đã chỉ ra các cơ chế tham gia vào quá trình vận chuyển các chất khác nhau qua màng biểu mô ống thận. Trong Chương 3, chúng tôi cũng chỉ ra rằng mỗi enzym tế bào và mỗi protein mang được hình thành do sự đáp ứng với một gen tương ứng trong nhân tế bào. Nếu bất kì gen cần thiết nào bị mất hay xảy ra bất thường, các ống thận có thể thiếu hụt một trong các protein vận chuyển hoặc một trong số các enzym cần cho việc vận chuyển các chất tan qua biểu mô tế bào ống thận. Trong các trường hợp khác, có quá nhiều enzym hoặc protein vận chuyển được sản xuất. Vì vậy, nhiều rối loạn ống thận di truyền xảy ra do bất thường quá trình vận chuyển các chất hoặc nhóm chất qua màng ống thận. Ngoài ra, tồn thương màng biểu mô ống thận do các chất độc hoặc thuốc có thể gây ra các rối loạn nghiêm trọng ở ống thận.

**Glucose niệu—Suy giảm chức năng thận trong tái hấp thu Glucose.** Trong trường hợp glucose niệu tăng, đường máu có thể bình thường, nhưng cơ chế tái hấp thu glucose của ống thận có thể bị giới hạn hoặc mất. Kết quả là, mặc dù lượng glucose trong máu bình thường, nhưng một lượng lớn glucose vẫn thoát qua nước tiểu hằng ngày. Do bệnh đái tháo đường cũng gây xuất hiện glucose trong nước tiểu, nhưng đây là một tình trạng lành tính, cần thiết phải loại bỏ các nguyên nhân trên trước khi chẩn đoán bệnh nhân bị đái tháo đường.

**Aminoaciduria—Suy giảm chức năng thận trong tái hấp thu Amino Acid.** Một số amino acids được tái hấp thu qua cùng hệ thống vận chuyển, trong khi các amino acid khác có hệ thống vận chuyển riêng. Hiếm khi, một tình trạng được gọi là *generalized aminoaciduria* là kết quả của việc tái hấp thu không đủ tất cả các amino acid; thường gấp hơn, sự thiếu hụt các kênh vận chuyển đặc hiệu có thể dẫn đến kết quả (1) *cystine niệu*, một lượng lớn cystine không được tái hấp thu và thường kết tinh trong nước tiểu để hình thành sỏi thận; (2) *glycin niệu*, không tái hấp thu glycine; hoặc (3) *acid beta-amino isobutyric niệu*, xảy ra ở khoảng 5% dân số nhưng không có biểu hiện trên lâm sàng.

**Hạ photphat máu do thận-Suy giảm chức năng thận trong việc tái hấp thu photphat.** Trong hạ photphat máu do thận, ống thận không có khả năng tái hấp thu đủ ion photphat, trong khi nồng độ photphat trong các dịch cơ thể giảm rất thấp. Tình trạng này thường không gây ra ngay những bất thường nghiêm trọng do nồng độ photphat trong dịch ngoại bào có thể biến thiên trong một khoảng lớn mà không gây ra những rối loạn chức năng trong tế bào. Tuy nhiên, sau một thời gian dài, lượng photphat thấp sẽ làm giảm calci trong xương, dẫn đến còi xương. Thể còi xương này không đáp ứng với điều trị vitamin D, khác với các thể còi xương khác thường đáp ứng nhanh với điều trị vitamin D, như đã được thảo luận ở chương 80.

**Nhiễm toan ống thận - Suy giảm chức năng ống thận trong tiết ion H<sup>+</sup>.** Trong nhiễm toan ống thận, các ống thận không có khả năng bài tiết đủ lượng ion H<sup>+</sup>.

Kết quả là, một lượng lớn Natri bicarbonat liên tục bị mất trong nước tiểu. Sự mất liên tục này gây ra tình trạng tiếp tục nhiễm toan chuyển hóa, như đã thảo luận ở chương 31. Đây là loại bất thường thận có thể sinh ra do bất thường di truyền, hoặc nó có thể xảy ra do kết quả của việc tổn thương rộng các ống thận.

**Đái tháo nhạt—Suy giảm chức năng thận trong việc đáp ứng với Hormon chống bài niệu.** Khi các ống thận không đáp ứng với hormon chống bài niệu có thể tạo ra một lượng lớn nước tiểu loãng đào thải ra bên ngoài. Nếu cơ thể được cung cấp nhiều nước, tình trạng này hiếm khi gây nguy hiểm cho bệnh nhân. Tuy nhiên, khi lượng nước được cung cấp không đủ, cơ thể sẽ nhanh chóng bị mất nước.

**Hội chứng Fanconi—Thiểu hụt trong quá trình tái hấp thu tất cả các chất ở ống thận.** Hội chứng Fanconi thường gắn liền với việc tăng bài tiết qua nước tiểu tất cả các chất bào gồm: amino acid, glucose, và phosphat. Trong trường hợp nặng, có thể gặp một số biểu hiện khác như (1) suy giảm khả năng tái hấp thu Natri bicarbonat, kết quả gây nhiễm toan chuyển hóa; (2) tăng bài tiết kali và đôi khi cả canxi; và (3) đái tháo nhạt.

Có nhiều nguyên nhân dẫn đến hội chứng Fanconi, dẫn đến kết quả là sự mất khả năng của tất cả các tế bào ống thận trong việc vận chuyển các chất khác nhau. Một số các nguyên nhân bao gồm (1) các khuyết di truyền trong cơ chế vận chuyển tế bào, (2) các chất độc hoặc các loại thuốc gây tổn thương các tế bào biểu mô ống thận, và (3) tổn thương các tế bào ống thận do thiếu máu cục bộ. Các tế bào ống lumen đặc biệt bị ảnh hưởng trong hội chứng Fanconi do tổn thương ống thận bởi vì đây là các tế bào đóng vai trò chính trong việc tái hấp thu và bài tiết ra các loại thuốc và độc tố.

**Hội chứng Bartter—Giảm tái hấp thu Natri, clo và Kali ở quai Henle.** Hội chứng Bartter là một rối loạn hiếm gặp trên gen lặn-NST thường gây suy giảm chức năng của hệ thống đồng vận chuyển 1Natri-2Clo-1Kali hoặc do sự thiếu hụt các kênh Kali trên luminal membrane hoặc kênh Clo trên basolateral membrane ở đoạn phình nhánh lên quai Henle. Những rối loạn này dẫn đến tăng bài tiết nước, Natri, Clo, Kali và Calci qua thận. Mất muối và nước qua thận dẫn đến giảm nhẹ khối lượng tuân hoàn, kết quả là kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone. Việc tăng aldosteron và tăng tốc độ dòng chảy qua ống lumen xa là do thiếu hụt sự tái hấp thu ở quai Henle, điều này sẽ kích thích tiết Kali và H<sup>+</sup> ở ống góp, cuối cùng gây giảm Kali máu và nhiễm kiềm chuyển hóa.

**Hội chứng Gitelman—Giảm tái hấp thu NaCl ở ống lumen xa.** Hội chứng Gitelman là một rối loạn trên gen lặn-NST thường trên kênh đồng vận chuyển Natri-Clo, nơi nhạy cảm thiazide ở ống lumen xa. Bệnh nhân có hội chứng Gitelman có một số đặc điểm như bệnh nhân mắc hội chứng Bartter - mất muối và nước, giảm nhẹ thể tích tuân hoàn, và kích hoạt hệ thống renin-angiotensin-aldosterone - mặc dù những bất thường này thường ít nghiêm trọng hơn ở bệnh nhân có hội chứng Gitelman.

Do các khuyết tật ở ống thận trong hội chứng Bartter và Gitelman là không thể sửa chữa, nên điều trị chủ yếu tập trung



vào điều trị thay thế việc mất NaCl và Kali. Một số nghiên cứu cho rằng việc ức chế tổng hợp prostaglandin với thuốc chống viêm non-steroid và thuốc kháng aldosteron, như spironolactone, có thể có tác dụng trong việc điều chỉnh hạ Kali máu.

#### Hội chứng Liddle—Tăng tái hấp thu Natri.

Hội chứng Liddle là một rối loạn hiếm gặp nằm trên gen trội-NST thường do các đột biến khác nhau trên biểu mô kênh Natri(ENaC) - nơi nhạy cảm amiloride ở ống lượn xa và ống gòp. Những đột biến này gây ra hoạt động quá mức của ENaC, dẫn đến tăng tái hấp thu Natri và nước, tăng huyết áp và nhiễm kiềm chuyển hóa, tương tự những biến đổi xảy ra khi tiết quá nhiều aldosterone (giai đoạn đầu trong chứng tăng aldosteron).

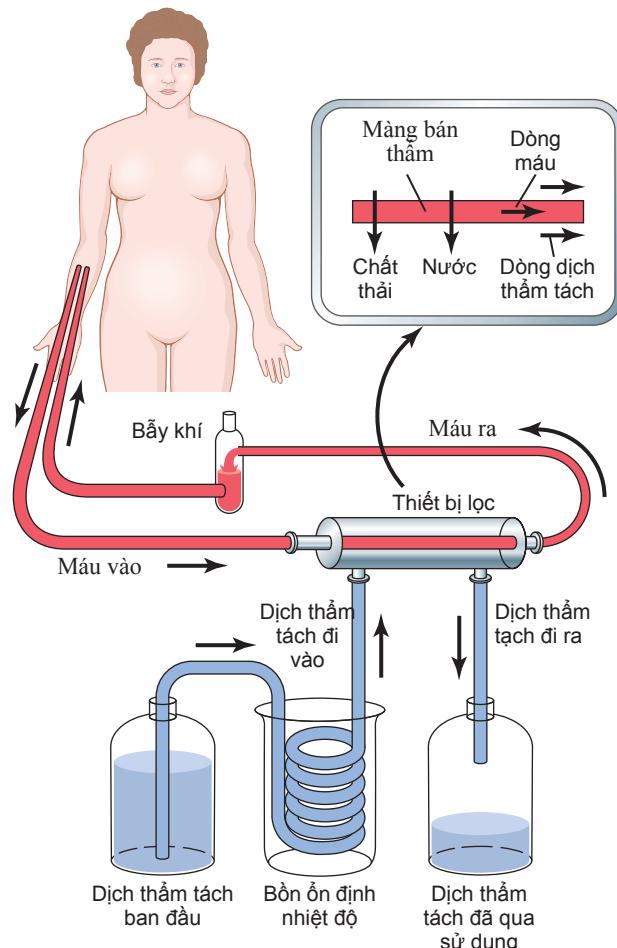
Tuy nhiên, ở bệnh nhân có hội chứng Liddle's, việc giữ Natri sẽ làm giảm tiết renin và hệ thống angiotensin II, từ đó làm giảm bài tiết aldosterone ở tuyến thượng thận. May mắn, hội chứng Liddle có thể được điều trị với các thuốc lợi tiểu amiloride, chất ức chế hoạt động quá mức của ENaC.

#### Điều trị suy thận bằng ghép thận hoặc lọc máu với thận nhân tạo.

Mất chức năng thận nặng, cấp tính hoặc mạn tính, là một mối đe dọa đối với tính mạng, đòi hỏi phải loại bỏ các chất thải độc hại và khôi phục lại thể tích và thành phần bình thường của dịch cơ thể. Điều này có thể được giải quyết nhờ ghép thận hoặc lọc máu với thận nhân tạo. Khoảng 600,000 bệnh nhân ở Mỹ đang được điều trị bằng các phương pháp thay thế thận.

Thành công của việc ghép 1 thận của người cho cho một bệnh nhân ESRD là có thể phục hồi lại chức năng thận tối mức dù để duy trì cân bằng nội môi của dịch và các chất điện giải ở ngưỡng bình thường tối thiểu. Khoảng 18,000 ca ghép thận được thực hiện mỗi năm ở Mỹ. Bệnh nhân được ghép thận thường sống lâu hơn và gặp ít các vấn đề sức khỏe hơn so với những người được duy trì chức năng thận bằng chạy thận nhân tạo. Việc duy trì ức chế miễn dịch được áp dụng nhằm ngăn chặn tình trạng rejifusion cấp tính và tổn thương thận ghép. Tác dụng phụ của việc dùng ức chế miễn dịch là làm tăng nguy cơ nhiễm khuẩn và tăng nguy cơ mắc một số bệnh ung thư, tuy nhiên liều ức chế miễn dịch sử dụng có thể được giảm dần qua thời gian nhằm giảm các nguy cơ trên.

Khoảng 400,000 người Mỹ bị suy thận không hồi phục hoặc cát thận toàn bộ đang được duy trì bằng lọc máu với thận nhân tạo. Lọc máu có thể được sử dụng trong một số trường hợp thận nhân tạo nhằm hỗ trợ bệnh nhân cho đến khi chức năng thận trở lại bình thường. Trong trường hợp mất chức năng thận không hồi phục, cần thiết phải lọc máu chu kì để duy trì sự sống. Do lọc máu không thể duy trì hoàn toàn bình thường các thành phần dịch cơ thể và không thể thay thế hoàn toàn các chức năng phức tạp của thận, sức khỏe của bệnh nhân vẫn bị suy giảm đáng kể.



**Sơ đồ 32-8.** Nguyên tắc lọc máu với thận nhân tạo

#### Nguyên tắc cơ bản của lọc máu

Nguyên tắc cơ bản của thận nhân tạo là đưa máu vào ống dẫn được giới hạn bằng một màng mỏng trong một phút. Ở phía bên kia của màng là *dịch thẩm tách*, nơi các chất không cần thiết trong máu sẽ thoát ra theo cơ chế khuếch tán.

**Sơ đồ 32-8** cho thấy các thành phần cấu tạo của một loại thận nhân tạo, trong đó máu chảy liên tục giữa 2 màng mỏng bằng cellophane, bên ngoài màng là dịch thẩm tách. Màng cellophane là màng bán thẩm cho phép các thành phần của huyết tương đi qua, ngoại trừ protein huyết tương, khuếch tán theo cả 2 hướng - từ huyết tương ra dịch thẩm tách và từ dịch thẩm tách trở lại huyết tương. Nếu nồng độ các chất ở trong huyết tương lớn hơn so với dịch thẩm tách, sẽ có một *lưới* vận chuyển các chất từ huyết tương vào trong dịch thẩm tách.

Tốc độ vận chuyển các chất tan qua màng phụ thuộc vào(1) gradient nồng độ của chất tan giữa 2 bên màng, (2) tính thẩm của màng với chất tan, (3) diện tích bề mặt của màng, và (4) thời gian máu và dịch tiếp xúc với nhau qua màng.

Do đó, tốc độ vận chuyển của các chất tan đạt lớn nhất vào thời điểm ban đầu, khi mà gradient nồng độ đạt cao nhất (khi bắt đầu quá trình lọc máu) và chậm lại khi gradient nồng độ giảm.

**Bảng 32-7** So sánh dịch thâm tích bình thường và huyết tương bệnh nhân ure huyết

Thành phần	Huyết tương bình thường	Dịch thâm tích	Huyết tương BN ure huyết
<b>Điện giải (mEq/L)</b>			
Na <sup>+</sup>	142	133	142
K <sup>+</sup>	5	1.0	7
Ca <sup>++</sup>	3	3.0	2
Mg <sup>++</sup>	1.5	1.5	1.5
Cl <sup>-</sup>	107	105	107
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	24	35.7	14
Lactate <sup>-</sup>	1.2	1.2	1.2
HPO <sub>4</sub> <sup>=</sup>	3	0	9
Urate <sup>-</sup>	0.3	0	2
Sulfate <sup>=</sup>	0.5	0	3
<b>Chất tan khác</b>			
Glucose	100	125	100
Urea	26	0	200
Creatinine	1	0	6

Trong hệ thống lọc, với trường hợp này là “chạy thận nhân tạo”, máu và dịch thâm tích chảy trong thận nhân tạo, sự khuếch tán theo gradient nồng độ có thể giảm xuống và sự vận chuyển chất tan qua màng có thể được tối ưu hóa bằng cách tăng tốc độ dòng chảy của máu, của dịch thâm tích, hoặc cả hai.

Trong hoạt động bình thường của thận nhân tạo, máu chảy lại về tĩnh mạch liên tục hoặc không liên tục. Tổng lượng máu chứa trong thận nhân tạo ở bất kỳ thời điểm nào đều nhỏ hơn 500 ml, tốc độ dòng chảy có thể lên tới hàng trăm ml một phút, và tổng diện tích bề mặt khuếch tán là từ 0,6 đến 2,5 mét vuông. Để tránh hiện tượng đông máu trong thận nhân tạo, một lượng nhỏ heparin được đưa vào máu khi máu bắt đầu vào thận nhân tạo. Ngoài việc khuếch tán của các chất tan, có thể tăng lượng vận chuyển nước và các chất tan bằng cách thêm dịch làm tăng áp lực thủy tĩnh và đẩy các chất tan qua màng của thiết bị lọc; quá trình lọc như vậy được gọi là *siêu lọc*.

### Dịch thâm tích

**Bảng 32-7** so sánh thành phần của dịch thâm tích điển hình với huyết tương bình thường và huyết tương của bệnh nhân bị ure huyết. Nhận thấy rằng, nồng độ các ion và các chất khác trong dịch thâm tích không giống với nồng độ các chất đó trong huyết tương và huyết tương bệnh nhân ure huyết. Để thay thế thận, chúng được điều chỉnh ở mức thích hợp nhằm đảm bảo tạo ra sự vận chuyển qua lại của nước và các chất hòa tan qua màng trong suốt quá trình lọc.

Lưu ý rằng không có phosphat, ure, urat, sulfat, hay creatinin trong dịch thâm tích; tuy nhiên, những chất tan này hiện diện với nồng độ cao trong máu của các trường hợp bị nhiễm ure huyết. Vì vậy, khi một bệnh nhân có hội chứng ure huyết phải lọc máu,

các chất này sẽ mất đi một lượng lớn vào trong dịch thâm tích.

Hiệu quả của thận nhân tạo được thể hiện qua lượng huyết tương được làm sạch các chất tan mỗi phút, điều này đã được thảo luận ở chương 28, đây là thông số cơ bản để đánh giá hiệu quả chức năng thận trong việc đào thải các chất không mong muốn khỏi cơ thể. Hầu hết thận nhân tạo có thể làm sạch ure từ huyết tương với tốc độ 100-225 ml/min, điều này cho thấy tốc độ ít nhất để thải trừ ure, thận nhân tạo có thể hoạt động với tốc độ nhanh gấp đôi 2 thận bình thường cùng làm việc - độ thanh thải ure chỉ 70 ml/min. Thận nhân tạo thường được sử dụng 4-6 giờ mỗi ngày, 3 lần 1 tuần. Vì vậy, độ thanh thải toàn bộ huyết tương sẽ bị giới hạn rõ thi thay thận nhân tạo bằng thận bình thường. Tuy nhiên, nên nhớ rằng thận nhân tạo không thể thay thế được các chức năng khác của thận, ví dụ như tiết erythropoietin, chất cần thiết cho quá trình sản sinh hồng cầu.

### Tài liệu tham khảo

- Blantz RC, Singh P: Glomerular and tubular function in the diabetic kidney. *Adv Chronic Kidney Dis* 21:297, 2014.
- Bonventre JV, Yang L: Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest* 121:4210, 2011.
- Couser WG: Basic and translational concepts of immune-mediated glomerular diseases. *J Am Soc Nephrol* 23:381, 2012.
- D'Agati VD, Kaskel FJ, Falk RJ: Focal segmental glomerulosclerosis. *N Engl J Med* 365:2398, 2011.
- Denton JS, Pao AC, Maduke M: Novel diuretic targets. *Am J Physiol Renal Physiol* 305:F931, 2013.
- Devarajan P: Update on mechanisms of ischemic acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 17:1503, 2006.
- Ernst ME, Moser M: Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 361:2153, 2009.
- Grantham JJ: Clinical practice. Autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 359:1477, 2008.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 41:625, 2003.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic renal disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Haque SK, Ariceta G, Batlle D: Proximal renal tubular acidosis: a not so rare disorder of multiple etiologies. *Nephrol Dial Transplant* 27:4273, 2012.
- Jain G, Ong S, Warnock DG: Genetic disorders of potassium homeostasis. *Semin Nephrol* 33:300, 2013.
- Molitoris BA: Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 14:265, 2003.
- Ratliff BB, Rabadi MM, Vasko R, et al: Messengers without borders: mediators of systemic inflammatory response in AKI. *J Am Soc Nephrol* 24:529, 2013.
- Rodriguez-Iturbe B, Musser JM: The current state of poststreptococcal glomerulonephritis. *J Am Soc Nephrol* 19:1855, 2008.
- Rossier BC: Epithelial sodium channel (ENaC) and the control of blood pressure. *Curr Opin Pharmacol* 15C:33, 2014.
- Roush GC, Buddharaju V, Ernst ME, Holford TR: Chlorthalidone: mechanisms of action and effect on cardiovascular events. *Curr Hypertens Rep* 15:514, 2013.

- Ruggenenti P, Cravedi P, Remuzzi G: Mechanisms and treatment of CKD. *J Am Soc Nephrol* 23:1917, 2012.
- Sarnak MJ, Levey AS, Schoolwerth AC, et al: Kidney disease as a risk factor for development of cardiovascular disease. *Hypertension* 42:1050, 2003.
- Sethi S, Fervenza FC: Membranoproliferative glomerulonephritis—a new look at an old entity. *N Engl J Med* 366:1119, 2012.
- Tolwani A: Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 367:2505, 2012.
- USRDS Coordinating Center. United States Renal Data System. <http://www.usrds.org/>.
- Wilcox CS: New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J Am Soc Nephrol* 13:798, 2002.

## CHƯƠNG 33 HỒNG CẦU, THIẾU MÁU VÀ ĐA HỒNG CẦU

Chương này sẽ thảo luận về các tế bào máu, các tế bào của hệ thống thực bào và lympho. Đầu tiên, ta sẽ tìm hiểu về chức năng của các tế bào hồng cầu (RBCs)- loại tế bào có số lượng lớn nhất trong máu và đảm nhiệm chức năng cung cấp Oxygen cho các mô.

### CÁC TẾ BÀO HỒNG CẦU ( ERYTHROCYTES)

Chức năng chính của RBCs là vận chuyển Hemoglobin-chất mang oxygen từ phổi đến các mô của cơ thể. Ở một số loài động vật, Hemoglobin lưu hành như một protein tự do trong huyết tương và không được bao bọc trong hồng cầu. Ở cơ thể người, nếu nó cũng tự do trong huyết tương thì khoảng 3% sẽ bị rò rỉ ra khoảng kẽ các mô hoặc qua màng lọc cầu thận vào dịch lọc cầu thận mỗi khi máu qua mao mạch thận. Do đó, Hemoglobin phải nằm trong RBC để thực hiện hiệu quả chức năng của nó.

Các tế bào hồng cầu còn có chức năng khác ngoài vận chuyển hemoglobin. Ví dụ, nó chứa một lượng lớn carbonyc anhydrase, một enzyme xúc tác cho phản ứng thuận nghịch giữa  $\text{CO}_2$  và nước tạo ra carbonic acid ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), làm tăng tốc độ phản ứng hàng nghìn lần, tốc độ lớn này làm nước có thể chuyển một lượng khổng lồ  $\text{CO}_2$  từ mô sang dạng  $\text{HCO}_3^-$  để đưa về phổi, ở đó nó lại chuyển lại thành  $\text{CO}_2$  và được thải ra ngoài không khí như một chất thải của cơ thể. Trong tế bào, hemoglobin là hệ đệm hiệu quả cao ( giống như các protein khác), do đó các tế bào hồng cầu đảm nhiệm phần lớn chức năng đệm của máu.

**Hình Dạng và Kích Thước của Hồng Cầu.** Hồng cầu bình thường như Figure 33-3, có hình đĩa lõm hai mặt, đường kính trung bình khoảng 7,8 micrometers và dày khoảng 2,5 micrometers tại điểm dày nhất và khoảng 1 micrometer hoặc nhỏ hơn ở trung tâm. Thể tích trung bình khoảng 90 đến  $95 \mu\text{m}^3$ . Hình dạng của hồng cầu có thể thay đổi đáng kể khi biến dạng để đi qua các mao mạch. Thực tế, hồng cầu như một cái bao có thể biến thành hầu hết các hình dạng. Hơn nữa, do tế bào bình thường có thừa một khoảng lớn màng tế bào cho các vật chất bên trong nên sự biến dạng không làm căng quá mức màng tế bào, và do đó không làm vỡ tế bào, tương tự như với nhiều tế bào khác.

**Nồng độ của hồng cầu trong máu.** Đàn ông khỏe mạnh, số lượng hồng cầu trung bình là 5,2 triệu ( $\pm 300$  nghìn)/mm<sup>3</sup>; ở Nữ là 4,7 triệu ( $\pm 300$  nghìn). Những người sống trên cao (núi) có số lượng hồng cầu lớn hơn, sẽ được nói sau.

**Lượng Hemoglobin trong các tế bào.** Các tế bào hồng cầu có khả năng chứa Hemoglobin trong dịch tế bào của chúng lên tới 34 grams/100ml tế bào. Nồng độ này thường không vượt quá giá trị trên vì đây là giới hạn chuyển hóa của cơ chế tạo Hemoglobin trong tế bào. Hơn nữa, ở người bình thường, phần trăm hemoglobin luôn gần đạt tối đa trong mỗi tế bào. Tuy nhiên, khi sự tổng hợp hemoglobin bị thiếu hụt, phần trăm hemoglobin trong tế bào có thể giảm đáng kể dưới mức này, và thể tích tế bào hồng cầu cũng có thể giảm do thiếu hemoglobin để lấp đầy tế bào.

Khi Hematocrit ( phần trăm tổng thể tích các tế bào máu/tổng thể tích máu toàn phần-thường là 40-45%) và lượng hemoglobin tương ứng trong mỗi tế bào bình thường thì máu toàn phần của nam giới có trung bình 15 grams/100ml; ở Nữ là 14 grams/100ml.

Như được thảo luận với chức năng vận chuyển oxygen ở chương 41, mỗi gram hemoglobin có thể kết hợp với 1,34ml Oxygen nếu hemoglobin được bão hòa 100%. Do đó, ở một người nam bình thường, 100ml máu có thể mang tới 20ml oxygen, ở nữ là 19ml oxygen.

## SẢN SINH HỒNG CẦU

Nơi Sản Xuất Tế Bào Hồng Cầu Trong Cơ Thể. Trong những tuần đầu của phát triển phôi thai, nguyên thủy, hồng cầu có nhân được sản xuất trong túi noãn hoàng. Ở 3 tháng giữa thai kỳ, gan là cơ quan chính sản xuất hồng cầu, nhưng một số lượng vừa phải hồng cầu cũng được sản xuất tại lách và các hạch lympho. Sau đó, trong khoảng tương đương tháng cuối thai kỳ và sau khi sinh, hồng cầu chỉ duy nhất được sản xuất tại tủy xương.

Ở Figure 33-1, tủy xương của các xương chủ yếu sản xuất hồng cầu đến khi 5 tuổi. Tủy của các xương dài, ngoại trừ đầu gần của xương cánh tay và xương chày, trở nên tích mỡ và không sản xuất hồng cầu sau 20 tuổi. Qua tuổi này, hầu hết hồng cầu được sản xuất tại các xương có màng như xương cột sống, xương ức, các xương sườn và các xương chậu. Thậm chí, các xương này cũng giảm sản xuất khi tuổi tăng lên.

### Bắt đầu tổng hợp các tế bào máu

Các tế bào gốc sinh máu vạn năng, các kích tố tăng trưởng và các kích tố biệt hóa. Các tế bào máu bắt nguồn từ tủy xương từ một dạng tế bào đơn giản gọi là Tế bào gốc sinh máu vạn năng, đó là nơi bắt nguồn của tất cả các tế bào của máu tuần hoàn. Figure 33-2 cho thấy sự phân chia kế tiếp liên tục của các tế bào vạn năng tạo thành các tế bào khác nhau của hệ tuần hoàn. Khi các tế bào này sinh sản, có một tỷ lệ nhỏ các tế bào vạn năng được giữ lại trong tủy xương để duy trì sự cung cấp các tế bào máu cho hệ tuần hoàn, mặc dù số này cũng giảm đi theo tuổi tác. Tuy nhiên, hầu hết các tế bào được sinh ra lại tiếp tục biệt hóa để tạo ra các loại tế bào còn lại về phía bên phải của Figure 33-2. Các tế bào ở giai đoạn trung gian rất giống với tế bào gốc vạn năng dù chúng đã hoàn toàn trở thành một dòng tế bào riêng biệt và được gọi là committed stem cells (CSCs).

Các CSCs khác nhau khi được nuôi cấy sẽ sản sinh ra các cụm riêng biệt của các tế bào máu. Một tế bào CSC sản sinh ra hồng cầu thì được gọi là Đơn vị tạo cụm dòng hồng cầu ( colony-forming unit-erythrocyte) viết tắt là CFU-E. Tương tự như vậy, Đơn vị tạo cụm dòng bạch cầu hạt và mono cũng được viết tắt là CFU-GM và cứ như thế cho các cụm khác.

Sự sinh trưởng và sinh sản của các tế bào gốc khác nhau được điều khiển bởi nhiều protein gọi là các kích tố tăng trưởng ( growth inducers). Có ít nhất 4 kích tố tăng trưởng chính đã được mô tả, mỗi kích tố có các đặc điểm khác nhau. Một trong số đó là interleukin-3, kích thích sự tăng trưởng và sinh sản của hầu hết tất cả các CSCs khác nhau, trong khi các kích tố còn lại chỉ kích thích sự tăng trưởng của một vài loại tế bào.

Các kích tố tăng trưởng kích thích tăng trưởng nhưng không biệt hóa tế bào, mà là chức năng của một bộ protein khác gọi là các kích tố biệt hóa ( differentiation inducers). Mỗi kích tố loại này chỉ gây biệt hóa một loại CSC biệt hóa một hay nhiều bước để trở thành tế bào máu trưởng thành cuối cùng.

Sự hình thành của các kích tố biệt hóa và tăng trưởng được điều khiển bởi các yếu tố bên ngoài tủy xương. Ví dụ, với các tế bào hồng cầu, sự thiếu oxygen trong máu trong một thời gian dài sẽ gây ra kích thích, biệt hóa và sản xuất một lượng lớn hồng cầu, sẽ được thảo luận phần sau chương này. Trong trường hợp một số tế bào bạch cầu, các bệnh nhiễm khuẩn gây ra tăng trưởng và biệt hóa, tạo thành một số loại cuối cùng của các tế bào bạch cầu cần cho chống lại từng tác nhân riêng.

### Các Giai Đoạn Biệt Hóa Của Hồng Cầu

Tế bào đầu tiên có thể xác định thuộc về dòng hồng cầu đó là Tiền Nguyên Hồng Cầu ( proerythroblast), được trình bày ở điểm bắt đầu của Figure 33-3. Dưới sự kích thích phù hợp, một lượng lớn các tế bào này được hình thành từ các tế bào CFU-E.

Khi được hình thành, Tiền nguyên hồng cầu tiếp tục phân chia nhiều lần, cuối cùng tạo ra nhiều tế bào hồng cầu trưởng thành. Thê hệ tế bào đầu tiên được gọi là các Nguyên hồng cầu ura base ( basophil erythroblasts) vì chúng băt màu thuôc nhuộm căn bản; lúc này tế bào đã tích lũy một lượng rất ít Hemoglobin. Ở thê hệ tiếp theo, như trong Figure 33-3, các tế bào được lấp đầy bởi Hemoglobin đến 34%, nhân tế bào đông tụ nhỏ lại, phần còn sót lại cuối cùng bị hấp thụ hoặc loại bỏ từ tế bào đó. Cùng lúc đó, lười nội chất cũng bị tái hấp thụ. Tế bào ở giai đoạn này được gọi là Hồng cầu lưới (reticulocyte) vì vẫn còn lại một lượng nhỏ chất ura base, đó là phần sót lại của Bộ máy Golgi, ti thể và một ít các bào quan khác của tế bào chất. Trong giai đoạn Hồng cầu lưới này, các tế bào đi từ tủy xương ra mao mạch máu bằng Xuyên mạch (chui qua các khe của màng mao mạch).

Phần vật chất ura base còn lại trong Hồng cầu lưới thường biến mất sau 1-2 ngày để thành Hồng cầu trưởng thành. Do đời sống ngắn nên Hồng cầu lưới chiếm dưới 1% trong tổng số Hồng cầu trong máu.

#### Erythropoietin Điều Hòa Sản Sinh Hồng Cầu.

Tổng khối lượng Hồng cầu trong máu được điều chỉnh trong một giới hạn hẹp, và do đó (1) một lượng đủ Hồng cầu luôn đảm bảo vận chuyển đủ oxygen từ hai phổi đến các mô, và (2) không trở nên quá nhiều có thể làm cản trở dòng máu. Cơ chế điều khiển này được sơ đồ hóa ở Figure 33-4 và được mô tả ở các phần sau.

Sự oxi hóa tại mô là yếu tố điều hòa thiết yếu nhất cho sự sản xuất hồng cầu. Trường hợp mà lượng oxygen được vận chuyển đến mô bị giảm đi thường làm tăng sản sinh hồng cầu. Do vậy, khi một người bị thiếu máu nhiều có thể do xuất huyết hoặc nguyên nhân khác, tủy xương sẽ sản sinh lượng lớn hồng cầu. Cũng vì thế, sự phá hủy phần lớn tủy xương, đặc biệt bởi tia X, gây nên sự quá sản của phần tủy xương còn lại để cung cấp đủ hồng cầu cho cơ thể.

Ở độ cao lớn, lượng oxygen trong không khí bị giảm mạnh, lượng oxygen cung cấp cho mô không đủ sẽ làm tăng mạnh sự sản sinh hồng cầu. Trong trường hợp này, yếu tố điều khiển sự sản sinh hồng cầu không phải là nồng độ hồng cầu trong máu mà là nhu cầu oxygen của mô.

Nhiều bệnh của hệ tuần hoàn làm giảm dòng máu trong mô, đặc biệt những bệnh gây ra sự giảm hấp thu oxygen bởi dòng máu khi đi qua phổi, có thể tăng mức sản sinh hồng cầu. Điều này khá điển hình trong bệnh suy tim và nhiều bệnh phổi vì sự thiếu oxi mô từ những bệnh này làm tăng sản sinh hồng cầu, và do đó làm tăng hematocrit cũng như tổng thể tích máu.

Erythropoietin kích thích sản sinh hồng cầu và chúng tăng khi thiếu oxygen.

Kích thích chủ yếu để sinh sản hồng cầu khi thiếu oxi là một hoormon tuần hoàn tên là erythropoietin, một glycoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 34000. Khi thiếu erythropoietin, thiếu oxi sẽ ít hoặc không kích thích được sinh sản hồng cầu. Tuy nhiên, khi hệ erythropoietin bình thường, sự thiếu oxi sẽ làm tăng đáng kể sản xuất erythropoietin, do đó làm tăng sản hồng cầu đến khi nhu cầu oxi được thỏa mãn.

Erythropoietin được sinh ra chủ yếu ở thận. Bình thường, khoảng 90% erythropoietin được sản xuất tại thận, phần còn lại chủ yếu tại gan. Chưa rõ chính xác nó được sản xuất ở đâu trong thận. Vài nghiên cứu cho rằng erythropoietin được sản xuất bởi tế bào giống nguyên bào sợi gian bào bao quanh các ống tại vùng vỏ và

tùy ngoài, nơi có nhu cầu oxi cao. Và có lẽ các tế bào khác, gồm cả các tế bào biểu mô thận cũng tiết erythropoietin để đáp ứng với thiếu oxi.

Thiếu máu mô thận dẫn đến tăng mức Yếu tố cảm ứng thiếu oxi (HIF-1: hypoxia-inducible factor-1) trong mô, giống như một yếu tố phiên mã cho số lượng lớn các gen cảm ứng thiếu oxi, trong đó có gen erythropoietin. HIF-1 gắn với phần tử đáp ứng thiếu oxi trên gen erythropoietin, gồm có tổng hợp mRNA và cuối cùng tăng tổng hợp erythropoietin.

Đôi khi, thiếu máu không tại thận kích thích thận tiết erythropoietin, điều đó cho thấy, có thụ cảm ngoài thận gửi tín hiệu về thận để sản xuất hoormon này. Đặc biệt, cả norepinephrine và epinephrine và nhiều prostaglandin khác cũng kích thích tổng hợp erythropoietin.

Khi cắt bỏ cả 2 thận hoặc chúng bị hư hại bởi các bệnh tại thận thì người đó sẽ trở nên thiếu máu nặng do 10% erythropoietin còn lại được sản xuất tại các mô khác (chủ yếu tại gan) chỉ đáp ứng được 1/3 đến 1/2 sự tổng hợp oxi mà cơ thể cần.

Erythropoietin kích thích sản xuất Tiền nguyên hồng cầu từ Tế bào gốc sinh máu vạn năng. Khi ở trong môi trường thiếu oxi, erythropoietin sẽ được sản xuất trong vòng vài phút đến vài giờ và đạt đỉnh sau 24h. Tuy nhiên vẫn chưa có tế bào hồng cầu mới nào xuất hiện trong máu trong vòng 5 ngày sau đó. Từ đó, cũng từ những nghiên cứu khác, người ta khẳng định rằng, tác động quan trọng của erythropoietin là kích thích sản xuất Tiền nguyên hồng cầu từ Tế bào gốc sinh máu vạn năng trong tủy xương. Thêm vào đó, sau khi tạo ra nhiều Tiền nguyên hồng cầu, nó lại đẩy nhanh các giai đoạn nguyên hồng cầu sau đó và nhanh tạo hồng cầu. Việc sản xuất nhanh này sẽ tiếp tục diễn ra khi còn trong trạng thái thiếu oxi hoặc cho đến khi sản xuất đủ lượng hồng cầu để mang đủ lượng oxi đến mô dù mức oxi không khí thấp; lúc này, mức tổng hợp erythropoietin sẽ giảm đến mức duy trì tổng hợp đủ hồng cầu cho máu mà không thừa.

Nếu thiếu erythropoietin, có ít hồng cầu được tổng hợp bởi tủy xương. Ở một thai cực khác, nếu sản xuất nhiều erythropoietin, có đủ sắt và các chất dinh dưỡng khác thì mức sản xuất hồng cầu có thể tăng gấp 10 lần hoặc hơn so với bình thường. Do vậy, erythropoietin là một cơ chế điều khiển mạnh mẽ quá trình tổng hợp hồng cầu.

Sự trưởng thành của hồng cầu cần vitamin B12 (Cyanocobalamin) và Acid Folic.

Do sự cần tiếp tục lấp đầy hồng cầu, các tế bào dòng hồng cầu là các tế bào sinh sản và sinh trưởng nhanh nhất của cơ thể. Do đó, sự trưởng thành và mức sinh sản của chúng phụ thuộc nhiều vào chế độ dinh dưỡng của cơ thể.

Đặc biệt quan trọng cho sự trưởng thành cuối cùng của hồng cầu là 2 vitamins, vitamin B12 và acid folic. Cả 2 đều thiết yếu cho sự tổng hợp DNA, vì mỗi vitamin theo cách khác nhau, cần thiết cho sự tổng hợp của thymidine triphosphate, một trong các đơn vị cơ bản cấu tạo DNA. Vì vậy, thiếu vitamin B12 cũng như acid folic sẽ tạo ra DNA bất thường hoặc thiếu, và dẫn đến sai sót trong trưởng thành của nhân và phân chia tế bào.Thêm vào đó, các nguyên hồng cầu không những không tăng sinh nhanh chóng được mà còn sinh ra các tế bào lớn hơn hồng cầu bình thường và gọi là Tế bào khổng lồ (macrococytes), tế bào loại này có màng không bền thường có hình oval lớn không cân đối thay vì hình đĩa lõm 2 mặt như thường. Những tế bào này, khi vào tuần hoàn chung vẫn có khả năng mang oxi nhưng có đời sống ngắn do dễ vỡ, bằng 1/2 đến 1/3 bình thường. Vậy, thiếu vitamin B12 cũng như acid folic gây nên Sự trưởng thành thất bại (maturation failure) trong quá trình tổng hợp hồng cầu.

Maturation Failure (MF) gây ra do thiếu hấp thu vitamin B12 trong ống tiêu hóa-Thiếu máu ác tính. Nguyên nhân thường gặp gây thiếu máu ác tính là do giảm hấp thu vitamin B12 trong ống tiêu hóa, thường do teo niêm mạc dạ dày làm giảm tiết dịch vị. Tế bào thành của dạ dày sản xuất ra một glycoprotein gọi là yếu tố nội, gắn với vitamin B12 trong thức ăn và ruột có thể hấp thu. Cơ chế như sau:

1. Yếu tố nội gắn chặt với vitamin B12. Bảo vệ cho vitamin không bị tiêu hóa bởi dịch vị.
2. Trong khi gắn, yếu tố nội gắn với receptor đặc hiệu trên màng tế bào diềm bì chải của niêm mạc hòi tràng.
3. Vitamin B12 được đưa vào máu trong vài giờ sau đó bởi sự ảm bào cả yếu tố nội và vitamin qua màng.

Thiếu yếu tố nội làm giảm vitamin B12 do giảm hấp thu. Khi vitamin B12 được hấp thu vào máu, đầu tiên nó sẽ được dự trữ lượng lớn tại gan và giải phóng chậm theo nhu cầu của tủy xương. Lượng vitamin B12 nhỏ nhất cần để duy trì sự trưởng thành bình thường của hồng cầu mỗi ngày khoảng 1-3 micrograms, và lượng dự trữ tại gan và các mô khác gấp khoảng 1000 lần lượng này. Do đó, giảm hấp thu vitamin B12 trong 3-4 năm thường mới gây thiếu máu do MF.

MF do thiếu acid folic ( acid pteroylglutamic). Acid Folic thông thường có ở nhiều loại rau xanh, trái cây, và thịt ( đặc biệt trong gan ). Tuy nhiên nó dễ bị phá hủy khi đun nấu. Cũng như thế, người bị bệnh rối loạn hấp thu, ví như bệnh ruột non thường xuất hiện gọi là sprue ( tiêu chảy nhiệt đới), thường gây cản trở hấp thu nghiêm trọng cả vitamin B12 và acid folic. Do vậy, trong nhiều trường hợp thiếu máu MF, nguyên nhân là giảm hấp thu cả acid folic và vitamin B12 tại ruột.

#### Tổng hợp hemoglobin.

Quá trình tổng hợp hemoglobin bắt đầu từ giai đoạn tiền nguyên hồng cầu cho đến giai đoạn hồng cầu lưới. Do đó, khi hồng cầu lưới rời tủy xương vào máu, chúng vẫn tổng hợp một lượng rất nhỏ trong ngày kế tiếp hoặc đến khi chúng trở thành hồng cầu trưởng thành.

Figure 33-5 trình bày sơ đồ hóa học tổng hợp hemoglobin. Đầu tiên, succinyl-CoA ( được tổng hợp trong chu trình Krebs- Chương 68) phản ứng với glycine tạo pyrrole. Tiếp theo, 4 phân tử pyrrole kết hợp tạo ra protoporphyrin IX, sau đó gắn thêm sắt vào tạp ra nhân heme. Cuối cùng, mỗi nhân heme gắn với một chuỗi polypeptide dài, là một phân tử globin được tổng hợp tại ribosome, tạo thành 1 tiểu phần của hemoglobin gọi là chuỗi hemoglobin (Figure 33-6). Mỗi chuỗi nặng khoảng 16000; 4 chuỗi này liên kết không bền tạo ra một phân tử hemoglobin.

Có sự khác nhau giữa các dưới đơn vị chuỗi hemoglobin, phụ thuộc vào thành phần acid amin của đoạn polypeptide. Có 4 chuỗi khác nhau đã được gọi tên là  $\alpha$ ,  $\beta$ , gama và delta. Hemoglobin phổ biến nhất ở cơ thể người là hemoglobin A, tạo thành bởi 2 chuỗi  $\alpha$  và 2 chuỗi  $\beta$ , nặng 64458 Da.

Mỗi chuỗi hemoglobin có 1 nhân heme gắn 1 nguyên tử sắt, có 4 chuỗi trong 1 phân tử do đó có 4 nguyên tử sắt trong phân tử hemoglobin. Mỗi nguyên tử sắt gắn với 1 phân tử oxi do đó 1 phân tử hemoglobin có thể vận chuyển 4 phân tử oxi ( hay 8 nguyên tử oxi ).

Loại chuỗi hemoglobin quyết định tính gắn với oxi của phân tử hemoglobin. Bất thường ở chuỗi cũng dẫn đến bất thường trong đặc điểm vật lý của phân tử. Ví như, trong thiếu máu hồng cầu hình liềm, amino acid glutamic bị thay thế bởi valin tại một vị trí trong cả hai chuỗi  $\beta$ . Khi hemoglobin này không gắn với oxi, nó

tạo ra tinh thể dài bát thường dài khoảng 15 micrometers. Những tinh thể này làm té bào hồng cầu giàn như không thể đi qua các mao mạch nhỏ, và cực nhọn của các tinh thể này sẽ làm rách màng tế bào hồng cầu gây nên bệnh thiếu máu hồng cầu hình liềm.

Hemoglobin gắn thuận nghịch với oxygen. Đặc điểm quan trọng nhất của phân tử hemoglobin là có khả năng gắn không bền và thuận nghịch với phân tử oxi. Khả năng này sẽ được nói kỹ hơn ở chương 41 liên quan đến hô hấp bởi vì chức năng cơ bản của hemoglobin là gắn với oxi tại phổi và giải phóng chúng tại mao mạch mô ngoại vi một cách dễ dàng, với áp lực khí ở đây thấp hơn rất nhiều ở phổi.

Oxi không gắn với vị trí 2 liên kết dương của nguyên tử sắt mà gắn lỏng lẻo với một trong các liên kết phổi trí của nguyên tử sắt. Liên kết này rất lỏng lẻo nên có thể bị phá vỡ dễ dàng. Thêm vào đó, oxi không bị ion hóa mà vẫn giữ nguyên dạng đến khi nó được giải phóng, vào mô nó tồn tại ở dạng phân tử nhiều hơn.

## CHUYÊN HÓA SẮT

Sắt là nguyên tố thiết yếu cho không chỉ tổng hợp hemoglobin mà còn cho các phân tử khác trong cơ thể (ví dụ: myoglobin, cytochromes, cytochrome oxydase, peroxydase và catalase), do đó cần hiểu rõ cơ chế sắt được sử dụng trong cơ thể. Tổng lượng sắt trong cơ thể khoảng 4-5 grams, 65% ở trong hemoglobin, khoảng 4% ở trong myoglobin, 1% trong các hợp chất chứa heme xúc tác các phản ứng oxy hóa nội bào, 0,1% liên kết với transferrin trong huyết tương, 15-30% liên kết với ferritin được dự trữ để sử dụng sau trong hệ thống liên vông nội mô và nhu mô gan.

Vận chuyển và dự trữ sắt. Figure 33-7 trình bày quá trình vận chuyển, dự trữ và chuyển hóa sắt trong cơ thể. Sau khi được hấp thu từ ruột non, sắt được đưa vào huyết tương và gắn với một  $\beta$ -protein là apotransferrin tạo thành transferrin và được vận chuyển trong dòng máu. Sắt liên kết lỏng lẻo với transferrin và có thể giải phóng cho bất kỳ mô nào trong cơ thể. Sắt dư thừa được dự trữ trong nhu mô gan và ít hơn tại hệ thống các tế bào vông nội mô của tủy xương.

Trong tế bào chất, sắt gắn với apoferritin tạo nên ferritin. Apoferritin nặng khoảng 460.000 Da và gắn được với lượng lớn sắt tại các cụm gốc liên kết; do đó, một phân tử có thể đang có 1 lượng lớn hoặc nhỏ sắt, sắt này được gọi là sắt dự trữ.

Có một lượng sắt dự trữ nhỏ hơn không tan dưới dạng hemosiderin, dạng này đặc biệt cần khi lượng sắt thừa vượt quá khả năng dự trữ của apoferritin. Hemosidrin là phân tử lớn có thể quan sát bằng kính hiển vi, ngược lại ferritin rất nhỏ và phân tán nên phải quan sát bằng kính hiển vi điện tử.

Khi lượng chất sắt trong huyết tương giảm xuống thấp, một số sắt trong các bể chứa ferritin được giải phóng một cách dễ dàng và vận chuyển dưới dạng transferrin trong huyết tương đến các khu vực của cơ thể, nơi cần thiết. Một đặc trưng của phân tử transferrin là nó liên kết mạnh với thụ thể ở màng tế bào của erythroblasts (nguyên hồng cầu) trong tủy xương. Sau đó, sắt được đưa vào erythroblasts bởi endocytosis (hôc thực bào). Transferrin cung cấp sắt trực tiếp đến ti thể (mitochondria), nơi heme được tổng hợp. Ở những người không có đủ lượng transferrin trong máu, thiếu vận chuyển sắt vào erythroblasts có thể gây ra thiếu máu hypochromic nặng (thiếu máu nhược sắc, tức là, hồng cầu ít hemoglobin hơn rất nhiều so với bình thường).

Khi hồng cầu đã sống khoảng 120 ngày và bị phá hủy, các hemoglobin từ các tế bào này được đưa vào các tế bào monocyte/macrophage (thực bào đơn nhân). Sắt giải phóng và được lưu trữ chủ yếu trong ferritin được sử dụng khi cần thiết cho sự hình thành của hemoglobin mới.

Lượng mất hàng ngày của sắt. Đàn ông đào thải ra khoảng 0,6 mg sắt mỗi ngày, chủ yếu qua phân. Số lượng bổ sung sắt bị mất khi chảy máu xảy ra. Đối với phụ nữ, mất máu kinh nguyệt gây tổn thất kho sắt dài hạn với mức trung bình khoảng 1,3 mg / ngày.

### Hấp thu sắt từ ruột.

Sắt được hấp thu từ tất cả các đoạn của ống tiêu hóa, hầu hết theo cơ chế sau. Gan tiết một lượng vừa phải apotransferrin vào mật, chảy qua các ống dẫn mật vào tá tràng. Ở đây, apotransferrin kết hợp với sắt tự do và cũng có ở một số các hợp chất sắt, như hemoglobin và myoglobin từ thịt, hai trong những nguồn quan trọng nhất của sắt trong chế độ ăn uống. Sự kết hợp này tạo ra transferrin. Thứ tự xảy ra là, liên kết với các thụ thể ở màng của các tế bào biểu mô ruột. Sau đó, bằng pinocytosis (âm bào), các transferrin phân tử, mang theo cửa sắt, được hấp thu vào các tế bào biểu mô và sau đó vào máu mao mạch dưới các tế bào này dưới dạng transferring huyết tương. Sắt hấp thu từ ruột rất chậm, với tốc độ tối đa chỉ có một vài miligam mỗi ngày. Điều này có nghĩa là ngay cả khi lượng sắt lớn có mặt trong thực phẩm, chỉ một tỷ lệ nhỏ có thể được hấp thụ.

Điều hòa tổng lượng sắt cơ thể bởi Kiểm soát sự hấp thu. Khi cơ thể đã trở nên bão hòa sắt, cơ bản tất cả apoferritin trong khu vực lưu trữ đã được kết hợp với sắt, tỷ lệ hấp thu sắt bổ sung từ đường ruột giảm mạnh. Ngược lại, khi sắt lưu trữ đã trở nên cạn kiệt, tốc độ hấp thu có thể nhanh hơn năm lần hoặc nhiều hơn thời gian bình thường. Như vậy, tổng số sắt cơ thể được điều tiết chủ yếu bằng cách thay đổi tỷ lệ hấp thụ.

Đời sống hồng cầu khoảng 120. Khi hồng cầu được cung cấp từ tủy xương vào hệ thống tuần hoàn, chúng thường lưu hành trung bình 120 ngày trước khi bị tiêu diệt. Mặc dù trưởng thành nhưng hồng cầu không có nhân, ti thể, hoặc luar nội chất, chúng có enzyme tế bào chất mà có khả năng chuyển hóa glucose và hình thành lượng nhỏ adenosine triphosphate (ATP). Các enzyme này có các vai trò: (1) duy trì tính linh động của màng tế bào, (2) duy trì sự vận chuyển qua màng của các ion, (3) giữ sắt của hemoglobin trong tế bào dưới dạng sắt II chứ không phải là sắt III và (4) ngăn chặn quá trình oxy hóa của các protein trong hồng cầu. Mặc dù vậy, hệ thống trao đổi chất của tế bào hồng cầu già dần dần ít hoạt động và các tế bào trở nên dễ vỡ hơn, có lẽ vì hồng cầu đã bị hao mòn.

Khi màng hồng cầu trở nên mong manh, các tế bào vỡ trong lúc qua một số điểm của vòng tuần hoàn. Nhiều người hồng cầu tự hủy trong lá lách, nơi chúng chui qua tủy đỏ của lá lách. Ở đó, giữa các bè cấu trúc của tủy đỏ, hầu hết các tế bào phải vượt qua, rộng chỉ 3 micrometers, so với 8 micrometers đường kính của RBC. Khi lá lách bị loại bỏ, số lượng hồng cầu già bất thường lưu hành trong máu tăng lên đáng kể.

Tiêu hủy Hemoglobin bởi đại thực bào. Khi hồng cầu vỡ và giải phóng hemoglobin, các hemoglobin được thực bào gần như ngay lập tức bởi các đại thực bào trong nhiều bộ phận của cơ thể, đặc biệt là các tế bào Kupffer gan và đại thực bào của lá lách và tủy xương. Trong vài giờ tới vài ngày, các đại thực bào giải phóng sắt từ hemoglobin và cho nó trở lại vào máu, để được transferrin vận chuyển hoặc đến tủy xương sản xuất hồng cầu mới hoặc cho gan và các mô khác để lưu trữ dưới dạng ferritin.

Phần porphyrin của phân tử hemoglobin chuyển hóa bởi các đại thực bào, thông qua một loạt các giai đoạn, thành bilirubin sắc tố mật, được đưa vào máu và sau đó loại bỏ khỏi cơ thể bằng cách tiết thông qua gan vào mật; quá trình này được thảo luận liên quan đến chức năng gan trong Chương 71.

## THIẾU MÁU

Thiếu máu có nghĩa là thiếu hụt hemoglobin trong máu, có thể được gây ra bởi một quá ít hồng cầu hoặc quá ít hemoglobin trong các tế bào. Một số loại bệnh thiếu máu và nguyên nhân sinh lý của chúng được mô tả trong phần sau.

Mất máu Thiếu máu. Sau khi xuất huyết cấp, cơ thể thay thế các phần chất lỏng của plasma trong 1-3 ngày, nhưng phản ứng này gây ra nồng độ thấp của hồng cầu trong máu. Nếu một xuất huyết thứ hai không xảy ra, nồng độ RBC thường trở lại bình thường trong vòng 3-6 tuần.

Khi mất máu mãn tính xảy ra, một người thường không thể hấp thụ chất sắt từ ruột để tạo thành hemoglobin nhanh như nó bị mất. Có nhiều hồng cầu nhỏ hơn bình thường và có quá ít hemoglobin bên trong, làm tăng tế bào nhỏ và thiếu máu nhược sắc, được thể hiện trong hình 33-3.

Thiếu máu bất sản Do tủy xương. Bất sản tủy xương có nghĩa là tủy xương mất chức năng. Ví dụ, tiếp xúc với bức xạ hoặc hóa trị liều cao để điều trị ung thư có thể gây hại cho các tế bào gốc tủy xương, thiếu máu xuất hiện vài tuần sau đó. Tương tự như vậy, liều cao của hóa chất độc hại nhất định, chẳng hạn như thuốc trừ sâu hoặc benzen trong xăng, có thể gây ra bất sản. Trong rối loạn tự miễn như lupus ban đỏ, hệ thống miễn dịch khỏe mạnh bắt đầu tấn công tế bào như các tế bào gốc tủy xương, có thể dẫn đến Thiếu máu không tái tạo. Trong khoảng một nửa các trường hợp thiếu máu bất sản, các nguyên nhân là không rõ, gây ra một tình trạng gọi là thiếu máu vô căn.

Những người bị thiếu máu bất sản nghiêm trọng thường chết trừ khi họ được điều trị bằng truyền máu, mà có thể tạm thời tăng số lượng hồng cầu, hoặc bằng cấy ghép tủy xương.

Thiếu máu cầu không lò. Dựa trên vai trò của vitamin B12, axit folic, và yếu tố nội từ niêm mạc dạ dày, có thể dễ dàng hiểu được sự thiếu hụt của bất kỳ một trong những yếu tố trên có thể dẫn đến làm chậm sinh sản của erythroblasts trong tủy xương. Kết quả là, các tế bào hồng cầu phát triển quá lớn, với hình dạng kỳ lạ, và được gọi là megaloblasts. Như vậy, teo niêm mạc dạ dày, xảy ra trong thiếu máu ác tính, hoặc mất toàn bộ dạ dày sau khi cắt dạ dày phẫu thuật có thể dẫn đến thiếu máu hồng cầu không lò. Ngoài ra, thiếu máu hồng cầu không lò thường phát triển trong bệnh nhân có loét ruột, trong đó axit folic, vitamin B12 và vitamin B khác kém được hấp thụ. Bởi vì các erythroblasts không thể sinh sản nhanh chóng, đủ để tạo thành con số bình thường của hồng cầu, hồng cầu được hình thành chủ yếu là quá khổ, có hình dạng kỳ lạ, và có màng dễ vỡ. Khi các tế bào này bị vỡ dễ dàng, gây ra nhu cầu cần gấp một số lượng hồng cầu.

Thiếu máu tan máu. Các bất thường khác nhau của hồng cầu, phần nhiều do di truyền, làm tế bào dễ vỡ khi qua các mao mạch nhỏ, đặc biệt tại lách. Lượng hồng cầu tạo ra có thể bình thường hoặc nhiều hơn nhưng ở một số bệnh lý tan máu, hồng cầu sống rất ngắn, số tế bào chết lớn hơn được tạo ra gây ra thiếu máu nghiêm trọng.

Trong Hồng cầu hình cầu di truyền, hồng cầu hình cầu và rất nhỏ. Những tế bào này không chịu được áp lực do màng không phải đĩa lõm 2 mặt dạng túi và mềm mại. Chúng dễ vỡ khi qua tủy lách và các mạch nhỏ khác.

Trong thiếu máu hồng cầu hình liềm, gấp ở 0,3-1,0% của người da đen Tây Phi và Mỹ, các tế bào có bất thường của hemoglobin gọi là hemoglobin S, chứa chuỗi beta bị lỗi trong phân tử hemoglobin, như đã giải thích ở chương trước. Khi hemoglobin này được tiếp xúc với nồng độ thấp của oxy, nó kết tủa thành các tinh thể dài bên trong hồng cầu. Những tinh thể mọc dài ra các tế bào và làm cho nó giống một cái lưỡi liềm hơn là một đĩa hai mặt lõm. Các hemoglobin kết tủa cũng gây yếu màng tế bào, do các tế bào trở nên rất mong manh, dẫn đến thiếu máu nghiêm trọng. Những bệnh nhân này thường xuyên gặp một vòng tròn luân quẩn của bệnh được gọi là bệnh tế bào hình liềm "Khủng hoảng", trong đó, oxy thấp trong các mô là nguyên nhân dẫn đến tế bào hồng cầu bị vỡ, gây ra thiếu oxi và RBC hủy diệt. Một khi quá trình khởi động, nó tiến triển nhanh chóng, cuối cùng làm giảm nghiêm trọng hồng cầu trong vòng một vài giờ, và trong một số trường hợp gây tử vong.

Trong Loạn nguyên hồng cầu sơ sinh (erythroblastosis fetalis), hồng cầu Rh(+) trong bào thai bị tấn công bởi các kháng thể từ mẹ Rh(-). Những kháng thể này làm cho các tế bào Rh(+) mong manh, dẫn đến vỡ nhanh chóng và gây ra những đứa trẻ được sinh ra với tình trạng thiếu máu nghiêm trọng. Tình trạng này được thảo luận trong chương 36 liên quan đến các yếu tố Rh của máu. Sự hình thành rất nhanh chóng của hồng cầu mới bù cho các tế bào bị phá hủy trong erythroblastosis fetalis gây ra một số lượng lớn các nguyên bào hồng cầu từ tuy xương vào máu.

### ẢNH HƯỞNG CỦA THIẾU MÁU LÊN CHỨC NĂNG CỦA HỆ TUẦN HOÀN

Độ nhót của máu, được thảo luận trong Chương 14, phần lớn phụ thuộc vào nồng độ máu hồng cầu. Ở những người bị thiếu máu nặng, độ nhót máu có thể rơi xuống mức 1,5 lần so với nước. Giá trị bình thường khoảng 3. Sự thay đổi này làm giảm ma sát dòng chảy của máu trong các mạch máu ngoại vi, do đó, một lượng lớn hơn bình thường của dòng chảy của máu qua mô và trở về tim, do đó làm tăng đáng kể lượng máu tim bơm ra. Hơn nữa, thiếu oxy máu do vận chuyển bị suy giảm làm cho các mạch máu ngoại vi mở giãn, làm tăng máu trở về tim và tăng cung lượng tim cao hơn mức bình thường thỉnh thoảng ba đến bốn lần. Vì vậy, một trong những tác động chủ yếu của thiếu máu là làm tăng cung lượng tim lên nhiều lần, cũng như tăng lưu lượng bơm của tim.

Việc tăng cung lượng tim ở những người bị thiếu máu một phần bù đắp sự thiếu oxygen do thiếu máu vì mặc dù mỗi số lượng đơn vị máu chỉ mang một lượng nhỏ khí oxy, dòng máu có thể tăng đủ một lượng gần như bình thường của oxy cho các mô.

Tuy nhiên, khi một người bị thiếu máu bắt đầu tập thể dục, tim không có khả năng bơm một lượng lớn hơn nhiều. Hậu quả là, trong khi tập luyện, nhu cầu oxy cho mô tăng đáng kể, làm mô thiếu oxy nặng và suy tim cấp có thể xảy ra.

### ĐA HỒNG CẦU

Đa hồng cầu thứ phát. Bất cứ khi nào các mô trở nên thiếu oxy vì quá ít oxy trong khí thở, như ở trên cao hoặc thất bại trong vận chuyển oxy đến các mô như trong suy tim, cơ quan tạo máu tự động sản xuất thêm số lượng lớn các tế bào hồng cầu. Tình trạng này được gọi là đa hồng cầu thứ phát, và RBC thường tăng lên đến 6-7 triệu / mm<sup>3</sup>, bằng khoảng 30 phần trăm trên mức bình thường. Một dạng phổ biến của đa hồng cầu thứ phát, được gọi là đa hồng cầu sinh lý, xảy ra ở người bản địa sinh sống tại độ cao 14.000 đến 17.000 feet, nơi không khí oxy là rất thấp. Công thức máu thường là từ 6 đến 7 triệu/ mm<sup>3</sup>; máu này cho phép những người này sinh sống ở độ cao việc liên tục ngay cả trong một bầu không khí loãng.

Đa hồng cầu nguyên phát (đa hồng cầu vera, erythremia). Ngoài đa hồng cầu sinh lý, có một tình trạng bệnh lý gọi là đa hồng cầu vera, trong đó số lượng hồng cầu có thể đạt 7 đến 8 triệu / mm<sup>3</sup> và hematocrit có thể là 60 đến 70 phần trăm thay vì bình thường 40-45 phần trăm. Đa hồng cầu vera được gây ra bởi một sai lạc di truyền trong tế bào hemocytoblastic sản xuất các tế bào máu. Các nguyên bào không ngừng sản xuất hồng cầu khi đã đủ lượng hồng cầu. Điều này làm cho tăng quá mức sản xuất hồng cầu giống như trong ung thư vú sản xuất dư thừa của một loại tế bào vú nào đó. Nó thường gây ra sản xuất dư thừa của các tế bào bạch cầu và tiểu cầu.

Trong đa hồng cầu vera, không chỉ hematocrit tăng, mà tổng khối lượng máu cũng tăng lên, đôi khi gần như gấp đôi bình thường. Kết quả là, toàn bộ hệ thống mạch máu trở nên căng phòng chứa máu. Ngoài ra, nhiều mao mạch máu trở nên ứ máu nhót; độ nhớt của máu trong đa hồng cầu vera đôi khi tăng từ bình thường 3 lần độ nhớt của nước đến 10 lần so với nước.

#### ẢNH HƯỞNG CỦA ĐA HỒNG CẦU LÊN CHỨC NĂNG CỦA HỆ TUẦN HOÀN

Do độ nhớt tăng lên rất nhiều trong đa hồng cầu, máu lưu thông ngoại vi thường rất chậm chạp. Phù hợp với quy luật các yếu tố điều chỉnh máu trở về tim, như đã thảo luận trong chương 20, tăng độ nhớt máu làm giảm máu tĩnh mạch về tim. Ngược lại, khối lượng máu tăng lên rất nhiều trong đa hồng cầu có xu hướng tăng máu tĩnh mạch về. Trên thực tế, cung lượng tim trong đa hồng cầu không lệch nhiều bình thường vì hai yếu tố này ít nhiều trung hòa nhau. Áp lực động mạch cũng bình thường trong hầu hết người đa hồng cầu, mặc dù có khoảng 1/3 tăng áp lực động mạch. Điều này có nghĩa rằng, cơ chế điều hòa áp lực máu thường có thể bù đắp xu hướng tăng độ nhớt máu, tăng sức cản ngoại vi và, do đó, làm tăng áp lực động mạch.

Tuy nhiên, vượt quá giới hạn nhất định, những cơ chế này mất tác dụng và xảy ra tăng huyết áp. Màu sắc của da phụ thuộc rất lớn vào lượng máu trong đám rối tĩnh mạch-hậu mao mạch dưới da. Trong đa hồng cầu vera, số lượng máu ở đám rối này được tăng lên rất nhiều. Hơn nữa, do máu chảy chậm chạp qua các mao mạch da trước khi vào đám rối tĩnh mạch, mang đến một lượng hemoglobin khử lớn hơn bình thường. Màu xanh của tất cả các hemoglobin khử ôxy này lẫn với màu đỏ của oxy hemoglobin. Vì vậy, một người bị đa hồng cầu vera thường có nước da hồng hào với màu hơi xanh (tím tái).

## Chương 34: Sự đề kháng của cơ thể với nhiễm khuẩn

### I. Bạch cầu, Bạch cầu hạt, Hệ thống Bạch cầu đơn nhân – Đại thực bào, và Quá trình Viêm

Cơ thể chúng ta liên tục tiếp xúc với vi khuẩn, virut, nấm và ký sinh trùng, hầu hết chúng đều không gây bệnh và có sự khác nhau ở da, miệng, đường hô hấp, đường ruột, màng mắt (**lining membranes of the eyes**), và cả đường tiết niệu. Nhiều tác nhân nhiễm khuẩn có thể gây ra các bất thường nghiêm trọng về chức năng sinh lý hoặc thậm chí gây tử vong nếu chúng xâm nhập sâu vào các mô. Chúng ta cũng có thể tiếp xúc một cách không liên tục với các vi khuẩn và virut có khả năng lây nhiễm cao không nằm trong số các loại bình thường trên cơ thể, và các tác nhân này có thể gây ra bệnh cấp tính chết người như viêm phổi, nhiễm liên cầu khuẩn và sốt thương hàn.

Cơ thể chúng ta có một hệ thống đặc biệt để tiêu diệt các tác nhân gây nhiễm khuẩn và nhiễm độc khác nhau. Hệ thống này bao gồm bạch cầu (WBCs) và các tế bào nguồn gốc bạch cầu. Các tế bào này hoạt động cùng nhau theo hai cách để xử lý bệnh: (1) tiêu diệt thật sự các vi khuẩn và virut xâm nhập bằng cách *thực bào* và (2) tạo ra các *kháng thể* và làm tăng nhẹ cảm với các *tế bào lympho* có thể tiêu diệt hoặc bắt hoạt tác nhân xâm nhập. Chương này liên quan tới phương pháp đầu tiên và chương 35 sẽ nói đến phương pháp thứ 2.

#### **Bạch cầu (WBCs)**

Bạch cầu (leukocytes/ white blood cells) là *các đơn vị di động* của hệ thống bảo vệ cơ thể. Chúng được tạo ra một phần ở tủy xương (*bạch cầu hạt* và *bạch cầu đơn nhân* và một ít *lympho bào*) và một phần ở mô lympho (*lympho bào* và *các tương bào*). Sau khi hình thành, chúng được vận chuyển vào máu đến các nơi khác nhau trong cơ thể, những nơi cần chúng.

Giá trị thực tế của WBCs là hầu hết chúng được vận chuyển rõ rệt đến các vùng nhiễm khuẩn nghiêm trọng và các ổ viêm, nhờ đó cung cấp một sự bảo vệ nhanh chóng và mạnh mẽ chống lại tác nhân nhiễm khuẩn. Như chúng ta sẽ được biết ở phần sau, bạch cầu hạt và bạch cầu đơn nhân có một khả năng đặc biệt để “tìm và tiêu diệt” một tác nhân ngoại nhập.

#### **Đặc điểm chung của Bạch cầu**

**Các loại tế bào bạch cầu.** Sau loại bạch cầu bình thường có mặt trong máu: *bạch cầu đa nhân trung tính*, *bạch cầu đa nhân ura acid*, *bạch cầu đa nhân ura base*, *tế bào mono*, *lympho bào*, và đôi khi có *tương bào*. Ngoài ra, có một lượng lớn tiểu cầu, chúng là những mảnh nhỏ của một loại tế bào tương tự như bạch cầu được tìm thấy trong tủy xương, gọi là *mẫu tiểu cầu* (*megakarocyte*). Ba loại bạch cầu đầu tiên (các bạch cầu đa nhân), đều có sự xuất hiện dạng hạt, có thể thấy được ở các bạch cầu số 7, 10 và 12 **hình 34-1**, vì thế chúng được gọi là *bạch cầu đa nhân*, hay theo thuật ngữ lâm sàng là “polys”, do chúng có nhiều hạt nhân.

Các bạch cầu hạt và bạch cầu mono bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân xâm phạm bằng cách nuốt chúng (*sự thực bào*) hoặc tiết ra các chất kháng khuẩn hoặc chất gây viêm có nhiều tác dụng hỗ trợ trong việc tiêu diệt các sinh vật xâm phạm. Bạch cầu lympho và tương bào có chức năng chính trong việc liên kết với hệ thống miễn dịch, sẽ được bàn luận ở chương 35. Cuối cùng, chức năng của tiểu cầu là hoạt hóa cơ chế đông máu, sẽ được bàn luận ở chương 37.

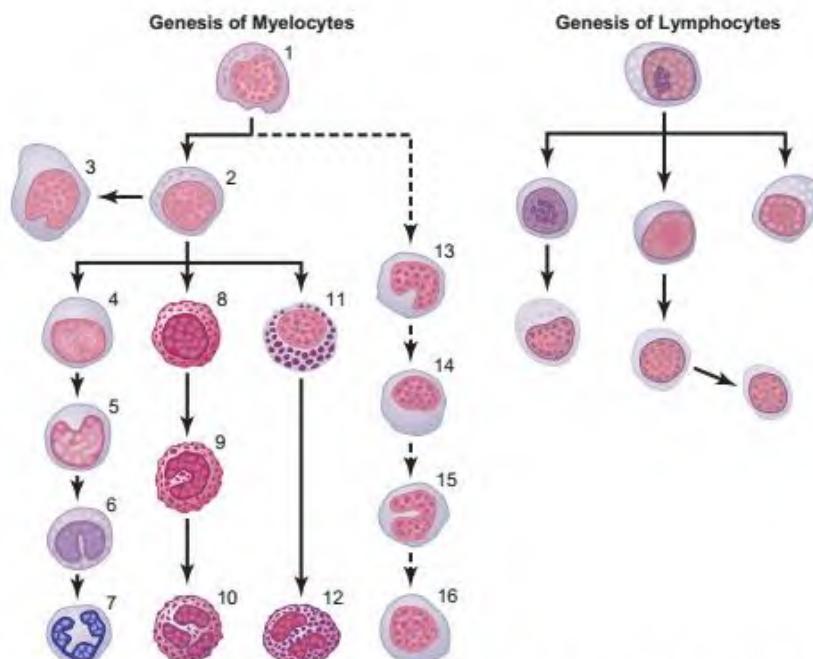
**Nồng độ các loại Bạch cầu trong máu.** Người trưởng thành có khoảng 7000 tế bào bạch cầu mỗi microlit máu (trong khi có 5 tỷ hồng cầu mỗi microlit máu). Tỷ lệ các loại bạch cầu trong bạch cầu toàn phần:

Polymorphonuclear neutrophils	62.0%
Polymorphonuclear eosinophils	2.3%
Polymorphonuclear basophils	0.4%
Monocytes	5.3%
Lymphocytes	30.0%

Số lượng tiểu cầu trong mỗi microlit máu bình thường khoảng 300,000.

## Sự hình thành Bạch cầu

Sự biệt hóa sớm nhất của tế bào gốc tạo máu đa năng thành các typ tế bào gốc biệt hóa khác nhau được thể hiện ở **hình 33-2** trong chương trước. Bên cạnh các tế bào biệt hóa thành RBCs, hai dòng quan trọng của WBCs cũng được hình thành, đó là dòng tủy và dòng lympho.



**Figure 34-1.** Genesis of white blood cells. The different cells of the myelocyte series are 1, myeloblast; 2, promyelocyte; 3, megakaryocyte; 4, neutrophil myelocyte; 5, young neutrophil metamyelocyte; 6, "band" neutrophil metamyelocyte; 7, polymorphonuclear neutrophil; 8, eosinophil myelocyte; 9, eosinophil metamyelocyte; 10, polymorphonuclear eosinophil; 11, basophil myelocyte; 12, polymorphonuclear basophil; 13-16, stages of monocyte formation.

Vị trí bên trái của **hình 34-1** thể hiện dòng tủy, bắt đầu với *nguyên bào tủy* (*myeloblast*); vị trí bên phải thể hiện dòng lympho, bắt đầu với *nguyên bào lympho* (*lymphoblast*).

Bạch cầu hạt và bạch cầu mono chỉ được tạo thành ở tủy xương. Bạch cầu lympho và tương bào được sản xuất chủ yếu ở các mô lympho, đặc biệt là các tuyến bạch huyết, lách, tuyến ức, hạch hạnh nhân và các túi của mô lympho ở các nơi khác trong cơ thể, ví dụ như trong tủy xương và trong *mảng Peyer* dưới lớp biểu mô thành ruột.

WBCs được hình thành trong tủy xương được dự trữ trong tủy xương đến khi chúng cần thiết phải đi vào hệ tuần hoàn. Sau đó, khi có nhu cầu, các yếu tố khác nhau làm cho chúng được giải phóng (các yếu tố này sẽ được bàn luận sau). Bình thường, bạch cầu dự trữ gấp khoảng 3 lần bạch cầu lưu thông trong máu. Số lượng này có thể cung cấp được khoảng 6 ngày.

Bạch cầu lympho hầu hết được dự trữ trong các mô lympho, trừ một lượng nhỏ được vận chuyển tạm thời trong máu.

Như được thể hiện ở **hình 34-1**, mầm tiêu cầu (tế bào số 3) cũng được hình thành ở tủy xương. Các mầm tiêu cầu phân mảnh trong tủy xương; các mảnh nhỏ được gọi là tiểu cầu (*platelet/ thrombocyte*), sau đó đi vào máu. Chúng đóng vai trò quan trọng trong việc tạo cục máu đông.

## Đời sống của Bạch cầu

Đời sống bạch cầu sau khi rời khỏi tủy xương thường là 4-8h trong máu tuần hoàn và khoảng 4-5 ngày trong các mô cần chúng. Trong các nhiễm khuẩn nghiêm trọng ở mô, đời sống thường bị rút ngắn chỉ còn vài giờ do các bạch cầu hạt liên tục đến khu vực nhiễm khuẩn nhanh hơn, thực hiện chức năng của chúng và trong quá trình này, bản thân chúng bị phá hủy.

Bạch cầu mono cũng có thời gian vận chuyển ngắn, 10-20h trong máu, trước khi đi qua màng mao mạch để vào các mô. Khi đã ở trong mô, chúng phồng lên về kích thước để trở thành *đại thực bào mô*, và ở dạng này, chúng có thể sống hàng tháng trừ khi bị phá hủy trong khi thực hiện chức năng thực bào. Các đại thực bào mô này là cơ sở của *hệ thống đại thực bào mô* (được bàn luận chi tiết hơn sau này), tiếp tục cung cấp sự bảo vệ chống lại nhiễm khuẩn.

Bạch cầu lympho liên tục đi vào hệ thống tuần hoàn, theo suốt mạch lympho từ các hạch lympho và các mô lympho khác. Sau vài giờ, chúng rời khỏi máu và quay lại các mô bằng cách *xuyên mạch* (*diapedesis*). Sau đó chúng quay lại mạch lympho rồi lại vào máu và cứ tiếp tục như thế; đó là sự tuần hoàn liên tục của bạch cầu lympho trong cơ thể. Bạch cầu lympho có đời sống vài tuần hoặc vài tháng, phụ thuộc vào nhu cầu của cơ thể.

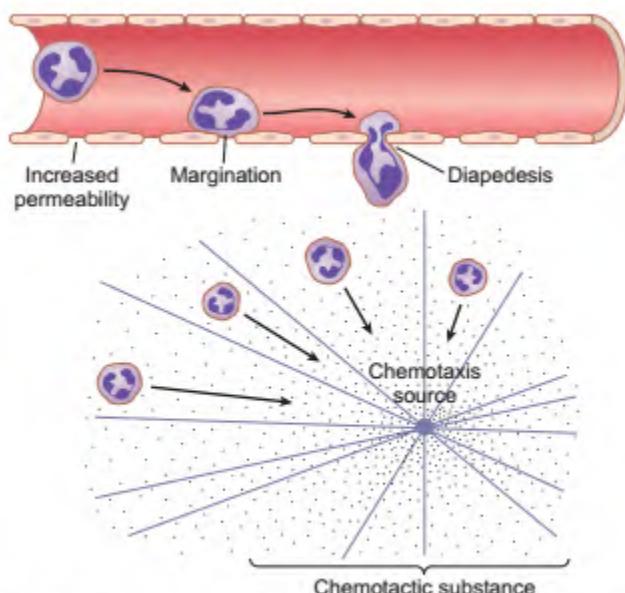
Tiêu cầu trong máu được thay thế khoảng 10 ngày một lần, khoảng 30,000 tiêu cầu được hình thành mỗi ngày trong mỗi microlit máu.

## **Bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào chống lại nhiễm khuẩn**

Điều quan trọng nhất đối với bạch cầu hạt trung tính (bạch cầu đa nhân trung tính) và đại thực bào là tấn công và tiêu diệt các vi khuẩn, virut, và các tác nhân gây hại khác. Bạch cầu hạt trung tính là các tế bào trưởng thành có thể tấn công và tiêu diệt vi khuẩn ngay cả ở trong máu

tuần hoàn. Ngược lại, đại thực bào bắt đầu vòng đời dưới dạng bạch cầu mono, đó là dạng tế bào non khi di chuyển trong máu và có ít khả năng tấn công các tác nhân nhiễm khuẩn ở giai đoạn này. Tuy nhiên, khi vào mô, chúng bắt đầu phòng lên, kích thước tăng gấp 5 lần, khongagr 60-80 micromet, một kích thước có thể nhìn thấy bằng mắt thường. Các tế bào này được gọi là đại thực bào, và chúng có năng lực mạnh mẽ chống lại các tác nhân gây bệnh trong các mô.

**Bạch cầu di vào mô bằng cách xuyên mạch.** Bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mono có thể chui qua các lỗ của mao mạch máu bằng cách *xuyên mạch*. Ngay cả khi một lỗ mao mạch nhỏ hơn nhiều so với tế bào, một phần nhỏ của tế bào trược dần qua lỗ trong một khoảng thời gian; phần trượt qua ngay lập tức co lại bằng kích thước của mỗ, như [hình 34-2 và 34-3](#).



**Figure 34-2.** Movement of neutrophils by diapedesis through capillary pores and by chemotaxis toward an area of tissue damage.

**Bạch cầu di chuyển trong mô bằng chuyển động kiểu amip.** Cả bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào có thể di chuyển trong mô bằng chuyển động kiểu amip, như đã miêu tả ở Chương 2. Vài tế bào di chuyển với tốc độ nhanh khoảng  $40 \mu\text{m}/\text{ph}$ , một khoảng cách lớn so với chiều dài cơ thể chúng mỗi phút.

**Bạch cầu được thu hút đến vùng mô viêm bằng hóa hướng động (Chemotaxis).** Nhiều hóa chất khác nhau trong mô làm cho cả bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào di chuyển hướng về nguồn hóa chất. Hiện tượng này, thể hiện ở [hình 34-2](#), được gọi là *hóa hướng động*. Khi một mô bắt đầu viêm, có ít nhất một số độc tố vi khuẩn hoặc virut, các sản phẩm thoái hóa của mô viêm, và sản phẩm phản ứng của “phức hợp bổ thể” (bàn luận ở Chương 35) được hoạt hóa trong mô viêm, và sản phẩm phản ứng gây ra bởi cục máu đông trong vùng viêm, cũng như các chất khác.

Như trong [hình 34-2](#), hóa hướng động phụ thuộc gradient nồng độ của chất gây hóa hướng động. Nồng độ lớn nhất ở gần nguồn, nơi trực tiếp hướng sự di chuyển của bạch cầu. Hóa hướng

động có hiệu quả xa hơn 100 micromet từ một mô viêm. Hơn nữa, do hầu như không vùng mô nào xa hơn 50 micromet tính từ một mao mạch nên tín hiệu hóa hướng động có thể dễ dàng di chuyển đám bạch cầu từ các mao mạch vào vùng viêm.

## Sự thực bào

Chức năng quan trọng nhất của bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào là *thực bào*, có nghĩa là tế bào ăn tác nhân xâm phạm. Tế bào thực bào phải lọc chất thực bào; nếu không, các tế bào và cấu trúc bình thường của cơ thể có thể bị thực bào. Dù thực bào sẽ gây ra nhưng vẫn phụ thuộc 3 quá trình chọn lọc.

Đầu tiên, hầu hết cấu trúc tự nhiên trong mô có bề mặt nhẵn, chống lại sự thực bào. Tuy nhiên, nếu bề mặt mất nhẵn, khả năng thực bào sẽ tăng lên.

Thứ hai, hầu hết chất tự nhiên trong cơ thể có áo protein bảo vệ tránh bị thực bào. Ngược lại, hầu hết mô chết và các hạt ngoại lai không có lớp áo bảo vệ, làm chúng trở thành đối tượng thực bào.

Thứ ba, hệ thống miễn dịch của cơ thể (được miêu tả ở Chương 35) phát triển các *kháng thể* chống lại tác nhân nhiễm khuẩn như vi khuẩn. Các kháng thể sau đó gắn vào màng vi khuẩn và theo đó làm cho vi khuẩn đặc biệt dễ bị thực bào. Để làm điều này, phân tử kháng thể cũng kết hợp với sản phẩm C3 của *hệ thống bổ thể* (*complement cascade*), đó là một phần bổ sung của hệ miễn dịch được bàn luận ở chương sau. Phân tử C3 gắn với thụ thể trên màng tế bào thực bào, dẫn đến khởi động sự thực bào. Trong quá trình này, một nguồn bệnh được chọn lọc cho thực bào và phá hủy được gọi là *sự opsonin hóa*.

**Sự thực bào của bạch cầu đa nhân trung tính.** Bạch cầu hạt trung tính đi vào mô là các bạch cầu đã trưởng thành có thể lập tức bắt đầu thực bào. Khi tiếp cận một vật lạ, bạch cầu hạt trung tính đầu tiên gắn chính nó với vật lạ rồi phóng châm giả bao vây vật lạ. Châm giả gấp một châm giả khác ở vị trí đối diện và hợp nhất với nhau. Hoạt động này tạo ra một túi kín chứa vật lạ. Sau đó, túi này vào bên trong bào tương và tách khỏi màng ngoài tế bào để tạo thành một “túi thực bào” trôi tự do (còn gọi là *thể thực bào – phagosome*) trong bào tương. Một bạch cầu hạt thường có thể thực bào 3-20 vi khuẩn trước khi chúng trở thành dạng không hoạt động hoặc chết.

**Sự thực bào của đại thực bào.** Đại thực bào là giai đoạn cuối của bạch cầu mono đi vào mô từ máu. Khi được hoạt hóa bởi hệ miễn dịch, như miêu tả ở Chương 35, Chúng có khả năng thực bào lớn hơn nhiều so với bạch cầu đa nhân trung tính, thường có thể thực bào nhiều tới 100 vi khuẩn. Chúng cũng có khả năng nuốt những vật lớn hơn nhiều, kể cả hồng cầu hoặc đôi khi cả kí sinh trùng sòi rết, trong khi bạch cầu hạt trung tính không thể thực bào các vật lớn hơn nhiều so với vi khuẩn. Ngoài ra, sau khi tiêu hóa vật lạ, đại thực bào có thể đẩy sản phẩm thừa ra ngoài và thường sống và hoạt động chức năng thêm nhiều tháng nữa.

**Một khi bị thực bào, hầu hết vật lạ bị tiêu hóa bởi các enzym nội bào.** Khi một vật lạ bị thực bào, lysosome và các hạt khác trong bào tương bạch cầu hạt trung tính hoặc đại thực bào lập tức bắt đầu tiếp xúc với túi thực bào, hòa màng, rồi trút các enzym tiêu hóa và tác nhân diệt khuẩn vào túi. Do vậy, túi thực bào trở thành một *túi tiêu hóa*, và sự tiêu hóa vật bị thực bào lập tức được bắt đầu.

Cả bạch cầu trung tính và đại thực bào đều chứa một lượng lớn lysosome đầy những enzym tiêu protein đặc biệt là tiêu hóa vi khuẩn và các protein lạ. Lysosom của đại thực bào (không phải của bạch cầu hạt trung tính) cũng chứa lượng lớn *lipase* để tiêu hóa các màng lipid dày của một số vi khuẩn như vi khuẩn lao.

**Bạch cầu đa nhân trung tính và đại thực bào có thể giết vi khuẩn.** Ngoài việc tiêu hóa vi khuẩn ăn vào trong phagosome thì bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào còn chứa các *tác nhân diệt khuẩn* giết được hầu hết vi khuẩn kể cả khi enzym của lysosome không tiêu hóa được chúng. Đặc điểm này đặc biệt quan trọng do một số vi khuẩn có các lớp áo bảo vệ hoặc các yếu tố khác giúp chúng không bị phá hủy bởi enzym tiêu hóa. Phần lớn tác dụng diệt khuẩn là kết quả từ một số *tác nhân oxy hóa* mạnh mẽ được hình thành bởi các enzym trong màng của phagosome hoặc bởi một hạt đặc biệt gọi là *peroxisome*. Các tác nhân oxi hóa này bao gồm lượng lớn *superoxide* ( $O_2^-$ ), *hydrogen peroxide* ( $H_2O_2$ ), và *hydroxyl ions* ( $OH^-$ ), chúng giết hầu hết vi khuẩn ngay cả với lượng rất nhỏ. Hơn nữa, một trong số các enzym của lysosome, myeloperoxidase, xúc tác phản ứng giữa  $H_2O_2$  và ion  $Cl^-$  để tạo ra hypochlorid là chất diệt khuẩn rất mạnh.

Một số vi khuẩn, đáng chú ý nhất là vi khuẩn lao, có các lớp áo chống lại sự tiêu hóa của lysosome và đồng thời tiết các chất chống lại một phần các tác nhân diệt khuẩn của bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào. Các vi khuẩn này gây ra các bệnh mạn tính, ví dụ như bệnh lao.

### **Hệ thống mono-đại thực bào/ hệ thống vũng nội mô (reticuloendothelial)**

Trong phần trước, chúng ta đã miêu tả đại thực bào chủ yếu là các tế bào di động có khả năng đi vào các mô. Tuy nhiên, sau khi vào các mô và trở thành đại thực bào, phần lớn các bạch cầu mono bị gắn vào các mô và vẫn gắn liền trong nhiều tháng hoặc thậm chí nhiều năm, cho đến khi chúng được huy động để thực hiện chức năng bảo vệ cục bộ. Chúng có khả năng giống như đại thực bào di động để thực bào lượng lớn vi khuẩn, virut, mô hoại tử, hoặc các vật lạ khác trong mô. Ngoài ra, khi được kích thích phù hợp, chúng có thể rời khỏi nơi gắn, một lần nữa trở lại thành đại thực bào di động để đáp ứng với sự hóa hướng động và một kích thích khác của quá trình viêm. Do đó, cơ thể có một “hệ thống mono-đại thực bào” lan rộng trong gần như tất cả các vùng mô.

Tổ hợp toàn bộ bạch cầu mono, đại thực bào di động, đại thực bào mô cố định, và một vài tế bào nội mô chuyên biệt trong tủy xương, lách, và hạch lympho được gọi là *hệ thống vũng nội mô*. Tuy nhiên, tất cả hoặc hầu hết các tế bào này bắt nguồn từ tế bào gốc dòng mono; do đó, hệ vũng nội mô gần như đồng nghĩa với hệ thống mono-đại thực bào. Bởi vì thuật ngữ *hệ thống vũng nội mô* trong y văn tốt hơn nhiều so với thuật ngữ *hệ thống mono-đại thực bào*, nó nên được nhớ như một hệ thống thực bào nói chung ở trong mọi mô, đặc biệt là trong các vùng mô có lượng lớn vật lạ, chất độc và các chất thừa bị tiêu hủy.

**Đại thực bào mô trong Da và Mô dưới da (mô bào).** Dù cho da phần lớn là bất khả xâm phạm đối với tác nhân nhiễm khuẩn, nhưng điều này không còn đúng khi da bị tổn thương. Khi nhiễm khuẩn bắt đầu trong mô dưới da và viêm cục bộ xảy ra sau đó, đại thực bào mô địa phương có thể phân chia tại chỗ và hình dạng vẫn giống đa số đại thực bào. Sau đó chúng thực hiện chức năng bình thường là tấn công và tiêu diệt tác nhân nhiễm khuẩn, như đã mô tả ở trên.

**Đại thực bào trong hạch Lympho.** Về cơ bản không có vật chất lạ nào xâm nhập các mô, như vi khuẩn, có thể được hấp thu trực tiếp qua màng mao mạch để vào máu. Thay vào đó, nếu vật lạ không bị tiêu diệt tại chỗ ở trong mô, chúng sẽ đi vào mạch lympho và đến các hạch lympho khu trú trên đường đi của bạch mạch. Các vật lạ sẽ bị bắt giữ trong các hạch này trong một mạng lưới các xoang được lót bởi *đại thực bào* mô.

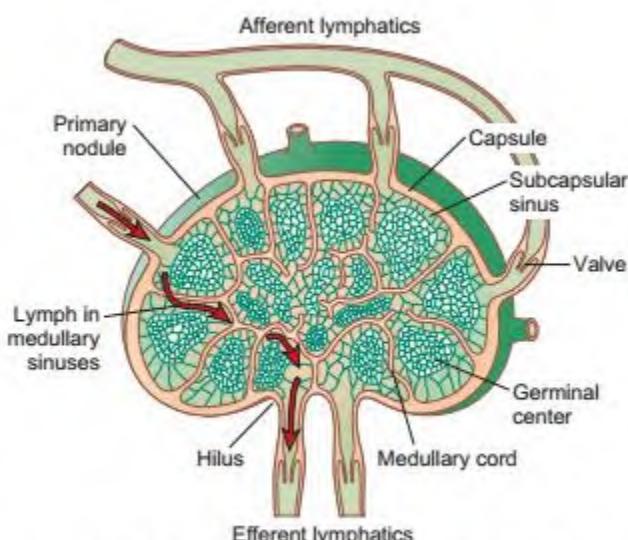


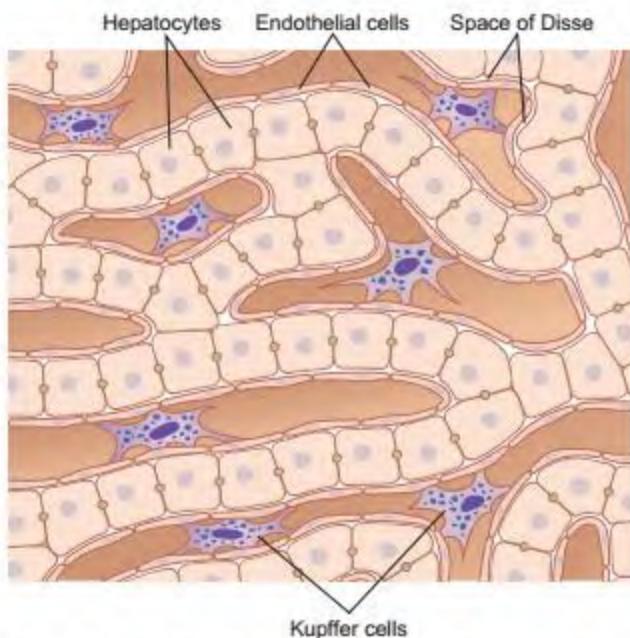
Figure 34-3. Functional diagram of a lymph node.

**Hình 34-3** minh họa cấu tạo chung của hạch bạch huyết, bạch mạch đi vào thông qua lớp vỏ hạch bạch huyết bằng *bạch mạch đến*, rồi chảy qua các *nút xoang tủy*, và cuối cùng đi ra khỏi *rốn hạch* vào *bạch mạch đi* rồi đổ vào *mạch máu*.

Có một lượng lớn đại thực bào lót trong các xoang lympho, và nếu một vài vật lạ xâm nhập vào các xoang này bằng bạch mạch, chúng sẽ bị các đại thực bào phá hủy và ngăn cản sự lan rộng trong toàn cơ thể.

**Đại thực bào phế nang trong phổi.** Một con đường mà các sinh vật thường xuyên xâm nhập vào cơ thể là thông qua phổi. Một lượng lớn các đại thực bào mô có mặt như một thành phần không thể thiếu của vách phế nang. Chúng có thể thực bào các vật lạ bị giữ lại trong phế nang. Nếu các vật lạ tiêu hóa được, đại thực bào cũng có thể tiêu hóa chúng và tiết ra các sản phẩm tiêu hóa và bạch mạch. Nếu vật lạ không tiêu hóa được, đại thực bào thường biến thành một “tế bào khổng lồ” bao quanh vật lạ cho đến khi vật lạ dần dần tan rã. Những bao như vậy thường được hình thành xung quanh vi khuẩn lao, các hạt bụi silicat và cả các hạt than.

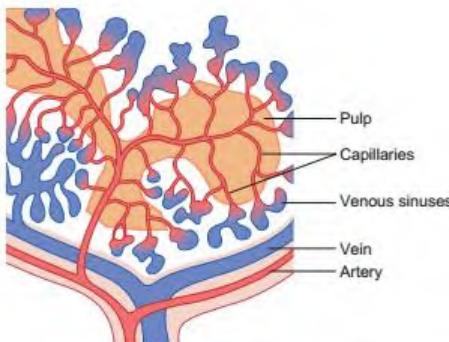
**Đại thực bào trong các xoang gan (Kupffer Cells).** Các sinh vật lạ cũng có thể xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hóa. Một lượng lớn vi khuẩn từ thức ăn luôn đi qua niêm mạc đường tiêu hóa để vào hệ thống cửa. Trước khi đổ vào tuần hoàn chung, máu tĩnh mạch cửa đi qua các xoang gan, nơi được lót bởi các đại thực bào mô được gọi là *tế bào Kupffer*, như **hình 34-4**. Các tế bào này hình thành như một hệ thống lọc hiệu quả gần như không để cho vi khuẩn từ đường tiêu hóa qua được hệ thống cửa để vào tuần hoàn chung. Thật vậy, hình ảnh hoạt động thực bào của tế bào Kupffer đã chứng minh quá trình thực bào một vi khuẩn đơn lẻ trong thời gian dưới 0,01s.



**Figure 34-4.** Kupffer cells lining the liver sinusoids, showing phagocytosis of India ink particles into the cytoplasm of the Kupffer cells.

**Đại thực bào ở Lách và Tủy xương.** Nếu một sinh vật lạ xâm nhập thành công vào tuần hoàn chung, sẽ có các cơ chế bảo vệ khác của hệ thống đại thực bào mô, đặc biệt là đại thực bào của lách và tủy xương. Ở cả hai mô này, đại thực bào được giữ lại bởi hệ thống võng của hai cơ quan này và khi vật lạ tiếp xúc với đại thực bào, chúng sẽ bị thực bào.

Lách cũng như các hạch lympho, thay vì máu thì bạch huyết chảy qua các vùng mô của lách. **Hình 34-5** cho thấy một đoạn ngoại biên của lách. Lưu ý rằng một đoạn mạch nhỏ thâm nhập từ vùng vỏ vào vùng tủy lách và kết thúc trong các mao mạch nhỏ. Các mao mạch có độ xốp cao, cho phép máu toàn phần đi ra khỏi các mao mạch để vào các dây tủy đỏ. Máu sau đó dần bị ép qua mạng lưới dây tủy và cuối cùng trở lại máu tuần hoàn qua vách nội mô của các xoang tĩnh mạch. Các sợi tủy đỏ và các xoang tĩnh mạch được lót bởi một lượng lớn các đại thực bào. Đây là đoạn đặc biệt của máu thông qua các dây tủy đỏ cung cấp một phương tiện đặc biệt để thực bào các mảnh vỡ không mong muốn trong máu, đặc biệt là hồng già và hồng cầu bất thường.



**Figure 34-5.** Functional structures of the spleen.

## **Quá trình viêm: Vai trò của Bạch cầu hạt trung tính và Đại thực bào**

### **Quá trình viêm**

Khi mô bị tổn thương, dù nguyên nhân do vi khuẩn, chấn thương, chất hóa học, nhiệt độ, hay các hiện tượng khác, mô tổn thương đều giải phóng ra nhiều chất và gây ra sự biến đổi thứ phát vùng mô lành xung quanh. Tập hợp những sự thay đổi của mô này được gọi là *hiện tượng viêm*.

Viêm đặc trưng bởi (1) sự giãn rộng của mạch tại chỗ, gây tăng lưu lượng máu tại chỗ; (2) tăng tính thâm của mao mạch, cho phép rò rỉ một lượng lớn dịch vào khoảng kẽ; (3) thường đông tụ dịch ở khoảng kẽ do tăng số lượng fibrinogen và các protein rò rỉ từ mao mạch.; (4) thu hút một lượng lớn bạch cầu hạt và bạch cầu mono vào mô; và (5) sự phồng lên của các tế bào mô. Nhiều sản phẩm của các mô tổn thương gây ra các phản ứng này như *histamine*, *bradykinin*, *serotonin*, *prostaglandin*, một số *sản phẩm phản ứng của hệ thống bổ thể* (miêu tả ở Chương 35), *Các sản phẩm phản ứng của hệ thống đông máu*, và nhiều chất khác được gọi là *lymphokine* được tiết ra bởi lympho T hoạt hóa (bộ phận của hệ thống miễn dịch, được bàn luận ở chương 35). Một vài chất này hoạt hóa mạnh mẽ hệ thống đại thực bào, và trong một vài giờ, đại thực bào bắt đầu thực bào các mô bị phá hủy. Tuy nhiên, giai đoạn này, đại thực bào cũng làm tổn thương thêm các tế bào mô lành.

**Tác dụng “khoanh vùng” của viêm.** Một trong những kết quả đầu tiên của viêm là “khoanh vùng” ổ tổn thương với các vùng còn lại. Các khoang mô và bạch mạch trong ổ viêm bị phong tỏa bởi các cục fibrin nên sau một thời gian, không còn dịch chảy qua khoảng này. Quá trình khoanh vùng này làm giảm sự lan truyền của vi khuẩn và các sản phẩm độc hại.

Cường độ của quá trình viêm thường tỷ lệ với mức độ tổn thương mô. Ví dụ, khi *Tụ cầu xâm nhập* mô, tiết ra các chất độc gây chết tế bào cực mạnh. Kết quả là quá trình viêm phát triển nhanh chóng, nhanh hơn nhiều so với tốc độ nhân lên và lan truyền của *Tụ cầu*. Do đó, nhiễm khuẩn tụ cầu tại chỗ đặc trưng bởi tốc độ khoanh vùng nhanh chóng và ngăn ngừa sự lan rộng vào cơ thể. *Liên cầu* thì ngược lại, không gây ra sự phá hủy mạnh mẽ mô tại chỗ. Do đó, quá trình khoanh vùng phát triển chậm hơn nhiều giờ, trong khi nhiều liên cầu tăng sinh và di chuyển. Kết quả là liên cầu thường có xu hướng lan rộng nhiều và lan ra toàn cơ thể và dễ gây tử vong hơn tụ cầu, ngay cả khi tụ cầu có thể phá hủy các mô nhiều hơn.

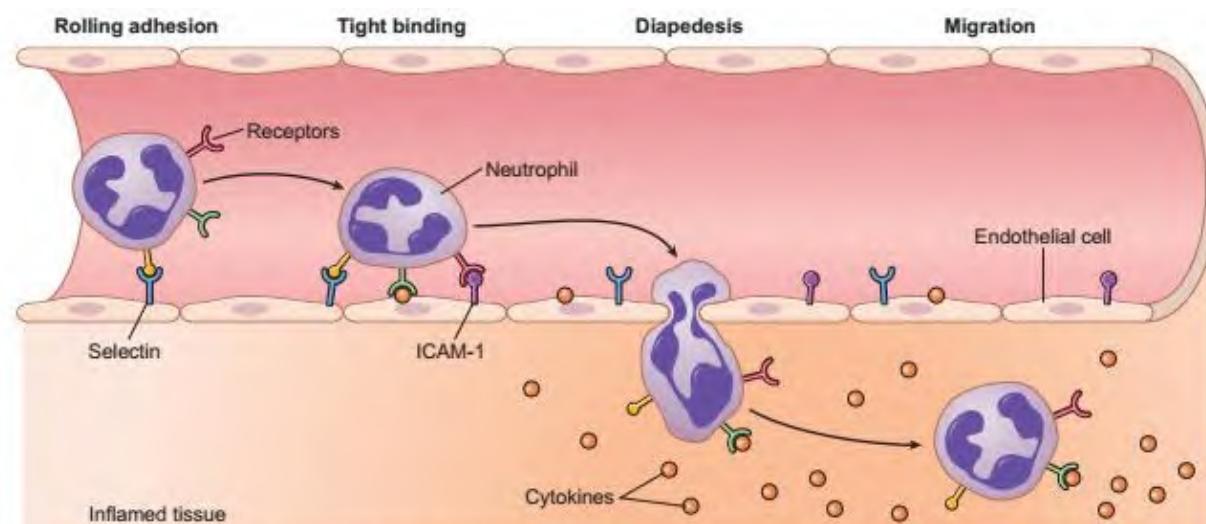
### **Sự đáp ứng của Đại thực bào và Bạch cầu hạt trung tính trong viêm**

**Đại thực bào mô cung cấp hàng rào bảo vệ đầu tiên chống lại nhiễm khuẩn.** Trong vài phút sau khi viêm bắt đầu, đại thực bào sẵn sàng có mặt trong mô, dù là mô bào trong mô dưới da, đại thực bào phế nang trong phổi, tế bào tiểu thàn khn đệm trong não, hay các đại thực bào khác, đều ngay lập tức bắt đầu hoạt động thực bào. Khi được hoạt hóa bởi các sản phẩm của viêm và nhiễm khuẩn, tác dụng đầu tiên là các đại thực bào nhanh chóng phồng lên. Sau đó, nhiều đại thực bào tách khỏi chỗ gắn và bắt đầu di động, tạo một hàng rào bảo vệ chống lại nhiễm khuẩn trong giờ đầu tiên. Lượng đại thực bào được huy động đầu tiên không nhiều nhưng chúng rất cần thiết.

**Bạch cầu hạt trung tính xâm nhập vùng viêm tạo hàng rào bảo vệ thứ hai.** Trong giờ đầu tiên hoặc sau khi viêm bắt đầu, một lượng lớn bạch cầu hạt trung tính bắt đầu tràn vào vùng viêm

từ máu. Sự xâm nhập này là do các cytokin của viêm (vd: yếu tố hoại tử u và interkeukin-1) và các sản phẩm hóa sinh khác được sản xuất bởi mô viêm sau gây phản ứng:

- Chúng làm tăng sự xuất hiện của *phân tử dính*, như *selectin* và *phân tử kết dính gian bào-1 (ICAM-1)* trên bề mặt tế bào nội mô mao mạch và tiêu tĩnh mạch. Các phân tử kết dính này phản ứng với phân tử *integrin* trên bạch cầu hạt trung tính để gắn lên vách mao mạch và tiêu tĩnh mạch trong vùng viêm. Tác dụng này được gọi là *sự bám mạc* và được thể hiện ở **hình 34-2** và chi tiết hơn ở **hình 34-6**.
- Chúng cũng làm cho sự kết dính giữa tế bào nội mô mao mạch và các tiêu tĩnh mạch nổi lồng ra, cho phép mở rộng đủ để bạch cầu hạt trung tính bò trực tiếp từ máu vào khoang mô bằng cách *xuyên mạc*.
- Chúng gây ra *hóa hướng động* bạch cầu hạt trung tính về phía mô tổn thương, như đã nói ở phần trước.



**Figure 34-6.** Migration of neutrophils from the blood into inflamed tissue. Cytokines and other biochemical products of the inflamed tissue cause increased expression of selectins and intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) in the surface of endothelial cells. These adhesion molecules bind to complementary molecules/receptors on the neutrophil, causing it to adhere to the wall of the capillary or venule. The neutrophil then migrates through the vessel wall by diapedesis toward the site of tissue injury.

**Tăng cấp tính số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu – “Neutrophilia”.** Cũng trong một vài giờ đầu sau sự tấn công cấp tính, viêm nặng, số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu đôi khi tăng từ 4-5 lần (từ 4000-5000 tăng thành 15,000-25,000 bạch cầu mỗi microlit). Điều này được gọi là *neutrophilia*, có nghĩa là tăng số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu.

Neutrophilia gây ra do các sản phẩm viêm đi vào máu, được vận chuyển đến tủy xương, và tác động lên bạch cầu hạt trung tính dự trữ ở tủy xương di chuyển ra máu tuần hoàn. Điều này làm cho nhiều bạch cầu hạt trung tính đi đến mô viêm.

**Sự xâm nhập của đại thực bào vào mô viêm tạo hàng rào bảo vệ thứ ba.** Cung với bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu mono từ máu vào mô viêm và trở thành đại thực bào. Tuy nhiên, số lượng bạch cầu mono trong máu tuần hoàn lại thấp. Trong tủy xương cũng dự trữ ít bạch cầu mono hơn so với bạch cầu hạt trung tính. Do đó, sự tập trung đại thực bào trong mô viêm chậm hơn nhiều so với bạch cầu hạt trung tính, cần mất vài ngày mới có tác dụng. Hơn nữa, ngay cả sau khi xâm nhập mô viêm, bạch cầu mono còn chưa phải tế bào trưởng thành, cần 8h hoặc hơn

để phòng lén phát triển kích thước to hơn và phát triển một lượng cực kì nhiều lysosome; chỉ sau khi đây chúng mới đạt được đầy đủ khả năng của *đại thực bào mô* để có thể thực bào. Sau vài ngày đến vài tuần, đại thực bào cuối cùng sẽ tiến tới chiếm ưu thế về tế bào thực bào trong mô viêm do tuy xương tăng sản xuất các bạch cầu mono mới, sẽ được bàn đến sau.

Như đã chỉ ra, đại thực bào có thể thực bào nhiều vi khuẩn hơn (khoảng gấp 5 lần) và các phần tử lớn hơn, bao gồm cả bạch cầu hạt trung tính. Đại thực bào cũng đóng vai trò quan trọng trong việc khởi động sản xuất kháng thể, sẽ được bàn luận ở Chương 35.

**Tuy xương tăng sản xuất bạch cầu hạt và bạch cầu mono là hàng rào bảo vệ thứ tư.** Hàng rào bảo vệ thứ tư là sự tăng sản xuất của bạch cầu hạt và bạch cầu mono bởi tuy xương. Hoạt động này là kết quả từ sự kích thích các tế bào tổ tiên dòng bạch cầu hạt và dòng mono trong tuy xương. Tuy nhiên, mất 3-4 ngày trước khi bạch cầu hạt và bạch cầu mono mới được hình thành đạt đến giai đoạn rời khỏi tuy xương. Nếu kích thích từ mô viêm tiếp tục, tuy xương có thể tiếp tục sản xuất một lượng cực lớn các bạch cầu này trong nhiều tháng, thậm chí nhiều năm, đôi khi gấp 20-50 lần bình thường.

### **Quá trình điều hòa ngược các đáp ứng của đại thực bào và bạch cầu đa nhân trung tính**

Mặc dù có nhiều hơn hai chục yếu tố tham gia điều hòa đại thực bào đáp ứng viêm, có 5 yếu tố được tin là đóng vai trò chính trong viêm. Chúng được thể hiện trong **Hình 34-7**, bao gồm (1) yếu tố hoại tử u (TNF), (2) interleukin-1 (IL-1), (3) yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt-bạch cầu mono (GM-CSF), (4) yếu tố kích thích cụm bạch cầu hạt (G-CSF), và (5) yếu tố kích thích cụm bạch cầu mono (M-CSF). Các yếu tố này được hình thành bởi các đại thực bào hoạt hóa trong mô viêm và một lượng nhỏ bởi các tế bào khác của mô viêm.

Nguyên nhân chủ yếu làm cho tuy xương tăng sản xuất bạch cầu hạt và bạch cầu mono là ba yếu tố kích thích cụm, một trong số đó là GM-CSF kích thích sản xuất cả bạch cầu hạt và bạch cầu mono; hai yếu tố còn lại, G-CSF và M-CSF tương ứng kích thích sản xuất bạch cầu hạt và bạch cầu mono. Sự phôi hợp của TNF, IL-1 và các yếu tố kích thích cụm tạo ra một cơ chế điều hòa ngược mạnh mẽ bắt đầu với mô viêm và quá trình hình thành của lượng lớn các bạch cầu bảo vệ giúp loại bỏ các nguyên nhân gây viêm.

### **Sự tạo mủ**

Khi bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào nuốt phần lớn vi khuẩn và mô hoại tử, về cơ bản thì tất cả bạch cầu hạt trung tính và phần lớn đại thực bào cuối cùng sẽ chết. Sau vài ngày, một hốc thường được đào trong mô viêm. Hốc này chứa các phần khác nhau của mô hoại tử, bạch cầu hạt trung tính chết, đại thực bào chết và dịch mô. Hỗn hợp này thường được gọi là *mủ*.

Sau khi nhiễm khuẩn được ngăn chặn, các tế bào chết và mô hoại tử trong mủ dần được tiêu trong vài ngày, và sản phẩm cuối cùng được hấp thu vào các mô xung quanh và bạch huyết đến khi hầu hết các dấu hiệu tổn thương mô mất hết.

## **Bạch cầu ura acid (eosinophils)**

Bạch cầu ái toan (ura acid) thường chiếm 2% của bạch cầu trong máu. Bạch cầu ái toan thực bào yêu, và chúng thể hiện sự hóa hướng động, nhưng khi so sánh với bạch cầu hạt trung tính thì điều này không có ý nghĩa đáng kể trong việc bảo vệ chống lại các lạo nhiễm khuẩn thông thường.

Tuy nhiên, bạch cầu ái toan thường được sản xuất số lượng lớn trong cơ thể người với các nhiễm khuẩn do kí sinh trùng, và chúng di chuyển đến các mô bệnh do kí sinh trùng. Dù hầu hết kí sinh trùng rất lớn để có thể thực bào bởi bạch cầu ái toan hoặc các tế bào thực bào khác, nhưng bạch cầu ái toan tự gắn mình vào kí sinh trùng bằng các phân tử bề mặt đặc biệt và tiết các chất để tiêu diệt nhiều kí sinh trùng. Ví dụ, một trong những bệnh nhiễm kí sinh trùng phổ biến nhất là *bệnh sán máng*, một kí sinh trùng lây nhiễm được tìm thấy trong nhiều như một phần ba dân số của các nước đang phát triển ở châu Á, châu Phi và Nam Mỹ, kí sinh trùng có thể xâm nhập vào nhiều nơi trong cơ thể. Bạch cầu ái toan gắn mình lên dạng chưa trưởng thành của sán và tiêu diệt chúng. Bạch cầu ái toan làm việc này theo nhiều cách: (1) tiết ra enzym thủy phân từ các hạt của chúng, được biến đổi từ lysosom; (2) gần như chắc chắn cũng tiết radang phản ứng mạnh của oxy có tác dụng dây chết đặc biệt là kí sinh trùng; (3) tiết ra từ các hạt một polipeptid giết mạnh áu trùng được gọi là *major basic protein*.

Trong một ít khu vực trên thế giới, bệnh kí sinh trùng khác làm tăng bạch cầu ái toan là *bệnh giun*. Bệnh này là kết quả từ sự xâm nhập vào cơ vân bởi *trichinella* ("giun thịt lợn") sau khi một người ăn thịt lợn nhiễm giun chưa được nấu chín.

Bạch cầu ái toan cũng có xu hướng đặc biệt tập trung nhiều trong các mô có phản ứng dị ứng, như trong các mô quanh phế quản ở người bị hen phế quản và trong da sau khi có phản ứng dị ứng da. Hiện tượng này được gây ra ít nhất là do thực tế có nhiều dường bào và bạch cầu ái kiềm tham gia phản ứng dị ứng, sẽ được bàn luận ở đoạn sau. Dường bào và bạch cầu ái kiềm tiết ra một yếu tố hóa hướng động bạch cầu ái toan làm cho bạch cầu ái toan di chuyển về phía mô viêm dị ứng. Bạch cầu ái toan được tin là làm giải độc các chất tiết gây viêm do dường bào và bạch cầu ái kiềm tiết ra và gần như chắc chắn chúng cũng thực bào và tiêu hủy phức hợp kháng nguyên-kháng thể, do vậy ngăn chặn sự lan rộng quá mức của quá trình viêm tại chỗ.

## **Bạch cầu ura base (basophils)**

Bạch cầu ái kiềm (ura base) trong máu tuần hoàn tương tự như *dường bào* ở ngay bên ngoài nhiều mao mạch trong cơ thể. Cả dường bào và bạch cầu ái kiềm đều giải phóng *heparin* vào máu. Heparin là một chất có thể ngăn sự đông máu. Dường bào và bạch cầu ái kiềm cũng tiết ra *histamin*, và một lượng nhỏ hơn *bradykinin* và *serotonin*. Quả thực, chủ yếu là các dường bào trong mô viêm tiết ra các chất này trong viêm.

Dường bào và bạch cầu ái kiềm đóng một vai trò quan trọng trong nhiều loại phản ứng dị ứng bởi loại kháng thể gây ra phản ứng dị ứng, IgE có xu hướng đặc biệt gắn với dường bào và bạch cầu ái kiềm. Sau đó, khi các kháng nguyên đặc hiệu cho kháng thể IgE cụ thể phản ứng với kháng thể, kết quả sự gắn kháng nguyên kháng thể làm cho dường bào hoặc bạch cầu ái kiềm vỡ ra và giải phóng một lượng lớn *histamine*, *bradykinin*, *serotonin*, *heparin*, *chất phản ứng quá*

*mãns chât* (một hỗn hợp của ba *leukotrien*), và một số *enzym lysosom*. Các chất này làm cho mạch và mô cục bộ phản ứng gây ra nhiều biểu hiện dị ứng. Các phản ứng này được bàn luận kĩ hơn ở Chương 35.

## Giảm bạch cầu

Một hoàn cảnh lâm sàng được gọi là *giảm bạch cầu*, trong đó tuy xương sản xuất rất ít WBC, thình thoảng xuất hiện. Hoàn cảnh này làm cho cơ thể giảm sự bảo vệ chống lại nhiều vi khuẩn và các tác nhân khác xâm nhập vào mô.

Bình thường, cơ thể người sống cộng sinh với nhiều vi khuẩn bởi tất cả màng nhầy của cơ thể luôn tiếp xúc với một lượng lớn vi khuẩn. Miệng gần như luôn luôn chứa nhiều xoán khuẩn, phieu cầu khuẩn, và liên cầu khuẩn, và các vi khuẩn tương tự có mặt với quy mô nhỏ hơn trên toàn bộ đường tiêu hóa. Ở đầu xa đường tiêu hóa đặc biệt có nhiều khuẩn ruột. Hơn nữa, luôn có thể tìm thấy vi khuẩn trên bề mặt của mắt, niệu đạo, âm đạo. Sự giảm sút số lượng bạch cầu lập tức cho phép các vi khuẩn xâm nhập vào mô bởi vi khuẩn luôn luôn hiện diện.

Trong 2 ngày sau khi tuy xương dừng sản xuất bạch cầu, loét có thể xuất hiện ở miệng và ruột già hoặc một số người nhiễm khuẩn hô hấp nặng có thể tiến triển. Vi khuẩn từ vết loét nhanh chóng xâm nhập vào mô và máu. Nếu không điều trị, cái chết thường xảy đến trong ít hơn một tuần sau khi bắt đầu giảm bạch cầu cấp tính.

Các tia X hoặc tia gamma hoặc phơi nhiễm với thuốc và hóa chất chứa benzen hoặc atrancen nucleic, có thể làm giảm hoạt động tuy xương. Thực vậy, nhiều thuốc thông thường như chloramphenicol (một kháng sinh), thiouracil (điều trị nhiễm độc giáp), và ngay cả các thuốc ngủ cũng có thể gấp (hiếm gặp) giảm bạch cầu, do đó thiết lập toàn bộ vòng xoắn nhiễm khuẩn của bệnh này.

Sau khi tia chiêu làm tổn thương nhẹ ở tuy xương, một số tế bào gốc như myeloblast và hemocytoblast có thể không bị phá hủy trong tuy và có khả năng tái sinh tuy xương, cung cấp đủ thời gian hiệu lực. Các bệnh nhân được điều trị đúng với truyền máu, thêm kháng sinh và các thuốc khác để phòng nhiễm khuẩn, thường phát triển đủ tuy xương mới trong nhiều tuần đến nhiều tháng để nồng độ tế bào máu trở lại bình thường.

## Leukemia

Sự sản xuất không giới hạn của bạch cầu có thể gây ra bởi đột biến quá sản của một tế bào dòng tuy hoặc một tế bào dòng lympho. Quá trình đó gây ra *leukemia*, bệnh thường đặc trưng bởi sự tăng mạn số lượng bạch cầu bất thường trong máu tuần hoàn.

**Hai loại Leukemia thông thường:** leukemia thể lympho gây ra bởi sự quá sản của bạch cầu lympho, thường bắt đầu trong một hạch lympho hoặc một mô lympho khác rồi lan ra các vùng khác của cơ thể. Loại thứ hai là leukemia thể tuy, bắt đầu bởi sự quá sản của tuy bào non trong tuy xương rồi lan ra khắp cơ thể đến mức bạch cầu được sản xuất nhiều ở ngoài tuy đặc biệt là các mô trong hạch lympho, lách và gan.

Trong leukemia thê tuy, quá trình ung thư có thể sản sinh các tế bào được biệt hóa một phần, chúng có thể được gọi là *leukemia bạch cầu hạt trung tính*, *leukemia bạch cầu ái toan*, *leukemia bạch cầu ái kiềm*, hoặc *leukemia nạch cầu mono*. Tuy nhiên, thông thường các tế bào leukemia thường dị dạng và không biệt hóa và không giống các bạch cầu bình thường. Thông thường, càng nhiều tế bào không biệt hóa, leukemia càng *cấp tính*, thường dẫn đến tử vong trong vài tháng nếu không điều trị. Với nhiều tế bào đã biệt hóa, quá trình có thể trở thành *mạn tính*, thường mất chức năng cung cấp sự bảo vệ chống lại nhiễm khuẩn.

### **Ảnh hưởng của Leukemia trên cơ thể**

Ảnh hưởng đầu tiên của leukemia là tăng di căn các tế bào leukemia trong các vùng bất thường của cơ thể. Các tế bào leukemia từ tuy xương có thể tái sinh mạnh mẽ lan vào vùng xung quanh xương, gây đau và cuối cùng dẫn đến xương dễ gãy.

Hầu như mọi leukemia cuối cùng đều lan đến lạc, các hạch lympho, gan và các vùng mạch khác nhau, bắt kể nguồn gốc leukemia là từ tuy xương hay hạch lympho. Ảnh hưởng thường gặp trong leukemia là phát triển sự nhiễm khuẩn, thiếu máu nặng, và có xu hướng xuất huyết giảm tiểu cầu (thiếu tiểu cầu). Các ảnh hưởng này chủ yếu dẫn đến từ sự thay thế các bạch cầu bình thường ở tuy xương và hạch lympho bằng các tế bào leukemia không có chức năng.

Cuối cùng, một ảnh hưởng quan trọng của leukemia trên cơ thể là dùng quá nhiều chất chuyển hóa bởi các tế bào quá sản phát triển. Các mô leukemia tá sả xuất các tế bào mới nhanh chóng và nhu cầu rất lớn được thực hiện trên nguồn dự trữ của cơ thể cho thực phẩm, acid amin, và vitamin. Do đó, năng lượng của bệnh nhân cạn kiệt nặng nề, và sử dụng quá mức acid amin bởi các tế bào leukemia gây ra sự suy thoái nhanh chóng của các mô protein bình thường của cơ thể. Do vậy, khi mô leukemia phát triển, các mô khác trở nên suy nhược. Sau khi đói vật chất kéo dài đủ thời gian, một mình yếu tố này cũng đủ dẫn đến tử vong.

# Đề kháng của cơ thể trong nhiễm khuẩn

## II, Miễn dịch và dị ứng

Cơ thể con người có khả năng chống lại hầu hết các loại sinh vật hoặc các chất độc có xu hướng làm tổn hại đến các mô và các cơ quan. Khả năng này của cơ thể được gọi là miễn dịch. Nhiều miễn dịch là miễn dịch thu được mà không phát triển cho đến khi sau khi cơ thể bị tấn công lần đầu bởi một loại vi khuẩn, virus, hoặc chất độc; thường xuyên trong vài tuần hoặc vài tháng làm khả năng miễn dịch phát triển. Mỗi yếu tố miễn dịch thêm vào là kết quả của quá trình chung, hơn là từ quá trình hướng vào vi sinh vật gây bệnh cụ thể, được gọi là miễn dịch bẩm sinh. Nó bao gồm những khía cạnh sau :

1. Thực bào của vi khuẩn và những tác nhân khác của tế bào bạch cầu và các tế bào của hệ thống đại thực bào, như được mô tả trong Chương 34.
2. Tiêu diệt sinh vật qua đường tiêu hóa bởi axit trong dịch tiết của dạ dày và các enzym tiêu hóa.
3. Bảo vệ của da để xâm lược của các sinh vật.
4. Trong máu có một số hóa chất và các tế bào gắn các sinh vật ngoại lai hoặc các độc tố và tiêu diệt chúng. Một số trong số này là (1) lysozyme, một polysaccharide mucolytic tấn công vi khuẩn bằng cách giải phóng; (2) polypeptide cơ bản, phản ứng và bắt hoạt một số loại vi khuẩn gram dương; (3) sự bổ sung phức tạp được mô tả sau đó, một hệ thống khoảng 20 protein có thể được kích hoạt trong nhiều cách khác nhau để tiêu diệt vi khuẩn; và (4) các tế bào lympho giết tự nhiên mà có thể nhận biết và tiêu diệt các tế bào ngoại lai, các tế bào khối u, và thậm chí một số tế bào bị nhiễm bệnh.

Miễn dịch bẩm sinh này làm cho cơ thể con người đề kháng các bệnh như một số bệnh nhiễm virus bại liệt của động vật, bệnh tả heo, gia súc bệnh dịch, và bệnh distemper-một bệnh do virus gây chết một tỷ lệ lớn các con chó trở nên ảnh hưởng với nó. Ngược lại, nhiều loài động vật kháng hoặc thậm chí miễn dịch với nhiều bệnh của con người, chẳng hạn như bại liệt, quai bị, bệnh tả con người, sởi, và giang mai, rất nguy hiểm, thậm chí gây tử vong cho con người.

### MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC( THÍCH ỨNG)

Ngoài khả năng miễn dịch bẩm sinh chung, cơ thể con người có khả năng để phát triển cực kỳ mạnh mẽ miễn dịch đặc hiệu chống lại các chất gây bệnh cụ thể ví dụ như các virus, vi khuẩn, chất độc gây chết người, và thậm chí các mô ngoại lai từ động vật khác. Khả năng này được gọi là thu được hoặc miễn dịch thích ứng. Miễn dịch thu được là do một hệ thống miễn dịch đặc biệt hình thành kháng thể và / hoặc hoạt hóa tế bào lympho tấn công và tiêu diệt các vi sinh vật xâm lấn cụ thể hoặc độc tố. Cơ chế miễn dịch thu được, một vài phản ứng liên quan, đặc biệt là dị ứng, sẽ được trình bày trong chương này.

Miễn dịch thu được có thể thường xuyên giữ mức độ bảo vệ cực đoan. Ví dụ, các độc tố nhất định, chẳng hạn như các độc tố **botulinum** gây liệt hoặc độc tố uốn ván của uốn ván, có thể được bảo vệ chống lại ở liều cao gấp 100.000 lần liều mà bình thường gây chết mà không có miễn dịch. Chính vì lý do này mà tiến trình điều trị được gọi là chủng ngừa là rất quan trọng

trong việc bảo vệ con người chống lại bệnh tật và chống lại các độc tố, như được giải thích sau trong chương này.

## CÁC LOẠI CƠ BẢN CỦA miễn dịch thu được: miễn dịch dịch thể và miễn dịch qua trung gian tế bào.

Hai loại cơ bản nhưng liên kết chặt chẽ của hệ miễn dịch thu được xảy ra trong cơ thể. Một trong đó, cơ thể phát triển và lưu hành kháng thể, đó là các phân tử globulin trong huyết tương có khả năng tấn công các tác nhân xâm lược. Loại miễn dịch này được gọi là miễn dịch dịch thể hoặc miễn dịch tế bào B (vì các tế bào lympho B sản xuất kháng thể). Loại thứ hai của miễn dịch thu được đạt được thông qua sự hình thành sự hoạt hóa một số lượng lớn tế bào lympho T được chia sẻ riêng biệt trong hạch bạch huyết để tiêu diệt các tác nhân ngoại lai. Loại miễn dịch này được gọi là miễn dịch trung gian tế bào hoặc miễn dịch tế bào T (Bởi vì các tế bào bạch huyết hoạt động là tế bào lympho T). Chúng ta sẽ thấy ngay rằng cả kháng thể và các lympho hoạt động được hình thành trong các mô bạch huyết của cơ thể. Hãy thảo luận về việc bắt đầu của quá trình miễn dịch bằng kháng nguyên.

### MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC ĐƯỢC BẮT ĐẦU BỞI KHÁNG NGUYÊN

Bởi vì miễn dịch thu được không phát triển cho đến khi có sự xâm lấn của một sinh vật hoặc độc tố ngoại lai, rõ ràng cơ thể phải có một số cơ chế để chống lại việc xâm lấn này. Mỗi chất độc hoặc sinh vật gần như luôn luôn có chứa một hoặc nhiều hợp chất hóa học đặc trưng được cấu tạo khác các hợp chất khác. Nói chung, đây là những protein hoặc polysaccharit lớn và chính chúng bắt đầu miễn dịch thu được. Chất đó được gọi là kháng nguyên (sự phát sinh kháng thể).

Đối với một chất có tính kháng nguyên, nó thường phải có một trọng lượng phân tử cao như 8000 hoặc cao hơn. Hơn nữa, quá trình sinh kháng nguyên thường phụ thuộc vào các nhóm phân tử có mặt thường xuyên, được gọi là các epitope, trên bề mặt của các phân tử lớn. Yếu tố này cũng giải thích lý do tại sao protein và polysaccharides lớn là hầu như luôn luôn là kháng nguyên, bởi vì cả hai chất đều có cấu hình hóa học đặc trưng.

### TẾ BÀO LYMPHO CÓ TRÁCH NHIỆM TRONG MIỄN DỊCH THU ĐƯỢC

Miễn dịch thu được là sản phẩm của tế bào lympho trong cơ thể. Ở những người thiếu di truyền của tế bào lympho hoặc có tế bào lympho đã bị phá hủy do bức xạ hoặc hóa chất, không có khả năng phát triển miễn dịch thu được. Ở những ngày sau sinh, một người như vậy chết đột ngột bởi nhiễm trùng nhiễm khuẩn trừ khi người đó được xử lý bằng biện pháp hồi sức tích cực. Do vậy, rõ ràng là các tế bào lympho cần thiết cho sự tồn tại của con người.

Tế bào lympho nhiều nhất trong các hạch bạch huyết, nhưng chúng cũng được tìm thấy trong bạch huyết đặc biệt như lá lách, vùng dưới niêm mạc của ruột, tuyến ức, và tủy xương. Mô lympho được phân phối một cách có lợi trong cơ thể nhằm ngăn chặn xâm nhập sinh vật hoặc độc tố trước khi chúng có thể lây lan quá rộng rãi.

Trong hầu hết các trường hợp, các tác nhân xâm lược lần đầu đi vào mô lỏng và sau đó di chuyển theo mạch bạch huyết đến các hạch bạch huyết hoặc các mô bạch huyết khác. Ví dụ mô bạch huyết là bức tường ở tiêu hóa được tiếp xúc ngay lập tức với các kháng nguyên xâm lăng từ ruột. Mô lympho của cổ họng và họng (amiđan và vòm họng) cũng nhằm để ngăn chặn các kháng nguyên xâm nhập ở đường hô hấp trên. Mô lympho trong các hạch bạch huyết tiếp xúc với kháng nguyên xâm nhập vào các mô ngoại vi của cơ thể, và các mô bạch huyết của lá lách, tuyến

úc và tuy xương đóng vai trò đặc biệt trong đánh chặn các tác nhân kháng nguyên đã thành công vào dòng máu lưu thông.

## TẾ BÀO LYMPHO T VÀ LYMPHO B KÍCH HOẠT MIỄN DỊCH TRUNG GAN TẾ BÀO VÀ MIỄN DỊCH DỊCH THỂ.

Mặc dù hầu hết tế bào lympho trong các mô bạch huyết bình thường giống nhau khi nghiên cứu dưới kính hiển vi, nhưng các tế bào này là rõ ràng chia thành hai nhóm chính. Một trong đó, các tế bào lympho T, chịu trách nhiệm hình thành các tế bào lympho kích hoạt cung cấp khả năng miễn dịch "trung gian tế bào", và cái khác, các tế bào lympho B, chịu trách nhiệm cho các kháng thể hình thành miễn dịch. "Dịch thể"

Cả hai loại tế bào bạch huyết có nguồn gốc ban đầu từ tế bào gốc tạo máu vạn năng mà dạng tế bào tiền thân dòng lympho tế bào tiền thân bạch huyết là một trong những quan trọng sau quá trình biệt hóa. Gần như tất cả của các tế bào lympho kết thúc hình thành cuối cùng trong mô bạch huyết, nhưng trước khi làm như vậy, chúng đang tiếp tục biệt hóa hoặc "tiền xử lý" trong các cách sau đây.

tế bào tiền thân dòng lympho được đưa đến và hoạt hóa cuối cùng tạo thành kích hoạt tế và xử lý và thành tế bào lympho T trong tuyến úc, và do đó chúng được gọi là tế bào "T" để thể hiện vai trò của tuyến úc ( thymus). Chúng chịu trách nhiệm cho khả năng miễn dịch trung gian tế bào

Tế bào khác của tế bào lympho, các lympho B được đưa đến để hình thành kháng thể-được xử lý trước ở gan trong suốt thời kì bào thai và trong toute thời kì thai nhi muộn và sau khi sinh. Các tế bào này đã được phát hiện đầu tiên ở loài chim, trong đó có một cơ quan tiền xử lý đặc biệt gọi là Bursa của Fabricius. Lý do tại sao, các tế bào bạch huyết này được gọi là tế bào B khẳng định vai trò của bursa, và chúng có trách nhiệm cho miễn dịch dịch thể. Hình 35-1 cho thấy hai hệ thống lympho cho sự hình thành, tương ứng, (1) kích hoạt các tế bào lympho T và (2) các kháng thể.

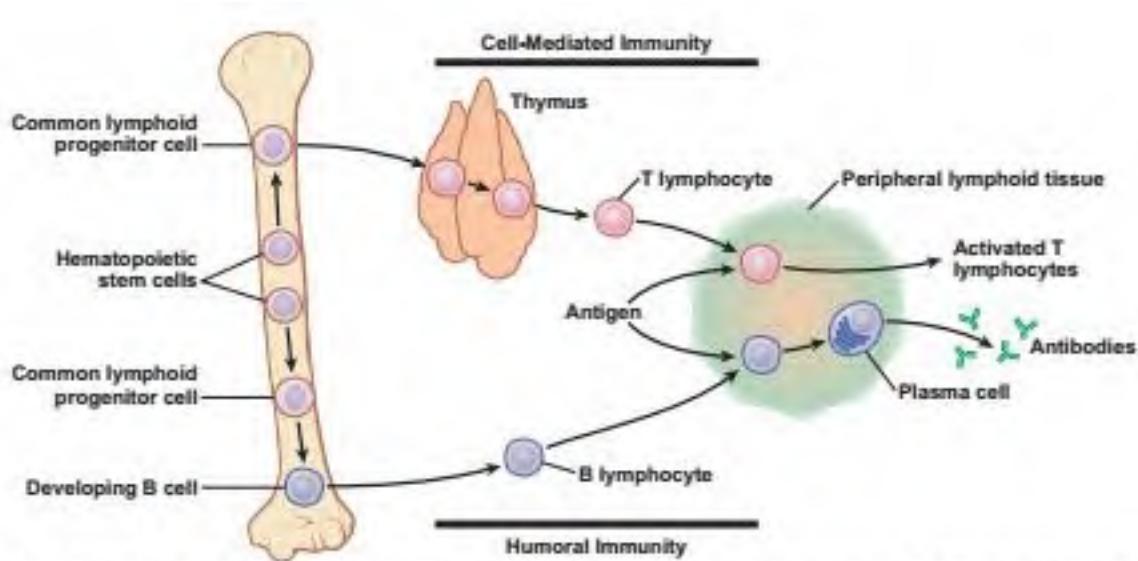
### Tiền xử lý của T VÀ B

Mặc dù tất cả các tế bào bạch huyết trong cơ thể có nguồn gốc từ tế bào gốc tế bào tiền lympho của phôi thai, các tế bào gốc có khả năng hình thành trực tiếp hoặc hoạt hóa tế bào lympho T hoặc các kháng thể. Trước khi chúng có thể làm như vậy, chúng phải được tiếp tục biệt hóa ở khu vực xử lý thích hợp, như sau

### Tiền xử lý ở tuyến úc các Lympho T.

Tế bào lympho T, sau khi được sinh ra trong tuy xương, đầu tiên di chuyển đến tuyến úc. Ở đây chúng phân chia nhanh chóng và đồng thời phát triển đa dạng tối đa cho phản ứng chống lại kháng nguyên cụ thể khác nhau. Đó là, một trong thymo bào phát triển phản ứng đối với một kháng nguyên cụ thể, và sau đó các tế bào lympho tiếp theo phát triển đặc trưng chống lại kháng nguyên khác. Quá trình tiếp tục cho đến có hàng ngàn loại khác nhau của thymo bào với hoạt động đặc trưng chống lại hàng ngàn kháng nguyên khác nhau. Những tế bào lympho T này bây giờ rời tuyến úc và đi theo dòng máu đến khắp cơ thể đến mô lympho ở khắp mọi nơi.

Tuyến úc cũng làm bất cứ tế bào T chắc chắn rằng khi ra khỏi tuyến úc sẽ không phản ứng chống lại các protein hoặc không phải kháng nguyên ở trong các mô của cơ thể; nếu không thì các tế bào lympho T sẽ gây tử vong cho cơ thể chỉ trong một vài ngày. Tuyến úc tuyển chọn tế bào lympho T được giải phóng bằng cách đầu tiên trộn chúng với hầu như tất cả các "tự kháng nguyên" cụ thể từ mô của bản thân.



**Figure 35-1.** Formation of antibodies and sensitized lymphocytes by a lymph node in response to antigens. This figure also shows the origin of thymic (T) and bursal (B) lymphocytes that, respectively, are responsible for the cell-mediated and humoral immune processes.

Nếu một tế bào lympho T phản ứng, nó bị phá hủy và bị thực bào thay vì được giải phóng, chiếm đến 90 phần trăm của các tế bào. Cuối cùng những tế bào được phát hành không phản ứng với chống lại các kháng nguyên của chính cơ thể mà chỉ phản ứng chống lại các kháng nguyên từ một nguồn bên ngoài, chẳng hạn như từ một loại vi khuẩn, độc tố, hoặc thậm chí cấy mô từ một người khác.

Hầu hết các bộ tiền xử lý của tế bào lympho T trong tuyến úc xảy ra ngay trước khi ra đời của một em bé và một vài tháng sau khi sinh. Ngoài thời gian này, loại bỏ của tuyến úc giảm dần (nhưng không loại trừ) hệ thống miễn dịch lympho T. Tuy nhiên, loại bỏ của tuyến úc vài tháng trước khi sinh có thể ngăn sự phát triển của tất cả các khả năng miễn dịch trung gian tế bào. Bởi vì loại tế bào này của miễn dịch là chủ yếu chịu trách nhiệm từ chối bộ phận cấy ghép, chẳng hạn như tim và thận, một nội tạng cấy ghép có ít khả năng bị từ chối nếu tuyến úc được lấy ra từ một con vật một cách hợp lý thời gian trước khi sinh.

### Tiền xử lý tế bào lympho B của gan và tủy xương.

Ở người, các tế bào lympho B được xử lý trước trong gan ở giữa thời kì thai nhi và trong tủy xương ở thai nhi muộn và sau khi sinh. B lympho khác tế bào lympho T ở 2 điểm: Thứ nhất, thay vì toàn bộ tế bào phát triển phản ứng chống lại kháng thể, như xảy ra đối với các tế bào lympho T, các tế bào lympho B chủ động tiết ra kháng thể là những tác nhân phản ứng. Những tác nhân này là các protein lớn có khả năng kết hợp và phá hủy các chất kháng nguyên, được giải thích ở những phần khác nhau trong chương này và trong Chương 34. Thứ hai, các tế bào lympho B có sự đa dạng lớn hơn so với các tế bào lympho T, do đó tạo thành hàng triệu loại kháng thể của tế bào B phản ứng cụ thể khác nhau. Sau khi tiền xử lý, các tế bào lympho B, như các tế bào lympho T, di chuyển đến các mô bạch huyết khắp cơ thể, nơi chúng ở gần nhung một số nhỏ bị loại bỏ từ các khu vực tế bào lympho T.

## TẾ BÀO LYMPHO T VÀ LYMPHO B, KHÁNG THỂ ĐÁP ỨNG ĐẶC BIỆT CAO ĐỐI VỚI KHÁNG NGUYÊN CỤ THỂ - VAI TRÒ CỦA CÁC DÒNG LYMPHO

Khi kháng nguyên cụ thể tiếp xúc với tế bào lympho T và B trong các mô bạch huyết, tế bào lympho T nào đó được hoạt hóa thành dòng tế bào lympho T hoạt động, và tế bào lympho B nào đó được hoạt hóa để hình thành kháng thể. Hoạt hóa tế bào T và kháng thể, lần lượt, phản ứng rất đặc trưng chống lại các loại kháng nguyên cụ thể đã bắt đầu sự hình thành của chúng. Cơ chế Te của sự đặc trưng này như sau đây.

### **Hàng triệu loại Lympho đặc hiệu được lưu trữ trong mô bạch huyết**

. Hàng triệu loại tế bào tiền lympho B và tế bào lympho T có khả năng hình thành các loại kháng thể hoặc tế bào T đặc hiệu cao đã được lưu trữ trong các mô bạch huyết, được giải thích sớm hơn. Mỗi của các tế bào tiền lympho có khả năng hình thành chỉ có một loại kháng thể hoặc một loại tế bào T với một dạng đặc trưng duy nhất, và chỉ có các loại các kháng nguyên đặc hiệu mới có thể kích hoạt nó. Một khi các tế bào lympho đặc hiệu được kích hoạt bởi kháng nguyên của nó, nó tái tạo một cách mạnh mẽ, hình thành số lượng lớn của tế bào lympho giống nó(Hình 35-2). Nếu nó là một tế bào lympho B, thế hệ của nó sẽ cuối cùng tiết ra các loại kháng thể đặc hiệu sau đó lưu thông khắp cơ thể. Nếu nó là một tế bào lympho T, thế hệ sau của nó được tế bào T đặc hiệu nhạy cảm với tác nhân được phát hành vào bạch huyết và sau đó đi vào máu và lưu thông qua tất cả các mô lỏng và trở lại vào bạch huyết, đôi khi tuần hàn liên tục trong mạch này trong nhiều tháng hoặc nhiều năm.

Tất cả các tế bào lympho khác nhau có khả năng hình thành một kháng thể đặc hiệu hoặc tế bào T được gọi dòng lympho. Nghĩa là, các tế bào lympho trong mỗi dòng đều như nhau và có nguồn gốc từ một hoặc một vài tiền lympho đặc hiệu.

### **XUẤT XỨ NHIỀU DÒNG LYMPHO**

Chỉ có vài trăm đến vài ngàn gen cho hàng triệu loại kháng thể và tế bào lympho T. Đầu tiên , nó vẫn là một bí ẩn, như thế nào để có thể ít gen mã cho hàng triệu kháng thể hoặc các tế bào T đặc hiệu khác nhau được sản xuất bởi mô bạch huyết.Bí ẩn đã được khám phá.

Toàn bộ gen Te hình thành từng loại tế bào T hoặc B không bao giờ nằm trong các tế bào gốc ban đầu nơi mà các tế bào có chức năng miễn dịch được hình thành. Thay vào đó, chỉ là "đoạn gen" – trên thực tế có hàng trăm đoạn như vậy nhưng không phải toàn bộ hệ gen. Trong thời gian tiền xử lý tế bào lympho T và B- tương ứng với các đoạn gen trở thành hỗn hợp kết hợp với nhau

ngẫu nhiên, cuối cùng theo cách này thì hình thành toàn bộ gen.

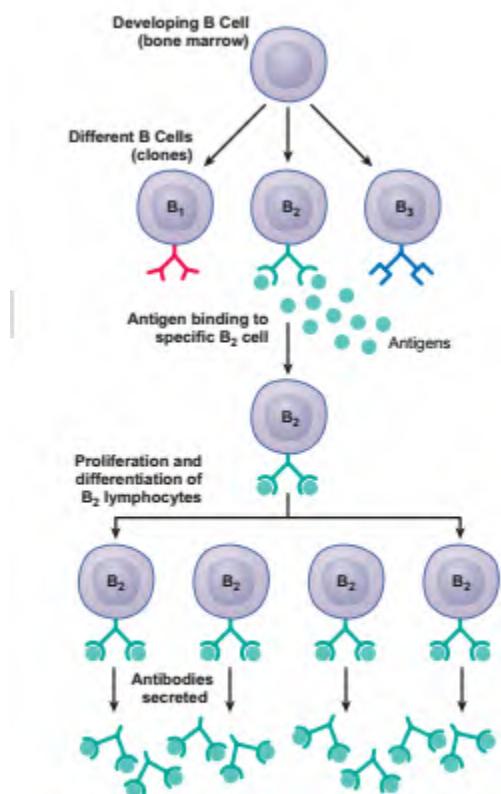


Figure 35-2. An antigen activates only the lymphocytes that have cell surface receptors that are complementary and recognize a specific antigen. Millions of different clones of lymphocytes exist (shown as B<sub>1</sub>, B<sub>2</sub>, and B<sub>3</sub>). When the lymphocyte clone (B<sub>2</sub> in this example) is activated by its antigen, it reproduces to form large numbers of duplicate lymphocytes, which then secrete antibodies.

Vì có vài trăm loại đoạn gen cũng như hàng triệu kết hợp khác nhau trong đó các đoạn có thể được sắp xếp trong các tế bào duy nhất, do vậy có thể hiểu được hàng triệu loại gen tế bào khác nhau có thể xảy ra. Đối với mỗi chức năng của T hoặc B được hình thành cuối cùng, các mã cấu trúc gen chỉ cho một kháng nguyên đặc hiệu. Tế bào trưởng thành sau đó trở thành T và B tế bào đặc hiệu cao được nhân lên và lan ra cuối mô bạch huyết.

### Cơ chế hoạt hóa dòng Lympho

Mỗi bản sao của các tế bào lympho là đáp ứng với duy nhất một loại kháng nguyên (hoặc một số kháng nguyên tương tự gần như chính xác đặc điểm lập thể giống nhau). Lý do cho điều này là như sau: Trong trường hợp của tế bào lympho B, mỗi tế bào có trên bề mặt màng khoảng 100.000 phân tử kháng thể sẽ phản ứng đặc hiệu cao với chỉ có một loại kháng nguyên. Bởi vậy, khi kháng nguyên thích hợp đến, nó ngay lập tức gắn vào kháng thể vào màng tế bào; điều này dẫn đến quá trình hoạt hóa, mô tả chi tiết hơn sau đó. Trong trường hợp của lympho T, các phân tử tương tự như kháng thể, được gọi là protein thụ thể bề mặt (hoặc đánh dấu T), đang trên bề mặt của màng tế bào T, và đây cũng được đánh giá có tính đặc hiệu cao giống hoạt hóa kháng nguyên đặc hiệu. Một kháng nguyên do đó chỉ kích thích những tế bào đó có thụ thể tương hỗ cho các kháng nguyên và đã đáp ứng với nó.

### Vai trò của đại thực bào trong quá trình kích hoạt.

Bên cạnh các tế bào lympho trong các mô bạch huyết, hàng triệu các đại thực bào cũng có mặt trong cùng một mô. Đại thực bào này lót xoang của các hạch bạch huyết, lá lách, và mô bạch huyết khác, và chúng nãm đám các tế bào lympho ở hạch bạch huyết.

Hầu hết các sinh vật xâm nhập bị thực bào đầu tiên và bị tiêu hóa bởi các đại thực bào và sản phẩm của kháng nguyên được giải phóng vào trong bào tương của đại thực bào. Đại thực bào này sau đó vượt qua các kháng nguyên liên hệ trực tiếp với các tế bào lympho, do đó dẫn đến hoạt hóa của các dòng vô tính lympho đặc hiệu. Ngoài ra, đại thực bào tiết ra một chất kích hoạt đặc biệt, interleukin-1, thúc đẩy tăng trưởng và sinh sản của tế bào lympho đặc hiệu hơn.

### Vai trò của các tế bào T trong hoạt hóa Lympho B.

Hầu hết các kháng nguyên hoạt hóa cả hai tế bào lympho T và B cùng một lúc. Một số tế bào T được hình thành, gọi là tế bào T-helper, tiết ra chất đặc hiệu (Gọi chung là lymphokines), hoạt hóa đặc hiệu tế bào lympho B. Thật vậy, nếu không có sự trợ giúp của các T-helper, số lượng các kháng thể được hình thành bởi các tế bào lympho B thường ít. Chúng ta sẽ thảo luận về mối quan hệ hợp tác giữa các tế bào T-helper và các tế bào B sau khi mô tả các cơ chế của các hệ thống tế bào T của hệ miễn dịch.

## TÍNH ĐẶC HIỆU CỦA HỆ THỐNG TẾ BÀO LYMPHO B - MIỄN DỊCH DỊCH THỂ VÀ KHÁNG THỂ

**Sự hình thành các kháng thể từ tương bào** Trước tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu, các dòng vô tính của tế bào lympho B vẫn không hoạt động trong các mô bạch huyết. Khi có sự xâm nhập của một kháng nguyên ngoại lai, đại thực bào trong các mô bạch huyết thực bào kháng nguyên và sau đó trình diện với tế bào lympho B gần đó. Ngoài ra, các kháng nguyên được trình diện cho tế bào T ở cùng một thời điểm, và các tế bào T-helper hoạt động được hình thành. Tế bào này cũng góp phần hoạt hóa tế bào lympho B, sẽ được thảo luận sau.

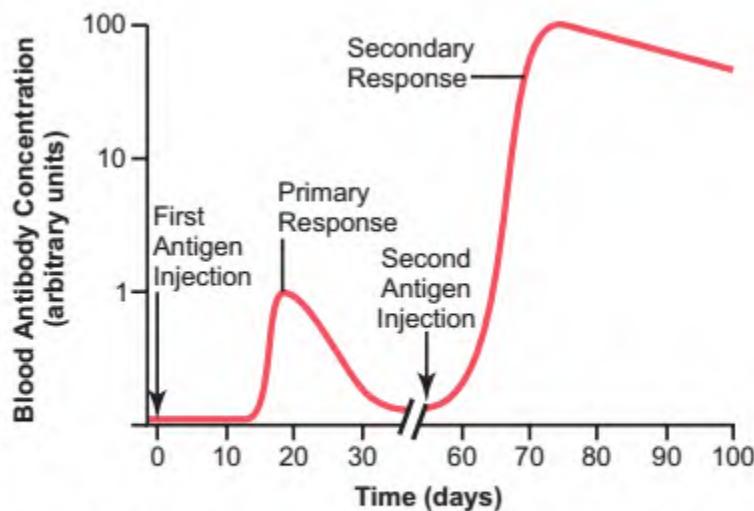
Tế bào lympho B đặc hiệu ngay lập tức phóng đại kháng nguyên và giao cho sự xuất hiện của nguyên bào lympho. Một số nguyên bào lympho đầy mạnh biệt hóa để tạo thành tiền tương bào, đó là tiền chất của tương bào. Trong tương bào, tế bào chất mở rộng và lưới nội sinh chất có hạt tăng sinh. Những tương bào sau đó bắt đầu phân chia với tốc độ khoảng 9 lần trong 10 giờ, trong 4 ngày số lượng khoảng 500 tế bào cho mỗi tương bào gốc. Tương bào trưởng thành sau đó tạo ra các kháng thể globulin gamma cực kỳ nhanh chóng, khoảng 2000 phân tử mỗi giây cho mỗi tương bào. Đôi lại, các kháng thể được tiết vào các hạch bạch huyết và đưa về lưu hành máu. Quá trình này tiếp tục trong vài ngày hoặc vài tuần cho đến khi tương bào chết.

### Sự hình thành các tế bào "nhớ" nâng cao khả năng đáp ứng của kháng thể trình diện kháng nguyên tiếp theo.

Một vài trong số các tương bào hình thành bằng sự hoạt hóa của dòng lympho B mà không trở thành tương bào mà thay vào đó làm giảm số lượng các tế bào lympho B mới tương tự như của các bần sao gốc. Nói cách khác, số lượng tế bào dòng lympho B đặc hiệu hoạt hóa trở nên tăng cường rất nhiều, và các tế bào lympho B mới được thêm vào các tế bào lympho ban đầu cùng một dòng.

Chúng cũng tuần hoàn khắp cơ thể đến tất cả mô bạch huyết; miễn dịch, tuy nhiên, chúng vẫn không hoạt động cho đến khi hoạt hóa một lần nữa bởi một mới số lượng các kháng nguyên tương tự. lympho này được gọi là các tế bào nhớ. Sau này sự tiếp xúc kháng nguyên sẽ gây ra

một đáp ứng kháng thể mạnh mẽ nhiều hơn và nhanh chóng hơn rất nhiều, bởi vì có rất nhiều tế bào bô nhớ hơn là B lympho gốc của dòng biệt hóa. Hình 35-3 cho thấy điểm khác nhau giữa phản ứng chính hình thành kháng thể khi xảy ra lần đầu tiếp xúc với một kháng nguyên đặc hiệu và phản ứng thứ cấp xảy ra sau khi tiếp xúc thứ hai với cùng một kháng nguyên. Lưu ý sự chậm trễ 1 tuần trong lần xuất hiện đáp ứng đầu tiên, tiềm năng của nó yếu, và tồn tại ngắn. Phản ứng thứ cấp, ngược lại, bắt đầu nhanh chóng sau tiếp xúc với các kháng nguyên (thường trong vòng vài giờ), có hiệu lực mạnh, và các kháng thể kéo dài trong nhiều tháng chứ không chỉ một vài tuần. Tăng hiệu lực và thời gian phản ứng trong lần thứ hai giải thích lý do tại sao tiêm chủng thường được thực hiện bằng cách tiêm kháng nguyên nhiều liều với khoảng cách thời gian vài tuần hoặc một vài tháng giữa các mũi tiêm.

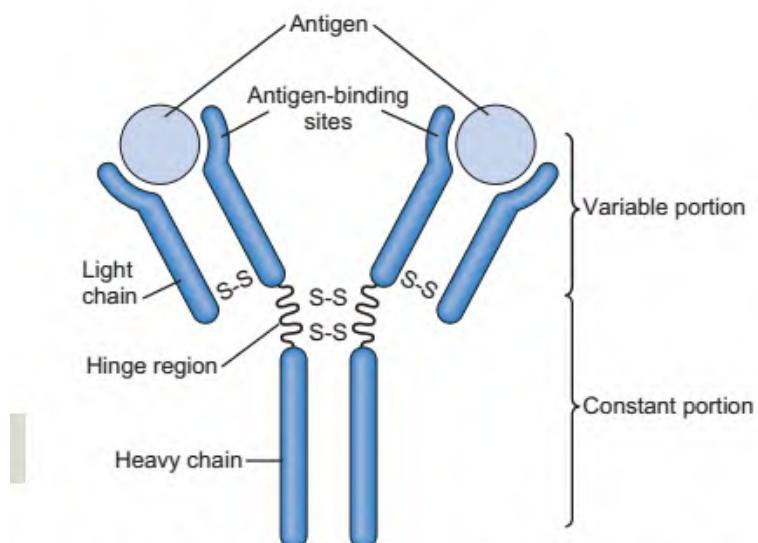


**Figure 35-3.** Time course of the antibody response in the circulating blood to a primary injection of antigen and to a secondary injection several weeks later.

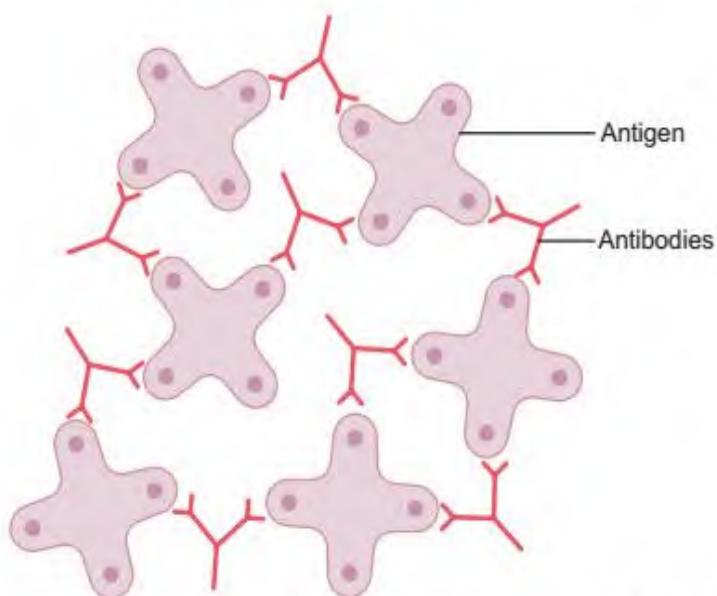
### Bản chất của kháng thể

Kháng thể là gamma globulin miễn dịch gọi là (Ig) có trọng lượng phân tử giữa 160.000 và 970.000 và chiếm khoảng 20% protein huyết tương.

Tất cả các globulin miễn dịch được tạo thành từ sự kết hợp của các chuỗi polypeptide nặng và nhẹ. Hầu hết là một sự kết hợp của hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng, như hình 35-4. Tuy nhiên, một số các globulin miễn dịch có sự kết hợp của nhiều hơn như 10 nặng và 10 nhẹ, trong đó sự tăng cao của các phân tử globulin miễn dịch nặng. Tuy nhiên, trong tất cả các globulin miễn dịch, mỗi chuỗi nặng được song hành với một chuỗi nhẹ tùy mục đích, do đó tạo thành một cặp nặng nhẹ, do vậy luôn luôn có ít nhất 2 và như nhiều như 10 cặp như thế trong mỗi phân tử globulin miễn dịch. Hình 35-4 cho thấy cách sắp xếp ở cuối của mỗi chuỗi nhẹ và chuỗi nặng, gọi là phần thay đổi; phần còn lại của mỗi chuỗi được gọi là phần không đổi. Phần thay đổi khác nhau cho mỗi kháng thể đặc hiệu, và nó gắn đặc hiệu trên kháng nguyên. Phần không đổi của kháng thể xác định các đặc tính khác của các kháng thể, thiết lập các yếu tố như độ khuếch tán kháng thể trong các mô, tuân thủ cấu trúc đặc hiệu trong các mô, gắn bổ sung cho phức tạp, dễ các kháng thể dễ đi qua màng, và những tính chất sinh học khác của kháng thể. Một sự kết hợp của liên kết không cộng hóa trị và cộng hóa trị (disulfide) giữ chuỗi nhẹ và nặng gắn với nhau.



**Figure 35-4.** Structure of the typical IgG antibody, showing it to be composed of two heavy polypeptide chains and two light polypeptide chains. The antigen binds at two different sites on the variable portions of the chains.



**Figure 35-5.** Binding of antigen molecules to one another by bivalent antibodies.

### Tính đặc hiệu của kháng thể.

Mỗi kháng thể đặc hiệu cho một kháng nguyên cụ thể; có đặc tính này vì kết cấu độc đáo của các axit amin trong phần thay đổi của chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Tổ chức axit amin có một cấu hình không gian khác nhau cho mỗi kháng nguyên đặc hiệu, vì vậy khi một kháng nguyên có liên kết

với nó, nhiều nhóm kết hợp của kháng nguyên vừa như một hình ảnh phản chiếu với kháng thể, do đó cho phép liên kết nhanh chóng và chặt chẽ giữa các kháng thể và kháng nguyên. Khi kháng thể đặc hiệu cao, có rất nhiều vị trí liên kết mà các kháng thể kháng nguyên khớp nối là cực mạnh, được liên kết với nhau bằng (1) liên kết ky nước, (2) liên kết hydro, (3) hấp dẫn ion, và (4) liên kết van der Waals. Nó cũng tuân theo luật nhiệt động lực học .

$K_a = \frac{n}{n+1}$  nồng độ liên kết KN-KT/nồng độ KN x nồng độ KT

K gọi là hằng số ái lực và là thước đo mức độ liên kết của các kháng thể gắn với các kháng nguyên.

Lưu ý đặc biệt trong hình 35-4 rằng có hai vị trí thay đổi trên kháng thể minh họa cho sự liên kết kháng nguyên, làm cho kháng thể có hoá trị hai. Tỷ trọng nhỏ của các kháng thể, trong đó bao gồm sự kết hợp lên đến 10 chuỗi nhẹ và 10 chuỗi nặng, có nhiều 10 vị trí liên kết.

Năm dòng cơ bản của kháng thể. Có 5 dòng các kháng thể, tương ứng có tên IgM, IgG, IgA, IgD và IgE. "Ig" là viết tắt của globulin miễn dịch, và các chữ cái tương ứng khác chỉ định các lớp tương ứng.

Đối với mục đích thảo luận hạn chế hiện nay của chúng ta, hai dòng của các kháng thể có tầm quan trọng đặc biệt:

IgG, mà là một kháng thể hoá trị hai và chiếm khoảng 75% của các kháng thể của người bình thường, và IgE, mà chỉ chiếm một tỷ lệ nhỏ của các kháng thể nhưng là đặc biệt tham gia vào dị ứng. IgM cũng thú vị bởi vì một phần lớn của các kháng thể hình thành trong phản ứng chính là loại này. Kháng thể này có 10 vị trí liên kết mà làm cho chúng làm việc rất hiệu quả trong việc bảo vệ cơ thể chống lại sự xâm nhập, mặc dù không có nhiều kháng thể IgM.

### Cơ chế hoạt động của kháng thể

Kháng thể đóng vai trò chủ yếu trong hai cách để bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân xâm nhập: (1) bằng cách tấn công trực tiếp vào tác nhân và (2) bằng cách kích hoạt các hệ thống "bổ thể" mà sau đó có nhiều cách riêng để phá hủy tác nhân xâm nhập.

### Hành động trực tiếp của kháng thể lên tác nhân xâm nhập.

Hình 35-5 cho thấy các kháng thể (được minh họa bởi thanh hình chữ Y màu đỏ) phản ứng với kháng nguyên (minh họa là bóng mờ). Bởi vì bản chất hoá trị hai của kháng thể và các vị trí kháng nguyên trên hầu hết các tác nhân, các kháng thể có thể làm bất hoạt các tác nhân xâm nhập tại một trong nhiều cách, như sau:

1. Ngưng kết, nơi mà nhiều hạt lớn với kháng nguyên trên bề mặt của chúng, chẳng hạn như vi khuẩn hoặc hồng cầu, được liên kết với nhau thành một cụm
2. Kết tủa, trong đó phức hợp phân tử kháng nguyên hòa tan (ví dụ như bệnh uốn ván độc tố) và kháng thể trở nên quá lớn nên nó không hòa tan và kết tủa
3. Trung hòa, trong đó các kháng thể lắp các vị trí gây độc của các tác nhân kháng nguyên
4. Ly giải, trong đó một số kháng thể mạnh là có khả năng tấn công trực tiếp màng các tác nhân di động và do đó gây ra vỡ tác nhân

Hành động trực tiếp này của kháng thể thường không đủ mạnh đóng một vai trò quan trọng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại tác nhân. Hầu hết các bảo vệ đi kèm hiệu quả của các hệ thống bổ thể được mô tả kế tiếp.

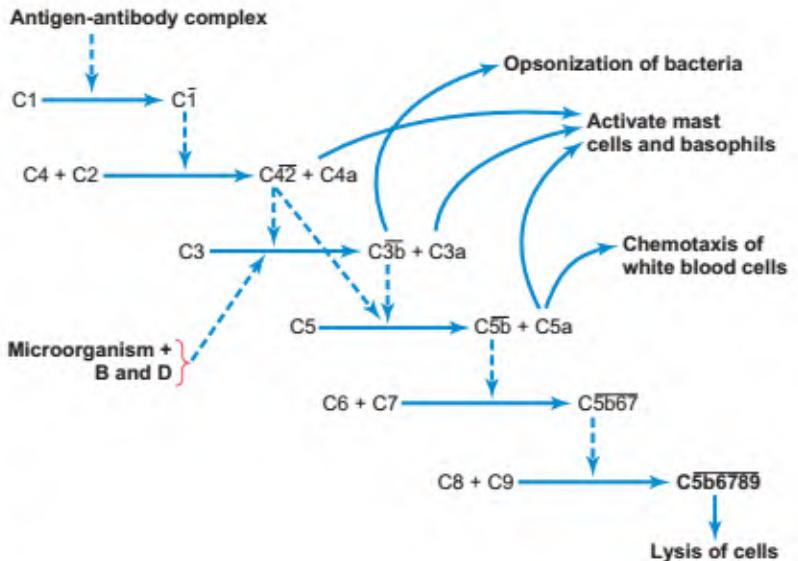


Figure 35-6. Cascade of reactions during activation of the classic pathway of complement.

## HỆ THỐNG BỔ THỂ VÀ HHOẠT ĐỘNG CỦA KHÁNG THỂ

"Bổ thể" là một thuật ngữ chung mô tả một hệ thống khoảng 20 protein, trong đó có nhiều tiền enzyme. Những enzym chính trong hệ thống này là 11 protein từ C1 đến C9, B, và D, thể hiện trong hình 35-6. Tất cả những đều là protein bình thường trong protein huyết tương trong máu, cũng như các protein đi ra khỏi các mao mạch vào trong không gian mô. Tiền enzyme này thường không hoạt động, nhưng cũng có thể được kích hoạt bởi các con đường cỏ điển.

### Con đường cỏ điển.

Con đường cỏ điển được khởi xướng bởi một phản ứng kháng nguyên-kháng thể. Đó là, khi một kháng thể liên kết với một kháng nguyên, một vị trí phản ứng đặc hiệu trên "đầu không thay đổi" của kháng thể bị phát hiện, hoặc "hoạt hóa", và gắn trực tiếp với phân tử C1 của hệ thống bổ thể, thiết lập vào bắt đầu một "dòng thác" các phản ứng liên tục, thể hiện trong hình 35-6, bắt đầu với sự hoạt hóa của tiền enzym C1. Enzym C1 được hình thành sau đó kích hoạt tiếp tăng lượng enzym trong giai đoạn sau của hệ thống, năng lượng bắt đầu nhỏ, năng lượng cuối lớn, xảy ra "khuếch đại" phản ứng. Nhiều sản phẩm cuối cùng hình thành, như hình bên phải trong hình, và một số tạo ra hiệu quả quan trọng giúp ngăn chặn thiệt hại đến các mô của cơ thể gây ra bởi các sinh vật xâm nhập hoặc độc tố. Trong số hiệu quả quan trọng là

1. Hiệu tượng opsonin và thực bào. Một trong những sản phẩm phụ của hệ thống bổ thể là C3B, hoạt hóa mạnh mẽ thực bào của bạch cầu trung tính và cả đại thực bào, bắt nuốt các vi khuẩn mà phức hợp kháng nguyên-kháng thể bị tấn công. Quá trình được gọi là opsonin. Nó thường xuyên tăng cường số lượng vi khuẩn bị phá hủy gấp trăm lần.

2. Ly giải. Một trong những quan trọng nhất của tất cả các sản phẩm là phức hợp ly giải, là một sự kết hợp của nhiều yếu tố bô thể và có kết cấu là C5b6789. Hiệu quả trực tiếp vỡ màng tế bào của vi khuẩn hoặc tác nhân xâm nhập.

3. Ngưng kết. Sản phẩm bô thể này cũng làm thay đổi bề mặt của các sinh vật xâm nhập, khiến chúng dính với nhau, do đó làm ngưng kết.

4. Trung hòa virus. enzyme bô thể và các sản phẩm bô sung khác có thể tấn công cấu trúc của một số virus và do đó làm cho chúng ở dạng không hoạt động.

5. Hoá hướng động. Mảnh C5a khởi động quá trình hoá hướng động các bạch cầu trung tính và đại thực bào, do đó làm số lượng lớn của các thực bào di cư vào khu vực mô tiếp giáp với tác nhân kháng nguyên.

6. Kích hoạt các tế bào mast và ura bazo. Những mảnh vỡ C3a, C4a, và C5a hoạt hóa các tế bào mast và ura bazo, khiến chúng giải phóng histamin, heparin, và một số chất khác vào gian bào nguyên nhân gây nên tăng tuần hoàn địa phương, tăng thoát dịch và protein huyết tương vào các mô, và các phản ứng mô khác giúp ngừng hoạt động hoặc cố định các tác nhân kháng nguyên. Cùng yếu tố này đóng một vai trò quan trọng trong miễn dịch (Được thảo luận trong Chương 34) và dị ứng, chúng ta thảo luận sau.

7. Tăng hiệu quả của viêm. Ngoài hiệu quả do sự hoạt hóa của tế bào mast và bazo, một số sản phẩm bô sung khác góp phần viêm địa phương. Sản phẩm đó gây ra (1) trong máu đã tăng và tăng hơn nữa, (2) sự rò rỉ của protein qua mao mạch được tăng lên, và (3) các protein ở khoảng kẽ đông trong không gian mô, do đó ngăn chuyền động của các sinh vật xâm nhập qua mô.

## **ĐẶC TÍNH ĐẶC BIỆT CỦA HỆ THỐNG LYMPHO T - HOẠT HÓA TẾ BÀO T VÀ MIỄN DỊCH TRUNG GIAN TẾ BÀO**

Giai phóng tế bào T hoạt động từ mô lymphoid và hình thành các tế bào nhớ. Khi tiếp xúc với kháng nguyên thích hợp, được trình diện bởi đại thực bào, các tế bào lympho T của dòng lympho đặc hiệu và phát hành số lượng lớn các tế bào hoạt động, phản ứng đặc hiệu tế bào T song song với lympho B giải phóng kháng thể. Sự khác nhau chính là thay vì của phóng kháng thể, toàn bộ tế bào T hoạt động được hình thành và giải phóng vào bạch huyết. Tế bào T sau đó đi vào tuần hoàn và được phân bố khắp cơ thể, đi qua thành mao mạch vào các khoảng gian bào, trở lại vào bạch huyết và máu một lần nữa, và tuần hoàn một lần nữa và một lần nữa trên khắp cơ thể, đôi khi kéo dài trong nhiều tháng hoặc thậm chí nhiều năm.

Ngoài ra, các tế bào lympho T nhớ được hình thành trong cùng một cách mà các tế bào B nhớ được hình thành trong hệ thống kháng thể. Đó là, khi một bản sao của các tế bào lympho T hoạt hóa bởi một kháng nguyên, nhiều lympho mới tạo ra được bảo quản trong các mô bạch huyết để trở thành dòng tế bào lympho T đặc hiệu bô sung; trong thực tế, các tế bào bộ nhớ thậm chí lan rộng khắp các mô bạch huyết của toàn bộ cơ thể. Bởi vậy, vào trình diện lần tiếp theo cùng loại kháng nguyên ở bất cứ nơi nào trong cơ thể, sẽ giải phóng các tế bào T hoạt hóa xảy ra nhanh hơn và nhiều hơn mạnh mẽ hơn trong thời gian trình diện đầu tiên.

Tế bào trình diện kháng nguyên, Protein MHC, và thụ thể kháng nguyên trên tế bào lympho T phản ứng của tế bào T với kháng nguyên có tính đặc hiệu cao, giống như phản ứng kháng thể của tế bào B, và ít nhất cũng quan trọng như các kháng thể trong bảo vệ chống lại nhiễm trùng. Trong thực tế, phản ứng miễn dịch thu được thường yêu cầu sự trợ giúp từ các tế bào T để bắt

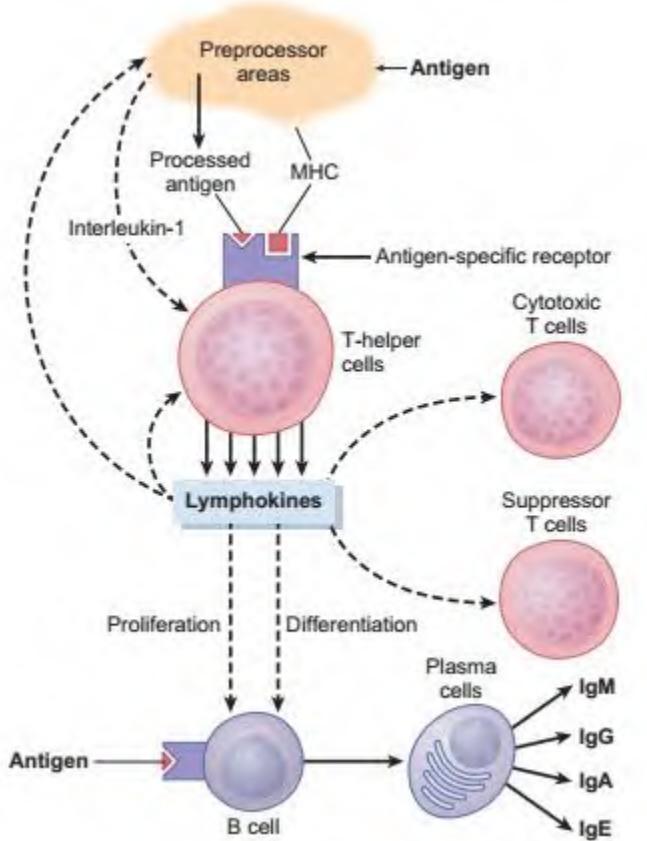
đầu quá trình, và các tế bào T đóng một vai trò quan trọng trong việc giúp loại bỏ tác nhân xâm nhập gây bệnh.

Mặc dù tế bào lympho B nhận ra kháng nguyên nguyên vẹn, tế bào lympho T phản ứng với kháng nguyên chỉ khi chúng bị ràng buộc với các phân tử MHC đặc hiệu gọi là các protein trên bề mặt của các tế bào trình diện kháng nguyên trong mô lympho (Hình 35-7). Ba loại chính trình diện kháng nguyên là các đại thực bào, tế bào lympho B và tế bào đuôi gai. Tế bào đuôi gai là tế bào mạnh nhất trong tế bào trình diện kháng nguyên, được đặt trên khắp cơ thể, và chức năng chỉ được biết đến của chúng là trình bày kháng nguyên tế bào T. Tương tác của các protein kết dính tế bào là rất quan trọng cho phép các tế bào T gắn vào các tế bào trình diện kháng nguyên đủ lâu để trở nên hoạt hóa. Protein MHC được mã hóa bởi một nhóm lớn của gen được gọi là phức hợp tương thích mô (MHC). Protein MHC liên kết các đoạn peptide của protein kháng nguyên được các tế bào phân hủy trong trình diện kháng nguyên và sau đó vận chuyển ra bề mặt tế bào. Có hai loại protein MHC: (1) MHC I, kháng nguyên trình diện T-độc, (2) các protein MHC II, trong đó kháng nguyên trình diện T-helper. Chức năng đặc hiệu của tế bào T-độc và tế bào T-helper được thảo luận sau.

Kháng nguyên trên bề mặt của các tế bào trình diện kháng nguyên liên kết với các phân tử thụ thể trên bề mặt của các tế bào T trong cùng một cách mà chúng liên kết với kháng thể protein huyết tương. Phân tử thụ thể được cấu tạo của một đơn vị thay đổi tương tự như các phân biến đổi của kháng thể cơ thể, nhưng phân gốc của nó được ràng buộc vững chắc để các tế bào của màng tế bào lympho T. Có 100.000 vị trí thụ thể trên một tế bào T.

### **MỘT SỐ LOẠI TẾ BÀO T VÀ CHỨC NĂNG KHÁC NHAU CỦA CHÚNG**

Rõ ràng rằng có rất nhiều loại tế bào T. Chúng được chia thành ba nhóm chính: (1) T-helper, (2) T độc, và (3) các tế bào T ức chế. Chức năng của mỗi nhóm khác nhau



Hình 35.8: Sự điều hòa hệ miễn dịch, nhấn mạnh vai trò then chốt của các tế bào lympho T hỗ trợ.

MHC-Phức hợp hòa hợp mô chủ yếu.

### Tế bào lympho T hỗ trợ có số lượng nhiều nhất trong các lympho bào T

Lympho T helper, tính đến nay, là tế bào có số lượng nhiều nhất trong các loại lympho bào T, chúng thường chiếm nhiều hơn  $\frac{3}{4}$  tổng số tế bào lympho T.

Như cái tên, các lympho T helper có chức năng giúp đỡ các hoạt động của hệ miễn dịch, chúng thực hiện công việc này bằng nhiều cách. Trong thực tế, chúng hoạt động như là yếu tố chi phối chính cho hầu hết tất cả các chức năng miễn dịch, được chỉ ra trong hình 35-8.

Tế bào T-h thực hiện công việc của mình bằng cách hình thành 1 loạt các protein điều hòa (gọi là các lymphokin) tác động lên các tế bào khác của hệ miễn dịch, cũng như lên các tế bào tuy xương. Một số lymphokin quan trọng nhất được tiết ra bởi các tế bào lympho T hỗ trợ là:

Interleukin-2

Interleukin-3

Interleukin-4

Interleukin-5

Interleukin-6

Yếu tố nhóm kích thích bạch cầu hạt – đại thực bào

Interferon –  $\gamma$

### **Các chức năng điều hòa cụ thể của các lymphokin:**

Khi thiếu các lymphokin được tiết ra từ tế bào T helper, phần còn lại của hệ thống miễn dịch gần như là bị tê liệt. Trong thực tế, chính các tế bào T helper là các tế bào bị bất hoạt hoặc phá hủy bởi virus suy giảm miễn dịch người (HIV), làm cho cơ thể gần như là hoàn toàn không được bảo vệ trước các bệnh truyền nhiễm, vì vậy đưa tới tình trạng suy nhược và các hiệu ứng gây chết người được biết đến nhiều hiện nay của Hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS). Một số chức năng điều hòa cụ thể sẽ được mô tả trong các đoạn dưới đây:

#### **Sự kích thích tăng trưởng và tăng sinh các tế bào T-độc, các tế bào T-ức chế**

Khi thiếu các tế bào T-h, các dòng tế bào sản xuất tế bào T-độc và tế bào T-ức chế chỉ được hoạt hóa nhẹ bởi phần lớn các kháng nguyên. Lymphokin IL-2 có một khả năng kích thích đặc biệt mạnh, dẫn tới sự tăng trưởng và tăng sinh các tế bào T-độc và tế bào T-ức chế.

Ngoài ra, một số lymphokin khác có các công hiệu yếu hơn.

#### **Sự kích thích lympho B tăng trưởng và biệt hóa tạo thành các tương bào, tạo ra kháng thể**

Các hoạt động trực tiếp của các kháng nguyên để dẫn tới lympho B tăng trưởng tăng sinh, hình thành các tương bào và tiết ra các kháng thể cũng yếu nếu thiếu đi sự “giúp đỡ” của các tế bào T helper. Gần như là tất cả các Interleukin đều tham gia vào sự đáp ứng các lympho bào B, nhưng đặc biệt phải kể đến IL-4,5 và 6. Trong thực tế, ba interleukin này có những công hiệu mạnh trên các lympho B nên chúng đã được gọi là các yếu tố kích thích lympho B, hay các yếu tố tăng sinh lympho B.

#### **Sự hoạt hóa hệ thống đại thực bào**

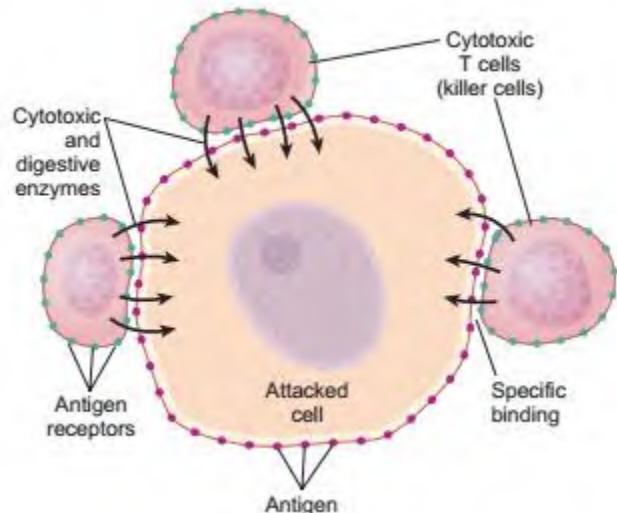
Các lymphokin cũng có ảnh hưởng tới các đại thực bào. Đầu tiên, chúng làm chậm hoặc làm ngừng sự thoát mạch của đại thực bào sau khi chúng bị hóa hướng động thu hút tới vùng mô bị viêm, vì vậy gây nên sự tích tụ lớn các đại thực bào. Thứ hai, chúng hoạt hóa các đại thực bào làm cho sự thực bào có hiệu quả hơn nhiều, cho phép các đại thực bào tấn công và tiêu diệt số lượng ngày càng tăng các vi khuẩn xâm nhập hay các chất gây hủy hoại mô khác.

#### **Khả năng kích thích ngược trên các tế bào T helper**

Một số lymphokin, đặc biệt là IL-2, có khả năng điều hòa ngược dương tính trực tiếp trong việc kích thích sự hoạt hóa các tế bào T helper. Hoạt động này đóng vai trò như yếu tố khuếch đại, nâng cao hơn nữa phản ứng của các tế bào hỗ trợ, cũng như toàn bộ các phản ứng của hệ miễn dịch trước 1 kháng nguyên xâm nhập.

### Các tế bào T-độc là các tế bào “diệt”

Lympho T-độc là 1 tế bào tấn công trực tiếp, có khả năng diệt các VSV và, ở 1 vài thời điểm, thậm chí là cả các tế bào của chính cơ thể. Vì lý do này, các tế bào này được gọi là các tế bào diệt. Các protein thụ thể nằm trên màng các tế bào T độc giúp cho chúng gắn chặt với các VSV hoặc các tế bào chứa kháng nguyên gắn đặc hiệu thích hợp. Sau đó, chúng diệt tế bào bị tấn công theo cách được chỉ ra như trong hình 35-9.



Hình 35-9. Sự hủy hoại trực tiếp tế bào xâm nhập bằng các lympho bào nhạy cảm (các tế bào T độc)

Sau khi gắn, tế bào T độc tiết các protein tạo lỗ, gọi là các perforin, chúng theo nghĩa đen đục thủng các lỗ tròn trên màng của tế bào bị tấn công, dẫn tới dịch chảy nhanh vào tế bào từ khoảng gian bào.Thêm vào đó, tế bào T độc còn giải phóng trực tiếp các chất gây độc tế bào vào trong tế bào bị tấn công. Gần như ngay lập tức, tế bào bị tấn công sưng phồng lớn, nó thường hòa tan sau 1 thời gian ngắn.

Điểm quan trọng đặc biệt là các tế bào diệt gây độc tế bào này có thể kéo đi khỏi các tế bào nạn nhân sau khi chúng đã xuyên thủng các lỗ và đưa vào các chất gây độc tế bào. Sau khi tác động trên 1 tế bào chúng di chuyển tiếp để diệt nhiều tế bào hơn. Thật vậy, một vài trong số những tế bào này duy trì tồn tại hàng tháng trời trong các mô.

Một số lympho T đặc biệt có tác dụng gây chết cho các tế bào mô đã bị xâm nhập bởi virus, do nhiều phần nhỏ của virus bị kẹt trong màng của các tế bào ở mô, thu hút các tế bào T phản ứng với kháng nguyên của virus. Các tế bào gây độc tế bào này cũng đóng 1 vai trò quan trọng trong việc tiêu diệt các tế bào ung thư, tế bào cấy ghép tim, và nhiều lạo tế bào khác lạ với cơ thể.

### Các tế bào lympho T-úc chế

Được biết đến ít hơn nhiều các tế bào khác là các lympho T-úc chế, tuy vậy, chúng có khả năng ức chế các chức năng của cả tế bào T-độc và tế bào T-helper. Các chức năng ức chế này được cho là để ngăn chặn các tế bào T-độc gây nên các phản ứng miễn dịch quá mức dẫn đến làm tổn thương chính các mô của cơ thể. Chính vì lý do này mà các tế bào T-úc chế được xếp một nhóm, bên cạnh các tế bào T-hỗ trợ, là các tế bào T-điều hòa. Có thể thấy rõ ràng là hệ thống tế bào T-úc chế đóng 1 vai trò quan trọng trong việc giới hạn khả năng tấn công các mô của chính cơ thể của hệ miễn dịch, gọi là sự dung nạp miễn dịch mà chúng ta sẽ phân tích sau đây.

### **Khả năng dung nạp của hệ miễn dịch thu được với các mô trong chính cơ thể của một người – vai trò của tiền xử lý ở tuyến ức và tủy xương.**

Sự tiến triển của miễn dịch thu được sẽ phá hủy cơ thể của chính một cá nhân nếu như người đó trở nên miễn dịch với chính các mô của mình. Cơ chế miễn dịch thường “nhận định” các mô của 1 người là khác biệt so với vi khuẩn hay virus, dẫn tới hệ thống miễn dịch của người đó sẽ hình thành một số kháng thể, hoặc hoạt hóa các lympho T chống lại chính kháng nguyên cơ thể.

### **Phần lớn sự dung nạp có kết quả từ sự lựa chọn dòng tế bào trong quá trình sơ chế**

Phần lớn sự dung nạp được cho là phát triển trong quá trình sơ chế các lympho bào T trong tuyến ức, các lympho bào B trong tủy xương. Lý do dẫn tới giả thiết này là khi tiêm 1 kháng nguyên mạnh vào trong 1 bào thai khi các lympho bào đang được tiến hành xử lý trong 2 khu vực này thì sẽ ngăn chặn được sự phát triển của các dòng tế bào lympho trong mô lympho đặc hiệu với kháng nguyên được tiêm vào.

Nhiều thí nghiệm đã chỉ ra rằng các lympho bào đặc hiệu chưa trưởng thành trong tuyến ức, khi tiếp xúc với 1 kháng nguyên mạnh sẽ trở thành nguyên bào lympho, tăng sinh đáng kể, sau đó chúng kết hợp với kháng nguyên kích thích – 1 hiệu ứng được tin là làm cho chúng bị phá hủy bởi các tế bào biểu mô tuyến ức trước khi chúng di chuyển và tới khu trú ở toàn bộ mô lympho trong cơ thể.

Người ta cũng tin rằng trong quá trình tiền xử lý các lympho bào ở tuyến ức và tủy xương, tất cả hoặc phần lớn các dòng lympho bào mà đặc biệt dễ làm tổn thương chính các mô của cơ thể sẽ bị cơ thể tự hủy do sự tiếp xúc liên tục của chúng với các kháng nguyên cơ thể.

### **Sự hỏng hóc cơ chế dung nạp dẫn tới những bệnh tự miễn**

Đôi khi, chúng ta bị mất dung nạp miễn dịch với các mô của cơ thể. Hiện tượng này xuất hiện với mức độ nhiều hơn khi cơ thể chúng ta già đi. Nó thường xảy ra sau sự phá hủy một số mô cơ thể, làm giải phóng một lượng đáng kể các “kháng nguyên cơ thể” lưu hành trong cơ thể, và đoán chừng là gây nên miễn dịch thu được dưới hình thức hoạt hóa các lympho T, hình thành kháng thể.

Một vài bệnh đặc biệt là kết quả của sự tự miễn gồm:

1. Sốt thấp khớp: cơ thể trở nên miễn dịch chống lại các mô ở khớp và tim, đặc biệt là các van tim sau khi tiếp xúc với 1 loại chất độc riêng của liên cầu, có 1 epitope trong cấu trúc phân tử của mình giống với cấu trúc của các kháng nguyên cơ thể.
2. Một typ viêm cầu thận: trong đó cơ thể người bệnh trở nên miễn dịch chống lại các màng đáy của cầu thận.
3. Liệt cơ: là sự miễn dịch chống lại các protein thụ thể tiếp nhận acetylcholine của khớp thần kinh-cơ, dẫn tới liệt.
4. Lupus ban đỏ hệ thống: người bệnh trở nên miễn dịch chống lại nhiều mô khác nhau của cơ thể cùng 1 lúc, dẫn tới tổn thương nặng và thậm chí là tử vong nếu như bệnh nặng.

### Tạo miễn dịch bằng cách tiêm các kháng nguyên

Sự tạo miễn dịch đã được sử dụng rất nhiều năm nay để tạo ra miễn dịch thu được chống lại nhiều bệnh riêng biệt.

1 người có thể có được miễn dịch bằng cách tiêm các VSV chết không còn khả năng gây bệnh nhưng vẫn còn 1 vài kháng nguyên hóa học. Loại tạo MD này được sử dụng để bảo vệ cơ thể chống lại sốt thương hàn, ho gà, tiêu chảy, và nhiều bệnh nhiễm khuẩn khác.

Hoặc ta thu miễn dịch bằng cách tiêm các chất độc đã được xử lý bằng hóa chất, làm cho khả năng gây độc tự nhiên của chúng bị phá hủy trong khi các kháng nguyên gây miễn dịch của chúng vẫn còn nguyên vẹn. Thủ thuật này được sử dụng khi tạo miễn dịch chống lại các bệnh uốn ván, ngô độc, và nhiều bệnh do các chất độc hại khác.

Và, cuối cùng, 1 người có thể có được miễn dịch bằng cách gây nhiễm bằng các VSV sống đã bị “làm cho suy yếu”. Nghĩa là, các VSV này hoặc là được nuôi cấy trong môi trường sống đặc biệt, hoặc là đã được đi qua 1 loạt các động vật cho đến khi chúng bị biến đổi để không gây bệnh nhưng vẫn mang các KN đặc hiệu cần cho sự tạo miễn dịch. Thủ thuật này được sử dụng để bảo vệ cơ thể chống lại các bệnh: đậu mùa, sốt vàng, bại liệt, sởi, và nhiều bệnh do virus khác.

### Sự miễn dịch thụ động

Tính đến bây giờ, tất cả các sự miễn dịch thu được mà chúng ta đã phân tích đều là miễn dịch chủ động – nghĩa là, cơ thể 1 người tự tạo hoặc là kháng thể hoặc là các lympho T đã hoạt hóa để đáp ứng lại sự xâm nhập của các kháng nguyên ngoại lai.

Miễn dịch thụ động- sự miễn dịch tạm thời, được tạo ra bằng cách tiêm các kháng thể, các lympho T hoạt hóa, hoặc cả 2 thu được từ 1 người khác hoặc từ 1 loại động vật khác đã được tạo miễn dịch chủ động chống lại KN.

Các kháng thể tồn tại trong cơ thể người nhận từ 2 đến 3 tuần, trong khoảng thời gian này, người nhận sẽ được bảo vệ chống lại các bệnh xâm nhập. Các tế bào T hoạt hóa sẽ tồn tại trong 1 vài tuần nếu như nó được truyền từ 1 người khác, nhưng sẽ chỉ là 1 vài giờ cho tới 1 vài ngày nếu như nó được lấy từ 1 loài ĐV khác.

Sự truyền các KT hay các lympho bào T để tạo MD này được gọi là MD thụ động.

## Dị ứng và quá mẫn

1 tác dụng phụ (không mong muốn) quan trọng của sự miễn dịch là sự phát triển, dưới 1 số điều kiện, của dị ứng hoặc của 1 số typ khác của sự quá mẫn MD. Một số bệnh quá mẫn này chỉ xuất hiện ở những người có thể trạng “dễ dị ứng”.

### Dị ứng gây ra bởi các lympho T hoạt hóa: phản ứng trì hoãn dị ứng

Phản ứng trì hoãn dị ứng được gây ra bởi các lympho bào T hoạt hóa và không phải do các kháng thể. Ví dụ như trường hợp cây thường xuân độc, chất độc của cây không gây nhiều tác hại cho các mô. Tuy nhiên, trên cơ sở lặp lại các tiếp xúc, nó dẫn tới sự hoạt hóa các tế bào T-helper và tế bào T-độc. Sau đó, nếu như tiếp tục tiếp xúc với chất độc của cây này, trong vòng xấp xỉ 1 ngày, các lympho T hoạt hóa sẽ phân tán ra khỏi tuần hoàn máu vào da với số lượng lớn để phản ứng với chất độc. Cùng lúc đó, những lympho T này cũng làm xuất hiện phản ứng MD qua trung gian TB. Cần nhớ rằng typ miễn dịch này có thể dẫn tới sự giải phóng nhiều chất độc từ các tế bào T hoạt hóa, cũng như dẫn tới sự mở rộng xâm nhập vào mô của các đại thực bào, kéo theo nhiều hiệu ứng xảy ra. 1 điều ta có thể biết chắc là 1 số phản ứng trì hoãn dị ứng có thể làm tổn thương mô 1 cách nghiêm trọng. Tổn thương thường xuất hiện ở những khu vực mô mà các kháng nguyên gây MD hiện diện, ví dụ như làn da trong trường hợp độc cây thường xuân, phổi trong trường hợp 1 số KN từ không khí (có thể dẫn tới phổi phổi hoặc hen suyễn)....

### Dị ứng “atopi” liên quan tới lượng kháng thể IgE quá mức

Một số người có thể trạng “dị ứng”, những dị ứng của họ gọi là dị ứng “atopi” vì chúng được gây ra bởi 1 sự đáp ứng không bình thường của hệ MD. Thể trạng MD được di truyền từ bố mẹ sang con và được đặc trưng bởi sự thiếu 1 lượng lớn kháng thể IgE trong máu. Những kháng thể này được gọi là các regain, hay các kháng thể nhạy cảm, để phân biệt chúng với những kháng thể thường thấy hơn là IgG. Khi 1 chất gây dị ứng (được định nghĩa như 1 KN p.u đặc hiệu với 1 typ KT IgE regain cụ thể) vào cơ thể, 1 phản ứng giữa chất gây dị ứng và regain xảy ra, đưa tới sự xuất hiện phản ứng dị ứng.

1 đặc điểm riêng biệt của các KT IgE (các regain) là xu hướng gắn với các tế bào mast, tế bào ura kiềm mạnh. Thật vậy, 1 tế bào mast hay 1 tế bào ura kiềm đơn độc có thể gắn nhiều tới nửa triệu phân tử kháng thể IgE. Sau đó, khi 1 KN (chất gây dị ứng) có nhiều vị trí gắn được gắn với 1 số KT IgE mà đã được gắn vs 1 TB mast hay TB ura kiềm trước đó sẽ dẫn tới sự thay đổi ngay lập tức trong màng của các tế bào mast hay tế bào ura kiềm, đây có thể là kết quả từ 1 phản ứng sinh lý của các phân tử kháng thể uốn nắn màng TB.

Dù ở bất cứ mức độ nào, nhiều tế bào mast và tế bào ura kiềm sẽ vỡ ra, só khát giải phóng các chất đặc biệt ngay lập tức hoặc sau 1 thời gian ngắn, bao gồm histamine, protease, chất châm phản ứng của sốc phản vệ (1 hỗn hợp các leucotrien độc), chất hóa hướng động bạch cầu ái toan, chất hóa hướng động BC trung tính, heparin và yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF). Những chất này gây nên nhiều hiệu ứng như giãn mạch máu cục bộ, thu hút BC ái toan và BC trung tính tới khu vực phản ứng, tăng tính thấm các mao mạch bị giảm lượng dịch tới mô, và, co các tế bào cơ trơn cục bộ. Vì vậy, 1 vài đáp ứng mô khác nhau có thể xảy ra, phụ thuộc vào loại mô mà phản ứng chất gây dị ứng – regain xuất hiện.

Một vài phản ứng dị ứng khác nhau được gây ra bởi con đường này sẽ được trình bày dưới đây.

**Sốc phản vệ.** Khi 1 chất gây dị ứng riêng biệt được tiêm trực tiếp vào hệ tuần hoàn, chất này có thể phản ứng với các BC ưa kiềm của máu và với các TB mast trong các mô nằm ngay ngoài các mạch máu nhỏ nếu như các TB ưa kiềm và TB mast này đã được làm cho nhạy cảm bởi sự gắn các regatin IgE. Dẫn tới 1 phản ứng dị ứng xuất hiện khắp hệ thống mạch máu và các mô liên quan chặt chẽ vs nó. Phản ứng này gọi là **sốc phản vệ**.

Histamin được giải phóng vào hệ tuần hoàn, gây ra sự giãn mạch toàn thân, cũng như sự tăng tính thấm các mao mạch dẫn tới 1 lượng đáng kể huyết tương bị mất khỏi hệ tuần hoàn. Đôi khi, 1 người trải qua các phản ứng này tử vong bởi sốc tuần hoàn trong vòng vài phút, trừ khi được chữa bằng epinephrine để chống lại các tác dụng của histamine.

Cũng được giải phóng từ các TB ưa kiềm và các TB mast đã hoạt hóa là 1 hỗn hợp các leucotrien gọi là chất châm phản ứng của **sốc phản vệ**. Các leucotrien này có thể gây co thắt cơ trơn phế quản, dẫn tới những cơn giông như hen suyễn, đôi khi chúng còn gây tử vong bởi nghẹt thở.

**Nỗi mè đay.** Nỗi mè đay là kết quả của việc KN xâm nhập vào những khu vực da riêng biệt và gây ra những phản ứng tại chỗ. Histamin được giải phóng tại chỗ gây

1. Giãn mạch gây đỏ nóng ngay tức khắc.
2. Tăng tính thấm tại chỗ các mao mạch, dẫn tới sự phồng tròn tại chỗ ở những khu vực của da trong vòng vài phút.

Sự sưng phồng này thường được gọi là **những nốt mè đay**.

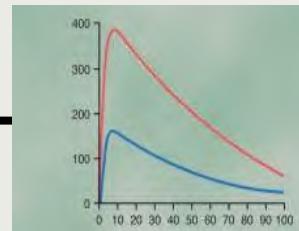
Dùng các thuốc chống histamine trước khi tiêm xúc sẽ ngăn ngừa các nốt mè đay.

**Dị ứng theo mùa.** Trong dị ứng theo mùa, phản ứng chất gây dị ứng-reagin xảy ra ở trong mũi. Histamin được giải phóng để đáp ứng với phản ứng này gây ra sự giãn các mạch tại chỗ trong mũi, dẫn tới tăng áp lực và tăng tính thấm ở mao mạch. Cả 2 hiệu ứng này dẫn tới sự rò rỉ nhanh chóng dịch vào các khoang mũi và vào các mô liên quan nằm sâu hơn của mũi, đồng thời niêm mạc mũi sẽ sưng lên và tiết dịch.

1 lần nữa, việc sử dụng các thuốc chống histamine có thể ngăn chặn phản ứng sưng phồng này. Tuy nhiên, những sản phẩm khác của phản ứng chất gây dị ứng – regatin vẫn có thể gây nên kích thích mũi, làm xuất hiện hội chứng hắt hơi điển hình.

**Hen suyễn.** Hen suyễn thường xuất hiện ở những người “dễ dị ứng”. Trong cơ thể những người này, phản ứng chất gây dị ứng – regatin xảy ra ở các tiêu phế quản của phổi. Ở đây, sản phẩm quan trọng được giải phóng từ các TB mast được tin rằng là chất châm phản ứng của **sốc phản vệ** (1 hỗn hợp của 3 leucotrien), dẫn tới làm co thắt cơ trơn phế quản. Hậu quả là người đó gặp khó khăn trong việc thở cho đến khi các sản phẩm của phản ứng dị ứng được chuyển đi.

Việc sử dụng các thuốc chống histamine có ít hiệu quả khi ta lên cơn hen vì histamine không được coi là yếu tố chính làm xuất hiện phản ứng hen suyễn.



# Nhóm máu; Truyền máu; Cây ghép mô và cơ quan

## KHÁNG NGUYÊN GÂY RA PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH CỦA MÁU

Khi máu được truyền từ người này sang người khác ở lần đầu tiên, phản ứng truyền máu đặc trưng sẽ xảy ra, là sự kết dính hoặc tiêu máu của hồng cầu thường gây tai biến, có thể dẫn đến tử vong. Máu của những người khác nhau có đặc tính kháng nguyên và kháng thể khác nhau, vì thế kháng thể trong huyết tương của người này có thể phản ứng với kháng nguyên trên hồng cầu người khác. Nếu có thể xác định nhóm máu của người cho và người nhận từ trước, ta có thể ngăn ngừa được những biến chứng do phản ứng truyền máu gây ra.

## KHÁNG NGUYÊN CỦA TẾ BÀO MÁU

Trên màng hồng cầu, người ta tìm thấy khoảng 30 kháng nguyên thường gặp và hàng trăm kháng nguyên khác. Các kháng nguyên này đều có phản ứng kháng nguyên kháng thể. Hầu hết chúng là những kháng nguyên yếu, thường dùng để nghiên cứu về gen, xác định quan hệ huyết thống.

Có hai nhóm kháng nguyên đặc biệt hơn những loại khác, có thể gây ra các phản ứng trong truyền máu là hệ thống ABO và hệ thống Rh.

## HỆ THỐNG NHÓM MÁU ABO

### CÁC KHÁNG NGUYÊN A VÀ B – NGƯNG KẾT NGUYÊN

Hai loại kháng nguyên A và B xuất hiện trên màng hồng cầu. Nó là kháng nguyên (còn gọi là ngưng kết nguyên) gây ra hầu hết các phản ứng truyền máu. Một người có thể có cả hai loại kháng nguyên A và B, có thể chỉ có một loại A hoặc B, có thể không có cả hai kháng nguyên trên màng hồng cầu. Sự có mặt hay vắng mặt của kháng nguyên A hay B là do di truyền.

**Các loại nhóm máu ABO chính.** Trong quá trình truyền máu giữa người cho và người nhận, dựa trên sự có mặt hay vắng mặt của kháng nguyên A và B trên màng hồng cầu, người ta chia thành 4 loại nhóm máu chính (Bảng 36.1).

Nhóm O: không có cả kháng nguyên A và B

Nhóm A: có kháng nguyên A

Nhóm B: có kháng nguyên B

Nhóm AB: có cả kháng nguyên A và B

**Cách xác định gen của các kháng nguyên.** Gen biểu thị cho nhóm máu ABO gồm có 3 alen:  $I^A$ ,  $I^B$ , và  $I^O$ . Chúng ta thường gọi chúng là 3 alen "A," "B," và "O," nhưng các nhà di truyền thêm chữ "I," để biểu thị chúng là "immuglobulin."

Gen O hầu như không hoạt động, do đó không tạo được kháng nguyên trên màng hồng cầu, trong khi gen A và B lại tạo ra kháng nguyên mạnh A và B.

Mỗi nhiễm sắc thể có 2 alen, nên các gen này tạo ra 6 khả năng kết hợp là: OO, OA, OB, AA, BB, AB.

Chúng được gọi là các genotype, mỗi người sẽ có một trong 6 genotype này.

BẢNG 36-1  
Nhóm máu ABO

Genotyp	Nhóm máu	Kháng nguyên	Kháng thể
OO	O	-	Anti- and Anti-B
OA or AA	A	A	Anti-B
OB or BB	B	B	Anti-
AB	AB	A and B	-

Từ bảng 36.1, những người có genotype OO không có kháng nguyên trên màng hồng cầu thì có nhóm máu O, người có genotype OA hoặc AA thì có nhóm máu A, người có genotype OB hoặc BB thì có nhóm máu B, người có genotyp AB thì có nhóm máu AB.

### Tần suất của các nhóm máu ABO (%).

O	47%
A	41%
B	9%
AB	3%

Rõ ràng tỉ lệ người có nhóm máu O và A là rất cao, trong khi nhóm máu B và AB xuất hiện ít hơn.

## KHÁNG THỂ

Trong huyết tương của người nhóm A có kháng thể anti-B, huyết tương của người nhóm máu B có kháng thể anti-A, huyết tương của người nhóm O có cả kháng thể anti-A và anti-B, huyết tương của người nhóm AB không có cả 2 kháng thể này.

### Nhìn lại bảng 36.1

Nhóm O: không có kháng nguyên, có cả 2 kháng thể anti-A và anti-B

Nhóm A: có kháng nguyên A, kháng thể anti-B

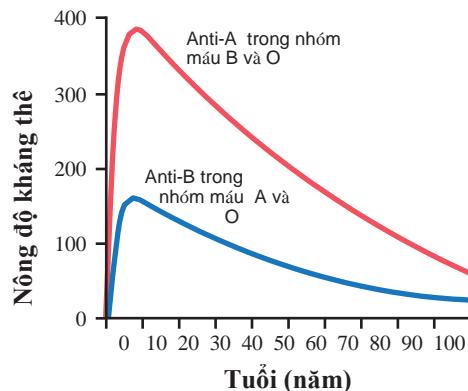
Nhóm B: có kháng nguyên B, kháng thể anti-A

Nhóm AB: có cả kháng nguyên A và B, không có kháng thể nào

**Nồng độ kháng thể qua các lứa tuổi.** Khi đứa trẻ ra đời, nồng độ kháng thể gần như bằng 0. ở giai đoạn 2 đến 8 tháng, đứa trẻ bắt đầu sản xuất ra kháng thể và nồng độ kháng thể đạt mức tối đa ở giai đoạn 8 đến 10 tuổi, rồi giảm dần trong những năm sau đó. Hình 36.1 thể hiện sự thay đổi nồng độ kháng thể theo lứa tuổi ở các nhóm máu khác nhau.

**Nguồn gốc kháng thể trong huyết tương.** Các kháng thể của nhóm ABO gọi là các ngưng kết tố, là những kháng thể thuộc loại globulin gamma. Chúng được sản xuất ở tuy xương và tế bào bạch huyết. Các kháng thể này chủ yếu là IgM và IgG.

Nhưng tại sao lại có thể sản xuất được kháng thể khi mà không có kháng nguyên tương ứng trong máu?



**Hình 36-1.** Nồng độ kháng thể qua lứa tuổi ở các nhóm máu khác nhau

Câu trả lời là có một lượng nhỏ kháng nguyên A và B đã vào cơ thể qua thức ăn, vi khuẩn và một số đường khác, chính chúng đã kích hoạt quá trình sản xuất Kháng thể anti-A và anti-B đầu tiên.

Ví dụ, khi truyền kháng nguyên A cho người nhận nhóm A sẽ kích thích quá trình sản xuất kháng thể anti-A. Ngoài ra, ở trẻ sơ sinh, cũng có quá trình sản xuất kháng thể xuất hiện ngay khi sinh.

## QUÁ TRÌNH NGUNG KẾT TRONG PHẢN ỨNG TRUYỀN MÁU

Khi máu không tương xứng được truyền cho nhau, kháng thể anti-A hoặc anti-B trong huyết tương sẽ trộn với kháng nguyên A hoặc B trên màng hồng cầu, chúng sẽ kết dính với nhau. Các kháng thể có thể có 2 vị trí kết dính (loại IgG) hoặc 10 vị trí kết dính (loại IgM). Một kháng thể có thể kết dính với hai hoặc nhiều hồng cầu cùng một lúc, các tế bào máu liên kết với nhau bởi kháng thể. Sự liên kết này tập trung lại, đó là quá trình ngưng kết. sau vài giờ đến vài ngày, các tế bào đã ngưng kết bị biến dạng, hoặc bị phá hủy bởi bạch cầu, giải phóng hemoglobin vào plasma. Đó gọi là sự tiêu máu.

**Tiêu máu cấp khi truyền máu.** Thỉnh thoảng, khi truyền máu không hoà hợp, có thể gây ra sự tiêu máu trực tiếp. Trong trường hợp này, kháng thể li giải hồng cầu bằng cách kích thích hệ thống bổ thể, tiết ra enzym phân giải protein ở màng tế bào (như đã được mô tả ở chương 35). Sự kết dính có thể bị chậm bởi vì không chỉ cần một số lượng cao kháng thể khác nhau để quá trình tan máu có thể xảy ra, chủ yếu là loại IgM, những kháng thể này gọi là các yếu tố tan máu.

**Bảng 36-2** Sự kết dính của 4 nhóm máu với huyết thanh anti-A hoặc anti-B

Nhóm máu	Sera	
	Anti-A	Anti-B
O	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

## CÁCH XÁC ĐỊNH NHÓM MÁU

Trước khi thực hiện truyền máu, việc xác định nhóm máu của người cho và người nhận là điều cần thiết. Quá trình này thực hiện như sau: Máu của người thử được tách lần đầu tiên từ huyết tương, và được pha loãng bằng dung dịch đặc hiệu, được chia làm 2 phần. Một phần trộn với huyết thanh máu anti-A, một phần trộn với huyết thanh máu anti-B. Sau vài phút, quan sát chúng dưới kính hiển vi. Nếu hồng cầu bị vón cục, đã có quá trình凝聚 kết giữa kháng nguyên và kháng thể xảy ra.

**Bảng 36-2:** Sự kết dính (+) hay không kết dính (-) sẽ cho ta kết quả của 4 nhóm máu. Nhóm máu O không có kháng nguyên nên không có sự kết dính. Nhóm máu A có kháng nguyên A nên kết dính với huyết thanh anti-A. Nhóm máu B có kháng nguyên B nên kết dính với huyết thanh anti-B. Nhóm máu AB có cả kháng nguyên A và kháng nguyên B nên kết dính với cả hai loại huyết thanh anti-A và anti-B.

## HỆ THỐNG NHÓM MÁU Rh

Cũng giống như hệ thống nhóm máu ABO, hệ thống nhóm máu Rh cũng đóng vai trò quan trọng trong quá trình truyền máu. Điểm khác biệt lớn của hai hệ thống là: Trong hệ thống ABO, ngưng kết tố trong huyết tương chịu trách nhiệm gây ra phản ứng truyền máu. Còn trong hệ thống Rh, ngưng kết tố tự phát hầu như không xảy ra. Thay vào đó phải có sự tiếp xúc với kháng nguyên lần đầu tiên để kích thích sự sản xuất kháng thể.

**Kháng nguyên Rh – Rh(+) và Rh(-).** Có 6 loại kháng nguyên Rh phổ biến, được gọi là yếu tố Rh,

chúng được đặt tên: C, D, E, c, d và e.

Một người nếu có kháng nguyên C thì sẽ không có kháng nguyên c. Điều đó tương tự với cặp kháng nguyên D-d và E-e. Ngoài ra, mỗi người sẽ có 1 trong 3 cặp kháng nguyên.

Trong số trên thì kháng nguyên D là phổ biến hơn cả. Người có kháng nguyên D trên màng hồng cầu được gọi là Rh dương tính (Rh+). Người không có kháng nguyên D trên màng hồng cầu được gọi là Rh âm tính (Rh-). Tuy nhiên, ngay cả những người có Rh âm tính, một số kháng nguyên Rh khác vẫn có thể gây ra phản ứng truyền máu, mặc dù các phản ứng này thường nhẹ hơn nhiều.

Tỉ lệ Rh+ ở người da trắng là 85%, tỉ lệ này ở người Mĩ da đen là 95% và ở châu Phi là 100%.

## Rh ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH

### Kháng thể anti-Rh.

Khi truyền máu Rh+ cho người có máu Rh- thì người Rh- sẽ sản xuất kháng thể anti-Rh. Sự tạo thành kháng thể anti-Rh diễn ra rất chậm, khoảng 2 đến 4 tháng sau nồng độ kháng thể mới đạt mức tối đa. Đáp ứng miễn dịch này xảy ra đến một mức độ nhiều hơn ở một số người so với những người khác. Sau khi tiếp xúc nhiều với yếu tố Rh, một người có Rh(-) sẽ trở nên nhạy cảm hơn với yếu tố Rh.

### Đặc điểm của truyền máu Rh.

Khi truyền máu Rh(+) cho người Rh(-) thì những người Rh(-) sẽ sản xuất kháng thể anti-Rh. Sự tạo thành kháng thể anti-Rh xảy ra rất chậm, sau khoảng 2 đến 4 tháng sau nồng độ kháng thể mới đạt mức tối đa. Nếu lần sau người Rh(-) lại nhận máu Rh(+) thì kháng thể anti-Rh trong cơ thể người nhận sẽ làm ngưng kết hồng cầu cho Rh(+) và sẽ xảy ra phản ứng truyền máu. Như vậy, không được truyền máu Rh(+) cho người nhận Rh(-) nhưng có thể truyền máu Rh(-) cho người nhận Rh(+).

## TAN MÁU TĂNG HỒNG CẦU NON

### Ở TRẺ SƠ SINH

Thiếu máu tan máu tăng hồng cầu non là một bệnh của thai nhi và trẻ sơ sinh, bệnh với đặc điểm là sự kết dính và sự tiêu hồng cầu. Ví dụ, người mẹ có Rh(-) và người bố có Rh(+), thai nhi sẽ có kháng nguyên Rh(+) nhận từ bối. Người mẹ sẽ sản xuất kháng thể anti-Rh từ sự kích thích kháng nguyên Rh của thai.

Sau đó kháng thể của mẹ sẽ qua hàng rào nhau thai vào thai nhi và bắt đầu quá trình ngưng kết hồng cầu.

**Tỉ lệ mắc bệnh.** Một người mẹ Rh(-) khi có con đầu tiên mang gen Rh(+) thì không đủ sản xuất đủ số lượng kháng thể anti-Rh để gây tổn hại. Nhưng nếu lần mang thai thứ hai con vẫn là Rh(+) thì tỉ lệ trẻ bị thiếu máu tan máu tăng hồng cầu non là 3%, và sẽ là 10% ở lần mang thai thứ ba.

**Hậu quả của kháng thể trên thai nhi.** Sau khi được sản xuất trong cơ thể mẹ, kháng thể anti-Rh qua hàng rào rau thai vào máu của thai nhi. Tại đây, chúng kết hợp với kháng nguyên Rh và tạo ra sự kết dính hồng cầu thai nhi, sau đó là sự tan máu, giải phóng hemoglobin vào máu. Đại thực bào thai nhi chuyển hemoglobin thành bilirubin gây nên chứng vàng da ở trẻ sơ sinh. Kháng thể cũng tấn công và làm tổn thương các tế bào khác trong cơ thể.

#### Hình ảnh lâm sàng của chứng tăng hồng cầu.

Vàng da, tăng hồng cầu sơ sinh, thiếu máu, kháng thể anti-Rh của mẹ tồn tại trong cơ thể trẻ trong vòng 1 đến 2 tháng, phá huỷ thêm hồng cầu của trẻ.

Các mô tạo máu của trẻ sơ sinh sản xuất máu thay thế các tế bào máu đã phá huỷ. Gan và lách trở nên lớn hơn và sản xuất hồng cầu giống như đã làm khi còn trong giai đoạn giữa của thai kì. Do phải sản xuất nhanh hồng cầu, nhiều hồng cầu non, hồng cầu còn nhân đã được đưa từ tuỷ xương ra hệ thống máu ngoại vi nên được gọi là chứng: *Thiếu máu tan máu tăng hồng cầu non*.

Thiếu máu tan máu tăng hồng cầu non là bệnh nghiêm trọng gây chết người. Một số trẻ không biểu hiện ở thiếu máu mà biểu hiện suy giảm tinh thần vĩnh viễn hoặc tổn thương vùng vận động của não do bilirubin vào máu đầu độc tế bào thần kinh trung ương, được gọi là chứng *vàng da nhân*.

#### Điều trị bệnh.

Một trong những phương pháp điều trị là thay máu cho trẻ với Rh(-). Khoảng 400 ml máu Rh(-) sẽ được truyền trong khoảng 1,5 giờ hoặc hơn trong khi máu Rh(+) được loại bỏ. Quá trình này được lặp lại nhiều lần trong vài tuần đầu tiên, để giữ cho nồng độ bilirubin thấp và ngăn ngừa vàng da nhân, đồng thời các kháng thể anti-Rh từ người mẹ cũng sẽ được loại bỏ.

#### Phòng bệnh.

Các kháng nguyên D của hệ thống nhóm máu Rh là nguyên nhân chính trong việc gây miễn dịch của mẹ Rh(-) cho thai nhi Rh(+). Trong những năm 1970, người ta đã giảm đáng kể tỉ lệ mắc bệnh bằng globin miễn dịch Rh. Kháng thể anti-D được dùng cho bà mẹ mang thai tuần 28 đến 30. Kháng thể anti-D cũng được dùng cho phụ nữ Rh(-) để ngăn chặn nhạy cảm của các bà mẹ với kháng nguyên D. Việc này làm giảm đáng kể một lượng kháng thể D trong lần thai kì thứ hai.

Cơ chế của globin miễn dịch Rh ngăn chặn sự nhạy cảm của kháng thể anti-D thì chưa rõ ràng, nhưng sự ảnh hưởng của kháng thể anti-D là úc chế khang nguyên gây kháng thể được hình thành trong người mẹ.

#### HẬU QUẢ TRUYỀN MÁU KHÔNG HOÀ HỢP

Khi không có sự hoà hợp giữa nhóm máu người cho với nhóm máu người nhận, sẽ xảy ra hiện tượng kết dính. Cũng có một vài trường hợp sự kết dính ít khi xảy ra: Khi máu của người cho truyền cho người nhận, có thể coi máu đó đã được pha loãng, và tỉ lệ kháng nguyên gấp kháng thể tương ứng là thấp nên không có sự kết dính xảy ra.

Như đã giải thích ở trên, tất cả các phản ứng truyền máu cuối cùng sẽ gây tan máu trực tiếp hoặc tán huyết. Các hemoglobin được giải phóng từ hồng cầu bị phá huỷ sẽ được chuyển đổi bởi các đại thực bào thành bilirubin và sau đó sẽ được bài tiết qua gan mật (đã mô tả ở Chương 71). Nồng độ bilirubin trong dịch cơ thể thường tăng cao gây chứng vàng da – đó là các sắc tố mật được tích tụ ở da và hệ thống nội mô. Tuy nhiên, nếu chức năng gan bình thường, sắc tố mật sẽ được bài tiết vào ruột. Vậy nên vàng da thường ít xuất hiện ở người lớn trừ khi hơn 400 ml máu bị tan máu trong một ngày.

#### Suy thận cấp sau truyền máu.

Một trong những hậu quả nghiêm trọng nhất của việc truyền máu không hoà hợp là suy thận cấp, có thể xảy ra sau truyền máu vài phút đến vài giờ, và người nhận có thể chết do suy thận cấp.

Thận không hoạt động có thể là kết quả của ba nguyên nhân: Đầu tiên, các phản ứng kháng nguyên kháng thể giải phóng chất độc gây co mạch thận. Thứ hai, mất tuần hoàn tế bào hồng cầu người nhận, cùng với sự giải phóng chất độc từ quá trình tan máu và từ phản ứng miễn dịch, thường gây ra sốc tuần hoàn. Huyết áp động mạch thấp, giảm lưu lượng máu đến thận và giảm lượng nước tiểu. Thứ ba, nếu lượng hemoglobin tự do vào trong máu, phần lớn sẽ đi qua màng lọc cầu thận vào ống thận. Nếu số lượng này ít, nó sẽ được tái hấp thu thông qua biểu mô ống thận vào trong máu và không gây nguy hiểm; còn nếu số lượng nhiều thì chỉ có một phần nhỏ được tái hấp thu. Phần lớn vẫn sẽ nằm trong ống thận, trong khi đó nước cũng được tái hấp thu lại, dẫn đến nồng độ hemoglobin trong ống thận tăng cao vượt mức, tạo ra hemoglobin kết tủa gây tắc nghẽn ống thận. Như vậy, sự co mạch thận, sốc tuần hoàn, tắc nghẽn ống thận cùng nhau làm suy thận cấp. Nếu tình trạng không được giải quyết kịp thời, bệnh nhân có thể chết trong vòng 7 đến 12 ngày (đã giải thích ở chương 32), trừ khi họ điều trị bằng chạy thận nhân tạo.

## GHÉP MÔ VÀ CƠ QUAN

Hầu hết các kháng nguyên của hồng cầu gây ra phản ứng truyền máu cũng có mặt ở các tế bào khác của cơ thể, và mỗi mô của cơ thể cũng có bổ sung kháng nguyên riêng. Do đó, bất cứ mô ngoại lai cấy vào cơ thể cũng gây ra phản ứng miễn dịch. Nói cách khác, mô người nhận có khả năng chống lại sự xâm phạm của các mô ngoại lai, người ta gọi là sự thải ghép.

### Ghép tự thân, ghép đồng nhất, dị ghép, ghép ngoại lai.

Ghép một mô hoặc toàn bộ nội tạng từ một phần của cùng 1 con vật sang chỗ khác gọi là ghép tự thân; nếu từ 2 cá thể của một cặp sinh đồi gọi là ghép đồng nhất; ; từ người này sang người khác hoặc từ 2 cá thể của cùng một loài gọi là dị ghép; từ động vật sang người hoặc từ 2 loài khác nhau gọi là ghép ngoại lai.

### Cây ghép mô, tế bào.

Trong trường hợp của ghép tự thân và ghép đồng nhất, tế bào cây ghép chứa cùng một loại kháng nguyên như trong mô của người nhận và sẽ tiếp tục sống bình thường và không giới hạn nếu được cung cấp máu đầy đủ.

Trái lại, phản ứng miễn dịch luôn xảy ra khi ghép ngoại lai. Nếu không có các biện pháp chống đào thải thì mô được ghép sẽ chết trong vòng 1 ngày đến 5 tuần.

Một số mô khác nhau và cơ quan đã được cấy ghép (hoặc nghiên cứu, hoặc thực nghiệm, điều trị) từ người này sang người khác là: da, thận, tim, gan, màng tuyền, tuỷ xương, phổi. Với sự phù hợp giữa các mô, thận đã ghép có thể sống được 5 đến 15 năm, đối với gan hoặc tim là 1 đến 15 năm.

## VƯỢT QUA PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH TRONG CÂY GHÉP MÔ

Do tiềm năng lớn trong việc cấy ghép mô và cơ quan, các nỗ lực quan trọng đã được thực hiện để phòng ngừa phản ứng kháng nguyên kháng thể. Một số trường hợp cụ thể sau đã thành công trong thử nghiệm và lâm sàng

### Tissue Typing—The Human Leukocyte Antigen Complex of Antigens.

Kháng nguyên quan trọng nhất gây thải ghép là một phức hợp có tên là kháng nguyên \_ bạch cầu người (HLA). Sáu trong số các kháng nguyên này xuất hiện ở bề mặt mô của từng người, nhưng có khoảng 150 kháng nguyên HLA khác nhau, đại diện cho hơn nghìn tỉ các thể kết hợp. Nên sự thải ghép sẽ xảy ra, trừ khi họ là anh em song sinh, có cùng 6 cặp kháng nguyên HLA.

Các kháng nguyên LHA xuất hiện trên tế bào bạch cầu, cũng như trên mô. Vì vậy, loại mô cho các kháng nguyên được thực hiện trên màng của tế bào lympho đã được tách ra từ máu của người đó. Các tế bào lympho được trộn với kháng huyết thanh thích hợp. Sau khi ủ bệnh, các tế bào được kiểm tra màng, thường là kiểm tra tỉ lệ các tế bào lympho hấp thu qua màng bằng một loại thuốc nhuộm đặc biệt.

Một số HLA không phải là kháng nguyên quan trọng. Bằng cách lấy những mô tết nhát của người cho và người nhận, quát trên cát ép sẵn để ở nên ít nguy hiểm hơn. Những các ghép thành công thường là giữa anh chị em ruột hoặc giữa cha mẹ với con. Ca ghép của những cặp song sinh thì thường chính xác và ít có sự đào thải nhất.

### Phòng chống thải ghép

Nếu hệ thống miễn dịch bị ức chế hoàn toàn, việc thải ghép sẽ không xảy ra. Thực tế một số người có suy giảm miễn dịch, cấy ghép có thể thành công mà không cần sử dụng các biện pháp để ngăn thải.

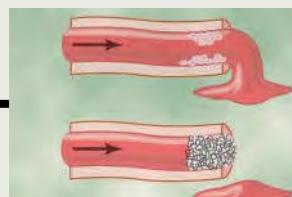
Tuy nhiên trong thực tế, ở người bình thường, kể cả những mô tốt nhất, cấy ghép hiếm khi xảy ra quá trình thải ghép từ vài ngày đến vài tuần mà không cần sử dụng các liệu pháp chống thải ghép. Có một số phương pháp chống thải ghép sau:

1. Hoocmon glucocorticoid từ tuyến thượng thận (hoặc thuốc corticoid có tác dụng tương tự), ức chế gen mã hoá cytokin, đặc biệt là interleukin-2 (IL-2). IL-2 là yếu tố cần thiết kích thích tăng tiết tế bào T và hình thành kháng thể.
2. Thuốc có tác dụng gây hại cho hệ bạch huyết sẽ hình thành các kháng thể và tế bào T.
3. Cyclosporine and tacrolimus, ức chế hình thành tế bào T-hỗ trợ, ngăn chặn các phản ứng của tế bào T.
4. Liệu pháp kháng thể ức chế miễn dịch, bao gồm kháng bạch cầu hoặc kháng thể IL-2 receptor.

Ghép mô sống trong con người đã có những thành công quan trọng chủ yếu là do sự phát triển của các loại thuốc ức chế phản ứng của hệ miễn dịch. Với việc giới thiệu cải thiện chất ức chế miễn dịch, thành công cấy ghép nội tạng đã trở thành phổ biến hơn nhiều. Cách tiếp cận hiện tại để nỗ lực điều trị ức chế miễn dịch để cân bằng tỷ lệ chấp nhận bị từ chối với điều độ trong những tác dụng phụ của các thuốc ức chế miễn dịch.

## Bibliography

- Alpdogan O: Advances in immune regulation in transplantation. Discov Med 15:150, 2013.
- An X, Mohandas N: Disorders of red cell membrane. Br J Haematol 141:367, 2008.
- Burton NM, Anstee DJ: Structure, function and significance of Rh proteins in red cells. Curr Opin Hematol 15:625, 2008.
- Dalloul A: B-cell-mediated strategies to fight chronic allograft rejection. Front Immunol 4:444, 2013.
- Gonzalez-Rey E, Chorny A, Delgado M: Regulation of immune tolerance by anti-inflammatory neuropeptides. Nat Rev Immunol 7:52, 2007.
- Nouel A, Simon Q, Jamin C, et al: Regulatory B cells: an exciting target for future therapeutics in transplantation. Front Immunol 5:11, 2014.
- Olsson ML, Clausen H: Modifying the red cell surface: towards an ABO-universal blood supply. Br J Haematol 140:3, 2008.
- Poluektov YO, Kim A, Sadegh-Nasseri S: HLA-DO and its role in MHC class II antigen presentation. Front Immunol 4:260, 2013.
- Safinia N, Leech J, Hernandez-Fuentes M, et al: Promoting transplantation tolerance; adoptive regulatory T cell therapy. Clin Exp Immunol 172:158, 2013.
- Shimizu K, Mitchell RN: The role of chemokines in transplant graft arterial disease. Arterioscler Thromb Vasc Biol 28:1937, 2008.
- Singer BD, King LS, D'Alessio FR: Regulatory T cells as immunotherapy. Front Immunol 5:46, 2014.
- Watchko JF, Tiribelli C: Bilirubin-induced neurologic damage—mechanisms and management approaches. N Engl J Med 369: 2021, 2013.
- Westhoff CM: The structure and function of the Rh antigen complex. Semin Hematol 44:42, 2007.
- Yazer MH, Hosseini-Maaf B, Olsson ML: Blood groupings discrepancies between ABO genotype and phenotype caused by O alleles. Curr Opin Hematol 15:618, 2008.



## ĐÔNG MÁU VÀ CÀM MÁU

### CÁC GIAI ĐOẠN CÀM MÁU

Càm máu (hemostasis) nghĩa là ngăn cản sự mất máu khi mạch máu bị tổn thương, diễn ra theo các cơ chế lần lượt sau: (1) co mạch, (2) tạo nút tiêu cầu, (3) tạo cục máu đông và (4) mô xơ hóa làm bít kín tổn thương mãi mãi.

#### CO MẠCH

Co mạch xảy ra ngay sau khi mạch máu bị tổn thương do sự co thắt của cơ trơn thành mạch. Điều này ngay lập tức làm giảm lượng máu thoát ra từ mạch máu bị tổn thương. Sự co mạch này là kết quả của: (1) co cơ trơn thành mạch tại chỗ, (2) các chất trung gian hóa học tiết ra tại chỗ từ các mô tổn thương và tiêu cầu, (3) phản xạ thần kinh. Phản xạ thần kinh được hoạt hóa bởi cảm giác đau hoặc những cảm giác khác từ mạch máu bị tổn thương hoặc từ các mô lân cận. Tuy nhiên có vẻ như sự co mạch phản lớn là do sự co cơ trơn tại chỗ do tổn thương trực tiếp vào thành mạch. Với các mạch máu nhỏ hơn, vai trò lớn lao của tiêu cầu do sự tiết ra chất làm co mạch: *thromboxan A<sub>2</sub>*.

Mạch máu càng tổn thương nghiêm trọng thì sự co xảy ra càng mạnh. Sự co mạch có thể kéo dài nhiều phút đến hàng giờ, trong thời gian này quá trình tạo nút tiêu cầu và tạo cục máu đông sẽ diễn ra.

#### TẠO NÚT TIÊU CẦU

Nếu mạch máu bị tổn thương rất nhỏ (như hàng ngày vẫn diễn ra ở các mạch máu khắp cơ thể), tổn thương thường được giải quyết bởi nút tiêu cầu hơn là cục máu đông. Để hiểu về quá trình này, trước tiên cần hiểu về chính tiêu cầu.

#### Tính chất lý hóa của tiêu cầu

Tiêu cầu (platelet, thrombocyte) có dạng hình đĩa nhỏ với đường kính từ 1-4 micromet. Chúng được tạo thành từ mầm tiêu cầu (megakaryocyte) có kích thước rất lớn ở tủy xương. Quá trình chia tách mầm tiêu cầu thành tiêu cầu diễn ra ở tủy xương hoặc ngay khi chúng đi vào máu, nhất là khi chúng phải nén kích thước lại để đi trong lòng mao mạch. Số lượng tiêu cầu bình thường từ 150.000 đến 300.000 tế bào/microlit.

Tiêu cầu có nhiều chức năng mặc dù chúng không có nhân và không có khả năng sinh sản. Ở tế bào chất của chúng có (1) các phân tử *actin* và *myosin*, là các “protein co rút” (contractile protein) như trong các tế bào cơ, và có *thrombospondin*, làm co nhỏ kích thước tiêu cầu; (2) những di tích của *lưới nội chất* và *bộ máy Golgi* tổng hợp nên nhiều enzym và đặc biệt là lưu trữ một lượng lớn ion Calci; (3) ty thể và hệ thống enzym có khả năng tổng hợp *adenosin triphosphat* (ATP) và *adenosin diphosphat* (ADP); (4) các hệ thống enzym tổng hợp nên các *prostaglandin* – là những hormon tại chỗ gây nên các phản ứng của mạch máu và các mô lân cận khác; (5) một protein quan trọng là *yếu tố ổn định fibrin*, sê nói sau ở phần đông máu; (6) *yếu tố tăng trưởng* giúp các tế bào nội mô mạch máu, tế bào cơ trơn thành mạch và các nguyên bào sợi nhân lên và phát triển, từ đó có thể giúp sửa chữa những thành mạch bị tổn thương.

Ở màng tế bào tiêu cầu có một lớp màng *glycoprotein* ngăn cản sự kết dính với lớp nội mô bình thường và kết dính với các vùng thành mạch bị tổn thương, đặc biệt là các tế bào nội mô và nhất là với lớp collagen bộc lộ ra từ sâu trong thành mạch. Thêm vào đó, màng tiêu cầu chứa lượng lớn các *phospholipid* giúp hoạt hóa nhiều giai đoạn của quá trình đông máu.

Do vậy, tiêu cầu là một cấu trúc rất hoạt động. Thời gian nửa đời của chúng (half-life) trong máu từ 8 đến 12 ngày, do đó sau một vài tuần các chức năng của nó sẽ biến mất và bị loại bỏ khỏi vòng tuần hoàn bởi hệ

thống đại thực bào mô, trong đó hơn một nửa số tiêu cầu bị phá hủy ở lách khi dòng máu chảy trong mạng lưới bè xơ nhỏ hẹp (trabeculae).

### Cơ chế tạo nút tiêu cầu

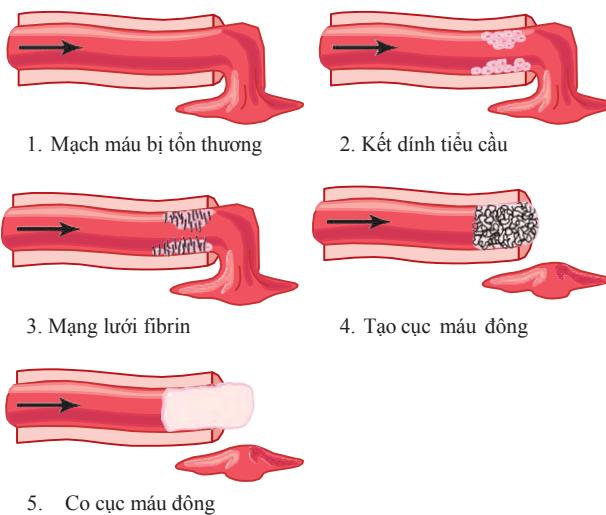
Khi tiêu cầu tiếp xúc với bề mặt vùng mạch máu bị tổn thương, đặc biệt là với các sợi collagen bộc lộ ra từ thành mạch, tiêu cầu sẽ nhanh chóng biến đổi tính chất. Tiêu cầu bắt đầu to ra, từ bề mặt nhô ra nhiều chân già; “các protein co rút” co mạnh làm giải phóng các hạt chứa các yếu tố đa hoạt hóa (multiple active factor); tiêu cầu gắn với collagen ở mô và với một protein từ huyết tương là yếu tố von Willebrand; chúng còn tiết ra một lượng lớn ADP và các enzym tổng hợp nên thromboxan A<sub>2</sub>. ADP và thromboxan đến lượt mình lại hoạt hóa những tiêu cầu gần đó, làm chúng kết dính với những tiêu cầu đã hoạt hóa ban đầu.

Do đó, tại nơi tổn thương thành mạch sẽ thu hút ngày càng nhiều tiêu cầu kết dính với nhau tạo nên *nút tiêu cầu*. Ban đầu nút tiêu cầu sẽ lỏng lẻo nhưng chúng sẽ có hiệu quả với các tổn thương nhỏ. Sau đó, mạng lưới fibrin sẽ được tạo thành sau quá trình đông máu. Mạng lưới này sẽ gắn chặt với tiêu cầu tạo nên một khối nút chắc chắn.

**Tầm quan trọng của tiêu cầu để đóng kín lỗ tổn thương**  
 Cơ chế tạo nút tiêu cầu cực kì quan trọng để sửa chữa hàng ngàn lỗ tổn thương xảy ra hàng ngày ở các mạch máu rất nhỏ, như trong quá trình tạo lớp tế bào nội mô mới sẽ xuất hiện nhiều lỗ tổn thương như thế. Do đó ở người có lượng tiêu cầu thấp sẽ có hàng ngàn vùng xuất huyết nhỏ xuất hiện hàng ngày dưới da và ở nội tạng. Biểu hiện này sẽ không xảy ra ở người có lượng tiêu cầu bình thường.

### QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU

Giai đoạn thứ ba của cầm máu là tạo cục máu đông. Cục máu đông sẽ bắt đầu được tạo thành trong vòng 15-20 giây nếu thành mạch bị tổn thương nghiêm trọng và trong 1-2 phút nếu tổn thương nhỏ. Các chất hoạt hóa từ thành mạch bị tổn thương, từ tiêu cầu và từ protein máu sẽ gắn với thành mạch bị tổn thương để bắt đầu quá trình tạo cục máu đông. Quá trình này được minh họa ở hình 37-1 và các yếu tố đông máu quan trọng nhất sẽ được liệt kê ở bảng 37-1.



Hình 37-1. Quá trình đông cầm máu (Nguồn: Seegers WH: Hemostatic Agents, 1948. Courtesy Charles C. Thomas, Springfield, Ill.)

Bảng 37-1 Các yếu tố đông máu

Yếu tố đông máu	Thuật ngữ tương đương
Fibrinogen	Yếu tố I
Prothrombin	Yếu tố II
Yếu tố mô	Yếu tố III; Thromboplastin của mô
Calci	Yếu tố IV
Yếu tố V	Proaccelerin; Yếu tố không bền; Ac-globulin (Ac-G)
Yếu tố VII	Proconvertin; Yếu tố bền vững; Yếu tố xúc tác chuyển đổi prothrombin huyết thanh (SPCA)
Yếu tố VIII	Yếu tố chống Hemophilia A
Yếu tố IX	Yếu tố chống Hemophilia B; Yếu tố Christmas; Phức hợp thromboplastin huyết tương (PTC)
Yếu tố X	Yếu tố Stuart; Yếu tố Stuart-Prower
Yếu tố XI	Yếu tố chống Hemophilia C; Tiền thromboplastin huyết tương (PTA)
Yếu tố XII	Yếu tố Hageman
Yếu tố XIII	Yếu tố ổn định fibrin
Prekallikrein	Yếu tố Fletcher
Kininogen trọng lượng phân tử cao	Yếu tố Fitzgerald; HMWK (high molecular weight kininogen)
Tiêu cầu	

Trong vòng 3-6 phút sau khi thành mạch bị tổn thương, vết thương sẽ được bít kín bởi cục máu đông nếu nó có kích thước không quá lớn.

Sau 20 phút đến một giờ, cục máu đông co lại càng đóng kín lỗ tồn thương hơn. Tiêu cầu có vai trò quan trọng trong quá trình này, điều này sẽ được đề cập đến sau.

## MÔ XƠ HÓA HOẶC TAN CỤC MÁU ĐÔNG

Cục máu đông được tạo thành có thể trải qua một trong hai quá trình: (1) Nó có thể bị xâm nhập bởi *nguyên bào sợi (fibroblast)* là chất liệu tạo mô liên kết trong lòng cục máu đông hoặc (2) nó tan ra. Đối với tổn thương nhỏ thì thông thường nguyên bào sợi sẽ xâm nhập, quá trình này bắt đầu trong vòng một vài giờ sau khi tạo thành cục máu đông (được xúc tác một phần bởi *yếu tố tăng trưởng từ tiêu cầu tiết ra*) và tiếp tục cho đến khi mỗ xơ hóa hoàn toàn cục máu đông trong vòng 1 đến 2 tuần.

Ngược lại, khi có quá nhiều máu rò rỉ vào mô và cục máu đông hình thành tại nơi không cần thiết, những chất đặc biệt từ ngay trong cục máu đông sẽ được hoạt hóa. Những chất này hoạt động như những enzym để làm tan cục máu đông, điều này sẽ đề cập ở phần sau.

## CƠ CHẾ ĐÓNG MÁU

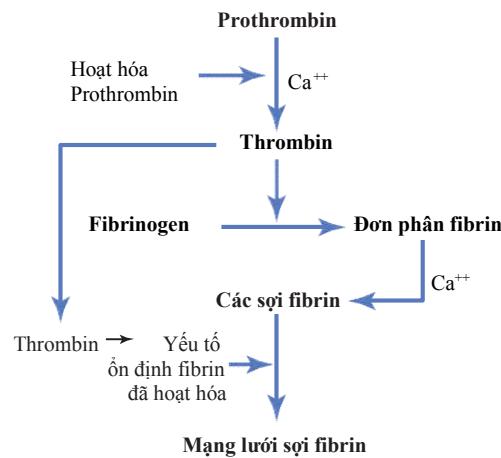
### CƠ CHẾ TỔNG QUÁT

Hơn 50 chất quan trọng gây ra hoặc có ảnh hưởng tới quá trình đông máu đã được tìm thấy trong máu và trong các mô, trong đó có các chất thúc đẩy quá trình đông máu gọi là *chất đông máu (procoagulant)* và các chất ngăn ngừa đông máu gọi là *chất chống đông (anticoagulant)*. Tình trạng của máu sẽ phụ thuộc vào sự cân bằng giữa hai nhóm chất này. Trong dòng máu, thường thì các chất chống đông chiếm ưu thế hơn, do đó máu sẽ không đông khi còn đang tuần hoàn. Tuy nhiên, khi mạch máu bị tổn thương, chất đông máu trong vùng mô tổn thương sẽ được hoạt hóa và ưu thế hơn các chất chống đông, từ đó hình thành cục máu đông.

Quá trình đông máu diễn ra theo 3 bước chủ yếu:

- Đáp ứng lại với tổn thương thành mạch hay tổn thương ở chính dòng máu, những phản ứng hóa học phức tạp sẽ xảy ra không chỉ với 12 yếu tố đông máu. Kết quả thu được là một phức hợp chất hoạt hóa gọi là phức hợp *hoạt hóa prothrombin*.
- Phức hợp hoạt hóa prothrombin xúc tác chuyển hóa prothrombin thành thrombin.
- Thrombin sẽ hoạt động như một enzym để chuyển fibrinogen thành các *sợi fibrin* giam giữ tiêu cầu, các tế bào máu và huyết tương để tạo thành cục máu đông.

Đầu tiên chúng ta sẽ đề cập đến cơ chế tạo thành cục máu đông với sự chuyển hóa prothrombin thành thrombin, sau đó sẽ trở lại giai đoạn đầu tiên của quá trình đông máu là tạo phức hợp hoạt hóa prothrombin.



Hình 37-2. Sơ đồ chuyển hóa prothrombin thành thrombin và sự trùng hợp fibrinogen tạo các sợi fibrin.

### CHUYỂN HÓA PROTHROMBIN THÀNH THROMBIN

Đầu tiên, phức hợp hoạt hóa prothrombin được tạo thành từ sự tổn thương ở mạch máu hoặc ở các chất đặc biệt trong máu. Thứ hai, phức hợp hoạt hóa prothrombin sẽ chuyển hóa prothrombin thành thrombin nếu có đủ lượng ion Calci cần thiết (Ca<sup>++</sup>). (Hình 37-2). Thứ ba, thrombin sẽ trùng hợp các phân tử fibrinogen thành các sợi fibrin trong vòng 10 đến 15 giây. Do đó, yếu tố tự giới hạn trong quá trình đông máu thường là sự tạo thành phức hợp hoạt hóa prothrombin, vì những bước cuối cùng này thường xảy ra rất nhanh để tạo thành cục máu đông.

Tiêu cầu cũng có vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa prothrombin thành thrombin bởi vì ban đầu có rất nhiều phân tử prothrombin gắn với các receptor ở tiêu cầu, qua đó gắn kết với vùng mô bị tổn thương.

**Prothrombin và Thrombin.** Prothrombin là một protein huyết tương, cấu tạo là một phân tử α2-globulin, có khối lượng phân tử là 68.700. Nó có nồng độ trong huyết tương bình thường là 15 mg/dl. Nó là một protein không ổn định, dễ dàng phân cắt thành các phân tử nhỏ hơn, một trong số đó là thrombin có khối lượng phân tử 33.700, xấp xỉ bằng một nửa khối lượng của prothrombin.

Prothrombin được tổng hợp liên tục bởi gan và được sử dụng liên tục khắp cơ thể trong quá trình đông máu. Nếu gan không sản xuất được prothrombin thì nồng độ prothrombin trong huyết tương có thể hạ xuống quá thấp, không đáp ứng nhu cầu sử dụng cho quá trình đông máu.

*Vitamin K* cần thiết cho gan trong quá trình tổng hợp prothrombin cũng như một số yếu tố đông máu khác. Do đó, nếu thiếu vitamin K hoặc mắc bệnh về gan đều có thể làm nồng độ prothrombin hạ thấp gây ra tình trạng chảy máu.

## CHUYỂN HÓA FIBRINOGEN THÀNH FIBRIN - TẠO CỤC MÁU ĐÔNG

**Fibrinogen cần thiết cho quá trình tạo cục máu đông.** Fibrinogen là một protein trọng lượng phân tử cao (khối lượng là 340.000) có nồng độ trong huyết tương từ 100 đến 700 mg/dl. Fibrinogen được tổng hợp ở gan nên bệnh ở gan có thể làm giảm nồng độ fibrinogen lưu hành cũng như nồng độ prothrombin.

Bởi vì fibrinogen có kích thước phân tử lớn nên bình thường có rất ít phân tử fibrinogen thoát ra từ máu vào dịch kẽ, và bởi vì fibrinogen là một trong những yếu tố cần thiết cho quá trình đông máu nên bình thường dịch kẽ sẽ không bị đông lại. Nhưng trong tình trạng bệnh lý, tính thấm mao mạch tăng sẽ làm rò rỉ các phân tử fibrinogen vào dịch kẽ và đến một nồng độ nào đó, dịch này cũng có thể đông lại như quá trình đông máu và huyết tương.

**Tác động của Thrombin lên Fibrinogen để tạo thành Fibrin.** Thrombin là một enzym protein có khả năng ly giải protein kém. Nó tác động vào fibrinogen bằng cách tách 4 phân tử peptid có trọng lượng phân tử thấp, từ đó tạo nên phân tử đơn phân fibrin có khả năng tự động trùng hợp với các phân tử đơn phân fibrin khác để tạo nên các sợi fibrin. Do đó, nhiều phân tử đơn phân fibrin trùng hợp với nhau trong vòng vài giây để tạo nên các sợi fibrin dài, từ đó tạo thành mạng lưới của cục máu đông.

Trong giai đoạn sớm của quá trình trùng hợp, các phân tử đơn phân fibrin được nối với nhau bởi liên kết hydro yếu, và các sợi vừa mới được tạo thành không liên kết với nhau; do vậy, cục máu đông tạo thành không vững chắc và có thể dễ dàng bị phá vỡ. Tuy nhiên, có một quá trình xảy ra ngay sau đó vài phút có thể làm mạng lưới fibrin này vững chắc hơn. Quá trình này có một chất là yếu tố ổn định fibrin – bình thường có một lượng nhỏ trong globulin huyết tương và nó cũng được giải phóng từ các tiểu cầu trong cục máu đông. Trước khi yếu tố ổn định fibrin này có tác động lên các sợi fibrin thì nó phải được hoạt hóa. Những phân tử thrombin cũng có vai trò hoạt hóa yếu tố ổn định fibrin. Sau khi được hoạt hóa, nó hoạt động như một enzym, tạo các liên kết cộng hóa trị giữa các phân tử đơn phân fibrin cũng như tạo các cầu nối liên kết những sợi fibrin cạnh nhau, từ đó tạo nên một mạng lưới fibrin ba chiều rộng lớn.

**Cục máu đông.** Cục máu đông là một mạng lưới sợi fibrin chạy theo mọi hướng và giam giữ các tế bào máu, tiểu cầu và huyết tương. Các sợi fibrin cũng gắn với bề mặt mạch máu bị tổn thương; do đó cục máu đông cũng gắn kết với những chỗ tổn thương ở mạch máu và từ đó ngăn ngừa mất máu.

**Co cục máu đông và thoát huyết thanh.** Trong vòng vài phút sau khi cục máu đông được tạo thành, nó bắt đầu co lại và giải phóng ra hầu hết dịch trong thời gian 20 đến 60 phút. Dịch thoát ra được gọi là huyết thanh vì đã loại bỏ tất cả fibrinogen và hầu hết các yếu tố đông máu; đây chính là điểm khác biệt giữa huyết thanh và huyết tương. Huyết thanh sẽ không thể đông lại vì nó thiếu các yếu tố này.

Tiểu cầu rất cần thiết trong quá trình co cục máu đông. Do vậy, cục máu đông không co lại được là một dấu hiệu chỉ điểm cho thấy số lượng tiểu cầu trong vòng tuần hoàn có thể ở mức thấp. Ảnh hưởng vi điện tử của tiểu cầu trong cục máu đông cho thấy chúng gắn với các sợi fibrin nên đã liên kết các sợi với nhau.Thêm vào đó, tiểu cầu bị giam giữ trong cục máu đông tiếp tục giải phóng các chất đông máu trong đó có một chất cực kì quan trọng là yếu tố ổn định fibrin. Tiểu cầu cũng góp phần trực tiếp co cục máu đông bằng cách hoạt hóa thrombosthenin của tiểu cầu, các phân tử actin và myosin. Đây đều là những “protein co rút” làm tiểu cầu co mạnh và gắn chặt với fibrin. Quá trình này làm kích thước mạng lưới fibrin thu nhỏ thành một khối nhỏ hơn. Sự co cục máu đông được hoạt hóa và tăng tốc bởi thrombin cũng như ion Calci được giải phóng từ nơi lưu trữ calci trong ty thể, lưới nội chất và bộ máy Golgi của tiểu cầu.

Khi cục máu đông co lại, bờ tổn thương của mạch máu được kéo lại gần nhau, góp phần ngăn ngừa dòng máu chảy.

## ĐIỀU HÒA NGUỘC DƯƠNG TÍNH CỦA QUÁ TRÌNH TẠO CỤC MÁU ĐÔNG

Khi một cục máu đông bắt đầu phát triển, thông thường trong vòng vài phút nó sẽ mở rộng sang vùng xung quanh, đây chính là sự điều hòa ngược dương để thúc đẩy quá trình đông máu. Một trong những nguyên nhân quan trọng nhất của sự thúc đẩy này là hoạt động ly giải protein của thrombin cho phép nó tác động trên nhiều yếu tố đông máu khác ngoài fibrinogen. Ví dụ, thrombin có tác động ly giải protein trực tiếp đối với prothrombin, có khuynh hướng chia tách thành càng nhiều thrombin, và nó cũng tác động trên một số yếu tố đông máu có nhiệm vụ tạo thành phức hợp hoạt hóa prothrombin. (Những tác động này sẽ được nói đến ở các phần sau, bao gồm sự tăng cường hoạt động cho các yếu tố VIII, IX, X, XI, XII và sự kết tập tiểu cầu). Khi đã có một lượng thrombin nhất định được tạo thành, sẽ có một điều hòa ngược dương tính tạo nên càng nhiều cục máu đông và thrombin. Do đó, cục máu đông tiếp tục phát triển cho đến khi máu ngừng chảy.

## KHỞI ĐẦU QUÁ TRÌNH ĐÓNG MÁU: HOẠT HÓA PROTHROMBIN

Giờ chúng ta sẽ nói về quá trình đóng máu trong đó cơ chế ở giai đoạn khởi đầu sẽ phức tạp hơn nhiều. Những cơ chế này chia làm:

- (1) tổn thương ở thành mạch và vùng mô lân cận
- (2) tổn thương đến máu, hoặc (3) máu tiếp xúc với các tế bào nội mô bị tổn thương hoặc với collagen và các thành phần mô khác ngoài mạch máu. Tất cả đều dẫn đến sự tạo thành *phức hợp hoạt hóa prothrombin*, từ đó xảy ra quá trình chuyển hóa prothrombin thành thrombin và các bước tiếp theo của quá trình đóng máu.

Phức hợp hoạt hóa prothrombin được tạo thành theo 2 con đường, mặc dù trong thực tế 2 con đường này liên quan với nhau: (1) *con đường đóng máu ngoại sinh* bắt đầu từ tổn thương ở thành mạch và vùng mô lân cận và (2) *con đường đóng máu nội sinh* bắt đầu từ máu.

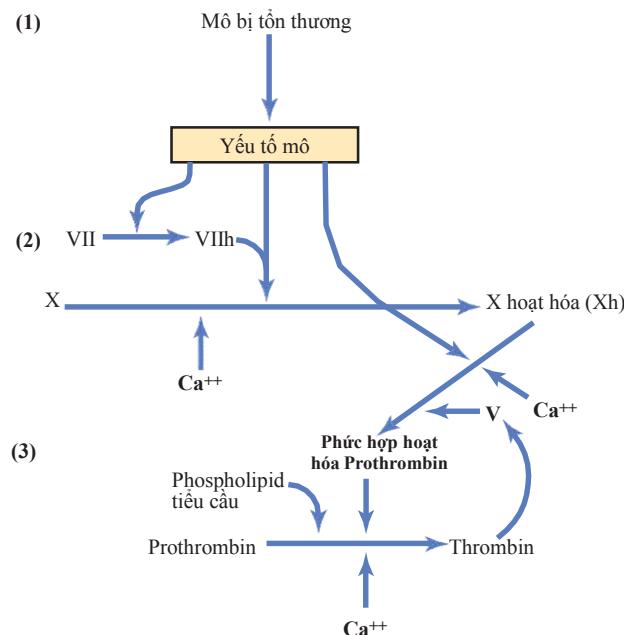
Ở cả 2 con đường, các protein huyết tương là các *yếu tố đóng máu* đều có vai trò quan trọng. Hầu hết các protein này đều ở dạng tiền chất của các enzym ly giải protein. Khi chuyển sang dạng hoạt hóa, chúng sẽ tác động gây ra những phản ứng của quá trình đóng máu.

Hầu hết các yếu tố đóng máu (ở bảng 37-1) được đánh số thứ tự La Mã. Khi muốn kí hiệu dạng hoạt hóa sẽ thêm chữ "h" nhỏ đằng sau số La Mã, ví dụ như yếu tố VIIh là dạng hoạt hóa của yếu tố VII.

### Con đường đóng máu ngoại sinh

Con đường đóng máu ngoại sinh bắt đầu từ sự tiếp xúc của máu với tổn thương ở thành mạch hoặc ở mô ngoại mạch. Điều này sẽ dẫn đến các bước tiếp theo được minh họa ở hình 37-3:

1. *Giải phóng yếu tố mő*. Mô bị tổn thương giải phóng ra một phức hợp gọi là *yếu tố mő* hay là *thromboplastin của mő*. Yếu tố này bao gồm các *phospholipid* từ màng mő cộng thêm *phức hợp lipoprotein* – có chức năng như một enzym ly giải protein.
2. *Hoạt hóa yếu tố X-vai trò của yếu tố VII và yếu tố mő*. Phức hợp lipoprotein gồm yếu tố mő và yếu tố VII, trong điều kiện có ion Calci sẽ hoạt động như enzym để *hoạt hóa yếu tố X* (tạo Xh).
3. *Tác động của Xh để tạo thành phức hợp hoạt hóa prothrombin-vai trò của yếu tố V*. Yếu tố X hoạt hóa kết hợp ngay tức thì với các phospholipid của mő (một phần của yếu tố mő hoặc được giải phóng thêm từ tiểu cầu), cùng với yếu tố V sẽ tạo thành *phức hợp hoạt hóa prothrombin*. Trong vòng vài giây, với sự có mặt của  $\text{Ca}^{++}$ , prothrombin sẽ được chia tách để tạo thrombin, sau đó quá trình đóng máu sẽ tiếp tục diễn ra như đã trình bày ở phần trước.



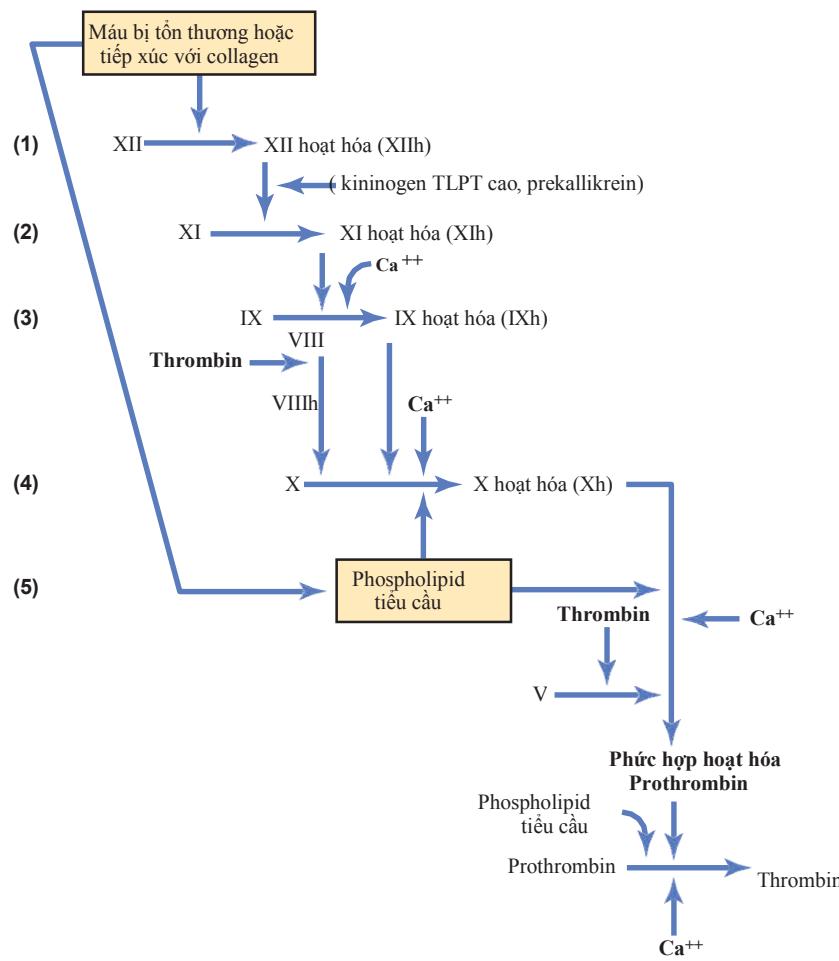
Hình 37-3. Con đường đóng máu ngoại sinh

Ban đầu, yếu tố V trong phức hợp hoạt hóa prothrombin ở dạng tiền chất chưa hoạt động, nhưng khi quá trình đóng máu bắt đầu và thrombin bắt đầu được tạo thành, chức năng ly giải protein của thrombin sẽ hoạt hóa yếu tố V. Sự hoạt hóa này sẽ làm thúc đẩy mạnh mẽ cho sự hoạt hóa prothrombin. Như vậy, trong phức hợp hoạt hóa prothrombin, yếu tố X hoạt hóa (Xh) thực sự là một enzym ly giải protein chia tách prothrombin để tạo thành thrombin; yếu tố V hoạt hóa (Vh) thúc đẩy mạnh mẽ hoạt động ly giải protein này, và các phospholipid của tiểu cầu cũng có tác động thúc đẩy quá trình này. Lưu ý về sự điều hòa ngược dương tính tác động trên thrombin, thông qua yếu tố V, sẽ thúc đẩy toàn bộ quá trình ngay từ khi bắt đầu.

### Con đường đóng máu nội sinh

Đây là cơ chế thứ hai để bắt đầu tạo nên phức hợp hoạt hóa prothrombin cũng như bắt đầu quá trình đóng máu, bắt đầu từ sự tổn thương từ máu hoặc có sự tiếp xúc của máu với collagen từ thành mạch máu bị tổn thương. Các quá trình diễn ra sau đó được minh họa ở hình 37-4.

- 1) *Tổn thương từ máu sẽ làm hoạt hóa yếu tố XII và (2) giải phóng các phospholipid của tiểu cầu*. Tổn thương vào máu hoặc có sự tiếp xúc của máu với collagen thành mạch làm biến đổi 2 yếu tố đóng máu quan trọng: yếu tố XII và tiểu cầu. Khi yếu tố XII bị tác động, ví dụ như tiếp xúc với collagen hoặc bề mặt như kính, nó biến đổi phân tử thành yếu tố XII hoạt hóa là một enzym ly giải protein.



Hình 37-4. Con đường đông máu nội sinh

Đồng thời, máu bị tổn thương sẽ làm tác động đến tiểu cầu làm giải phóng các phospholipid của tiểu cầu có chứa các phân tử lipoprotein gọi là *yếu tố 3 của tiểu cầu* có vai trò quan trọng trong các quá trình tiếp theo.

1. *Hoạt hóa yếu tố XI*. Yếu tố XI hoạt hóa (XIh) sẽ làm hoạt hóa yếu tố XI theo tác động kiềm enzym, đây là bước thứ hai trong con đường nội sinh. Quá trình này cần có *kininogen trọng lượng phân tử cao* và được thúc đẩy bởi prekallikrein.
2. *Hoạt hóa yếu tố IX bằng yếu tố XII*. Yếu tố XIh sẽ có tác động như enzym lên yếu tố IX để làm hoạt hóa yếu tố này.
3. *Hoạt hóa yếu tố X-vai trò của yếu tố XIII*. Yếu tố IXh cùng với yếu tố VIIIh, phospholipid của tiểu và yếu tố III của tiểu cầu sẽ hoạt hóa yếu tố X. Quá trình này sẽ không xảy ra nếu thiếu yếu tố VIII hoặc tiểu cầu. Yếu tố VIII sẽ không có ở người mắc bệnh *hemophilia* thê cổ điển, nên yếu tố này được gọi là *yếu tố chống hemophilia*. Tiểu cầu sẽ bị thiếu ở người mắc bệnh chảy máu tên là *xuất huyết giảm tiểu cầu (thrombocytopenia)*.

4. *Hoạt hóa yếu tố X để tạo thành phức hợp hoạt hóa prothrombin-vai trò của yếu tố V*. Bước này giống với bước cuối cùng trong con đường đông máu ngoại sinh. Đó là yếu tố X kết hợp với yếu tố V và phospholipid từ tiểu cầu hoặc mô để tạo nên phức hợp hoạt hóa prothrombin. Trong vòng vài giây, phức hợp này sẽ bắt đầu phân tách prothrombin để tạo nên thrombin, góp phần trong quá trình đông máu như đã nói đến ở phần trước.

#### Vai trò của ion Calci trong con đường đông máu nội sinh và ngoại sinh

Ngoài trừ hai bước ban đầu của con đường đông máu nội sinh, ion Calci cần thiết cho mọi quá trình đông máu. Vì vậy nếu thiếu calci thì đông máu sẽ không xảy ra ở cả hai con đường.

Trong cơ thể sống, nồng độ ion calci hiếm khi giảm xuống thấp đến mức ảnh hưởng đến quá trình đông máu. Tuy nhiên, khi máu được lấy ra khỏi cơ thể, có thể chống đông bằng cách hạ thấp nồng độ calci xuống dưới ngưỡng hoặc giảm lượng ion calci bằng phản ứng với các chất như *ion citrat* hay kết tủa nó với các chất như *ion oxalat*.

## Liên quan giữa con đường đóng máu ngoại sinh và nội sinh-Tổng quan về khởi đầu quá trình đóng máu

Sơ đồ về hệ thống đóng máu nội sinh và ngoại sinh chỉ ra rõ ràng rằng sau khi mạch máu bị tổn thương thì sẽ đồng thời xảy ra cả hai con đường. Yếu tố mô khởi động con đường ngoại sinh, trong khi sự kết hợp giữa yếu tố XII và tiêu cầu với collagen của thành mạch máu sẽ khởi động con đường nội sinh.

Một sự khác biệt đặc biệt quan trọng giữa con đường đóng máu ngoại sinh và nội sinh là con đường ngoại sinh có tính “bùng nổ”, một khi đã được khởi động thì tốc độ của con đường này chỉ bị giới hạn bởi lượng yếu tố mô giải phóng từ mô bị tổn thương và bởi lượng các yếu tố X, VII và V trong máu. Nếu mô bị tổn thương nghiêm trọng thì đóng máu có thể xảy ra chỉ trong 15 giây. Con đường nội sinh xảy ra chậm hơn, thường cần thời gian từ 1 đến 6 phút để tạo thành cục máu đông.

### Chất chống đông nội mạch ngăn ngừa đông máu trong hệ thống mạch máu bình thường

**Các yếu tố bê mặt nội mô.** Có thể các yếu tố quan trọng nhất để ngăn ngừa đông máu trong hệ mạch bình thường là (1) *sự trơn nhẵn* của bê mặt tế bào nội mô ngăn ngừa việc khởi động con đường đóng máu nội sinh do tiếp xúc (2) một lớp *glycocalyx* trên lớp nội mô (là một chất mucopolysaccharid được hấp thụ vào mặt trong của các tế bào nội mô), có tác dụng đẩy các yếu tố đông máu và tiêu cầu, do đó ngăn ngừa sự khởi động quá trình đông máu và (3) một protein gắn với màng nội mô, *thrombomodulin*, cơ chế là gắn với thrombin. Không chỉ sự liên kết thrombin với thrombomodulin làm chậm quá trình đông máu bằng cách loại bỏ thrombin mà phức hợp thrombomodulin-thrombin còn hoạt hóa protein C của huyết tương, hoạt động như một chất chống đông bằng cách bắt hoạt yếu tố Vh và yếu tố VIII.

Khi lớp nội mô bị tổn thương, sự trơn nhẵn và lớp glycocalyx-thrombomodulin đều mất đi, từ đó hoạt hóa yếu tố XII và tiêu cầu, khởi động con đường đông máu nội sinh. Nếu yếu tố XII và tiêu cầu tiếp xúc với collagen dưới nội mô, sự hoạt hóa còn mạnh mẽ hơn.

**Tác động của antithrombin trên fibrin và antithrombin III.** Với những chất chống đông quan trọng nhất trong máu thì cơ chế là loại bỏ thrombin khỏi máu. Hiệu quả nhất là (1) *các sợi fibrin* được tạo thành trong quá trình đông máu và (2) một loại α-globulin là *antithrombin III* hay *đồng yếu tố antithrombin-heparin*.

Khi cục máu đông được tạo thành, khoảng 85-90% thrombin tạo nên từ prothrombin được hấp thụ vào mạng lưới fibrin. Sự hấp thụ này giúp ngăn ngừa sự lan rộng của thrombin vào máu xung quanh, do đó ngăn ngừa sự lan rộng của cục máu đông.

Phản thrombin không hấp thụ vào mạng lưới fibrin thì sẽ sớm kết hợp với antithrombin III, làm mất tác động của thrombin đối với fibrinogen và bắt hoạt thrombin trong 12 đến 20 phút sau đó.

**Heparin.** Heparin là một chất chống đông mạnh nhưng do nồng độ của nó trong máu bình thường ở mức thấp, tác động chống đông của nó chỉ rõ ràng khi có điều kiện sinh lý đặc biệt. Tuy nhiên, heparin được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng với nồng độ cao để ngăn ngừa đông máu nội mạch.

Phân tử heparin là một polysaccharid liên hợp tích điện âm rất mạnh. Bản thân heparin có ít hoặc không có tác dụng chống đông, nhưng khi nó kết hợp với antithrombin III, tác dụng của antithrombin là loại bỏ thrombin tăng lên gấp hàng trăm đến hàng ngàn lần, do đó nó có tác dụng như một chất chống đông. Do vậy, nếu có một lượng lớn heparin, tác động của antithrombin III là loại bỏ thrombin tự do khỏi vòng tuần hoàn xảy ra ngay tức thì.

Phức hợp heparin và antithrombin III cũng loại bỏ một số yếu tố đông máu đã hoạt hóa khác ngoài thrombin, tăng tác dụng chống đông, bao gồm các yếu tố XIIh, XIh, Xh và IXh.

Heparin được sản xuất bởi nhiều tế bào khác nhau của cơ thể, nhưng lượng lớn nhất là từ các *dưỡng bào* (*mast cell*) ở mô liên kết xung quanh các mao mạch trên khắp cơ thể. Những tế bào này liên tục tiết ra một lượng nhỏ heparin khuếch tán vào hệ tuần hoàn. Các tế bào *bạch cầu ura base* trong máu, cũng hoạt động chức năng như dưỡng bào, tiết một lượng nhỏ heparin vào huyết tương.

Các dưỡng bào tập trung nhiều ở mô xung quanh các mao mạch ở phổi và ít hơn là ở các mao mạch ở gan. Để hiểu rằng ở những nơi này cần một lượng lớn heparin bởi vì các mao mạch ở phổi và gan có nhiều cục máu đông hình thành trong dòng máu tĩnh mạch chảy chậm; heparin tổng hợp nên sẽ ngăn ngừa sự hình thành các cục máu đông.

### PLASMIN LÀM TAN CỤC MÁU ĐÔNG

Có một protein huyết tương loại euglobulin là *plasminogen* (hay *profibrinolysin*) khi được hoạt hóa sẽ gọi là *plasmin* (hay *fibrinolysin*). Plasmin là một enzym ly giải protein tương tự như trypsin - enzym hệ tiêu hóa ly giải protein quan trọng từ tuyến tụy. Plasmin làm tiêu các sợi fibrin và một số chất chống đông có bản chất protein khác như fibrinogen, yếu tố V, yếu tố VIII, prothrombin và yếu tố XII. Do vậy, một khi plasmin được tạo thành, nó có thể làm tan cục máu đông bằng cách phá hủy nhiều yếu tố đông máu, do đó thỉnh thoảng nó thậm chí làm giảm tính đông của máu.

**Hoạt hóa plasminogen tạo plasmin, sau đó tan cục máu đông.** Khi cục máu đông được tạo thành, có một lượng lớn plasminogen bị giam giữ trong cục máu đông với các protein huyết tương khác. Nếu chúng không được hoạt hóa thì sẽ không tạo thành plasmin và làm tan cục máu đông. Mô bị tổn thương và nội mô mạch máu sẽ giải phóng ra rất chậm một chất hoạt hóa rất mạnh là *chất hoạt hóa plasminogen của mô* (*tissue plasminogen activator* (*t-PA*)); Một vài ngày sau, sau khi máu đã ngừng chảy, *t-PA* sẽ chuyển hóa plasminogen thành plasmin để loại bỏ các cục máu đông không cần thiết còn dư lại. Trong thực tế, với nhiều mạch máu nhỏ, nếu dòng máu bị cục máu đông làm tắc nghẽn thì sẽ được mở thông trở lại bằng cơ chế này. Do vậy, một chức năng đặc biệt quan trọng của hệ thống plasmin là loại bỏ những cục máu đông nhỏ từ hàng triệu mạch máu nhỏ ở ngoại vi mà có thể bị tắc nghẽn nếu không dọn dẹp chúng.

## NHỮNG TRƯỜNG HỢP GÂY CHÁY MÁU QUÁ MỨC Ở NGƯỜI

Chảy máu quá mức có thể từ sự thiếu bất kì yếu tố đông máu nào. Có ba thể hay gặp nhất sẽ được nói đến ở đây đó là: (1) thiếu vitamin K, (2) hemophilia và (3) giảm tiểu cầu.

### GIẢM PROTHROMBIN, YẾU TỐ VII, YẾU TỐ IX VÀ YẾU TỐ X DO THIẾU VITAMIN K

Hầu hết tất cả các yếu tố đông máu được tổng hợp ở gan. Do vậy, những bệnh ở gan như *viêm gan*, *xơ gan* và *teo gan vàng da cấp tính* (*acute yellow atrophy*) (có sự thoái hóa tế bào gan do chất độc, nhiễm trùng hoặc các yếu tố khác) đôi khi làm suy giảm hệ thống đông máu rất nhiều và bệnh nhân bị chảy máu do thiếu các yếu tố một cách trầm trọng.

Một nguyên nhân khác gây giảm sự tổng hợp các yếu tố đông máu ở gan là thiếu vitamin K. Vitamin K là một yếu tố cần thiết cho quá trình carboxyl hóa ở gan (thêm nhóm carboxyl vào đuôi của cấu trúc acid glutamic) để tạo thành 5 yếu tố đông máu quan trọng: *prothrombin*, *yếu tố VII*, *yếu tố IX*, *yếu tố X* và *protein C*. Trong phản ứng này, vitamin K bị oxy hóa và chuyển sang dạng không hoạt động. Có một enzym là vitamin K epoxid-reductase (*vitamin K epoxide reductase complex 1-VKORc1*) sẽ biến đổi vitamin K trở lại dạng hoạt động.

Nếu thiếu vitamin K sẽ dẫn đến việc thiếu các yếu tố đông máu trong máu, từ đó có thể xảy ra tình trạng chảy máu nghiêm trọng.

Vitamin K được tổng hợp liên tục ở ruột bởi vi khuẩn, nên thiếu vitamin K hiếm khi xảy ra ở người khỏe mạnh ngay cả khi thức ăn thiếu vitamin K (ngoại trừ trẻ sơ sinh chưa có hệ vi khuẩn chí đường ruột). Tuy nhiên, với bệnh

nhân có bệnh đường tiêu hóa, thiếu vitamin K thường xảy ra do kém hấp thu chất béo bởi vì vitamin K tan trong dầu và thường được hấp thụ vào máu cùng với chất béo.

Một trong những nguyên nhân phổ biến của thiếu vitamin K là gan không bài tiết mật vào đường tiêu hóa (do tắc ống dẫn mật hoặc do bệnh của gan). Thiếu mật ngăn cản sự hấp thu chất béo do đó làm giảm hấp thụ vitamin K. Như vậy, bệnh gan thường là nguyên nhân gây giảm sản xuất prothrombin và một số yếu tố đông máu khác do cả hai nguyên nhân: kém hấp thụ vitamin K và do tế bào gan bị tổn thương. Do đó, vitamin K được tiêm trước khi mổ cho bệnh nhân phẫu thuật bị bệnh gan hoặc bị tắc mật, thông thường là trước mổ 4 đến 8 tiếng để tế bào gan có thể sản xuất các yếu tố đông máu với ít nhất 1/2 năng suất bình thường, từ đó có được đủ lượng yếu tố đông máu để tránh nguy cơ chảy máu quá nhiều trong cuộc phẫu thuật.

### HEMOPHILIA

Hemophilia là một bệnh gây chảy máu có bệnh nhân hầu hết là nam giới. 85% các trường hợp là do thiếu yếu tố VIII, loại này được gọi là *hemophilia A* hay *hemophilia cổ điển*. Trong mỗi 10.000 nam giới ở Mỹ thì có 1 người bị bệnh hemophilia A. 15% còn lại là do thiếu yếu tố IX. Cả 2 yếu tố này đều được di truyền trên nhiễm sắc thể X. Do vậy phụ nữ hầu như không bao giờ bị hemophilia bởi vì ít nhất một trong hai nhiễm sắc thể X của họ sẽ không mang gen bệnh. Nếu một nhiễm sắc thể của họ mang gen bệnh thì sẽ trở thành *người mang gen bệnh* (*hemophilia carrier*), truyền bệnh cho một nửa số con trai và truyền trạng thái mang gen bệnh cho một nửa số con gái.

Có nhiều mức độ chảy máu phụ thuộc vào sự thiếu hụt gen. Chảy máu thường xảy ra sau chấn thương nhưng với một số bệnh nhân, sự chảy máu nghiêm trọng và kéo dài có thể xảy ra sau một vết thương nhỏ và khó nhận thấy, ví dụ như có thể chảy máu nhiều ngày sau nhồi răng.

Yếu tố VIII do hai thành phần tạo nên, một tiểu phân lớn có khối lượng phân tử lên đến hàng triệu và một tiểu phân nhỏ với khối lượng phân tử chỉ khoảng 230.000. Tiểu phân nhỏ có vai trò rất quan trọng trong con đường đông máu nội sinh, nếu thiếu tiểu phân này sẽ gây ra bệnh hemophilia A. Còn nếu thiếu tiểu phân lớn sẽ gây nên bệnh *von Willebrand*.

Khi một bệnh nhân hemophilia A có biểu hiện chảy máu nghiêm trọng, hầu như chỉ có một liệu pháp duy nhất thực sự hiệu quả là tiêm yếu tố VIII tinh khiết. Yếu tố VIII có giá rất cao vì nó được tổng hợp từ máu người và chỉ thu được một lượng rất nhỏ. Tuy nhiên, việc sản xuất và sử dụng yếu tố VIII tái tổ hợp đã giúp phương pháp điều trị này đến được với nhiều bệnh nhân hemophilia A hơn.

## GIẢM TIỂU CẦU

Giảm tiểu cầu (thrombocytopenia) nghĩa là số lượng tiểu cầu trong vòng tuần hoàn giảm xuống mức thấp. Bệnh nhân bị giảm tiểu cầu có xu hướng chảy máu như mắc hemophilia, ngoại trừ rằng chảy máu thường xảy ra từ nhiều tĩnh mạch hay mao mạch nhỏ hơn là từ các mạch máu lớn như trong hemophilia. Kết quả là có nhiều xuất huyết nhô dạng chấm trên khắp các mô toàn cơ thể. Da xuất hiện nhiều nốt xuất huyết nhỏ, có màu hơi đỏ tía, do đó bệnh có tên là *xuất huyết giảm tiểu cầu (thrombocytopenic purpura)*. Như đã nói ở phần trước, tiểu cầu đặc biệt quan trọng để sửa chữa những tổn thương nhỏ ở mao mạch và các mạch máu nhỏ khác.

Thông thường, chảy máu sẽ không xảy ra cho đến khi số lượng tiểu cầu hạ xuống dưới 50.000/ $\mu\text{l}$  với lượng bình thường từ 150.000 đến 300.000. Khi tiểu cầu xuống 10.000 tế bào/ $\mu\text{l}$  thì bệnh nhân thường sẽ chết.

Có khi không cần làm xét nghiệm để tìm tiểu cầu trong máu mà vẫn có thể dự đoán tình trạng giảm tiểu cầu nếu cục máu đông của người đó không co lại được. Đây được coi là một dấu hiệu sớm vì sự co cục máu đông bình thường phụ thuộc vào sự giải phóng các yếu tố đông máu từ một lượng lớn tiểu cầu bị giam giữ trong mạng lưới fibrin trong cục máu đông.

Phần lớn những người bị giảm tiểu cầu mắc bệnh *xuất huyết giảm tiểu cầu vô căn (idiopathic thrombocytopenia - ITP)*. Ở phần lớn trong số những bệnh nhân này, có một lý do nào đó mà các kháng thể đặc biệt được tạo nên, có phản ứng chống lại và phá hủy tiểu cầu. Có thể *truyền máu tươi toàn phần* có chứa một lượng lớn tiểu cầu cho những bệnh nhân này. *Cắt lách* cũng là một biện pháp hiệu quả bởi vì bình thường lách loại bỏ một lượng lớn tiểu cầu ra khỏi vòng tuần hoàn.

## HUYẾT KHỐI

**Thrombus và embolus.** Một cục máu đông hình thành bất thường trong lòng mạch được gọi là *thrombus*. Khi cục máu đông này phát triển, dòng máu chảy qua liên tục sẽ cuốn nó trôi theo, cục máu đông trôi tự do như thế này gọi là *embolus*. Nếu embolus bắt nguồn từ các động mạch lớn hoặc là tim trái thì có thể trôi đi và làm tắc các động mạch hay tiểu động mạch ở não, thận và một số nơi khác.

Nếu embolus bắt nguồn từ hệ thống tĩnh mạch hoặc tim phải thì thường sẽ trôi đến phổi gây nên tắc động mạch phổi.

**Nguyên nhân gây nên huyết khối.** Nguyên nhân tạo nên huyết khối ở người thường là: (1) *Bề mặt nội mỏ xù xì của mạch máu* - có thể gây ra bởi xơ vữa động mạch, nhiễm trùng hay chấn thương (như là những nguyên nhân khởi động quá trình đông máu), và (2) *Tốc độ chảy chậm* của máu trong lòng mạch cũng thường gây nên sự đông máu khi mà một lượng nhỏ thrombin và các yếu tố đông máu khác luôn được tạo ra.

**Sử dụng t-PA để làm tan cục máu đông nội mạch.** Khi cho t-PA vào khu vực có cục máu đông thông qua catheter, nó sẽ hoạt hóa plasminogen thành plasmin, từ đó làm tan cục máu đông. Ví dụ như nếu sử dụng t-PA trong vòng một giờ đầu hoặc sau khi cục máu đông làm tắc nghẽn một động mạch vành, tim sẽ không bị tổn thương nặng.

## HUYẾT KHỐI TĨNH MẠCH ĐÙI VÀ HUYẾT KHỐI LỚN Ở ĐỘNG MẠCH PHỔI

Bởi vì sự đông máu luôn xảy ra khi dòng máu bị tắc nghẽn nhiều giờ ở bất cứ mạch máu nào trên cơ thể, nên với bệnh nhân nằm liệt giường cộng thêm việc hay kê đầu gối vào gối thường gây nên đông máu nội mạch (vì khi đó máu sẽ bị ngưng trệ ở một hay nhiều tĩnh mạch chi dưới trong nhiều giờ liền). Khi đó cục máu đông thường phát triển theo hướng dòng máu chảy chậm trong tĩnh mạch, đôi khi theo toàn bộ chiều dài tĩnh mạch chi dưới và thậm chí phát triển lên đến tĩnh mạch chậu chung và tĩnh mạch chủ dưới. Nhiều lần như thế, đến một thời điểm nào đó, một mảng lớn của cục máu đông sẽ bong ra khỏi chỗ bám ở thành mạch và trôi tự do theo máu tĩnh mạch, qua tim phải đến các động mạch phổi gây nên huyết khối lớn ở động mạch phổi (*massive pulmonary embolism*). Nếu cục máu đông đủ lớn để cùng lúc làm tắc các động mạch phổi, bệnh nhân sẽ chết ngay lập tức. Nếu chỉ có một động mạch phổi bị tắc thì bệnh nhân có thể sống, hoặc sẽ chết sau ít giờ đồng hồ đến vài ngày vì cục máu đông phát triển thêm trong lòng mạch máu phổi. Tuy nhiên, một lần nữa, liệu pháp t-PA sẽ có thể cứu sống bệnh nhân.

## ĐÓNG MÁU NỘI MẠCH RẢI RÁC

Đôi khi cơ chế đông máu được hoạt hóa ở một vùng rộng lớn trong vòng tuần hoàn, dẫn đến một tình trạng là *đóng máu nội mạch rải rác (disseminated intravascular coagulation-DIC)*. Tình trạng này thường xảy ra khi có một lượng lớn mô bị tổn thương hay mô chết trên cơ thể vì chúng sẽ giải phóng một lượng lớn yếu tố mô vào máu.

Thông thường, cục máu đông có kích thước nhỏ nhưng có số lượng nhiều, chúng sẽ làm tắc nghẽn các mạch máu nhỏ ở ngoại vi. Đặc biệt ở bệnh nhân nhiễm khuẩn huyết lan rộng, quá trình này sẽ xảy ra khi có vi khuẩn hoặc độc tố của vi khuẩn (nhất là nội độc tố) lưu hành trong máu vì chúng sẽ làm hoạt hóa cơ chế đông máu. Sự tắc nghẽn các mạch máu nhỏ ngoại vi sẽ ngăn cản mòn nhận oxy và các chất dinh dưỡng khác, điều này sẽ dẫn đến hoặc làm nặng thêm tình trạng shock tuần hoàn. Shock nhiễm khuẩn có thể làm chết 85% số bệnh nhân (hoặc hơn thế).

Một đặc điểm riêng của đông máu nội mạch rải rác là nguyên nhân gây chảy máu. Nguyên nhân đó là có quá nhiều yếu tố đông máu bị sử dụng do đông máu diện rộng nên còn quá ít chất đông máu để có thể duy trì trạng thái sinh lý bình thường của phần máu còn lại.

## NHỮNG CHẤT CHỐNG ĐÔNG DÙNG TRONG LÂM SÀNG

Trong một số trường hợp cần kìm hãm quá trình đông máu. Có nhiều chất có tác dụng chống đông trong đó hay dùng nhất là *heparin* và *coumarin*.

### HEPARIN

Heparin thương mại được chiết xuất từ một số mô khác nhau của động vật và thu được ở dạng gần tinh khiết. Tiêm một lượng nhỏ heparin, khoảng 0.5-1 mg/kg trọng lượng cơ thể có thể làm thời gian đông máu tăng từ 6 phút (bình thường) lên 30 phút hoặc hơn thế. Tác động này xảy ra ngay tức thì nên nhanh chóng ngăn ngừa hoặc làm chậm lại sự phát triển của cục máu đông.

Hoạt động của heparin kéo dài 1.5 đến 4 giờ. Heparin tiêm vào bị phá hủy bởi enzym *heparinase* trong máu.

### COUMARIN

Khi một dẫn xuất coumarin, ví dụ như *wafarin* được đưa vào cơ thể bệnh nhân, lượng prothrombin hoạt hóa và các yếu tố VII, IX, X (đều được tổng hợp bởi gan) sẽ bắt đầu giảm xuống, cơ chế của wafarin là ức chế enzym *VKOR cl*. Như đã nói ở phần trước, enzym này chuyển hóa dạng oxy hóa-không hoạt động của vitamin K sang dạng hoạt động. Bằng cách ức chế *VKOR cl*, wafarin sẽ làm giảm dạng hoạt động của vitamin K trong các mô. Khi đó, các yếu tố đông máu sẽ không được carboxyl hóa và giữ nguyên ở dạng không hoạt động. Sau vài ngày số lượng các yếu tố đông máu ở dạng hoạt động sẽ bị giáng hóa và thay bằng các yếu tố ở dạng không hoạt động. Mặc dù các yếu tố đông máu vẫn tiếp tục được sản xuất nhưng quá trình đông máu sẽ bị suy yếu nghiêm trọng.

Sau khi sử dụng wafarin, hoạt tính đông máu sẽ giảm xuống còn 50% so với bình thường trong vòng 12 giờ sau và còn 20% so với bình thường trong vòng 24 giờ sau. Mặt khác, quá trình đông máu sẽ không bị

bắt hoạt ngay lập tức mà sẽ xảy ra khi có sự giáng hóa của prothrombin hoạt hóa và các yếu tố đông máu khác có sẵn trong huyết tương. Đông máu thường trở lại bình thường 1-3 ngày sau khi ngừng liều pháp điều trị coumarin.

## CHỐNG ĐÔNG NGOÀI CƠ THỂ

Mặc dù máu được lấy từ cơ thể và đựng trong ống nghiệm thường đông lại sau 6 phút, máu được đựng trong các ống nghiệm tráng silicon sẽ không đông lại sau 1 giờ hoặc lâu hơn. Lý do là lớp silicon sẽ ngăn cản sự hoạt hóa do tiếp xúc của tiểu cầu và yếu tố XII là hai yếu tố chính khởi động cơ chế đông máu nội sinh. Ngược lại, ở ống nghiệm không tráng silicon sẽ có sự hoạt hóa tiểu cầu và yếu tố XII làm phát triển nhanh cục máu đông.

*Heparin* có thể được sử dụng để ngăn ngừa sự đông máu ngoài cơ thể giống như trong cơ thể. Heparin được dùng đặc biệt là trong phẫu thuật mà máu phải đi qua một máy tim-phổi nhân tạo hoặc thận nhân tạo trước khi trở lại cơ thể bệnh nhân.

Nhiều chất làm giảm lượng ion calci trong máu cũng có thể được sử dụng để ngăn ngừa đông máu ngoài cơ thể. Ví dụ như một lượng nhỏ hợp chất oxalat nếu được hòa trộn với một mẫu máu sẽ gây kết tủa dưới dạng calci oxalat, từ đó làm giảm nồng độ ion calci, quá trình đông máu bị bắt hoạt.

Bất kì chất nào làm mất đi dạng ion của calci máu đều có thể ngăn ngừa quá trình đông máu. Ion citrat tích điện âm là rất phù hợp và thường được hòa trộn với máu ở dạng natri citrat, amoni citrat hoặc kali citrat. Ion citrat sẽ kết hợp với ion calci trong máu tạo phức hợp chúa calci, làm giảm lượng ion calci nên ngăn ngừa quá trình đông máu. Các chất chống đông citrat có một ưu điểm quan trọng so với các chất chống đông oxalat là oxalat độc với cơ thể người, trong khi một lượng vừa phải citrat có thể vào cơ thể theo đường tiêm tĩnh mạch. Sau khi tiêm, ion citrat bị loại bỏ khỏi máu trong vòng ít phút bởi gan và nó sẽ được trung hợp thành glucose hoặc chuyển hóa trực tiếp thành năng lượng. Do vậy, 500 ml máu đã được chống đông bằng citrat thông thường có thể được truyền cho người nhận trong vòng ít phút nếu như không có hậu quả tồi tệ nào xảy ra. Tuy nhiên, nếu như gan bị tổn thương hoặc đưa vào quá nhanh một lượng lớn máu hoặc huyết tương có chứa citrat (trong vòng chưa đến 1 phút) thì ion citrat có thể không bị loại bỏ quá nhanh, từ đó nó có thể làm hạ nồng độ ion calci xuống rất nhiều gây nên co tetany hoặc chết do co giật.

## CÁC XÉT NGHIỆM ĐÓNG MÁU

### THỜI GIAN CHÁY MÁU

Khi dùng một vật nhọn để chọc vào đầu ngón tay hoặc tai, thời gian chảy máu thường kéo dài 1 đến 6 phút. Thời gian này phụ thuộc rất nhiều vào độ sâu của vết thương và mức độ xung huyết ở ngón tay hay ở tai ở thời điểm làm xét nghiệm. Nếu thiếu bất kì yếu tố đóng máu nào đều có thể làm kéo dài thời gian chảy máu, nhưng đặc biệt là do thiếu tiểu cầu.

### THỜI GIAN ĐÓNG MÁU

Có nhiều phương pháp đã được nghĩ đến để xác định thời gian đóng máu. Một phương pháp được dùng rộng rãi nhất là cho máu vào một ống nghiệm sạch, sau đó di chuyển ống theo chiều trước sau mỗi 30 giây một lần cho đến khi máu đông. Bằng phương pháp này, thời gian đóng máu bình thường từ 6 đến 10 phút. Phương pháp dùng nhiều ống nghiệm được dùng để xác định thời gian đóng máu chính xác hơn.

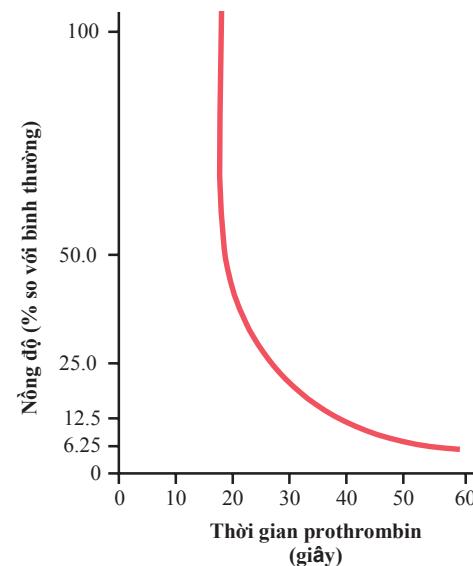
Tuy nhiên, thời gian đóng máu thay đổi trong một khoảng rộng tùy thuộc vào phương pháp đo nên nó không còn được sử dụng ở nhiều cơ sở lâm sàng. Thay vào đó là kết quả đo lường các yếu tố đóng máu có được từ các quy trình hóa học phức tạp.

### THỜI GIAN PROTHROMBIN VÀ CHỈ SỐ INR

Thời gian prothrombin thể hiện nồng độ prothrombin trong máu. Hình 37-5 chỉ ra mối liên hệ giữa nồng độ prothrombin và thời gian prothrombin. Dưới đây là phương pháp xác định thời gian prothrombin.

Máu lấy từ bệnh nhân ngay lập tức hòa trộn với oxalat nên không xảy ra quá trình chuyển hóa prothrombin thành thrombin. Sau đó, một lượng lớn ion calci và yếu tố mô nhanh chóng được hòa trộn với máu có oxalat. Lượng lớn calci làm mất tác động của oxalat, và yếu tố mô hoạt hóa phản ứng chuyển hóa prothrombin thành thrombin theo con đường đóng máu ngoại sinh. Thời gian để quá trình đông máu xảy ra gọi là *thời gian prothrombin*. Giá trị của thời gian chủ yếu được xác định bởi nồng độ prothrombin. Thời gian prothrombin bình thường khoảng 12 giây. Ở mỗi phòng thí nghiệm đều có đường cong liên hệ giữa nồng độ prothrombin và thời gian prothrombin như ở hình 37-5 để xác định nồng độ prothrombin trong máu.

Kết quả thời gian prothrombin có thể biến đổi với cùng một người nếu có sự khác nhau giữa hoạt động của yếu tố mô và hệ thống phân tích kết quả. Yếu tố mô được phân lập từ mô của người, ví dụ như mô của nhau thai, và những loại mô khác nhau sẽ có hoạt động khác nhau.



Hình 37-5. Liên hệ giữa nồng độ prothrombin và thời gian prothrombin

Chỉ số INR (*international normalized ratio*) được dùng để chuẩn hóa thời gian prothrombin. Với mỗi loại yếu tố mô, nhà sản xuất sẽ đăng ký chỉ số độ nhạy quốc tế (*international sensitivity index-ISI*) để biểu thị hoạt động của yếu tố mô với mẫu chuẩn. Chỉ số ISI thường dao động giữa 1.0 và 2.0. INR là tỉ lệ thời gian prothrombin của một người với mẫu chuẩn bình thường theo công thức:

$$\text{INR} = \left( \frac{\text{PT test}}{\text{PT bình thường}} \right)^{\text{ISI}}$$

Khoảng giá trị bình thường của INR ở người khỏe mạnh là 0.9 đến 1.3. Nếu INR cao (ví dụ: 4 hoặc 5) thì biểu thị nguy cơ chảy máu cao; trong khi INR thấp (ví dụ: 0.5) gợi ý rằng có thể có cục máu đông. Bệnh nhân đang điều trị warfarin thường có giá trị INR từ 2.0 đến 3.0.

Những xét nghiệm tương tự xét nghiệm thời gian prothrombin và INR được dùng để định lượng các yếu tố đông máu khác. Trong mỗi xét nghiệm này, một lượng lớn ion calci và tất cả các yếu tố khác (ngoài yếu tố đang được định lượng) được thêm vào máu chứa sǎn oxalat trong cùng một lúc. Sau đó thời gian cần cho quá trình đông máu cũng được xác định giống cách đo thời gian prothrombin. Nếu yếu tố đang được định lượng bị thiếu thì thời gian đông máu sẽ kéo dài. Thời gian sau đó sẽ được dùng để định lượng nồng độ của yếu tố đó.

#### Tài liệu tham khảo

- Baron TH, Kamath PS, McBane RD: Management of antithrombotic therapy in patients undergoing invasive procedures. N Engl J Med 368:2113, 2013.
- Berntorp E, Shapiro AD: Modern haemophilia care. Lancet 379:1447, 2012.
- Blomberg P, Scully M: Management of thrombotic thrombocytopenic purpura: current perspectives. J Blood Med 5:15, 2014.
- Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. J Clin Invest 115:3385, 2005.

## Phần VI Té bào máu, miễn dịch và đông máu

- Crawley JT, Lane DA: The haemostatic role of tissue factor pathway inhibitor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 28:233, 2008.
- Engelmann B, Massberg S: Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol* 13:34, 2013.
- Fisher MJ: Brain regulation of thrombosis and hemostasis: from theory to practice. *Stroke* 44:3275, 2013.
- Furie B, Furie BC: Mechanisms of thrombus formation. *N Engl J Med* 359:938, 2008.
- Gailani D, Renné T: Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27:2507, 2007.
- He R, Chen D, He S: Factor XI: hemostasis, thrombosis, and anti-thrombosis. *Thromb Res* 129:541, 2012.
- Hunt BJ: Bleeding and coagulopathies in critical care. *N Engl J Med* 370:847, 2014.
- Kucher N: Clinical practice. Deep-vein thrombosis of the upper extremities. *N Engl J Med* 364:861, 2011.
- Nachman RL, Raffi S: Platelets, petechiae, and preservation of the vascular wall. *N Engl J Med* 359:1261, 2008.
- Pabinger I, Ay C: Biomarkers and venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:332, 2009.
- Schmaier AH: The elusive physiologic role of Factor XII. *J Clin Invest* 118:3006, 2008.
- Wells PS, Forgie MA, Rodger MA: Treatment of venous thromboembolism. *JAMA* 311:717, 2014.

# THÔNG KHÍ PHỔI

Chức năng chính của hệ hô hấp là cung cấp khí oxy đến mô và loại bỏ khí Carbonic. Hệ hô hấp gồm 4 thành phần chính

- (1) Thông khí phổi: sự di chuyển của dòng khí ra và vào giữa khí quyển và phế nang
- (2) Sự khuếch tán oxy và CO<sub>2</sub>
- (3) Sự vận chuyển oxy và CO<sub>2</sub> trong máu và dịch cơ thể đến và từ mô tế bào
- (4) Điều chỉnh sự thông khí

Chương này chủ yếu đề cập đến thông khí phổi và 5 chương sau là chức năng hệ hô hấp và bất thường sinh lý đặc biệt.

## CƠ CHẾ CỦA THÔNG KHÍ PHỔI CÁC CƠ THAM GIA TẠO RA SỰ GIÃN NỎ VÀ CO PHỔI

Phổi có thể được giãn nở và co qua 2 cách:

- (1) Sự di chuyển xuống và lên của cơ hoành dẫn đến sự kéo dài ra hay thu hẹp lại của khoang ngực
- (2) Sự nâng lên hay hạ xuống của xương sườn dẫn đến tăng hay giảm đường kính trước sau của khoang ngực

Hình 38-1 chỉ ra 2 cách

Động tác thở nhẹ nhàng bình thường chủ yếu thực hiện nhờ di chuyển của cơ hoành. Trong khi hít vào, cơ hoành co làm kéo bề mặt phần dưới phổi xuống. Sau đó, khi thở ra, với cơ hoành giãn, phổi đàn hồi, thành ngực, sự nén các tạng bụng làm tăng không khí ra ngoài.

Động tác thở gắng sức, sự đàn hồi của phổi không đủ sức mạnh để tạo ra sự thở nhanh cần thiết, khi đó cần huy động thêm một số cơ nữa, chủ yếu là cơ thành bụng. Khi cơ thành bụng co, làm ép thêm các tạng ổ bụng, dồn cơ hoành lồi lên phía trên. Bằng cách đẩy ép thêm vào phổi.

Phương thức thứ 2 để giãn phổi là sự nâng lên của bộ khung sườn. Xương sườn nâng lên làm giãn nở phổi vì bình thường ở vị trí thư giãn, xương sườn nằm dốc xuống, được chỉ ra ở bên trái của Hình 38-1

Khi các xương sườn nâng lên, tuy nhiên phần lớn chúng nhô ra hướng về phía trước, do đó xương úc cũng di chuyển về phía trước, ra xa cột sống, do đó làm tăng đường kính trước sau lớn nhất khoảng 20% trong khi hít vào tối đa với thở ra. Do đó, tất cả các cơ làm nâng khung ngực được phân loại là cơ hít vào, và các cơ làm khung ngực hạ xuống là cơ thở ra.

Cơ quan trọng nhất làm nâng khung sườn lên là cơ gian sườn ngoài, còn cơ khác là

- (1) cơ úc đòn chũm làm nâng xương úc lên trên
- (2) cơ răng cưa trước làm nâng nhiều xương sườn
- (3) cơ thang làm nâng 2 xương sườn đầu tiên

Những cơ chính làm kéo xương sườn xuống dưới trong khi thở ra

- (1) cơ thành bụng, có khả năng kéo những xương sườn ở thấp xuống dưới, đồng thời ép các tạng bụng dồn cơ hoành lên trên
- (2) Cơ liên sườn trong

Hình 38-1 chỉ ra cơ chế hoạt động của cơ liên sườn ngoài và trong để tạo ra sự hít vào và thở ra. Hình bên trái, trong khi thở ra, xương sườn di xuống, cơ liên sườn ngoài bị kéo dài ra trước và xuống dưới. Khi chúng co, chúng kéo xương sườn trên ra trước so với xương sườn dưới, làm khung sườn nâng lên, tạo ra sự hít vào. Còn chức năng cơ liên sườn trong, như là cơ thở ra, hoạt động và chức năng đối lập so với cơ liên sườn ngoài.

## ÁP LỰC GÂY RA SỰ CHUYỂN ĐỘNG CỦA KHÔNG KHÍ RA VÀ VÀO PHỔI

Phổi là cấu trúc đàn hồi giống như quả bóng và tổng tất cả khí ra qua khí quản nơi mà không có lực để giữ nó phồng. Phổi và thành ngực không gắn với nhau, trừ rốn phổi với trung thất, đoạn giữa của khoang ngực. Phổi được bao quanh bởi một lớp mỏng là dịch màng phổi, tác dụng giúp phổi chuyển động trơn tru trong khoang ngực

Thêm nữa, sự hút liên tục các dịch quá mức vào trong kênh bạch huyết duy trì sự hút nhẹ giữa lá tạng của màng phổi và lá thành của khoang ngực. Từ việc đó, phổi được chứa trong thành ngực như có keo gắn ở đó, trừ việc chúng được bôi trơn tốt và có thể trượt tự do khi giãn hay co thành ngực.

#### ÁP LỰC MÀNG PHỔI VÀ THAY ĐỔI KHI HÔ HẤP

Áp lực màng phổi là áp lực của dịch trong khoang mỏng giữa màng phổi lá tạng và màng phổi lá thành. Áp lực này bình thường hút nhẹ hay áp lực âm nhẹ.

Bình thường áp lực khoang màng phổi khi bắt đầu thì hít vào là khoảng  $-5\text{cmH}_2\text{O}$ , đó là lượng cần có để giữ phổi mở. Trong thi hít vào bình thường, khoang ngực giãn kéo phổi ra ngoài với lực lớn hơn và tạo áp lực âm, trung bình khoảng  $-7,5\text{cmH}_2\text{O}$ . Mỗi quan hệ giữa áp lực màng phổi và sự thay đổi thể tích phổi được chỉ ra ở hình 38-2. áp lực âm trong khoang màng phổi giảm từ  $-5$  xuống  $-7,5\text{cmH}_2\text{O}$  trong thi hít vào và thể tích phổi tăng  $0,5$  lít. Sau đó, trong thi thở ra thì ngược lại.

#### ÁP LỰC PHẾ NANG- ÁP LỰC KHÔNG KHÍ TRONG PHỔI

##### PHẾ NANG

Khi nắp thanh môn mở và không có khôn khí vào hay ra ngoài phổi, áp lực trong tất cả các phần của cây hô hấp, tất cả các phế nang là cân bằng với áp lực khí quyển, bằng  $0\text{ cmH}_2\text{O}$

Không khí có thể chảy vào trong phế nang trong thi hít vào là do áp lực trong phế nang phải hạ đến giá trị dưới áp lực khí quyển (dưới 0). Đường cong thứ 2 (nhận “alveolar pressure”) Hình 38-2 chỉ ra rằng khi hít vào bình thường, áp lực phế nang giảm xuống đến  $-1\text{cmH}_2\text{O}$ . Áp lực âm nhẹ này đủ để kéo  $0,5\text{lit}$  khôn khí vào phổi trong  $2\text{s}$  khi thở vào bình thường nhẹ nhàng. Trong thi thở ra, áp lực phế nang được nâng lên khoảng  $+1\text{cmH}_2\text{O}$ ,

Truyền không khí ra ngoài phổi trong 2-3s mỗi lần thở ra.

### **ÁP LỰC XUYÊN PHỔI- sự khác nhau giữa áp lực phế nang và màng phổi**

Hình 37-2 chỉ ra áp lực xuyên phổi là áp lực khác nhau giữa phế nang và bì mặt ngoài của phổi ( áp lực màng phổi) và nó được đo bằng lực đàn hồi của phổi hướng về rốn phổi trong mỗi lần hô hấp, được gọi là áp lực đàn hồi lại.

### **KHẢ NĂNG GIÂN NỞ CỦA PHỔI**

Sự kéo giãn của phổi sẽ làm mỗi đơn vị phổi nở ra, làm tăng áp lực xuyên phổi (nếu đủ thời gian cho phép đạt trạng thái cân bằng) được gọi là **sự giãn nở của phổi**. Tổng tất cả sự giãn nở của cả phổi ở người lớn bình thường trung bình khoảng 200ml không khí/cmH<sub>2</sub>O áp lực xuyên phổi. Tức là mỗi lần áp lực xuyên phổi tăng 1 cmH<sub>2</sub>O thì thể tích phổi sau 10-20s sẽ giãn thêm 200ml.

### **BIỂU ĐỒ SỰ GIÂN NỞ CỦA PHỔI**

Hình 38-3 là biểu đồ liên hệ giữa thay đổi thể tích phổi đến thay đổi áp lực màng phổi. Lưu ý rằng mỗi liên quan này khác nhau ở thì hít vào và thở ra. Mỗi đường cong được ghi lại bởi sự thay đổi của áp lực màng phổi từng bước nhỏ và cho phép thể tích phổi thay đổi từng bậc giữa các bước liên tục. Hai đường cong riêng biệt, gồm đường cong sự giãn nở của phổi thì hít vào và thở ra. Và biểu đồ tổng cộng được gọi là biểu đồ giãn nở của phổi. đặc trưng cho biểu đồ này được xác định bởi độ đàn hồi của phổi. Độ đàn hồi này có thể được chia làm 2 phần

- (1) Độ đàn hồi của phổi
- (2) Độ đàn hồi của phổi gây ra bởi lực căng bề mặt cấu lớp dịch nằm bên trong thành phế nang và khoảng không khí

Lực đàn hồi của mô phổi được xác định chủ yếu bởi elastin và sợi collagen xen với nhau trong nhu mô phổi. Khi phổi xẹp, những sợi này co đàn hồi và xoắn lại. Sau đó, khi phổi giãn, các sợi này trở nên căng ra và không xoắn, kéo dài và tạo lực đàn hồi. Lực đàn hồi gây ra bởi sức căng bề mặt. Ý nghĩa của lực đàn hồi được chỉ ra trong hình 38-4, so sánh với biểu đồ giãn nở của phổi khi làm đầy với dung dịch muối và khi làm đầy với không khí. Khi phổi được làm đầy bởi không khí, giữa dịch phế nang và không khí trong phế nang có một bề mặt chung. Nhưng với phổi làm đầy bằng dung dịch muối, không có bề mặt chung, do đó, không có hiện diện của sức căng bề mặt. Lưu ý áp lực xuyên phổi đòi hỏi phổi giãn bởi không khí lớn hơn 3 lần so với phổi làm đầy bằng dung dịch muối. Do đó, điều này gồm lực đàn hồi mô hướng về sự xẹp của phổi khí tương ứng khoảng 1/3 tổng sự đàn hồi của phổi, sức căng bề mặt giữa dich-khí trong phế nang chiếm 2/3. Sức căng bề mặt dich-khí tăng rất lớn nếu không có chất được gọi là surfactant hiện diện trong dịch phế nang.

### **SURFACTANT, SỨC CĂNG BỀ MẶT, SỰ XẸP CỦA PHẾ NANG**

#### **SỨC CĂNG BỀ MẶT**

Khi nước tiếp xúc với không khí, các phân tử nước ở bề mặt của nước được hút mạnh với nhau. Kết quả là, bề mặt nước co lại, co chặt với nhau như giọt nước

Màng co nhè của các phân tử nước như bì mặt của giọt nước. Bây giờ chúng ta hãy đảo lại điều này và nhìn xem bì mặt trong của phế nang diễn ra điều gì.

Tại đây, bì mặt nước cũng có gắng co lại, điều này hướng đến lực đẩy không khí từ phế nang ra phế quản, gây ra xẹp phế nang. Màng lưới này tác động gây ra lực co đàn hồi toàn bộ phổi, gọi là lực đàn hồi của sức căng bì mặt.

### **SURFACTANT VÀ TÁC ĐỘNG CỦA NÓ ĐEN SỨC CĂNG BÌ MẶT**

Surfactant là tác nhân hoạt động bì mặt trong nước, tức là nó làm giảm sức căng bì mặt của nước. Nó được tiết ra bởi tế bào biểu mô phế nang loại II, chiếm 10% khu vực bì mặt phế nang.

Những tế bào này nhỏ, chứa lipid. Surfactant là sự trộn lẫn phức tạp giữa các phospholipid khác nhau, protein, và ion. Thành phần quan trọng nhất của là phospholipid dipalmitoyl

phosphatidylcholine, surfactant apoprotein và ion Ca. Dipalmitoyl phosphatidylcholine và phospholipid quan trọng khác là vai trò quan trọng trong giảm sức căng bì mặt. Chúng thực hiện chức năng này được nhờ không bị phân hủy trong dịch lót phế nang. Thay vào đó, một phần của các phân tử phân hủy trong khi phần còn lại lan rộng vào bì mặt của nước trong phế nang. Bì mặt này chiếm từ 1/12 đến 1/2 sức căng bì mặt của nước tinh khiết. Sức căng bì mặt là khác nhau giữa các loại nước khác nhau: nước tinh khiết 72 dynes/cm ( dyne là đơn vị lực để nâng 1 gam lên 1 cm trong 1 giây), dịch lót trong phế nang bình thường với số lượng surfactant bình thường là 5-30dynes/cm.

### **ÁP LỰC GIỮ PHẾ NANG GÂY RA BỎI SỨC CĂNG BÌ MẶT**

Nếu khí dẫn từ phế nang ra ngoài bị chặn, sức căng bì mặt trong phế nang hướng về làm xẹp phổi. sức xẹp này tại ra áp lực dương trong phế nang, làm đẩy không khí ra ngoài. Lượng áp lực tạo ra trong phế nang bằng cách này có thể được tính theo công thức:

Áp lực=2xsức căng bì mặt/bán kính phế nang  
Kích thước trung bình phế nang có đường kính khoảng 100micrometers và được lót với surfactant bình thường, tính toán áp lực khoảng 4cmH<sub>2</sub>O(3mmHg). Nếu phế nang được lót bởi nước tinh khiết không có bất kì surfactant nào, áp lực có thể tính toàn khoảng 18cmH<sub>2</sub>O, áp lực gấp 4,5 lần. Qua đó ta thấy được tầm quan trọng trọng việc làm giảm sức căng bì mặt phế nang của surfactant và giảm

sự hỗ trợ của cơ hô hấp để làm giãn phổi.

### **TÁC ĐỘNG CỦA BÁN KÍNH PHẾ NANG LÊN ÁP LỰC GÂY RA BỎI SỨC CĂNG BÌ MẶT**

Lưu ý từ công thức , áp lực tạo ra từ sức căng bì mặt trong phế nang, tác động ngược lại với bán kính phế nang,có nghĩa là nếu phế nang nhỏ hơn thì áp lực phế nang gây bởi sức căng bì mặt lớn hơn. Do đó, khi phế nang giảm bán kính còn một nửa so với bình thường (50 thay thế cho 100micrometers) thì áp lực tăng gấp đôi. Hiện tượng này là báo hiệu đặc biệt trong trẻ đẻ non, nhiều trẻ trong só chúng có bán kính phế nang chỉ bằng ¼ so với người lớn. Thêm nữa, surfactant không tiết như bình thường cho đến khi giữa tháng thứ 6 và 7 thai kì, trong một số trường hợp còn muộn hơn. Do đó, nhiều trẻ đẻ non có ít hoặc không có surfactant trong phế nang khi chúng sinh,và phổi của chúng cực dễ có xu hướng xẹp. Cái gây ra tình trạng này là hội chứng suy hô hấp ở trẻ mới sinh. Nó là thai nếu không điều trị, đặc biệt là tiếp tục thở áp lực dương.

### **TÁC ĐỘNG CỦA KHUNG NGỰC LÊN KHẢ NĂNG GIÃN NỞ CỦA PHỔI**

Lồng ngực có khả năng đàn hồi và dẻo, tương tự như phổi, thậm chí nếu phổi không hiện diện trong ngực, cơ hỗ trợ sẽ vẫn giúp lồng ngực giãn nở.

### **SỰ GIÃN NỞ GIỮA NGỰC VÀ PHỔI**

Toàn bộ hệ hô hấp( phổi và khoang ngực) được đo trong khi phổi giãn nở. Để giãn nở toàn bộ hệ hô hấp thì áp lực cần gấp đôi so với để giãn nở phổi sau khi loại bỏ khoang ngực. Do đó, kết hợp phổi – ngực chính xác là bằng ½ của phổi đơn lẻ- 110ml thể tích/ 1 cmH<sub>2</sub>O cho kết hợp, so với 220ml/cmH<sub>2</sub>O cho phổi đơn độc.Thêm vào đó, khi phổi giãn nở để thể tích lớn hay ép lại để thể tích nhỏ thì giới hạn của ngực trở nên cực kì lớn. Khi gần giới hạn, sự giãn nở kết hợp phổi- ngực có thể ít hơn 1/15 so với phổi đơn độc.

### **“CÁCH LÀM VIỆC” CỦA SỰ THỞ**

Khi thở nhẹ nhàng bình thường, tất cả cơ hô hấp co diễn ra trong khi

Hít vào, thở ra là chủ yếu là quá trình thụ động tạo ra bởi sự đàn hồi của phổi và lồng ngực. Do đó, dưới tình trạng thư giãn, cỏ hô hấp bình thường thực hiện “làm việc” để tạo thì hít vào nhưng không gây ra thì thở ra.

Cách làm việc của hệ hô hấp có thể chia thành 3 phần:

- (1) Giãn phổi chống lại lực đàn hồi của phổi và lồng ngực-kháng đàn hồi
- (2) Vượt qua tính dẻo dai của cấu trúc phổi và thành ngực- kháng mô
- (3) Vượt qua sự kháng của đường thở để loại bỏ khí trong phổi- kháng đường thở

### Năng lượng cần có cho hô hấp

Trong khi thở bình thường, chỉ chiếm 3-5% tổng năng lượng của cơ thể để giãn nở phổi. tuy nhiên, trong khi tập gắng sức, lượng năng lượng cần có tăng nhiều đến 50 fold, tuy nhiên mức độ tăng kháng đường thở và giãn nở phổi phụ thuộc từng người. Do đó, một trong những giới hạn chính của độ mạnh bài tập được thực hiện phụ thuộc khả năng từng người để cung cấp đủ năng lượng cho cơ cho quá trình hô hấp đơn lẻ.

### THỂ TÍCH PHỔI VÀ DUNG TÍCH

#### GHI HÌNH THAY ĐỔI THỂ TÍCH PHỔI THĂM DÒ DUNG TÍCH PHỔI

Sự thông khí phổi có thể đánh giá bởi ghi hình thể tích không khí chuyển động vào và ra phổi, phương pháp này gọi là thăm dò dung tích phổi. Thiết bị đo dung tích phổi được chỉ ra trên hình 38-5. Nó gồm 1 cái trống xoay tròn quanh 1 cái buồng chứa nước, cái trống được giữ cân bằng bởi 1 cái quả tạ. Trong cái trống là khi thở, thường là không khí hoặc oxy; 1 cái ống kết nối miệng với buồng khí. Khi 1 lần thở vào và ra buồng, trống lên và xuống, và ghi hình trên giấy.

Hình 38-6 chỉ ra dụng cụ ghi vận động khi thở cho thấy thay đổi của thể tích phổi dưới tình trạng thở khác nhau. Mô tả sự kiện thông khí phổi, không khí trong phổi có thể được chia trong biểu đồ này thành 4 thể tích và 4 dung tích trung bình cho người lớn trẻ.

Bảng 38-1 tóm tắt lại thể tích phổi và dung tích trung bình.

### THỂ TÍCH PHỔI

Nhìn vào bên trái Hình 38-6 là danh sách 4 thể tích phổi. Mỗi thể tích có những đặc trưng sau:

- (1) Thể tích khí lưu thông: là thể tích hít vào và thở ra trong mỗi lần thở bình thường, khoảng 500ml trung bình nam giới trưởng thành.
- (2) Thể tích hít vào dự trữ: là thể tích tối đa khí hít vào vượt trên cả thể tích thông khí bình thường khi người đó hít vào hết sức, thường khoảng 3000ml
- (3) Thể tích thở ra dự trữ: là thể tích khí thở ra tối đa có sử dụng lực thở ra sau khi kết thúc thở ra khí lưu thông, thường khoảng 1200ml
- (4) Thể tích khí dư: là thể tích khí duy trì trong phổi sau khi lực thở ra lớn nhất, trung bình khoảng 1200ml.

### DUNG TÍCH PHỔI

Nhìn vào bên phải hình 38-6 là danh sách những dung tích phổi quan trọng:

- (1) Dung tích hít vào: bằng thể tích khí lưu thông cộng với thể tích dự trữ hít vào. Trung bình khoảng 3500ml mỗi người có thể thở vào, bắt đầu từ mức thở ra bình thường đến phổi giãn nở tối đa.

<p>(2) Dung tích cặn chức năng (FRC): bằng thể tích dự trữ thở ra cộng với thể tích khí cặn. Dung tích này là lượng khí duy trì trong phổi sau khi kết thúc thở ra bình thường (khoảng 2300ml)</p> <p>(3) Dung tích sống(VC): bằng thể tích dự trữ hít vào cộng với thể tích khí lưu thông cộng với thể tích khí cặn. Dung tích này là lượng khí lớn nhất mỗi người có thể tổng ra từ phổi sau khi phổi đầy lần đầu tiên đến khi tối đa và sau đó thở ra đến mức tối đa(khoảng 4600ml)</p> <p>(4) Dung tích phổi toàn bộ (TLC): là thể tích lớn nhất mà phổi có thể nở ra lớn nhất có thể ( khoảng 5800ml); bằng tổng của dung tích sống và thể tích cặn.</p> <p>Tất cả thể tích và dung tích phổi phụ nữ thường chiếm ít hơn nam giới 20-25%, và chúng lớn hơn ở những người chơi thể thao.</p> <p><b>KÍ HIỆU VÀ BIỂU TƯỢNG THƯỜNG SỰ DỤNG TRONG THĂM DÒ CHỨC NĂNG PHỔI</b></p> <p>Thăm dò dung tích phổi là một trong nhiều phương pháp đo mà bác sĩ hô hấp thường sử dụng hàng ngày. Nhiều thông số quan trọng được chỉ ra trong bảng 38-2.</p> <p>VC = IRC + Vt + ERV      VC = IC + ERC      TLC = VC + RV      TLC = IC+ FRC      FRC = ERV+ RV</p>	<p><b>XÁC ĐỊNH DUNG TÍCH CẶN CHỨC NĂNG, THỂ TÍCH CẶN, DUNG TÍCH TOÀN PHỔI-PHƯƠNG PHÁP PHA LOÃNG HELIUM</b></p> <p>Dung tích cặn chức năng (FRC) là thể tích khí duy trì phổi trong mỗi lần thở ra bình thường, quan trọng trong chức năng phổi.</p>
---	---

Vì nó có giá trị đặc trưng trong một số bệnh lý phổi, nó thường để đo dung tích. Thiết bị đo dung tích phổi không thể sử dụng để đo chính xác FRC vì không khí trong thể tích khí cặn của phổi không thể thở ra vào thiết bị, và thể tích này tạo ra khoảng  $\frac{1}{2}$  FRC. Để đo FRC, thiết bị đo dung tích phải sử dụng theo cách gián tiếp, phương pháp pha loãng khí Helium.

Thiết bị đo dung tích với thể tích được làm đầy bởi không khí trộn với khí Heli. Trước khi thở từ thiết bị này, mỗi người được thở ra bình thường. Kết thúc thở ra, thể tích duy trì trong phổi bằng FRC. Tại điểm này, chất ngay lập tức bắt đầu đến sự thở từ thiết bị và khí của thiết bị trộn lẫn với khí của phổi. Kết quả là Heli bắt đầu loãng bởi khí FRC, và thể tích của FRC có thể tính toán từ mức độ pha loãng Heli, dựa theo công thức:

$$FRC = (Ci(He)/Cf(He) - 1) \times Vi(\text{thiết bị})$$

FRC: dung tích cặn chức năng

Ci(He) nồng độ ban đầu của He trong thiết bị

Cf(He) nồng độ cuối cùng của He trong thiết bị

Vi(thiết bị) thể tích ban đầu của thiết bị

Mỗi FRC được xác định, thể tích khí cặn (RV) có thể được xác định bởi thể tích khí cặn thở ra(ERV) đo bởi thiết bị đo dung tích bình thường, từ FRC. Dung tích toàn phổi (TLC) có thể được xác định bởi thêm dung tích hít vào (IC) và FRC

$$RV = FRC - ERV$$

$$TLC = FRC + IC$$

#### THỂ TÍCH HÔ HẤP TRONG MỘT PHÚT

Thể tích hô hấp trong 1 phút là toàn bộ số khí mới di chuyển vào đường dẫn khí mỗi phút và bằng thể tích khí lưu thông nhân với tốc độ hô hấp( số lần) mỗi phút. Bình thường thể tích khí lưu thông khoảng 500ml, tốc độ thở bình thường khoảng 12 nhịp/ phút. Như vậy, thể tích hô hấp mỗi phút trung bình 6lit/phút. Một người có thể sống với giai đoạn ngắn nhất là thể tích hô hấp mỗi phút thấp khoảng 1,5lit/phút và tốc độ hô hấp chỉ khoảng 2-4 nhịp/ phút.

Tốc độ hô hấp có thể tăng 40-50 lần/ phút, và thể tích khí lưu thông có thể lớn ngang dung tích sống, khoảng 4600ml ở người lớn trẻ. Nó còn thay đổi theo thể tích hô hấp mỗi phút lớn hơn 200ml/phút, hay hơn 30 lần bình thường. Mọi người phản ứng không thể đạt hơn  $\frac{1}{2}$  hoặc  $\frac{2}{3}$  giá trị này cho dài hơn 1 phút.

#### THÔNG KHÍ PHÉ NANG

Quan trọng cơ bản của thông khí phế nang là tiếp tục đổi mới không khí trong khu vực khí thay đổi của phổi,nơi khí gần mạch máu phổi. khu vực này gồm phế nang, túi phế nang, ống phế nang, tiêu phế quản hô hấp. Tốc độ đổi mới không khí ở khu vực này được gọi là thông khí phế nang.

#### “KHOẢNG CHẾT” VÀ TÁC ĐỘNG TRÊN THÔNG KHÍ PHÉ NANG

Một số khu vực khí trao đổi nhưng đường hô hấp nơi khí trao đổi không diễn ra, như là mũi, thanh quản, khí quản. Những khu vực này gọi là khoảng không khí chết vì nó không được sử dụng để trao đổi khí.

Trong khi thở ra, khí trong khoảng chết được thở ra đầu tiên, trước khi bắt kỳ khí từ phế nang. Do đó, khoảng chết không thuận lợi cho loại bỏ khí thở ra từ phổi

#### ĐO THỂ TÍCH KHOẢNG CHẾT

Phương pháp đơn giản là biểu thị bằng biểu đồ trong hình 38-7. Trong cách đo này, đột nhiên thở sâu bằng 100% O<sub>2</sub>, toàn bộ khoảng chết sẽ đầy bởi khí O<sub>2</sub>. Một số O<sub>2</sub> sẽ trộn với khí phế nang nhưng không thay thế toàn bộ khí này. Sau đó người đó được thở ra và ghi hình nhanh lượng Nito. Vị trí đầu tiên của khí thở ra đến từ khu vực khoảng chết của đường dẫn khí, nơi mà không khí được thay thế hoàn toàn bằng O<sub>2</sub>. Do đó, đoạn sớm của ghi hình chỉ O<sub>2</sub> xuất hiện, nồng độ Nito bằng 0. Sau đó, khi khí phế nang bắt đầu, nồng độ Nito tăng nhanh, vì khí phế nang gồm lượng lớn Nito bắt đầu trộn với khoảng chết. Sau đó khí tiếp tục được thở ra, tất cả khoảng chết không khí

Được làm sạch và chỉ còn duy trì bằng khí phế nang. Do đó, ghi hình nồng độ Nito đạt được mức cao nguyên cân bằng với nồng độ trong phế nang, được chỉ ra bên phải biểu đồ. Suy nghĩ một chút, sinh viên có thể thấy khu vực xám hiện diện khí không có Nito. Khu vực này do thể tích khoảng chênh. công thức:

$$V_d = (\text{khu vực xám} \times V_E) / (\text{khu vực hồng} + \text{khu vực xám})$$

Vd khoảng khí chênh

$V_E$  là thể tích toàn bộ khí thở ra

Khu vực màu xám trong biểu đồ là 30 cm<sup>2</sup>, khu vực hồng là 70cm<sup>2</sup>, thể tích toàn bộ khí thở ra là 500ml. khoảng chênh có thể là

$$30/(30+70) \times 500 = 150\text{ml}$$

Thể tích khoảng chênh bình thường ở người trẻ là khoảng 150ml. khoảng chênh này tăng nhẹ theo tuổi.

Khoảng chênh sinh lý. Phương pháp chỉ mô tả đo thể tích khoảng chênh sinh lý ở tất cả khoảng không của hệ hô hấp khác ngoài phế nang, khoảng chênh này gọi là khoảng chênh giải phẫu. một số phế nang không chức năng hay chỉ 1 phần chức năng vì dựa trên vì máu thiếu và nghèo qua mao mạch hô hấp. Khi khoảng chênh phế nang được tính đến là lượng tổng của khoảng chênh, thì được gọi là khoảng chênh sinh lý đối ngược với khoảng chênh giải phẫu. Bình thường, khoảng chênh sinh lý và giải phẫu là gần bằng nhau vì tất cả phế nang là chức năng của phổi bình thường. Nhưng người mà với phế nang không chức năng trong một số phần của phổi, khoảng chênh sinh lý có thể nhiều gấp 10 lần thể tích khoảng chênh sinh lý, hay 1-2lit. Vấn đề này trao đổi trong chương 40 và 43.

#### TỐC ĐỘ THÔNG KHÍ PHẾ NANG

Thông khí phế nang mỗi phút là thể tích tổng của khí vào mới ở phế nang và khí trao đổi mỗi phút. Nó bằng số lần hô hấp với số lượng khí mới vào khu vực này mỗi lần thở.

$$V_A = \text{Freq} \times (V_T - V_D)$$

$V_A$  là thể tích thông khí phổi mỗi phút

Freq là tần số hô hấp mỗi phút

$V_T$  là thể tích khí lưu thông

$V_D$  là thể tích khoảng chênh sinh lý Do đó, với thể tích khí lưu thông bình thường 500ml, khoảng chênh bình thường 150ml, tốc độ hô hấp là 12 nhịp/phút, thông khí phế nang bằng  $12 \times (500-150)$ , hay 4200ml/ phút

Thông khí phế nang là một trong những yếu tố chính để xác định nồng độ O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> trong phế nang. Do đó, phần lớn tất cả về trao đổi khí theo dõi ở chương sau

#### CHỨC NĂNG ĐUÒNG DẪN KHÍ

##### Khí quản, phế quản, tiêu phế quản

Hình 38-8, khí đến phổi bằng cách qua khí quản, phế quản, tiêu phế quản.

Một trong những chức năng quan trọng của đường hô hấp là giữ chúng luôn mở và cho phéo không khí đi lại đến phế nang dễ dàng. Để giữ khí quản khỏi xẹp, nhờ có sụn nhẵn. Trên thành phế quản có lượng lớn bản sụn cong duy trì vừa phải để cung cấp cho phép chuyển động đủ cho phổi trong khi giãn và co. và lượng sụn này giảm dần đến tiêu phế quản, đường kính còn ít hơn 1,5mm. Tiêu phế quản không chống được sự xẹp. Thay vào đó chúng duy trì sự giãn bằng áp lực xuyên phổi làm nở phế nang. Khi phế nang nở rộng, tiêu phế quản cũng nở rộng nhưng không nhiều.

#### Thành cơ phế quản và tiêu phế quản và sự điều khiển

Trong tất cả các khu vực của khí quản và phế quản không chiếm bởi bản sụn, thành gồm thành phần chính là cơ trơn. Cả tiêu phế quản cũng vậy, tahnhf toàn bộ là cơ trơn trừ đoạn cuối của nó, gọi là tiêu phế quản hô hấp, biểu mô hô hấp là chính và nằm dưới mỏ sợi cộng với vài sợi cơ trơn. Nhiều bệnh của phổi là kết quả từ sự hẹp phế quản nhỏ và tiêu phế quản lớn, thường co quá mức của cơ trơn.

##### Sự cản dòng khí trong cây phế quản

Bình thường, dòng khí qua đường dẫn khí dễ dàng và áp lực gradient từ phế nang đến khí quyển nhỏ hơn 1cmH<sub>2</sub>O là đủ để tạo ra dòng khí thở êm ái. Lượng lớn sức cản diễn ra không trên tiêu phế quản hô hấp mà trên tiêu phế quản lớn và phế quản gần khí quản. lý do của sức cản lớn liên quan đến phế quản lớn so sánh với 65,000 tiêu phế quản hô hấp, lượng khí phải qua.

Trong một số tình trạng bệnh, tiêu phế quản nhỏ hơn có sức cản lớn hơn vì kích thước nhỏ và vì chúng dễ bị co cơ, phù thâm, tập hợp nhầy của tiêu phế quản.

### **Thần kinh và điều khiển tại chỗ của cơ tiếu phế quản- “hệ giao cảm” giãn tiếu phế quản**

Điều khiển trực tiếp tiếu phế quản bởi các sợi của hệ thần kinh giao cảm, một vài sợi xuyên vào vị trí trung tâm của phổi. tuy nhiên, dây phế quản có rất nhiều thụ thể để Norepinephrine và epinephrine giải phóng vào máu bởi kích thích giao cảm của tuyến thượng thận tủy. Những hormone này, đặc biệt epinephrine bởi kích thích lớn hơn vào receptor beta-adrenergic, gây ra giãn dây phế quản.

#### **“Phó giao cảm” co tiếu phế quản**

Vài sợi thần kinh phó giao cảm bắt nguồn từ thần kinh phế vị tập trung ở nhu mô phổi. Thần kinh tiết ra acetylcholine và khi hoạt động, gây ra co nhẹ tiếu phế quản. Khi bị bệnh như hen, một số tiếu phế quản co, tham vào phó giao cảm kích thích. Khi đó dùng thuốc sẽ chặn tác động của acetylcholin, như atropine, có thể giãn đường dẫn khí đủ để giải tắc.

Thỉnh thoảng thần kinh phó giao cảm cũng hoạt động bởi phản xạ, ban đầu kích thích màng biểu mô của đường dẫn khí do khí độc, khói thuốc, viêm tiếu phế quản. Do đó phản xạ co tiếu phế quản thường diễn ra khi emboli nhỏ tắc ở động mạch phổi nhỏ

### **Yếu tố kích thích tại chỗ có thể gây ra co tiếu phế quản**

Dạng chất trong phổi thường hoạt động nhẹ nhàng để gây co tiếu phế quản. 2 trong số chúng là Histamin và chất hoạt động chậm của anaphylaxis. Tất cả những chất này được giải phóng trong mô phổi bởi tế bào mast khi phản ứng dị ứng, đặc biệt phản hoa. Do đó, co đường thở diễn ra trong hen dị ứng.

Kích thích tương tự tạo phản xạ phó giao cảm co đường thở -thuốc là, SO<sub>2</sub>, acid.. có thể hoạt động trực tiếp trong mô phổi tại chỗ, phản xạ không thần kinh.

#### **Chất nhầy lót đường dẫn khí và hoạt động của lông mao làm sạch đường dẫn khí**

Tất cả đường dẫn khí, từ mũi đến tiếu phế quản hô hấp, giữ ẩm nhòe lớp chất nhầy phủ trên toàn bộ bề mặt. Chất nhầy được tiết bởi tế bào tiết nhầy trên biểu mô lót ở đường dẫn khí, và tuyến dưới niêm mạc.

Tiêu phế quản hô hấp được lót bởi biểu mô có lông mao, với 200 lông mao/té bào biểu mô. Lông mao này di động với tốc độ 10-20 lần/ giây cơ chế mô tả ở chương 2, hướng của chúng luôn về họng. Lông mao trong phổi hướng lên trên, trong khi lông mao ở mũi hướng xuống dưới. Chúng tiếp tục di động tại chỗ tạo ra áo phủ cho màng nhầy chảy chậm, tốc độ vài mm/phút, hướng đến họng. Sau đó, chất nhầy và phân tử lơ được nuốt hay ho ra ngoài.

### **Phản xạ ho**

Phế quản và khí quản rất nhạy cảm với chạm nhẹ hay số lượng ít vật chất lạ hay nguyên nhân khác kích thích tạo phản xạ ho. Thanh quản và cựa (điểm phân chia khí quản thành phế quản) là đặc biệt nhạy cảm, và tiêu phế quản hô hấp và phế nang nhạy cảm với kích thích chất ăn mòn hóa học như khí SO<sub>2</sub> hay Clo. Truyền xung động thần kinh từ đường dẫn khí chính qua thần kinh phế vị đến não. Sau đó, chuỗi tự động gây ra bởi vòng thần kinh của tuy, gây ra tác động dưới đây:

- (1) 2,5lit khí hít vào nhanh
- (2) Nắp thanh môn đóng, dây thanh âm khép nhẹ để chặn khí trong phổi
- (3) Cơ thành bụng co mạnh, đẩy chống lại áp lực cơ hoành trong khi cơ hô hấp khác, như cơ liên sườn trong cũng co mạnh. Kết quả là, áp lực phổi tăng nhanh tới 100mmHg hay hơn.
- (4) Dây thanh âm và nắp thanh môn đột nhiên mở rộng, không khí dưới áp lực cao trong phổi, tổng ra ngoài. Thực vậy, khí này được tổng ra ngoài với tốc độ đạt từ 75-100 miles/giờ. Quan trọng, sức ép mạnh của phổi làm xẹp phế quản và khí quản bởi phân không sụn. Không khí di chuyển nhanh thường mang theo vật lơ hiện diện trong phế quản và khí quản.

### **Phản xạ hắt hơi**

Rất giống với phản xạ ho, trừ việc chúng gắn với đường mũi thay cho đường hô hấp dưới. Sự bắt đầu phản xạ hắt hơi là kích thích trong đường mũi. Truyền xung động qua dây thần kinh tuy thứ 5 đến tuy noi phản xạ được gây ra. Chuỗi phản ứng tương tự như phản xạ ho, nhưng lượng khí lớn nhanh qua mũi, làm sạch đường mũi, đẩy vật lơ ra ngoài.

### **Chức năng hô hấp bình thường của mũi**

Có 3 chức năng hô hấp đặc trưng được thực

hiện bởi khoang mũi:

- (1) Làm ẩm không khí nhò bè mặt rộng của xoắn mũi và vách mũi, tổng diện tích 160cm<sup>2</sup>(hình 38-8)
- (2) Làm ấm
- (3) Làm sạch

Những chức năng này là chức năng của đường hô hấp trên.

Nói chung, nhiệt độ của khí hít vào nâng trong vòng 1oF của nhiệt độ cơ thể và trong vòng 2-3% bão hòa hơi nước trước khi nó đến khí quản. Khi người thở khí qua trực tiếp ống vào khí quản (như mở thông khí quản), không khí lạnh và đặc biệt là khô tác động vào phổi dưới dẫn đến cứng phổi trầm trọng và viêm.

### **Chức năng lọc của mũi**

Lông ở lồi vào của lỗ mũi là quan trọng để lọc ra ngoài phân tử lớn. Quan trọng hơn, loại bỏ phân tử bằng cách kết tủa chúng. Không khí qua đường mũi và phải nhiều cấu trúc cánh: xoắn mũi (gây xáo trộn không khí), vách mũi, thành họng. Mỗi lần không khí va phải chúng, làm thay đổi hướng của chuyển động. Phân tử lơ lửng trong không khí, khối lượng và động lượng nhiều hơn không khí, không thể thay đổi hướng của chuyển động này nhanh như không khí. Do đó, chúng tiếp tục tiến lên, đập vào bề mặt cấu trúc, và bị bẫy trong áo nhầy và vận chuyển bởi lông mao đến họng để nuốt.

### **Kích thước phân tử bị bẫy trong đường dẫn khí**

Không có phân tử nào đường kính lớn hơn 6micrometers vào được phổi qua mũi. Kích thước này nhỏ hơn kích thước của té bào hồng cầu. Nhiều phân tử khoảng 1-5 micrometers có thể vào tiêu phế quản nhỏ hơn là kết quả của lực hấp dẫn. Bệnh tiêu phế quản hô hấp là phổi biến trong công nhân mỏ than vì các phân tử bụi. Một số trong các phân tử nhỏ hơn (đường kính nhỏ hơn 1 micrometer) khêch tán vào thành của phế nang và dính vào dịch phế nang. Tuy nhiên nhiều phân tử đường kính nhỏ hơn 0,5 micrometer vẫn lơ lửng trong khí phế nang và tổng ra ngoài bởi thở ra. Ví dụ, phân tử trong khói thuốc lá là khoảng 0,3 micrometer. Phần lớn những phân tử này gắn vào đường dẫn khí hô hấp trước khi chúng đến phế nang. Không may, hơn 1/3 trong chúng gắn vào phế nang do quá trình khuếch tán, còn lại lơ lửng và bị tổng ra ngoài. Nhiều phân tử bị bẫy trong phế nang và được loại bỏ bởi đại thực bào phế ra âm cao, làm cùn chúng cho âm trầm hơn. Cơ thanh quản nhỏ nằm giữa sụn phèu và sụn nhẵn có thể quay sụn này hướng vào trong hay ra ngoài hay đẩy vào gần nhau hay về 1 bên đưa ra hình dạng khác nhau của dây thanh âm chỉ ra trên hình 38-9 B.

nang, mô tả trong chương 34., và được mang đi nơi khác nhờ tế bào lympho phổi. Sự quá mức các phân tử này có thể gây ra tăng trưởng mô sợi trong vách phế nang.

### Phát âm

Giọng nói không chỉ gồm đường hô hấp mà còn

- (1) Trung tâm điều khiển Điều khiển giọng nói đặc biệt ở vỏ não, sẽ trao đổi ở chương 58.
- (2) Trung tâm điều khiển hô hấp ở não
- (3) Cấu trúc phát âm và cộng hưởng của miệng của khoang mũi

Lời nói gồm 2 cơ chế chức năng:

- (1) phát âm, thực hiện bởi thanh quản
- (2) phát âm rõ ràng, thực hiện bởi cấu trúc trong miệng

### Phát âm

Thanh quản, chỉ ra trên hình 38-9 A, là cấu trúc đặc biệt, thích nghi để hoạt động như máy rung thành phần là dây thanh âm.

Dây thanh âm kéo ra từ thành bên của thanh quản hướng về trung tâm của thanh môn; Chúng căng ra và giữ tư thế nhoè cơ đặc biệt của thanh quản.

Hình 38-9 B chỉ ra dây thanh âm được nhìn từ nắp thanh môn với thiết bị nội soi thanh quản. Trong khi thở bình thường, dây mở rộng để cho phép khí dễ dàng qua. Khi phát âm, dây di chuyển cùng nhau do đó khí đi qua nó sẽ gây rung. Độ cao của rung được xác định chính bởi độ căng của dây.

Hình 38-9 A chỉ ra giải phẫu của dây thanh âm sau khi loại bỏ lớp lót biểu mô nhầy. Ngay lập tức bên cạnh mỗi dây là dây chằng dàn hồi mạnh hay dây chằng thanh âm. Dây chằng này gắn phía trước đến sụn giáp, cái mà nhô ra trước từ bề mặt phía trước của cổ, gọi là “quả táo của Adam”. Phía sau, dây chằng thanh âm gắn với mõm thanh âm của sụn phổi.

Sụn giáp và sụn phổi khớp với các sụn khác ở phía dưới không được chỉ ra trong hình 38-9, sụn nhẵn. Dây thanh âm có thể căng ra bởi hướng xoay của sụn giáp, hoạt động bởi cơ căng từ sụn giáp và phổi đến sụn nhẵn. Cơ ở trong vòng phía bên dây thanh âm đến dây chằng thanh âm, cơ giáp phổi có thể đẩy sụn phổi hướng đến sụn giáp và do đó, làm lỏng dây thanh âm. Sự trượt của cơ trong dây thanh âm có thể thay đổi hình dạng và khôi lượng của giới hạn dây thanh âm, mài sắc chúng để phát

### Phát âm rõ ràng và âm vang

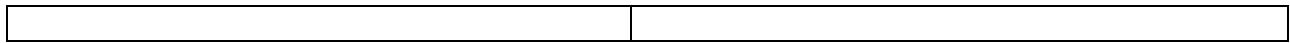
3 cơ quan chính tạo sự phát âm rõ ràng là môi, lưỡi, vòm mềm. Chúng không cần trao đổi chi tiết vì chúng đều chuyển động giống nhau trong khi nói và phát âm khác.

Âm vang tạo ra bởi miệng, mũi và xoang mũi, họng và thậm chí cả khoang ngực. Lại lần nữa, chúng đều tương tự nhau với cả tính chất và cấu trúc. Ví dụ, chwucs năng công hưởng của mũi được xác định bởi thay đổi trong tích chất dây thanh âm khi người đó bị lạnh và chặn không khí qua để cộng hưởng âm thanh.

### Bibliography

- Daniels CB, Orgeig S: Pulmonary surfactant: the key to the evolution of air breathing. *News Physiol Sci* 18:151, 2003.
- Fahy JV, Dickey BF: Airway mucus function and dysfunction. *N Engl J Med* 363:2233, 2010.
- Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Lai-Fook SJ: Pleural mechanics and fluid exchange. *Physiol Rev* 84:385, 2004.
- Lalley PM: The aging respiratory system—pulmonary structure, function and neural control. *Respir Physiol Neurobiol* 187:199, 2013.
- Lopez-Rodriguez E, Perez-Gil J: Structure-function relationships in pulmonary surfactant membranes: From biophysics to therapy. *Biochim Biophys Acta* 1838:1568, 2014.
- Powell FL, Hopkins SR: Comparative physiology of lung complexity: implications for gas exchange. *News Physiol Sci* 19:55, 2004.
- Strohl KP, Butler JP, Malhotra A: Mechanical properties of the upper airway. *Compr Physiol* 2:1853, 2012.
- Suki B, Sato S, Parameswaran H, et al: Emphysema and mechanical stress-induced lung remodeling. *Physiology (Bethesda)* 28:404, 2013.
- Voynow JA, Rubin BK: Mucins, mucus, and sputum. *Chest* 135:505, 2009.
- West JB: Why doesn't the elephant have a pleural

space? News  
Physiol Sci 17:47, 2002.  
Widdicombe J: Reflexes from the lungs and airways: historical perspective. *J Appl Physiol* 101:628, 2006.  
Widdicombe J: Lung afferent activity: implications for respiratory sensation. *Respir Physiol Neurobiol* 167:2, 2009.  
Wright JR: Pulmonary surfactant: a front line of lung host defense. *J Clin Invest* 111:1453, 2003



## CHƯƠNG 39 : TUẦN HOÀN PHỔI, PHÙ PHỔI, DỊCH MÀNG PHỔI

Phổi có hai lưu thông, một áp suất cao, lưu lượng lưu thông thấp và một áp suất thấp, lưu lượng lưu thông cao. Áp suất cao, lưu lượng tuần hoàn thấp cung cấp hệ tuần hoàn máu động mạch đến khí quản, dây phế quản (bao gồm tiêu phế quản tận), các mô nâng đỡ của phổi và lớp áo ngoài (ngoại mạc) của động mạch và tĩnh mạch phổi. Động mạch phế quản là nhánh của động mạch chủ ngực, cung cấp máu cho hầu hết các hệ thống động mạch này với áp suất chỉ hơi thấp hơn so với áp suất động mạch chủ. Áp suất thấp, lưu lượng tuần hoàn cao cung cấp máu tĩnh mạch từ tất cả các bộ phận của cơ thể đến mao mạch phế nang nơi mà oxy ( $O_2$ ) được thêm vào và carbon dioxide ( $CO_2$ ) được lấy ra. Động mạch phổi (nhận máu từ tâm thất phải) và nhánh động mạch của nó vận chuyển máu đến các mao mạch phế nang cho khí trao đổi, và tĩnh mạch phổi rời máu trở về tâm nhĩ trái để được bơm bởi tâm thất trái thông qua tuần hoàn toàn thân.

Trong chương này chúng tôi thảo luận về các khía cạnh đặc biệt của tuần hoàn phổi là rất quan trọng cho sự trao đổi khí trong phổi.

### Giải phẫu sinh lý của hệ tuần hoàn phổi

**Mạch phổi.** Động mạch phổi chỉ kéo dài 5 cm vượt đỉnh của tâm thất phải và sau đó chia thành nhánh chính phải và trái là nguồn cung cấp máu tới hai lá phổi tương ứng.

Động mạch phổi có thành dày bằng 1/3 của động mạch chủ. Các nhánh động mạch phổi ngắn và tất cả các động mạch phổi, thậm chí nhỏ hơn động mạch nhánh và tiêu động mạch, có đường kính lớn hơn động mạch toàn thân tương ứng. Khía cạnh này, kết hợp với thực tế là mạch rất

mỏng và có thể căng phồng ra, cho cây động mạch phổi một thể tích giãn nở, trung bình gần 7 ml/mm Hg, tương tự như của toàn bộ cây động mạch toàn thân. Thể tích căng phồng này cho phép động mạch phổi thích ứng với hiệu suất thể tích tâm thu của tâm thất phải.

Tĩnh mạch phổi, giống như động mạch phổi, cũng ngắn. Chúng ngay lập tức được đổ vào tâm nhĩ trái.

**Mạch máu phế quản.** Máu cũng chảy đến phổi qua động mạch phổi nhỏ bắt đầu từ tuần hoàn toàn thân, lên tới 1-2 % tổng số lưu lượng máu tim bơm ra. Máu động mạch phế quản này là máu giàu oxy, trái ngược với máu giàu  $CO_2$  trong động mạch phổi. Nó nuôi dưỡng các mô nâng đỡ của phổi bao gồm mô liên kết, vách và phế quản lớn và nhỏ. Sau máu phế quản và động mạch này đi qua mô nâng đỡ nó đổ vào tĩnh mạch phổi và đi vào tâm nhĩ trái, thay vì đưa vào tâm nhĩ phải. Do đó, lưu lượng chảy vào tâm nhĩ trái và công suất tâm thất trái lớn hơn khoảng 1-2% công suất tâm thất phải.

**Bạch huyết.** Mạch bạch huyết hiện diện trong tất cả các mô hỗ trợ của phổi bắt đầu từ những khoảng trống bao quanh tiêu phế quản tận của mô liên kết, chảy vào rốn phổi và rồi phần lớn vào trong ống bạch huyết ngực phải. Các hạt vật chất đi vào phế nang một phần bị loại bỏ bằng các kênh này, và protein huyết tương bị rõ từ các mao mạch phổi cũng bị loại bỏ qua các mô phổi từ đó giúp ngăn chặn phè phổi.

### Áp lực trong hệ thống phổi

**Áp lực trong tâm thất phải.** Đường cong áp lực mạch của tâm thất phải và động mạch phổi được thể hiện ở phần dưới hình 39-1. Những đường cong này trái ngược với những đường cong áp lực cao hơn nhiều của động mạch chủ thể

hiện ở phần trên của hình. Áp lực tâm thu trong tâm thất phải của người bình thường trung bình khoảng 25 mm Hg và huyết áp tâm trương trung bình khoảng 0-1 mmHg, giá trị mà chỉ bằng 1/5 tâm thất trái

**Áp lực trong động mạch phổi.** Trong suốt tâm thu, áp lực trong động mạch phổi cơ bản bằng áp lực trong tâm thất phải, cũng được thể hiện trong hình 39-1. Tuy nhiên, sau khi van động mạch phổi đóng lại ở cuối tâm thu, áp lực tâm thất giảm nhanh chóng trong khi áp lực động mạch phổi giảm chậm hơn khi máu chảy qua các mao mạch phổi.

H 39-1, 39-2

Trong hình 39-2, áp lực động mạch phổi thì tâm thu bình thường trung bình khoảng 25 mmHg, áp lực động mạch phổi thì tâm trương khoảng 8 mmHg và huyết áp động mạch phổi trung bình là 15 mmHg.

**Áp lực mao mạch phổi.** Giá trị trung bình áp lực mao mạch phổi như sơ đồ hình 39-2, là khoảng 7 mmHg. Tầm quan trọng của mao mạch thấp này sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong chương liên quan đến chức năng trao đổi chất của mao mạch phổi.

**Áp lực nhĩ phải và tĩnh mạch phổi.** Áp lực trung bình trong tâm nhĩ trái và các tĩnh mạch phổi lớn trung bình khoảng 2 mmHg trong khi nằm, thay đổi từ thấp nhất là 1 mmHg đến lớn cao nhất là 5 mmHg. Nó thường không khả thi để đo áp lực nhĩ trái của con người bằng cách sử dụng một thiết bị đo trực tiếp bởi vì nó rất khó để đưa một ống thông qua buồng tim vào tâm nhĩ trái. Tuy nhiên, áp lực tâm nhĩ trái có thể được ước tính với độ chính xác vừa phải bằng cách đo áp lực phổi bít. Phép đo này được thực hiện bằng cách chèn một ống thông đầu tiên qua một tĩnh mạch ngoại vi đến tâm nhĩ phải, sau đó qua phía bên phải của tim và qua động

mạch phổi vào một trong những nhánh nhỏ của phổi, cuối cùng đẩy ống thông cho đến khi nó bít chặt một nhánh nhỏ. Áp lực đo thông qua ống thông được gọi là “áp lực bít”, khoảng 5 mmHg. Bởi vì tất cả máu chảy đã được dừng lại trong động mạch bít nhỏ và do các mạch máu mở rộng vượt ra ngoài động mạch này tạo một kết nối trực tiếp với các mao mạch phổi, áp lực bít này thường chỉ lớn hơn áp lực nhĩ trái 2-3 mmHg. Khi áp lực nhĩ trái tăng lên đến giá trị cao, áp lực phổi bít cũng tăng. Do đó, đo áp lực bít có thể sử dụng để nghiên cứu sự thay đổi áp lực mao mạch phổi và áp lực tâm nhĩ trái ở bệnh nhân suy tim sung huyết.

## Thể tích máu của phổi

Thể tích máu của phổi khoảng 450 ml, chiếm 9% tổng số máu của toàn bộ hệ thống tuần hoàn. Khoảng 70 ml thể tích máu của phổi này là trong các mao mạch phổi và phần còn lại chia đều giữa các động mạch phổi và tĩnh mạch phổi.

**Phổi như một kho chứa máu.** Theo những tình trạng sinh lý và bệnh lý khác nhau, số lượng máu trong phổi có thể khác nhau từ ít nhất  $\frac{1}{2}$  bình thường lên đến gấp đôi bình thường. Ví dụ, khi một người thở dốc rất mạnh, tạo áp lực cao trong phổi, chẳng hạn như khi thổi kèn, 250 ml máu có thể bị trực xuất khỏi tuần hoàn phổi vào tuần hoàn toàn thân. Ngoài ra, mất máu từ tuần hoàn toàn thân do xuất huyết có thể được bồi phụ một phần do sự thay đổi tự động từ phổi vào các mạch toàn thân.

**Bệnh lý về tim có thể chuyển máu từ tuần hoàn toàn thân tới tuần hoàn phổi.** Suy tim trái hoặc tăng sức cản từ máu chảy qua van hai lá là kết quả của hẹp van hai lá hoặc trào ngược van hai lá gây ứ máu trong tuần hoàn phổi, đôi khi thể tích máu trong phổi tăng khoảng 100% và gây tăng cao áp lực trong mạch máu phổi. Vì

thể tích của tuần hoàn toàn thân là khoảng 9 lần tuần hoàn phổi, một sự thay đổi trong máu từ hệ này sang hệ khác cũng ảnh hưởng rất nhiều đến tuần hoàn phổi nhưng thường chỉ ảnh hưởng nhẹ đến tuần hoàn toàn thân.

## Lưu lượng máu qua phổi và phân phổi của nó.

Lưu lượng máu qua phổi cơ bản bằng cung lượng tim. Do đó, các yếu tố kiểm soát chủ yếu cung lượng tim là yếu tố ngoại vi như đã thảo luận trong chương 20 cũng như kiểm soát lưu lượng máu phổi. Trong hầu hết các tình trạng, các mạch phổi hoạt động như ống có thể nở ra với áp lực ngày càng tăng và hẹp với áp lực giảm. Để máu lấy đầy đủ oxy xảy xa, máu phải được phân bổ thành từng phân đoạn của phổi nơi mà các phế nang được oxy hóa tốt nhất. Phân bổ này được thực hiện bởi cơ chế sau đây.

**Giảm oxy phế nang giảm lưu lượng máu cục bộ phế nang và điều chỉnh phân phổi lưu lượng máu phổi.** Khi nồng độ O<sub>2</sub> trong không khí phế nang giảm dưới mức bình thường, đặc biệt khi nó giảm xuống dưới 70% bình thường (tức là dưới 73 mmHg Po<sub>2</sub>), các mạch máu lân cận teo, mạch máu tăng sức cản hơn gấp 5 lần tại nồng độ O<sub>2</sub> thấp nhất. Tác dụng này trái ngược với tác dụng quan sát thấy ở mạch toàn thân giãn hơn chứ không co lại khi nồng độ O<sub>2</sub> thấp. Mặc dù các cơ chế thúc đẩy sự co mạch phổi trong tình trạng thiếu oxy không được hiểu hoàn toàn, nồng độ O<sub>2</sub> thấp có thể kích thích sản xuất các chất co mạch hoặc giảm giải phóng một thuốc giãn mạch chẳng hạn như NO từ mô phổi.

Một số nghiên cứu cho rằng tình trạng thiếu oxy có thể trực tiếp gây ra co mạch do ức chế kênh ion kali nhạy cảm ở màng tế bào cơ trơn mạch máu phổi. Với áp lực

oxy thấp cục bộ, các kênh này bị chặn dẫn đến quá trình khử cực màng tế bào và kích hoạt kênh canxi gây ra sự tăng nồng độ ion canxi. Sự tăng nồng độ canxi gây ra co thắt các động mạch nhỏ và tiêu động mạch.

Sự tăng sức cản trong mạch máu phổi là kết quả của nồng độ O<sub>2</sub> thấp có chức năng quan trọng trong phân phổi lưu lượng máu đến nơi bị tác động nhất. Nghĩa là nếu một vài phế nang được thông khí kém và có nồng độ O<sub>2</sub> thấp, mạch máu tại chỗ teo. Sự co thắt này dẫn đến máu lưu lượng máu qua các khu vực khác của phổi tốt hơn, do đó cung cấp một hệ thống điều khiển tự động để phân phổi lưu lượng máu qua các vùng phổi tương ứng với áp lực O<sub>2</sub> trong phế nang của nó.

## Ảnh hưởng của gradients áp lực thủy tĩnh trong phổi lên khu vực lưu thông máu phổi

Trong chương 15, chúng tôi chỉ ra rằng huyết áp ở chân của một người đứng có thể lớn hơn đến 90 mmHg so với áp lực cùng mức của tim. Sự khác biệt này là do áp lực thủy tĩnh chính là trọng lượng máu của chính nó trong các mạch máu. Các tác dụng tương tự nhưng ở mức độ thấp hơn, xảy ra trong phổi. Khi người lớn đứng thẳng, điểm thấp nhất trong phổi bình thường khoảng 30 cm ở dưới điểm cao nhất, tương ứng với khác biệt 23 mmHg, trong đó khoảng 15 mmHg là ở trên trái tim và 8 mmHg ở dưới. Ngoài ra, áp lực động mahj phổi ở phần trên cũng của phổi của một người đứng là khoảng 15 mmHg thấp hơn áp lực động mạch phổi cùng mức ở tim và áp lực ở phần thấp nhất của phổi là khoảng hơn 8 mmHg

Áp lực khác nhau như vậy có ảnh hưởng sâu sắc lên lưu lượng máu chảy qua các khu vực khác nhau của phổi. Ảnh

hưởng này được chứng minh bởi các đường cong thấp hơn trong hình 39-3, trong đó mô tả lưu lượng máu trên mỗi đơn vị của nhu mô phổi ở các mức độ khác nhau của phổi ở người đứng thẳng. Lưu ý rằng trong tư thế đứng lúc nghỉ, có rất ít lưu lượng chảy trong phần đỉnh phổi nhưng nhiều khoảng gấp 5 lần so với dòng chảy ở đáy. Để giúp giải thích những sự khác biệt này thì phổi thường được mô tả như đang được chia thành ba khu vực như hình 39-4. Trong mỗi vùng, kiểu máu chảy là khá khác nhau.

## Lưu thông máu ở khu vực 1,2,3 của phổi

Các mao mạch trong thành phế nang đang bị căng phồng do áp lực máu bên trong chúng nhưng đồng thời được nén bởi áp suất không khí phế nang từ bên ngoài vào. Vì vậy, bất cứ lúc nào áp suất không khí phế nang phổi trở nên lớn hơn áp lực mao mạch máu, các mao mạch đóng và không có máu lưu thông. Trong hoàn cảnh bình thường khác và bệnh lý của phổi, có thể tìm thấy bất kỳ một trong ba khu vực lưu thông máu phổi, như sau :

Khu vực 1: không có máu trong tất cả các phần của chu trình tim vì áp lực mao mạch phế nang tại chỗ trong vùng này của phổi không tăng cao hơn áp suất không khí phế nang trong bất kỳ phần nào của chu trình tim.

Khu vực 2: vùng chỉ lưu thông máu gián đoạn trong các đỉnh do huyết áp tâm thu ở đây lớn hơn áp suất không khí phế nang nhưng áp lực tâm trương thấp hơn áp suất không khí phế nang

Khu vực 3: máu chảy liên tục vì các áp lực mao mạch phế nang vẫn lớn hơn so với áp lực không khí phế nang trong suốt chu trình tim.

H 39-3,39-4

Bình thường, phổi chỉ có lưu thông máu ở vùng 2 và 3. Vùng 2 (lưu thông gián đoạn) trong đỉnh và khu vực 3 (lưu thông liên tục) trong tất cả các khu vực thấp hơn. Ví dụ, khi một người đang ở đứng thẳng, áp lực động mạch phổi tại đỉnh phổi khoảng 15 mmHg so với cùng mức ở tim. Do đó, đỉnh huyết áp tâm thu chỉ khoảng 10 mmHg(25 mmHg tại mức tim trừ 15 mmHg áp lực thủy tĩnh khác nhau). 10 mmHg áp lực máu đỉnh phổi lớn hơn so với áp lực không khí phế nang là 0, vì vậy máu lưu thông qua mao mạch đỉnh phổi trong suốt chu trình tim là không đủ để đẩy máu lên 15 mmHg gradient áp suất thủy tĩnh tâm trương cần phải có để gây ra dòng chảy mao mạch tâm trương. Do đó, máu chảy qua phần đỉnh của phổi là không liên tục. Lưu thông máu khu vực 2 bắt đầu ở phổi bình thường khoảng 10 cm phía trên so với mức giữa của tim và kéo dài từ đó đến đỉnh phổi.

Ở vùng dưới của phổi, từ khoảng 10 cm phía trên mức tim đến đáy phổi, áp lực động mạch phổi trong suốt cả tâm thu và tâm trương vẫn lớn hơn các áp lực không khí phế nang là 0. Do đó, lưu thông liên tục xảy ra qua mao mạch phế nang hoặc lưu thông máu khu vực 3. Ngoài ra khi một người nằm xuống, không có phần nào của phổi là hơn một vài cm trên mức tim. Trong trường hợp này, lưu thông máu ở một con người bình thường là hoàn toàn theo khu vực 3, bao gồm cả đỉnh phổi

**Khu vực 1 lưu thông máu xảy ra chỉ dưới điều kiện không bình thường.** Lưu thông máu khu vực 1 có nghĩa là không có máu tại bất kỳ thời gian nào trong chu trình tim, xảy ra khi hoặc áp suất tâm thu động mạch phổi là quá thấp hoặc áp suất phế nang là quá cao để cho phép lưu thông. Ví dụ, nếu một người đã đứng thẳng thở một áp suất không khí dương vì vậy áp suất không khí nội phế nang lớn

hơn ít nhất 10 mmHg so với bình thường nhưng áp lực tâm thu phổi là bình thường, người ta sẽ mong đợi khu vực 1 lưu thông máu – không lưu thông máu – trong đỉnh phổi. Một ví dụ khác, trong đó khu vực 1 lưu thông máu xảy ra ở một người đứng thẳng mà có áp lực tâm thu động mạch phổi là cực thấp, như là có thể xảy ra sau khi mất máu nghiêm trọng.

**Tập thể dục tăng lưu lượng máu qua tất cả các bộ phận của phổi.** Nhắc lại hình 39-3, người ta thấy rằng lưu thông máu chảy trong tất cả các bộ phận của phổi tăng trong lúc luyện tập. Một lý do chính cho việc tăng lưu thông máu là áp lực mạch máu phổi tăng đủ trong lúc luyện tập để chuyển đổi đỉnh phổi từ kiểu khu vực 2 thành khu vực 3.

### **Tăng cung lượng tim trong bài tập nặng thường được điều hòa bởi tuần hoàn phổi mà không có áp lực động mạch phổi tăng lớn.**

Trong suốt bài tập nặng, lưu thông máu qua phổi có thể tăng từ 4 đến 7 lần. Lưu lượng thêm này điều hòa trong phổi theo ba cách: (1) bằng cách tăng số lượng mao mạch nở, đôi khi gấp 3 lần.; (2) bằng cách cảng tất cả các mao mạch và tăng tốc độ dòng chảy qua mỗi mao mạch hơn gấp hai lần; và (3) bằng cách tăng áp lực động mạch phổi. Bình thường, hai sự thay đổi đầu tiên làm giảm sức cản mạch phổi nhiều mà áp suất động mạch phổi tăng rất ít, thậm chí trong suốt giai đoạn đỉnh tập thể dục. Ảnh hưởng này được thể hiện trong hình 39-5.

Khả năng của phổi là điều tiết tăng lưu thông máu trong suốt bài tập mà không tăng áp lực động mạch phổi tiết kiệm năng lượng của tim phải. Khả năng này của phổi cũng ngăn ngừa sự gia tăng đáng

kể áp lực mao mạch phổi và sự phát triển của phù phổi.

H 39-5

### **Chức năng của tuần hoàn phổi khi áp lực tâm nhĩ trái tăng là kết quả của suy tim trái**

Áp lực tâm nhĩ trái ở một người khỏe mạnh gần như không bao giờ tăng trên +6 mmHg, ngay cả trong những bài tập thể dục khó khăn nhất. Những thay đổi nhỏ trong áp lực nhĩ trái hầu như không ảnh hưởng chức năng tuần hoàn phổi bởi vì đây chỉ đơn thuần là mở rộng các tiêu tĩnh mạch phổi và mở ra nhiều mao mạch để máu tiếp tục chảy một cách dễ dàng gần như bằng nhau từ động mạch phổi.

Dù tim trái suy, máu bắt đầu ú lại trong nhĩ trái. Kết quả là, áp lực nhĩ trái có thể tăng lên ngẫu nhiên từ giá trị bình thường của nó trong 1-5 mmHg lên đến 40-50 mmHg. Sự gia tăng ban đầu trong áp lực nhĩ lên khoảng 7 mmhg, ít có ảnh hưởng lên chức năng tuần hoàn phổi. Tuy nhiên khi áp lực nhĩ trái tăng lớn hơn 7 hoặc 8 mmHg, áp lực tâm nhĩ trái tăng hơn nữa dẫn đến tăng đều áp lực động mạch phổi, do đó làm tăng đồng thời gánh nặng lên tim phải. Việc tăng áp lực nhĩ trái ở trên 7 hoặc 8 mmHg tăng áp lực mao mạch gần như bằng nhau càng nhiều. Khi áp lực nhĩ trái tăng trên 30 mmHg, gây tăng tương tự trong áp lực mao mạch, phù phổi có thể phát triển, cũng trong chương này chúng ta thảo luận sau.

### **Động lực học của mao mạch phổi**

Trao đổi khí giữa không khí phế nang và máu mao mạch phổi được thảo luận trong chương tiếp theo. Tuy nhiên, điều quan trọng cần lưu ý ở đây là thành phế

nang được lót bằng rất nhiều mao mạch phổi, trong hầu hết các nơi, các mao mạch gần như chạm vào một cạnh khác cạnh nhau. Do đó, thường nói rằng máu mao mạch chảy trong thành phế nang như “tảng dòng” (sheet of flow), chứ không phải mao mạch riêng lẻ.

**Áp lực mao mạch phổi.** Không có phép đo trực tiếp của áp lực mao mạch phổi đã từng được thực hiện. Tuy nhiên, “isogravimetric” đo áp lực mao mạch phổi, sử dụng một kĩ thuật được mô tả trong chương 16, đã đưa ra một giá trị bằng 7 mmHg. Phép đo này có lẽ gần đúng vì áp lực trung bình nhĩ trái khoảng 2 mmHg và áp lực động mạch phổi trung bình chỉ 15 mmHg, do đó áp lực mao mạch phổi trung bình phải nằm giữa hai giá trị này.

**Độ dài thời gian máu vẫn giữ trong các mao mạch phổi.** Từ nghiên cứu mô học trên tổng diện tích mặt cắt ngang của tất cả các mao mạch phổi, nó có thể được tính toán rằng khi cung lượng tim bình thường, máu đi qua các mao mạch phổi trong khoảng 0,8s. Khi cung lượng tim tăng, thời gian này có thể rút ngắn xuống còn 0,3s. Việc rút ngắn sẽ lớn hơn nhiều nếu không có thực tế là các mao mạch bổ sung, mà thường bị xẹp, mở ra để thích ứng với tăng lưu lượng máu. Như vậy, chỉ trong một phần nhỏ của một giây, máu đi qua các mao mạch phế nang trở nên oxy hóa và không còn sự dư thừa CO<sub>2</sub>.

## Trao đổi chất lỏng mao mạch ở phổi và động lực học chất lỏng kẽ phổi

Động lực học của trao đổi chất lỏng qua màng mao mạch phổi là đặc tính giống như mô ngoại vi. Tuy nhiên, số lượng có sự khác biệt quan trọng như sau:

1. Áp lực mao mạch phổi thấp, khoảng 7 mmHg, cao hơn đáng kể áp lực mao mạch phổi cơ

năng trong mô ngoại vi khoảng 17 mmHg.

2. Áp lực dịch kẽ trong phổi âm tính nhiều hơn trong các mô dưới da ngoại vi ( áp lực này đã được đo theo 2 cách : bằng micropipette chèn vào kẽ phổi, tạo ra một giá trị khoảng -5 mmHg, và bằng cách đo áp suất hấp thụ của chất lỏng từ các phế nang, cho giá trị khoảng -8 mmHg)
3. Áp lực thẩm thấu keo của dịch kẽ phổi khoảng 14 mmHg, ít hơn so với một nửa giá trị này trong mô ngoại vi.
4. Các thành phế nang rất mỏng và biểu mô phế nang bao bọc bề mặt phế nang quá yếu đến nỗi mà nó có thể bị vỡ bởi bất kì áp lực dương trong khoảng kẽ lớn hơn phế nang (0 mmHg), cho phép chất lỏng đi ra từ các khoảng kẽ vào các phế nang. Bây giờ chúng ta hãy xem làm thế nào những đại lượng khác nhau ảnh hưởng đến động lực học chất phổi.

H 39-6

**Mối tương quan giữa áp suất chất lỏng và áp lực khác của phổi.** [Hình 39-6](#) cho thấy một mao mạch phổi, một phế nang phổi, và một ống dẫn lưu mao mạch bạch huyết ra khoảng kẽ giữa mao mạch và phế nang. Lưu ý rằng cân bằng áp lực ở màng mao mạch máu như sau:

	mm Hg
Áp lực ít nhất để gây ra chuyển dịch của chất lỏng từ các mao mạch ra ngoài và vào phổi kẽ :	
Áp lực mao mạch	7
Áp suất thẩm thấu keo dịch kẽ	14
Áp lực âm dịch kẽ	8
Tổng áp lực bên ngoài	29
Áp lực ít nhất để gây ra sự hấp	

<i>thu chất lỏng vào mao mạch:</i>	
Áp suất thẩm thấu keo huyết tương	28
Tổng áp lực bên trong	28

Do đó, các áp lực bên ngoài bình thường lớn hơn một chút so với áp lực bên trong, tạo một áp lực lọc trung bình ở màng mao mạch phổi, có thể được tính như sau :

	mmHg
Tổng áp lực bên ngoài	+29
Tổng áp lực bên trong	-28
Áp lực lọc trung bình	+1

Áp lực lọc này gây ra một dòng chảy yếu, liên tục từ các mao mạch phổi vào các khoang kẽ, ngoại trừ một số lượng nhỏ bãy hơi ở phế nang, chất lỏng này được bơm trở lại tuần hoàn qua hệ thống bạch huyết phổi.

**Áp lực âm kẽ phổi và cơ chế giữ các phế nang “khô”.** Cái gì giữ các phế nang dày chất lỏng trong điều kiện bình thường? Nếu chỉ nhớ rằng các mao mạch phổi và hệ thống bạch huyết phổi bình thường duy trì một áp lực âm nhẹ trong khoang kẽ, nó sẽ chỉ được hấp thu một cách máy móc vào phổi kẽ qua các lỗ nhỏ giữa các tế bào biểu mô phế nang. Các chất lỏng dư thừa sau đó được mang qua hệ bạch huyết phổi. Do đó, dưới điều kiện bình thường, phế nang được giữ “khô” trừ một lượng nhỏ thẩm từ biểu mô lên bề mặt niêm mạc của các phế nang để giữ ẩm chúng.

### Phù phổi

Phù phổi xảy ra cùng một cách mà phù nề xảy ra ở những nơi khác trong cơ thể. Bất kì yếu tố làm tăng lọc dịch lỏng ra khỏi mao mạch phổi hoặc cản trở chức

năng bạch huyết phổi và gây ra tăng áp lực lọc phổi kẽ từ âm sang dương sẽ gây đầy nhanh chóng khoang kẽ phổi và phế nang với lượng lớn dịch tự do.

Nguyên nhân hay gấp nhất gây phù phổi là :

1. Suy tim trái hoặc bệnh van hai lá với hậu quả là sự gia tăng của áp lực tĩnh mạch phổi và áp lực mao mạch phổi và sự ứ nước ở khoang kẽ và phế nang.
2. Tổn thương màng mao mạch máu do nhiễm khuẩn như viêm phổi hoặc bằng hít vào các chất độc hại như khí clo hoặc sulfur dioxide. Mỗi cơ chế dẫn đến sự rò rỉ nhanh chóng cả protein huyết tương và chất lỏng ra khỏi mao mạch và vào cả khoang kẽ và phế nang.

**“Yếu tố phù phổi an toàn”.** Các thí nghiệm ở động vật đã chỉ ra rằng, áp lực mao mạch phổi thường phải tăng lên một giá trị tương đương ít nhất cho áp lực keo huyết tương trong các mao mạch vào trong mao mạch trước gọi ý phù phổi sẽ xảy ra. Để đưa ra một ví dụ, [hình 39-7](#) cho thấy mức độ khác nhau của áp lực nhĩ trái tăng tốc độ hình thành phù phổi ở chó. Hãy nhớ rằng mỗi khi áp lực nhĩ trái tăng lên đến giá trị cao, áp lực mao mạch phổi tăng một 1-2 mm Hg hơn áp lực nhĩ trái. Trong các thí nghiệm này, ngay sau khi áp lực nhĩ trái tăng trên 23 mm Hg (do áp lực mao mạch phổi tăng trên 25 mmHg), dịch bắt đầu tích tụ trong phổi. Dịch này tăng tích tụ nhanh hơn nữa với sự tăng áp lực mao mạch. Áp lực keo huyết tương trong suốt thí nghiệm này ngang với mức áp suất tối hạn 25 mmHg. Do đó, ở người bình thường áp suất áp suất keo huyết tương là 28 mmHg, người ta dự đoán rằng áp lực mao mạch phổi tăng từ mức bình thường là 7 mmHg đến hơn 28 mmHg gây

ra phù phổi, đưa ra một hệ số an toàn cấp chống phù phổi là 21 mmHg.

**Yếu tố an toàn ở tình trạng mạn tính.** Khi áp lực mao mạch phổi luôn cao kéo dài ( ít nhất 2 tuần ), phổi chống lại phù phổi do các mạch máu bạch huyết mở rộng rất nhiều, tăng khả năng mang dịch đi từ khoang kẽ khoảng 10 lần. Do đó, ở những bệnh nhân hẹp van hai lá, áp lực mao mạch phổi từ 40-45 mmHg đã được đo mà không có sự tiến triển của phù phổi gây chết người.

**Nhanh chóng tử vong ở người phù phổi cấp.** Khi áp lực mao mạch phổi tăng nhẹ trên mức hệ số an toàn, phù phổi gây chết người có thể xảy ra trong vòng vài giờ hoặc thậm chí trong vòng 20-30 phút nếu áp lực mao mạch tăng trên mức hệ số an toàn lên 25-30 mmHg. Như vậy, suy tim trái cấp, trong đó áp lực mao mạch phổi đôi khi tăng lên 50 mmHg, tử vong có thể xảy ra sau đó trong ít hơn 30 phút là kết quả của phù phổi cấp tính.

## Dịch trong khoang màng phổi

Khi phổi nở ra và co lại trong lúc thở bình thường, chúng trượt qua lại trong khoang màng phổi. Để tạo điều kiện cho hoạt động này, một lớp dịch nhầy nằm giữa lá thành và lá tạng.

**Hình 39-8** cho thấy sự trao đổi động lực dịch ở khoang màng phổi. Màng phổi là một màng mô xốp huyết thanh qua đó một lượng nhỏ dịch kẽ thấm liên tục vào khoang màng phổi. Dịch này mang protein, tạo cho dịch màng phổi một đặc tính nhầy, cho phép trượt lên nhau dễ dàng khi phổi di chuyển.

H 39-8

Tổng lượng dịch trong mỗi khoang màng phổi bình thường chỉ vài ml. Bất cứ khi nào số lượng nhiều hơn đủ để bắt đầu

chảy trong khoang màng phổi thì các chất lỏng dư thừa bị bơm đi bằng cách mở trực tiếp mạch bạch huyết từ khoang màng phổi vào (1) trung thất, (2) trên bề mặt cơ hoành và (3) bề mặt xung quanh màng phổi thành. Do đó, khoang màng phổi – khoang nằm giữa lá thành và lá tạng – được gọi là khang ảo vì nó thường quá hẹp, nó không phải khoang vật lý rõ ràng.

**“Áp lực âm”** phổi để giữ phổi nở. Áp lực này được cung cấp bởi áp lực âm bình thường của khoang màng phổi. Nguyên nhân cơ bản của áp lực âm này là bơm chất lỏng từ không gian bởi hệ bạch huyết (đó cũng là cơ sở của áp lực âm được tìm thấy trong hầu hết không gian mô của cơ thể. Bởi vì xu hướng xẹp bình thường của phổi khoảng -4 mmHg, áp lực dịch màng phổi phải luôn luôn âm ít nhất -4 mmHg để giữ phổi nở ra. Phương pháp đo thực tế đã chỉ ra rằng áp lực thường khoảng -7 mmHg, nhiều hơn áp lực nở ra của phổi một ít mmHg âm. Như vậy, áp lực âm của dịch màng phổi giữ phổi bình thường co kéo chống lại màng phổi thành của lồng ngực, trừ một lớp dịch nhầy rất mỏng đóng vai trò như một chất bôi trơn.

**Tràn dịch màng phổi – tập hợp một lượng lớn dịch tự do trong khoang màng phổi.** Tràn dịch màng phổi tương tự như ú dịch trong các mô và có thể được gọi là “phù của khoang màng phổi”. Nguyên nhân của tràn dịch cũng giống như phù nề ở các mô khác (thảo luận trong chương 25), bao gồm (1) tắc nghẽn dẫn lưu bạch huyết từ khoang màng phổi; (2) suy tim do áp lực mao mạch ngoại vi và phổi quá cao dẫn đến thấm ra quá nhiều dịch vào trong khoang màng phổi; (3) giảm đáng kể áp suất keo huyết tương do đó cho phép quá mức dịch thấm ra; và (4) bị nhiễm bệnh hoặc nguyên nhân khác gây viêm bề mặt khoang màng phổi, làm tăng tính thấm của màng mao mạch và

cho phép sự thoát nhanh chóng cả protein  
huyết tương và dịch vào trong khoang.



# Chương 40: Nguyên tắc của sự trao đổi khí; Khuếch tán của $O_2$ và $CO_2$ thông qua màng hô hấp

Sau khi các phế nang (alveoli) được thông khí phổi, bước tiếp theo của quá trình hô hấp là sự trao đổi(khuếch tán) khí  $O_2$  từ phế nang vào trong máu phổi và sự khuếch tán khí  $CO_2$  theo hướng ngược lại là đi từ máu tới các phế nang. Quá trình khuếch tán chỉ đơn giản là sự khuếch tán qua lại 1 cách ngẫu nhiên giữa các phân tử khí khi qua màng hô hấp và dịch liền kề. Tuy nhiên trong sinh lý hô hấp ta không những quan tâm tới cơ chế cơ bản của sự khuếch tán mà còn là tốc độ nó xảy ra, đòi hỏi cần sự hiểu biết rất nhiều về vật lý của sự khuếch tán trao đổi khí.

## Vật lý của sự khuếch tán khí và phân áp khí.

### Cơ sở phân tử của khuếch tán khí.

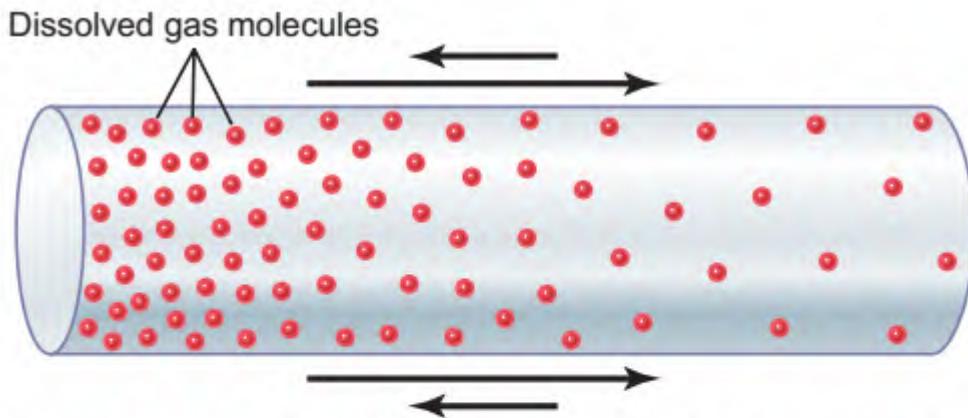
Tất cả các khí tập trung trong sinh lý học hô hấp là các phân tử có sự chuyển động tự do qua lại trong quá trình khuếch tán. Điều này cũng đúng với chất khí hoà tan trong chất lỏng và mô trong cơ thể.

Trong quá trình khuếch tán cần phải được cung cấp năng lượng, nguồn năng lượng này được cung cấp bởi sự chuyển động động học các phân tử(chú ý khi ở nhiệt độ không tuyệt đối sự chuyển động của các phân tử sẽ không còn).

Đối với 1 số phân tử mà không có sự gắn bó với các phân tử khác nghĩa là có sự chuyển động tuyến tính tốc độ cao thì chúng sẽ tấn công các phân tử khác, sau đó chúng này đến các vị trí khác và tiếp tục di chuyển và lại tiếp tục tới tấn công các phân tử khác như vậy nữa. Bằng cách này mà các phân tử chuyển động 1 cách nhanh chóng và ngẫu nhiên! ( bạn hãy tưởng tượng tới sự chuyển động của các quả bi-a trên bàn bi-a :D )

### Khuếch tán thực của dòng khí trong chuyển động 1 chiều—kết quả của Gradient nồng độ.

Nếu có 1 buồng khí hay 1 dung dịch có nồng độ cao của 1 chất khí đặc biệt tại 1 đầu của 1 buồng và nồng độ thấp tại 1 đầu kết thúc như thể hiện trong **Figure 40-1** (hình 40-1) thì sự khuếch tán thực của chất khí là đi từ vùng có nồng độ tới vùng có nồng độ thấp. Lý do rõ ràng các phân tử ở đầu A của buồng và ngược lại. Do đó tốc độ khuếch tán của 1 trong 2 hướng là có sự cân đối khác nhau được biểu hiện bằng hình mũi tên trong hình.



**Figure 40-1.** Diffusion of oxygen from one end of a chamber to the other. The difference between the lengths of the arrows represents net diffusion.

### Áp lực của 1 chất khí trong hỗn hợp các chất khí - “Áp xuất riêng phần” của từng chất khí:

Áp suất được gây ra bởi nhiều tác động của các phân tử chuyển động chống lại một bề mặt, do đó, áp lực của một chất khí tác động lên bề mặt của đường hô hấp và các phế nang cũng tỷ lệ thuận với lực tác động mà tất cả các phân tử khí ở bề mặt ngoài. Điều này có nghĩa rằng áp lực là tỷ lệ thuận với nồng độ chất khí!

Trong sinh lý hô hấp với các chất khí của sự hô hấp như O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> và N<sub>2</sub> thì tỷ lệ khuếch tán của mỗi của các loại khí là tỷ lệ thuận áp lực gây ra bởi khí đó một mình, mà được gọi là áp suất riêng phần của khí(phân áp). Khái niệm về áp suất riêng phần có thể được giải thích như sau:

*Trong không khí khi ta coi có 79% là N<sub>2</sub> và 21% là O<sub>2</sub>, với áp xuất của không khí là 760mmHg mà lại có áp lực mà mỗi loại khí góp phần vào việc tổng áp lực tỷ lệ thuận với nồng độ của nó nên 79% của 760mmHg được tạo bởi N<sub>2</sub> (600mmHg) và 21% của 760mmHg được tạo bởi O<sub>2</sub>(160mmHg). Như vậy áp xuất riêng phần của từng chất khí là áp xuất riêng rẽ của các khí trong hỗn hợp khí được tạo bởi tổng của P<sub>O<sub>2</sub></sub>, P<sub>N<sub>2</sub></sub>, P<sub>CO<sub>2</sub></sub>, và các chất khí khác.*

### Áp lực của khí hòa tan trong nước và mô:

Khí hòa tan trong nước hoặc mô trong cơ thể cũng gây áp lực và các phân tử khí hòa tan được di chuyển ngẫu nhiên và có động năng. Hơn nữa, khi các khí hòa tan trong chất lỏng gấp một mặt như màng của một tế bào, nó cũng tác động áp xuất riêng phần của mình lên mặt đó. Những áp lực một phần các khí hòa tan riêng biệt được tạo giống như những áp lực riêng phần trong không khí- Nó gồm P<sub>O<sub>2</sub></sub>, P<sub>CO<sub>2</sub></sub>, P<sub>N<sub>2</sub></sub> và các chất khí khác

### Những yếu tố quyết định áp suất riêng phần của một khí hòa tan trong 1 chất lỏng:

Áp xuất riêng phần của 1 chất khí cũng như trong dung dịch được xác định không chỉ bởi nồng độ của nó mà còn được xác định bởi hệ số hòa tan của chất khí đó(solubility coefficient), đặc biệt là CO<sub>2</sub>, được các phân tử nước hút lại trong khi các loại phân tử khác thì bị đẩy lùi nên phân tử đó tan ra và sẽ không tạo nhiều áp xuất trong dung dịch và ngược lại các phân tử khác bị nước đẩy ra và sẽ tạo nhiều áp xuất trong dung dịch. Mỗi quan hệ này được thể hiện bằng quy luật **Henry**:

$$\text{Partial pressure} = \frac{\text{Concentration of dissolved gas}}{\text{Solubility coefficient}}$$

Với Partial pressure : áp suất riêng phần

Concentration of dissolved gas : nồng độ chất khí

Solubility coefficient : hệ số hòa tan

Chú ý áp suất riêng phần được tính bằng áp suất khí quyển(atm)

Ta có hệ số hòa tan của 1 số chất:

Oxygen	0.024
Carbon dioxide	0.57
Carbon monoxide	0.018
Nitrogen	0.012
Helium	0.008

Từ bảng trên ta thấy CO<sub>2</sub> có hệ số hòa tan gấp khoảng 20 lần O<sub>2</sub>, do đó áp suất riêng phần của CO<sub>2</sub> (đối với một nồng độ nhất định) là ít hơn 1/20 lần so với O<sub>2</sub>.

### **Sự khuếch tán của các khí giữa các pha khí trong phế nang và các giai đoạn hòa tan trong máu phổi:**

Áp suất riêng phần của mỗi khí trong phế nang có xu hướng ép các phân tử khí đó vào mao mạch của phế nang và ngược lại áp suất riêng phần của mỗi khí trong máu mao mạch của phế nang có xu hướng đẩy các phân tử này vào trong phế nang. Nên tỷ lệ các phân tử khí được khuếch tán tỷ lệ thuận với áp suất riêng phần mỗi khí.

Nhưng sự chuyển động 1 chiều của khuếch tán thực của các phân tử khí có xảy ra? Để giải thích điều này, đó là sự khác nhau giữa 2 áp suất riêng phần, ví dụ ở phế nang có áp suất riêng phần O<sub>2</sub> lớn hơn áp suất riêng phần của O<sub>2</sub> trong mao mạch máu của phế nang nên O<sub>2</sub> sẽ đi từ phế nang sang mao mạch và ngược lại đối với CO<sub>2</sub>

### **Sự khác biệt về áp lực-nhân gây nên khuếch tán thực của các chất khí**

Từ những thảo luận trên, ta thấy sự khuếch tán thực của các chất khí là khi các chất khí đi từ vùng có áp lực cao tới vùng có áp lực thấp. Ta nhìn lại Figure 40-1, ta có thể thấy dễ dàng các phân tử ở vùng khí có áp lực cao bởi vì chúng có số lượng lớn, các phân tử này có cơ hội lớn về sự di chuyển ngẫu nhiên tới vùng có áp lực thấp hơn so với vùng có áp lực thấp hơn chuyển động về vùng có áp lực cao hơn do vùng có áp lực cao có mật độ các phân tử khí dày đặc nên các phân tử tại nơi có mật độ thấp di chuyển khó khăn hơn đến vùng này. Tuy nhiên, một số phân tử chuyển động một cách ngẫu nhiên từ khu vực áp lực thấp đối với các khu vực áp lực cao.

#### **Các yếu tố ảnh hưởng tới tốc độ khuếch tán trong chất lỏng:**

Ngoài sự khác biệt áp suất, một số yếu tố khác ảnh hưởng đến tốc độ khuếch tán khí trong chất lỏng. Chúng là (1) độ tan của khí trong chất lỏng, (2) diện tích mặt cắt ngang của chất lỏng (3) khoảng cách mà qua đó khí phải khuếch tán, (4) trọng lượng phân tử của khí, và (5) nhiệt độ của chất lỏng. Trong cơ thể, người cuối cùng của những yếu tố này, nhiệt độ, vẫn là hợp lý liên tục và thường không cần phải được xem xét.

Ta có phương trình tính tốc độ khuếch tán chất khí như sau:

$$D \propto \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{MW}}$$

Với D là tốc độ khuếch tán chất khí

$\Delta P$  là chênh lệch áp suất riêng phần của chất khí

A là diện tích vùng khuếch tán

S là độ tan của chất khí

d là khoảng cách giữa 2 nơi khuếch tán

$\sqrt{MW}$  là  $\sqrt{}$  trọng lượng phân tử của chất khí

Rõ ràng từ công thức này mà các đặc điểm của khí tự xác định hai yếu tố của công thức: độ tan và trọng lượng phân tử. Cùng với nhau, hai yếu tố này xác định hệ số khuếch tán của khí, đó là tỷ lệ thuận với  $S/\sqrt{MW}$  và tỷ lệ này tỷ lệ thuận với S và tỷ lệ nghịch với  $\sqrt{MW}$ . Nếu quy ước hệ số khuếch tán của O<sub>2</sub> là 1 thì ta có hệ số khuếch tán các chất khí ở bảng sau:

Oxygen	1.0
Carbon dioxide	20.3
Carbon monoxide	0.81
Nitrogen	0.53
Helium	0.95

### Sự khuếch tán các chất khí ở các mô:

Các chất khí có tầm quan trọng về đường hô hấp đều cao hòa tan trong chất béo, và kết quả là hòa tan cao trong tế bào màng nhưng các chất khí lại khuếch tán ở các mô hết sức khó khăn. Do đó, sự khuếch tán của khí qua các các mô, kể cả thông qua màng hô hấp, là gần như tương đương với sự khuếch tán của các chất khí trong nước.

## Thành phần của các khí phế nang và khí quyển là khác nhau:

Không khí phế nang không có cùng nồng độ của khí như không khí trong khí quyển(**Table 40-1\_Bảng 40-1**). Chúng có sự khác biệt rõ rệt:

Đầu tiên, không khí phế nang là chỉ thay thế một phần bởi không khí trong khí quyển với mỗi hơi thở.

Thứ hai, O<sub>2</sub> là liên tục được hấp thu vào máu phổi từ không khí phế nang.

Thứ ba, CO<sub>2</sub> là liên tục khuếch tán từ máu phổi vào phế nang.

Thứ tư, không khí trong khí quyển khô xâm nhập vào đường hô hấp đoạn được làm ẩm ngay cả trước khi nó đạt đến các phế nang.

### Sự làm ẩm của không khí trong đường hô hấp:

**Table 40-1** đã cho thấy được khí quyển gần như là có N<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> nó thường chứa hầu như không có CO<sub>2</sub> và hơi nước nhỏ. Tuy nhiên, ngay sau như không khí trong khí quyển đi vào đường hô hấp, nó được tiếp xúc với các chất lỏng bao phủ bề mặt hô hấp. Ngay cả trước khi không khí đi vào các phế nang, nó trở nên gần hoàn toàn ẩm.

Áp suất riêng phần của hơi nước ở bình thường nhiệt độ cơ thể của 37 ° C là 47 mm Hg, mà do đó là áp suất riêng phần của hơi nước trong các phế nang không khí. Bởi vì áp suất trong các phế nang không thay đổi tăng hơn áp suất khí quyển (760mm Hg). hơi nước này chỉ đơn giản là làm loãng tất cả các khí khác trong không khí hít vào. Ta có **Table 40-1**

**Table 40-1 Partial Pressures of Respiratory Gases (in mm Hg) as They Enter and Leave the Lungs (at Sea Level)**

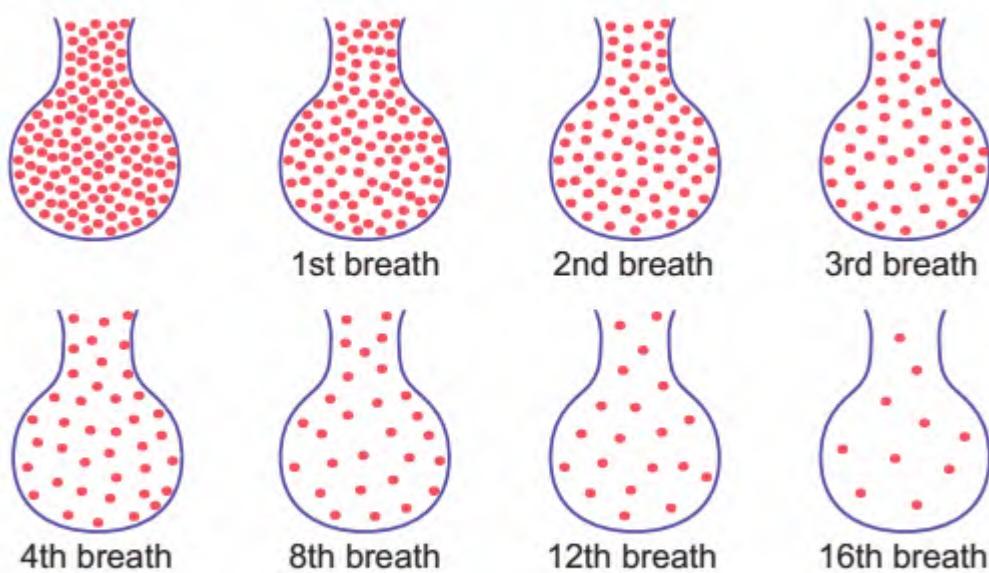
	Atmospheric Air	Humidified Air	Alveolar Air	Expired Air
N <sub>2</sub>	597 (78.62)	563.4 (74.09)	569 (74.9)	566 (74.5)
O <sub>2</sub>	159 (20.84)	149.3 (19.67)	104 (13.6)	120 (15.7)
CO <sub>2</sub>	0.3 (0.04)	0.3 (0.04)	40 (5.3)	27 (3.6)
H <sub>2</sub> O	3.7 (0.50)	47 (6.20)	47 (6.2)	47 (6.2)
Total	760 (100)	760 (100)	760 (100)	760 (100)

## **Khí phế nang đang từ từ đổi mới nhờ khí không khí trong khí quyển:**

Ở chapter 38, chúng ta có FRC ( dung tích cặn chúc năng) của nam giới có giá trị trung bình là 2.3l. Tuy nhiên chỉ có 350ml khí mới được đưa vào các phế nang khi hít vào bình thường nên cũng có 350ml khí phế nang được đưa ra ngoài khi ta thở ra.

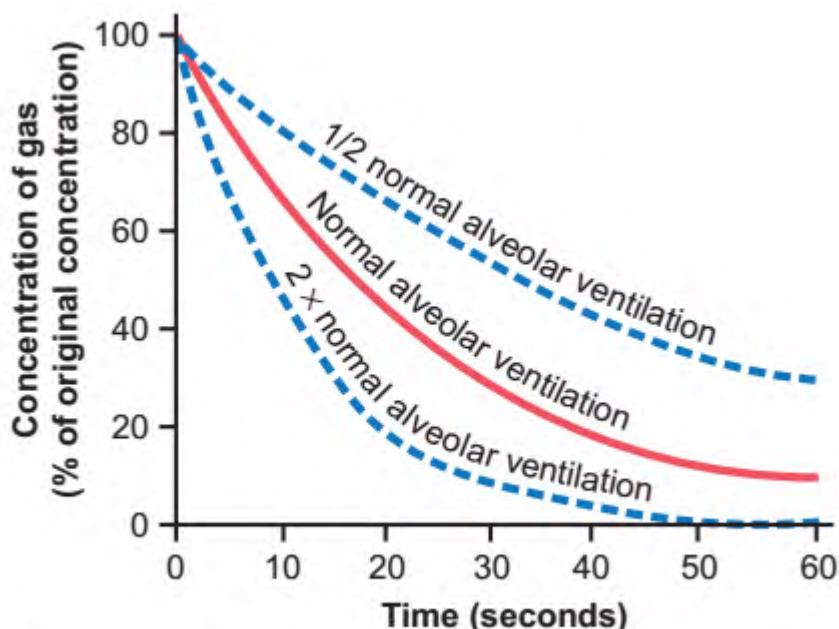
Nên thể tích khí phế nang được thay thế với khí của khí quyển ở mỗi hơi thở chỉ bằng 1/7 so với FRC.

**Figure 40-2** cho thấy sự chậm đổi mới của khí phế nang, và sau 16 lần thở (breaths) thì khí dư thừa vẫn chưa được loại bỏ hoàn toàn từ các phế nang.



**Figure 40-2.** Expiration of a gas from an alveolus with successive breaths.

**Figure 40-3** cho thấy tốc độ khì phế nang được loại bỏ, cho thấy 1 nửa lượng khì được loại bỏ trong 17s đầu tiên với thông khì phổi ở người bình thường, khi tốc độ thông khì phổi ở người mà bằng  $\frac{1}{2}$  so với người bình thường thì phải mất 34s để loại bỏ được  $\frac{1}{2}$  lượng khì phế nang, khi tốc độ thông khì phổi ở người mà bằng 2 lần so với người bình thường thì mất 8s.



**Figure 40-3.** Rate of removal of excess gas from alveoli.

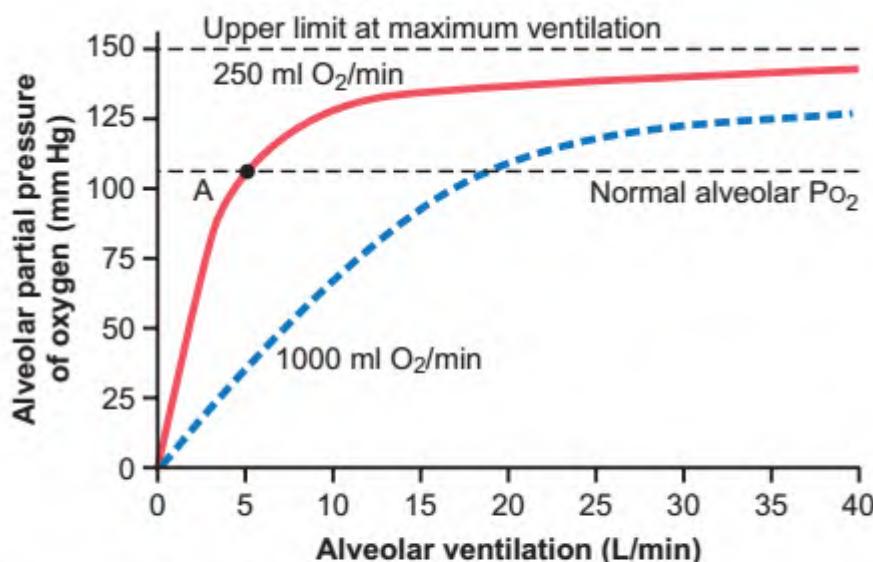
#### Tầm quan trọng của việc thay thế chậm khì phế nang:

Sự thay đổi chậm khì phế nang có tầm quan trọng để ngăn ngừa sự thay đổi đột ngột của nồng độ các khì trong máu và cũng giúp cho sự hô hấp ổn định hơn, ngăn ngừa sự tăng hay giảm quá mức của khì oxi ở các mô, nồng độ CO<sub>2</sub> ở mô, pH ở mô khi hô hấp bị gián đoạn.

## Nồng độ O<sub>2</sub> và áp xuất riêng phần ở các phế nang:

O<sub>2</sub> liên tục được hấp thu từ các phế nang vào máu phổi thông qua quá trình hít vào. Vì thế nồng độ khí O<sub>2</sub> cũng như áp xuất riêng phần của nó được phụ thuộc bởi:

- (1) tốc độ hấp thu O<sub>2</sub> vào máu
- (2) tỷ lệ thâm nhập của khí O<sub>2</sub> mới vào phổi bởi quá trình thông khí

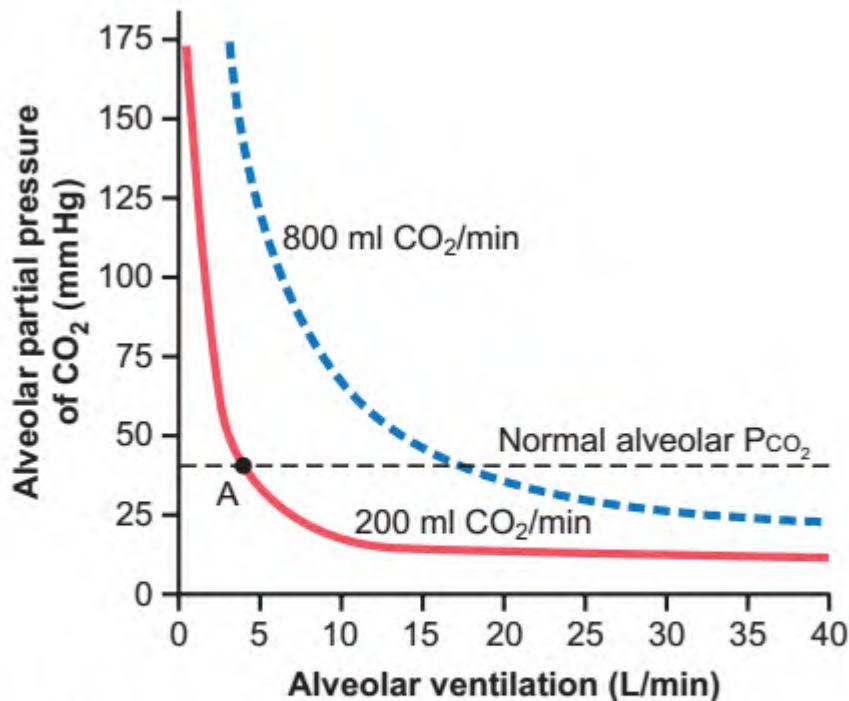


**Figure 40-4.** Effect of alveolar ventilation on the alveolar partial pressure of oxygen ( $P_{O_2}$ ) at two rates of oxygen absorption from the alveoli—250 ml/min and 1000 ml/min. Point A is the normal operating point.

**Figure 40-4** cho thấy tác dụng của thông khí ở phổi và tỷ lệ hấp thu O<sub>2</sub> vào máu phế nang và áp xuất riêng phần của O<sub>2</sub> tại phế nang( $P_{O_2}$ ). Với 1 đường cong đại diện cho sự hấp thu O<sub>2</sub> với tốc độ 250ml O<sub>2</sub>/phút (đường nét liền) và 1000ml O<sub>2</sub>/phút (đường nét đứt). Khi thông khí bình thường với tỷ lệ 4.2l/phút và với tỷ lệ O<sub>2</sub> hấp thu với tốc độ 250ml/phút thì điểm A là điểm hoạt động bình thường với  $P_{O_2}$  tại điểm A là 104mmHg nhưng khi tốc độ hấp thu O<sub>2</sub> là 1000ml O<sub>2</sub>/phút thì cần tăng tỷ lệ thông khí ở phổi lên 4 lần mới duy trì được  $P_{O_2}$  về bình thường. Khi 1 người hít thở trong khí quyển bình thường ở áp xuất mực nước biển thì  $P_{O_2}$  không bao giờ quá được 149mmHg.

## Nồng độ CO<sub>2</sub> và áp xuất riêng phần tại các phế nang:

CO<sub>2</sub> liên tục được hình thành trong cơ thể và sau đó vào máu tĩnh mạch và được đưa tới các phế nang, và sau đó nó tiếp tục được đẩy ra ngoài phế nang thông qua hô hấp.



**Figure 40-5.** Effect of alveolar ventilation on the alveolar partial pressure of carbon dioxide ( $P_{CO_2}$ ) at two rates of carbon dioxide excretion from the blood—800 ml/min and 200 ml/min. Point A is the normal operating point.

**Figure 40-5** cho thấy mối quan hệ tác động áp xuất riêng phần tại phế nang(alveolar partial pressure) của  $CO_2(P_{CO_2})$  và thông khí ở phổi(Alveolar ventilation) của  $CO_2$  với 2 tốc độ bài tiết  $CO_2$  là 200ml  $CO_2$ /phút và 800ml  $CO_2$ /phút . Từ hình vẽ trên ta thấy tại điểm A điểm mà hoạt động hô hấp bình thường thì với tốc độ bài tiết  $CO_2$  là 200ml  $CO_2$ /phút thì tỷ lệ thông khí phooti là 4.21 và  $P_{CO_2} = 40\text{mmHg}$ .

Trong **Figure 40-5** ta rút ra được 2 điều:

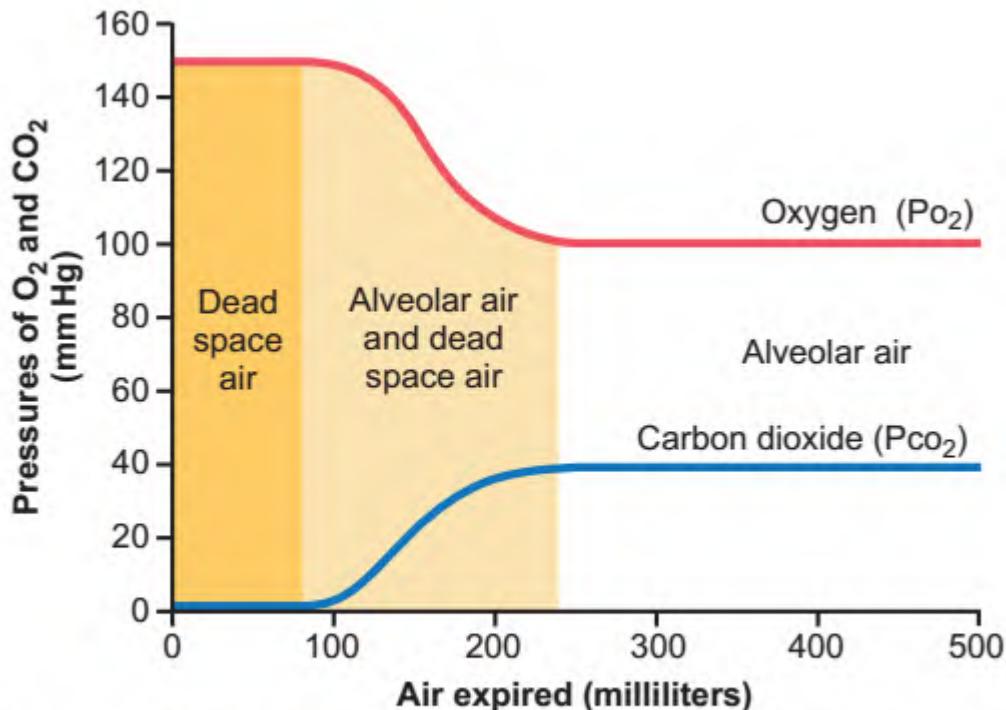
- + Thứ nhất:  $P_{CO_2}$  tại các phế nang sẽ tăng trực tiếp cân xứng với tốc độ  $CO_2$  bài tiết
- + Thứ hai:Lượng  $CO_2$  ở phế nang sẽ tỷ lệ nghịch với tỷ lệ thông khí ở phổi tức là khi thông khí phổi tăng  $CO_2$  sẽ ra ngoài nhiều và lúc này  $CO_2$  phế nang sẽ có ít.

#### **Khí thở ra là 1 hỗn hợp gồm không gian chết và khí phế nang:**

**Không gian chết** là khối lượng của không khí được hít vào mà không tham gia vào việc trao đổi khí.

Các thành phần trong khí thở ra được xác định bởi:

- (1) thể tích khí của không gian chết
- (2) thể tích khí được trao đổi ở các phế nang



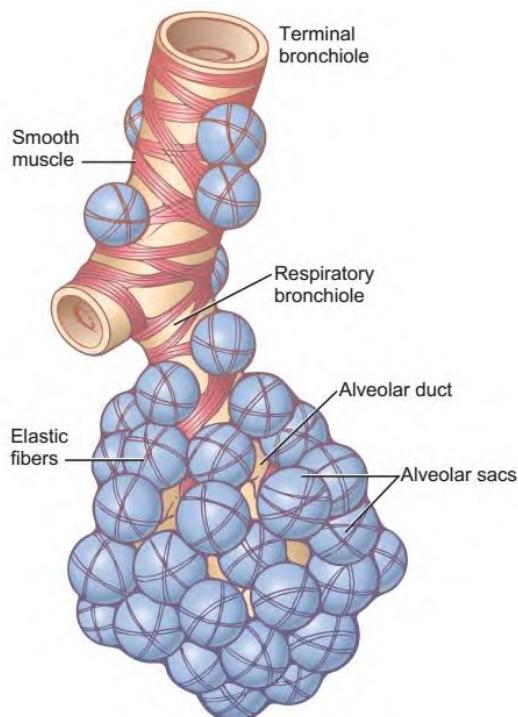
**Figure 40-6.** Oxygen and carbon dioxide partial pressures ( $Po_2$  and  $Pco_2$ ) in the various portions of normal expired air.

**Figure 40-6** cho thấy quá trình thay đổi áp suất riêng phần của  $CO_2$  và  $O_2$  trong quá trình thở ra bình thường. Đầu tiên, trong không khí này là không gian chết, đây là 1 khí ẩm điển hình. Sau đó dần dần không khí phế nang trộn với khí trong không gian chết, và lúc này khí thở ra là các khí phế nang.

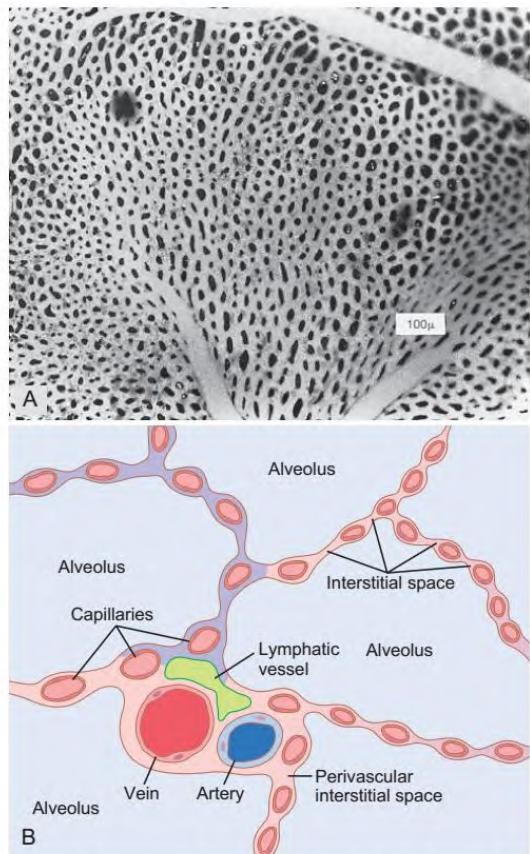
Vì vậy khí thở ra bình thường bao gồm khí phế nang và khí của không gian chết, và lúc này nồng độ khí và áp suất riêng phần mỗi khí được thể hiện ở Table 40-1.

## Sự khuếch tán của khí qua màng hô hấp:

Trước hết ta hãy tìm hiểu cấu tạo của đơn vị hô hấp (hay còn gọi là tiểu thùy), nó là 1 nhành nhỏ của phế quản xung quanh nó có các phế nang bao quanh. Có khoảng 300 triệu phế nang trong 2 phổi, mỗi phế nang có đường kính trung bình là khoảng 0.2mm, màng phế nang rất mỏng. Xung quanh màng phế nang có các đám rối mao mạch ở phế nang bao quanh dày đặc nên các khí phế nang là ở rất gần với máu của các mao mạch phổi. Xem **Figure 40-7** và **Figure 40-8** để hiểu rõ hơn.



**Figure 40-7.** Respiratory unit.



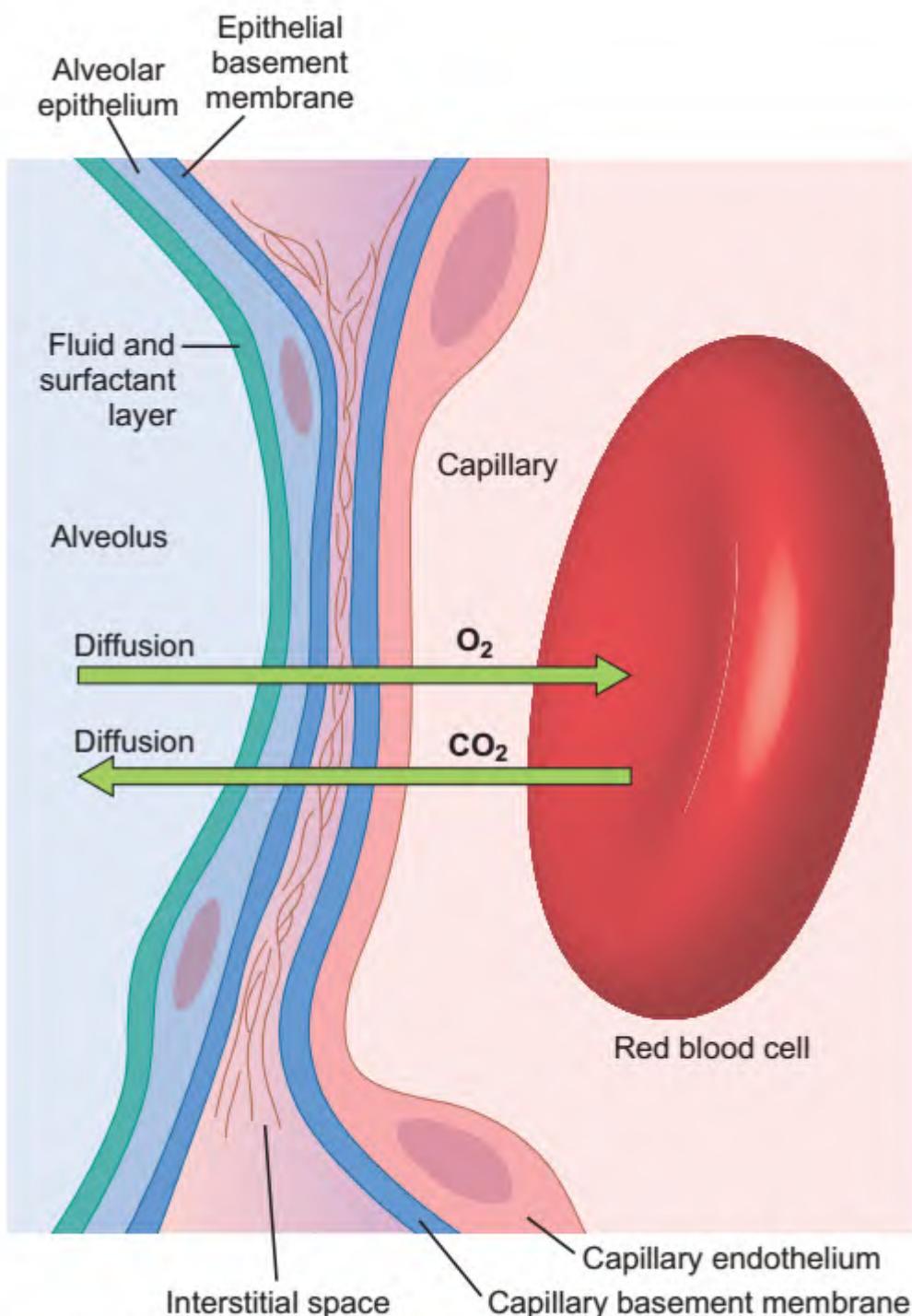
**Figure 40-8.** A, Surface view of capillaries in an alveolar wall. B, Cross-sectional view of alveolar walls and their vascular supply. (A, From Maloney JE, Castle BL: Pressure-diameter relations of capillaries and small blood vessels in frog lung. *Respir Physiol* 7:150, 1969. Reproduced by permission of ASP Biological and Medical Press, North-Holland Division.)

**Màng hô hấp:** Theo dõi hình **Figure 40-9** ta thấy cấu trúc của màng hô hấp được vẽ ở phần trên bên trái của tế bào máu đỏ hay hồng cầu(red blood cell). Màng hô hấp gồm có 6 lớp:

- +Lớp thứ 1: Là lớp chất hoạt điện(surfactant), lớp này lót ở mặt trong các phế nang có tác dụng làm giảm sức căng bề mặt phế nang.
- +Lớp thứ 2: Là lớp tế bào biểu mô phế nang, nó là 1 lớp mỏng.
- +Lớp thứ 3: Là lớp màng nền của tế bào biểu mô.
- +Lớp thứ 4: Một khoảng kẽ mỏng giữa biểu mô phế nang và màng mao mạch.
- +Lớp thứ 5: Lớp màng nền của mao mạch, trong màng này có nhiều chỗ mà hòa lẫn vào màng nền của mao mạch.
- +Lớp thứ 6: Lớp nội mô của màng mao mạch.

Mặc dù có 6 lớp nhưng độ dày của màng hô hấp lại mỏng từ  $0.2\mu\text{m}$  tới  $0.6\mu\text{m}$ . Đối với người nam trưởng thành thì tổng diện tích của màng hô hấp khoảng  $70\text{m}^2$ . Tổng lượng máu có trong mao mạch phổi dạo động từ  $60\text{ml}$  tới  $140\text{ml}$ , ta thấy với 1 lượng nhỏ thể tích máu mao mạch

mà tại mao mạch lại có tổng diện tích lớn nên sẽ rất dễ dàng cho sự trao đổi khí  $\text{CO}_2$  và  $\text{O}_2$



**Figure 40-9.** Ultrastructure of the alveolar respiratory membrane, shown in cross section.

Đường kính mao mạch phổi ở đây là  $5\mu\text{m}$  mà đường kính hồng cầu trưởng thành trung bình là  $7.2\mu\text{m}$  nên muốn có sự trao đổi khí thì hồng cầu phải chui qua mao mạch nhưng do màng hồng cầu dễ thay đổi nên dễ dàng chui qua và như vậy màng hồng cầu áp sát vào màng mao

mạch. Nên thế CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> được khuếch tán qua lại từ phế nang với hồng cầu và làm tăng nhanh quá trình hô hấp.

## Các yếu tố ảnh hưởng đến sự khuếch tán khí qua màng hô hấp:

Các yếu tố quyết định sự khuếch tán khí nhanh qua màng là:

+Thứ 1: Độ dày của màng.

+Thứ 2: Diện tích bề mặt của màng.

+Thứ 3: Hệ số khuếch tán của khí trong chất của màng.

+Thứ 4: Sự chênh lệch áp suất riêng phần của khí giữa 2 bên màng.

\*Độ dày của màng hô hấp thỉnh thoảng tăng trong các trường hợp: Phù nề của khoang kẽ của màng hô hấp hay chính ngay trong phế nang, ngoài ra còn một số bệnh phổi gây xơ hóa phổi, có thể làm tăng độ dày của một số phần của màng tế bào đường hô hấp. Vì khuếch tán qua màng là tỷ lệ nghịch với bề dày màng hô hấp, bất kỳ 1 yếu tố nào làm tăng bề dày của màng lên 2 hay 3 lần làm cho trở ngại sự hô hấp.

\*Diện tích của màng hô hấp có thể giảm gấp trong các trường hợp như:Cắt thùy phổi, ngoài ra trong khí thũng nhiều phế nang hợp lại làm mất vách phế nang dẫn tới giảm diện tích phổi có khi còn có thể làm giảm diện tích tới 5 lần. Khi tổng diện tích bề mặt phổi giảm chỉ còn bằng 1/3 hay 1/4 so với bình thường thì về cơ bản sự hô hấp đã bị ngăn cản.

\*Hệ số khuếch tán khí phụ thuộc vào khả năng hòa tan của khí trong màng tế bào, và hệ số này tỷ lệ nghịch với  $\sqrt{\text{trọng lượng phân tử}}$ . Tỷ lệ khuếch tán khí trong màng hô hấp là gần như chính xác tương tự như trong nước. Như vậy tỷ lệ khuếch tán của CO<sub>2</sub> nhanh gấp 20 lần O<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> nhanh gấp 2 lần với N<sub>2</sub>.

\*Sự khác biệt áp suất qua màng hô hấp là sự khác biệt giữa áp suất riêng phần của khí trong phế nang và áp suất riêng phần của khí trong máu mao mạch phổi. Đối với O<sub>2</sub>, áp suất riêng phần tại phế nang cao hơn là áp suất riêng phần của khí đó trong máu mao mạch phổi nên khuếch tán thực sẽ đi từ phế nang sang mao mạch phổi với CO<sub>2</sub> thì ngược lại.

## Công xuất khuếch tán của màng hô hấp:

Công xuất khuếch tán của màng hô hấp là số ml khí qua màng trong 1 phút dưới tác dụng chênh lệch áp suất riêng phần 1mmHg.

**Công xuất khuếch tán của O<sub>2</sub>:** Đối với 1 người nam trưởng thành thì công suất khuếch tán của O<sub>2</sub> trung bình lúc nghỉ khoảng 21ml/1phút/1mmHg.Mà khi ta hô hấp bình thường thì sự chênh lệch áp suất riêng phần của O<sub>2</sub> ở 2 bên màng hô hấp là 11mmHg từ đó ta được trong 1 phút vận chuyển khoảng  $11*21 \approx 230\text{ml O}_2$  trong 1 phút.

### **Tăng công xuất khuếch tán O<sub>2</sub> trong quá trình tập thể dục:**

Trong thời gian luyện tập thể thao hoặc các điều kiện khác mà rất nhiều tăng lưu lượng máu phổi và thông khí ở phổi, và công xuất khuếch tán của O<sub>2</sub> đối với người nam trưởng thành vào khoảng 65ml/1phút/1mmHg tức là gấp 3 lần so với lúc nghỉ. Điều này tăng do 1 số yếu tố như:

+ mở ra nhiều mao mạch phổi trước đó không hoạt động hoặc giãn nở thêm của các mao mạch đã được mở, do đó làm tăng diện tích bề mặt của máu mà O<sub>2</sub> có thể tràn vào.

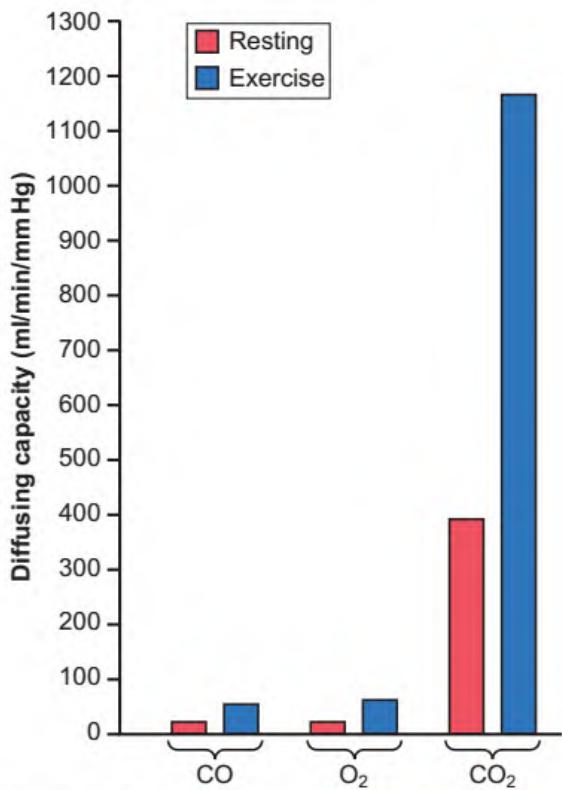
+ mối liên hệ giữa độ thông thoáng (tỉ lệ khí) của phế nang và nồng độ của máu trong mao mạch phế nang được gọi là tỉ lệ khí/máu.

### **Công xuất khuếch tán của CO<sub>2</sub>:**

Công xuất khuếch tán của CO<sub>2</sub> không bao giờ đo được bởi vì CO<sub>2</sub> khuếch tán qua màng hô hấp rất nhanh và các P<sub>CO<sub>2</sub></sub> trung bình trong máu phổi là không khác xa với P<sub>CO<sub>2</sub></sub> trong các phế nang, sự khác biệt trung bình này cũng không hơn được 1mmHg nên thế đo công xuất khuếch tán của CO<sub>2</sub> rất khó khăn, tuy nhiên thông qua phép đo của sự khuếch tán các khí khác đã chỉ ra rằng khả năng khuếch tán thay đổi trực tiếp với các hệ số khuếch tán của khí.

Thông qua O<sub>2</sub> lại có hệ số khuếch tán của CO<sub>2</sub> gấp khoảng 20 lần so với O<sub>2</sub> nên công xuất khuếch tán của CO<sub>2</sub> lúc nghỉ là khoảng 400ml/1phút/1mmHg tới 450ml/1phút/1mmHg, còn lúc hoạt động là khoảng 1200ml/1phút/1mmHg tới 1300ml/1phút/1mmHg.

**Figure 40-10** cho thấy so sánh công xuất khuếch tán của CO<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> và CO lúc nghỉ và lúc hoạt động.



**Figure 40-10.** Diffusing capacities for carbon monoxide, oxygen, and carbon dioxide in the normal lungs under resting conditions and during exercise.

### Đo công xuất khuếch tán –Phương pháp Cacbon Monoxide

Khả năng khuếch tán O<sub>2</sub> có thể được tính toán từ các phép đo của:

- (1) P<sub>O<sub>2</sub></sub> phế nang
- (2) P<sub>O<sub>2</sub></sub> trong máu phổi mao mạch
- (3) tỷ lệ hấp thụ O<sub>2</sub> bằng máu

Tuy nhiên, việc đo P<sub>O<sub>2</sub></sub> trong máu mao mạch phổi là rất khó khăn và không chính xác, nên thê đo công xuất khuếch tán của O<sub>2</sub> là thông qua CO. Sau đó từ công xuất khuếch tán của CO ta ra được công xuất khuếch tán của O<sub>2</sub> bằng cách nhân với 1.23 vì hệ số khuếch tán của O<sub>2</sub> gấp 1.23 lần so với CO.

Công xuất khuếch tán trung bình của CO là khoảng 17ml/1phút/1mmHg nên của O<sub>2</sub> là khoảng 21ml/1phút/1mmHg.

### Ảnh hưởng của tỷ lệ thông khí-thông máu phổi(Ventilation-Perfusion) trong nồng độ khí phế nang:

Chúng ta được biết hai yếu tố xác định P<sub>O<sub>2</sub></sub> và P<sub>CO<sub>2</sub></sub> trong các phế nang là:

- (1) tỷ lệ thông khí của phổi.
- (2) tỷ lệ vận chuyển CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> thông qua màng hô hấp.

Nếu ta coi tất cả các phế nang được thông khí và máu qua các mao mạch phế nang là như nhau. Tuy nhiên, ngay cả bình thường với một mức độ nào, và đặc biệt là trong nhiều bệnh phổi: 1 số vùng của phổi có sự lưu thông khí nhưng không có sự lưu thông máu và ngược lại 1 số vùng có sự lưu thông máu mà lại không có sự lưu thông khí. Chỉ cần 1 trong các điều kiện đó, trao đổi khí qua màng hô hấp khó khăn nghiêm trọng và người đó có thể suy hô hấp nặng mặc dù cả hai phổi có sự thông gió bình thường hay có sự trao đổi máu mà không có trao đổi khí.

Do đó, một khái niệm rất định lượng khi có sự mất cân bằng giữa thông khí ở phổi và lưu lượng máu phế nang. Khái niệm này được gọi là tỷ lệ thông khí-máu tươi và được ký hiệu là

$$\dot{V}_A/\dot{Q}$$

Với  $\dot{V}_A$  là thể tích không khí vào phế nang.

$\dot{Q}$  là thể tích máu tươi.

Khi thông khí  $\dot{V}_A$  là bằng 0, nhưng  $\dot{Q}$  vẫn có giá trị nên  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  là bằng 0, và ngược lại ở 1 trường hợp nào đó khi có sự thông khí đầy đủ nhưng không có máu tươi trao đổi thì  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  là vô cùng khi đó sự hô hấp là bị ảnh hưởng cho ta thấy tầm quan trọng của  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ .

### Áp xuất riêng phần của CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> phế nang khi $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$

Mặc dù có sự thông khí phế nang, nhưng không khí phế nang sẽ tới và cân bằng với P<sub>CO<sub>2</sub></sub> và P<sub>O<sub>2</sub></sub> trong máu bởi vì các khí này sẽ khuếch tán giữa máu và khí phế nang. Trong **Chapter 41** chúng ta sẽ tìm hiểu được là trong máu tĩnh mạch bình thường có P<sub>O<sub>2</sub></sub> là 40mmHg còn P<sub>CO<sub>2</sub></sub> là 45mmHg.

### Áp xuất riêng phần của CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> phế nang khi $\dot{V}_A/\dot{Q} = \infty$

Hiện tượng này khác hoàn toàn khi  $\dot{V}_A/\dot{Q} = 0$ , bởi vì bây giờ không có dòng máu mao mạch mang O<sub>2</sub> đi hoặc để mang lại CO<sub>2</sub> vào phế nang. Do đó thay vì phí phế nang cân bằng với máu tĩnh mạch và lúc này khí phế nang sẽ như khí của không khí. Nên áp xuất riêng phần của các khí phế nang này là giống như không khí.

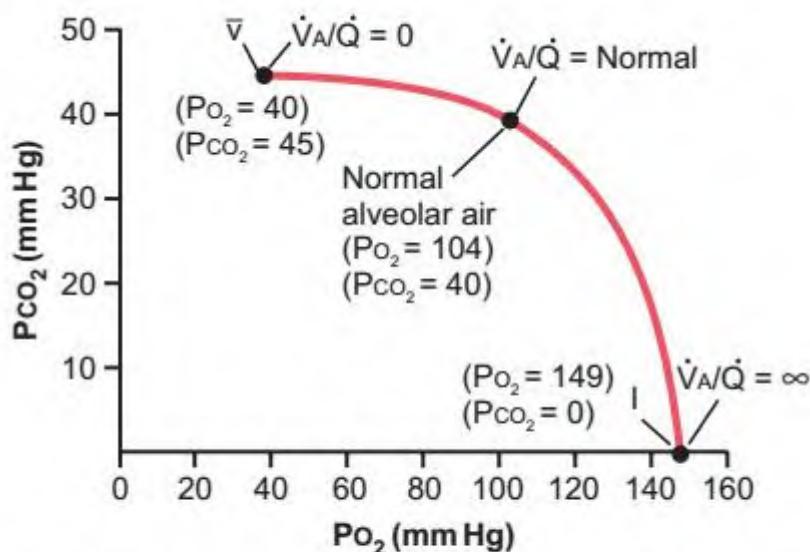
### Sự trao đổi khí và áp xuất riêng phần của khí phế nang khi $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bình thường:

Khi sự thông khí phế nang bình thường và máu chảy ở mao mạch bình thường, và sự trao đổi CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> gần như là sự tối ưu. P<sub>O<sub>2</sub></sub> của phế nang lúc bình thường là 104mmHg trong khi đó

so với không khí  $P_{O_2}$  của không khí là 149mmHg và  $P_{O_2}$  tại máu tĩnh mạch là 40 nên có sự di chuyển khí O<sub>2</sub> từ không khí vào phế nang và vào tĩnh mạch phổi. Trong khi đó CO<sub>2</sub> thì ngược lại có  $P_{CO_2}$  tại phế nang là 40mmHg còn của không khí là 0mmHg.

### $P_{CO_2}$ - $P_{O_2}$ , và biểu đồ $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Các khái niệm trình bày trong các phần trước có thể được thể hiện dưới biểu đồ **Figure 40-11**



**Figure 40-11.** Normal partial pressure of oxygen ( $P_{O_2}$ )–partial pressure of carbon dioxide ( $P_{CO_2}$ ) ventilation-perfusion ( $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) ratio ( $P_{O_2}$ - $P_{CO_2}$ ,  $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ) diagram.

Nhìn vào sơ đồ ta thấy khi  $\dot{V}_A/\dot{Q}=0$  thì  $P_{O_2}=40$ mmHg,  $P_{CO_2}=45$ mmHg đó là những giá trị trong máu tĩnh mạch bình thường.

Còn ở đầu kia đường cong khi  $\dot{V}_A/\dot{Q}=\infty$  thì có  $P_{O_2}=149$ mmHg,  $P_{CO_2}=0$ mmHg.

Cũng trên đường cong điểm mà đại diện cho  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  bình thường thì có  $P_{O_2}=104$ mmHg,  $P_{CO_2}=40$ mmHg

### Khái niệm “shunt sinh lý” khi $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ở dưới mức bình thường:

Khi bị “shunt sinh lý” ở dưới mức bình thường tức là sẽ không cung cấp đủ khí oxy cho máu chảy qua các mao mạch phế nang. Do đó, một phần nào đó của huyết khối tĩnh mạch đi qua mao mạch phổi sẽ không có oxi và máu đó gọi là “máu shunt”.

Shunt sinh lý này được đo trong phòng thí nghiệm lâm sàng bằng cách phân tích nồng độ O<sub>2</sub> ở cả tĩnh mạch máu và động mạch máu đồng thời ta kết hợp đo lưu lượng tim.

Từ các giá trị, các shunt sinh lý có thể được tính bằng cách sau đây phương trình:

$$\frac{\dot{Q}_{PS}}{\dot{Q}_T} = \frac{C_i_{O_2} - C_a_{O_2}}{C_i_{O_2} - C\bar{v}_{O_2}}$$

Với:  $\dot{Q}_{PS}$  là lượng máu shunt sinh lý chảy qua mỗi phút.

$\dot{Q}_T$  là lưu lượng tim mỗi phút.

$C_i_{O_2}$  là nồng độ oxy trong máu động mạch khi tỷ lệ thông khí-máu tươi là lý tưởng.

$C_a_{O_2}$  là nồng độ oxy trong máu động mạch.

$C_{O_2}$  là nồng độ oxy trong hỗn hợp máu tĩnh mạch.

Từ trên ta thấy máu “shunt” là lượng máu mà không được trao đổi oxi khi đi qua phổi.

**Khái niệm “khoảng chết sinh lý” khi  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  lớn hơn mức bình thường;**

Khi thông khí phổi thì ở các phế nang lượng khí tối rất nhiều (sẽ có nhiều O<sub>2</sub> và các khí khác) mà máu được trao đổi ở mao mạch lại rất thấp. Như vậy sự thông khí phế nang là không hiệu quả vì có ít lượng máu được trao đổi.

Khoảng chết này được đo trong lâm sàng và được xác định bởi phương trình Bohr:

$$\frac{\dot{V}_{D_{phys}}}{\dot{V}_T} = \frac{P_{a_{CO_2}} - P_{\bar{e}_{CO_2}}}{P_{a_{CO_2}}}$$

Trong đó:  $\dot{V}_{D_{phys}}$  là khoảng chết sinh lý.

$\dot{V}_T$  là thể tích khí lưu thông(TV).

$P_{a_{CO_2}}$  là áp xuất riêng phần của CO<sub>2</sub> trong máu động mạch.

$P_{\bar{e}_{CO_2}}$  là áp xuất riêng phần của CO<sub>2</sub> trong không khí.

**Các bất thường của tỷ lệ thông khí-máu tươi.**

**Bất thường khi  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  tăng hoặc giảm:**

Ở người bình thường tư thế thẳng đứng máu sẽ dồn xuống đáy phổi hơn là vùng đỉnh phổi, và vùng đáy phổi có tỷ lệ thông khí phổi sẽ thấp hơn vùng đỉnh phổi. Đo đó ở phần trên của phổi

thì tỷ lệ  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  gấp 2.5 lần so với giá trị bình thường. Nên ở khu đỉnh phổi này gây ra 1 mứ vừa phải về khoảng chít sinh lý.

Mặt khác ở vùng đáy phổi thì tỷ lệ thông khí thấp hơn nên sẽ gây ra 1 lượng máu shunt. Và tỷ lệ  $\dot{V}_A/\dot{Q}$  sẽ bằng khoảng 0.6 lần so với giá trị bình thường.

Còn khi tập thể dục thì lượng máu lên phần đỉnh phổi nhiều hơn và từ đó làm cho tỷ lệ trao đổi khí tăng cao hơn.

### Bất thường trong bệnh tắc nghẽn phổi mãn tính:

Hầu hết những người hút thuốc nhiều năm họ thường bị tắc nghẽn phổi mãn tính và họ có 2 trường hợp xảy ra:

Trường hợp 1: Rất nhiều tiểu phế quản bị co hẹp đến mức phế nang gắn vào đó không được thông khí và lúc này  $\dot{V}_A/\dot{Q}=0$ .

Trường hợp 2: Những vách phế nang không có mao mạch trên đó trong khi các phế nang vẫn được thông khí và lúc này  $\dot{V}_A/\dot{Q}=\infty$ .

Như vậy trong bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính thì có 1 số vùng bị shunt sinh lý, 1 số vùng lại bị khoảng chít sinh lý, và sẽ làm ảnh hưởng tới quá trình trao đổi khí, máu tuy lên được phổi nhưng lại lấy được lượng O<sub>2</sub> rất thấp có khi bằng 1/10 so với bình thường. Trong thực tế đây là nguyên nhân chủ yếu gây nên tác nghẽn phổi mãn tính.

## CHƯƠNG 41:

# Sự vận chuyển O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> trong máu và mô kẽ



Sau khi Oxy được khuếch tán từ phế nang vào máu phổi, sẽ được vận chuyển gần như hoàn toàn tới các mao mạch ở mô dưới dạng gắn với hemoglobin. Sự xuất hiện của Hb trong hồng cầu cho phép máu vận chuyển một lượng O<sub>2</sub> nhiều hơn 30 đến 100 lần sự vận chuyển O<sub>2</sub> hòa tan trong máu.

Trong các tế bào ở mô của cơ thể, O<sub>2</sub> phản ứng với rất nhiều chất để tạo ra CO<sub>2</sub>. Lượng CO<sub>2</sub> này vào các mao mạch ở mô và được vận chuyển ngược trở lại phổi. CO<sub>2</sub>, như O<sub>2</sub>, kết hợp với các chất hóa học trong máu làm tăng sự vận chuyển CO<sub>2</sub> lên 15-20 lần.

Chương này trình bày cả những nguyên lý vật lí và hóa học về chất lượng và số lượng O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> vận chuyển trong máu và mô kẽ.

## VẬN CHUYỂN OXY TỪ PHỔI ĐẾN MÔ

Trong chương 40, chúng ta đã chỉ ra rằng các loại khí có thể di chuyển từ nơi này đến nơi khác bằng cách khuếch tán và nguyên nhân của sự vận chuyển này là sự chênh lệch về phân áp từ vị trí đầu tiên cho tới vị trí tiếp theo. Như vậy, O<sub>2</sub> khuếch tán từ phế nang vào máu mao mạch phổi vì phân áp O<sub>2</sub> (PO<sub>2</sub>) trong các phế nang lớn hơn PO<sub>2</sub> trong máu mao mạch phổi. Trong các mô khác của cơ thể, PO<sub>2</sub> trong máu mao mạch cao hơn so với các mô gây ra sự khuếch tán O<sub>2</sub> vào các tế bào.

Ngược lại, khi O<sub>2</sub> được chuyển hóa ở các tế bào để tạo thành CO<sub>2</sub>, phân áp CO<sub>2</sub> ở nội bào tăng lên, gây ra sự khuếch tán CO<sub>2</sub> vào các mao mạch mô. Sau khi máu vào phổi, CO<sub>2</sub> khuếch tán ra khỏi máu vào các phế nang vì PCO<sub>2</sub> trong máu mao mạch phổi lớn hơn trong các phế nang.

Như vậy, việc vận chuyển O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> của máu phụ thuộc vào cả việc khuếch tán chúng và lưu lượng của dòng máu. Nay giờ chúng ta xem xét về các yếu tố chịu trách nhiệm cho những sự tác động này.

## SỰ KHUẾCH TÁN OXY TỪ PHẾ NANG VÀO MÁU Ở MAO MẠCH PHỔI

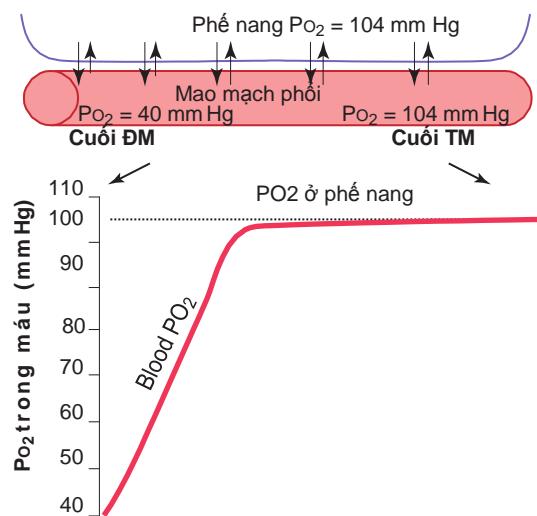
Phần trên của **Hình 41-1**, cho thấy một phế nang liền kề với mao mạch phổi, đã minh họa sự khuếch tán O<sub>2</sub> giữa không khí ở phế nang và máu ở phổi. PO<sub>2</sub> trung bình của O<sub>2</sub> dạng khí ở phế nang là 104 mm Hg, trong khi PO<sub>2</sub> máu tĩnh mạch đỏ vào mao mạch phổi tại phần cuối động mạch của nó ở mức trung bình chỉ 40 mmHg, bởi một lượng lớn O<sub>2</sub> đã rời khỏi máu khi nó đi qua các mô ở ngoại vi. Vì vậy sự chênh lệch phân áp oxy ban đầu mà gây ra sự khuếch tán O<sub>2</sub> vào mao mạch phổi là 104 - 40, hay là 64 mmHg.

Trong đồ thị ở phần dưới của hình vẽ trên, đường cong cho thấy sự gia tăng nhanh chóng PO<sub>2</sub> máu khi máu đi qua các mao mạch phổi, PO<sub>2</sub> máu tăng gần bằng PO<sub>2</sub> của không khí trong lòng phế nang ngay trước đó PO<sub>2</sub> máu đã tăng một khoảng gấp 3 lần ở các mao mạch, trở thành gần 104 mm Hg.

**Hấp thu oxy vào máu tại phổi trong lúc lao động** Trong thời gian lao động nặng, cơ thể của một người có thể yêu cầu nhiều hơn 20 lần lượng oxy bình thường. Ngoài ra, do tăng cung lượng tim khi lao động, thời gian mà máu vẫn còn trong mao mạch phổi có thể được giảm xuống thấp hơn một nửa bình thường. Tuy nhiên, nhở hệ số an toàn rất cao cho sự khuếch tán của O<sub>2</sub> qua màng hô hấp, máu vẫn trở nên giàu như bão hòa với O<sub>2</sub> trước khi rời khỏi mao mạch phổi. Điều này có thể được giải thích như sau:

Thứ nhất, chương 40 đã được chỉ ra trong rằng dung tích O<sub>2</sub> hòa tan tăng gấp ba lần khi lao động; Kết quả này chủ yếu là do tăng diện tích bề mặt của các mao mạch tham gia vào sự khuếch tán và cũng từ một tỷ lệ thông khí-tưới máu nhiều hơn gần như lý tưởng ở phần trên của phổi.

Thứ hai, lưu ý trong các đường cong của **Hình 41-1** rằng trong điều kiện không lao động, máu trở nên giàu như



**Hình 41-1.** Sự hấp thu oxy vào máu mao mạch phổi.

(Dữ liệu của Milhorn HT Jr, Pulley PE Jr: Nghiên cứu về sự trao đổi khí của phổi và khí trong tĩnh mạch. *Biophys J* 8:337, 1968.)

bão hòa với O<sub>2</sub> trước khi nó đi qua một phần ba các mao mạch phổi, và hầu như không có O<sub>2</sub> khuếch tán thêm vào máu trong hai phần ba cuối của quá trình vận chuyển. Điều đó có nghĩa là, máu thường nằm trong các mao mạch phổi lâu hơn khoảng ba lần thời gian cần thiết để cung cấp đủ O<sub>2</sub> cho cơ thể. Do đó, khi lao động, thậm chí với một thời gian ngắn tiếp xúc trong các mao mạch, máu vẫn có thể gần như đủ lượng oxy.

## VẬN CHUYỂN O<sub>2</sub> TRONG MÁU ĐỘNG MẠCH

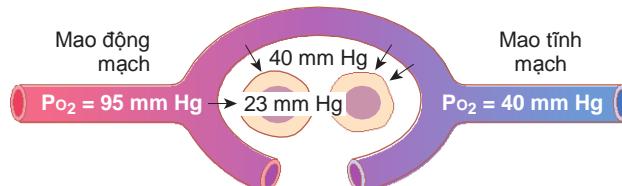
Khoảng 98 phần trăm lượng máu đi vào trong tâm nhĩ trái từ phổi chỉ vừa đi qua các mao mạch phế nang đã được oxy hóa, PO<sub>2</sub> lên đến khoảng 104 mm Hg. 2 phần trăm còn lại của máu đã chảy qua động mạch chủ đi vào tuần hoàn phổi là nguồn cung cấp máu chính cho các mô sâu trong phổi và không được tiếp xúc với không khí ở phổi. Lưu lượng máu này được gọi là "đồng shunt", có nghĩa là máu được đi tắt qua các vùng trao đổi khí. Sau khi ra khỏi phổi, PO<sub>2</sub> của máu tại các shunt là xấp xỉ bằng giá trị bình thường ở hệ thống tĩnh mạch, khoảng 40 mm Hg. Khi máu trong các tĩnh mạch phổi này gặp máu giàu oxy từ các mao mạch phế nang, đây được gọi là *sự hòa lẫn máu tĩnh mạch* đã làm cho PO<sub>2</sub> của máu vào tim trái và bom vào động mạch chủ giảm xuống khoảng 95 mm Hg. Những thay đổi này của PO<sub>2</sub> trong máu tại các điểm khác nhau trong hệ thống tuần hoàn được thể hiện trong [Hình 41-2](#).

## SỰ KHUẾCH TÁN CỦA OXY TỪ MAO MẠCH NGOẠI VI VÀO KHOẢNG KẼ

Khi các mạch máu đến các mô ngoại vi, PO<sub>2</sub> trong các mao mạch vẫn là 95 mm Hg. Tuy nhiên như thể hiện trong



**Hình 41-2.** Sự thay đổi PO<sub>2</sub> trong máu mao mạch phổi, máu động mạch hệ thống và máu trong hệ thống mao mạch, chứng minh ảnh hưởng của sự hòa trộn máu tĩnh mạch.



**Hình 41-3.** Sự khuếch tán của oxy từ một mao mạch ở mô vào các tế bào (PO<sub>2</sub> trong khoảng kẽ = 40 mm Hg, và ở trong tế bào = 23 mm Hg.)

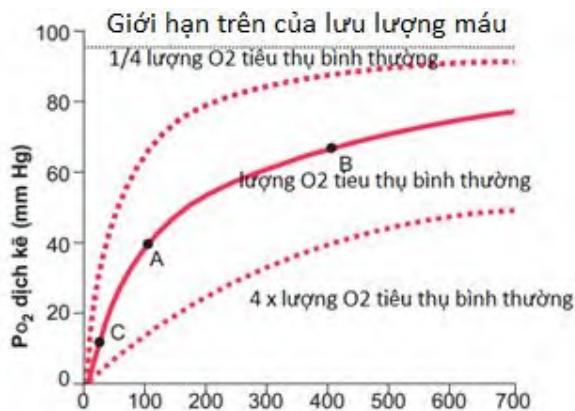
**Hình 41-3.** PO<sub>2</sub> trong dịch kẽ xung quanh các tế bào ở mô trung bình chỉ 40 mm Hg. Như vậy, có một sự chênh lệch phân áp ban đầu lớn gây ra sự khuếch tán O<sub>2</sub> từ máu mao mạch vào các mô một cách rất nhanh chóng, PO<sub>2</sub> trong các mao mạch giảm nhanh xuống gần bằng với 40 mm Hg – phân áp trong mô kẽ. Do đó, PO<sub>2</sub> của máu khi rời khỏi các mao mạch ở mô và nhập vào các tĩnh mạch toàn thân cũng là khoảng 40 mm Hg.

## Tăng lưu lượng dòng máu sẽ tăng PO<sub>2</sub> ở dịch kẽ.

Nếu lưu lượng máu qua một mô cụ thể được tăng lên, càng tăng số lượng O<sub>2</sub> được vận chuyển vào các mô thì PO<sub>2</sub> ở đó càng tăng cao tương ứng hơn. Hiệu ứng này được thể hiện trong [Hình 41-4](#). Lưu ý rằng sự gia tăng lưu lượng máu đến 400 phần trăm thường tăng PO<sub>2</sub> từ 40 mm Hg (tại điểm A trong hình) đến 66 mm Hg (điểm B). Tuy nhiên, giới hạn trên mà PO<sub>2</sub> có thể tăng lên, thậm chí với lưu lượng máu tối đa, là 95 mm Hg, vì đây là phân áp O<sub>2</sub> trong máu động mạch. Ngược lại, nếu lưu lượng máu qua mô giảm, PO<sub>2</sub> ở mô cũng giảm đi, như thể hiện ở điểm C.

## Tăng chuyển hóa ở mô sẽ làm giảm PO<sub>2</sub> ở dịch kẽ

Nếu các tế bào sử dụng nhiều O<sub>2</sub> cho sự trao đổi chất hơn so với bình thường, PO<sub>2</sub> ở dịch kẽ sẽ giảm. [Hình 41-4](#) cũng cho thấy hiệu ứng này, cho thấy giảm PO<sub>2</sub> ở dịch kẽ khi mức tiêu thụ O<sub>2</sub> của tế bào được tăng lên và tăng PO<sub>2</sub> khi mức tiêu thụ giảm.



Hình 41-4. Ảnh hưởng của lưu lượng dòng máu và tốc độ sử dụng Oxy tới PO<sub>2</sub> ở mô.

Tóm lại, PO<sub>2</sub> tại mô được cân bằng bởi 2 yếu tố sau: (1) tốc độ máu vận chuyển O<sub>2</sub> đến các mô và (2) tốc độ mô tiêu thụ O<sub>2</sub>.

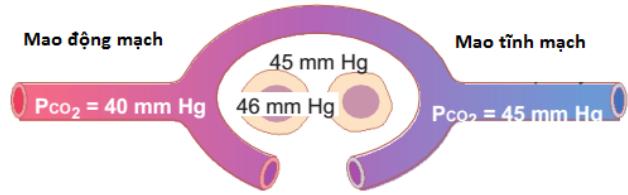
### SỰ KHUẾCH TÁN OXY TỪ CÁC MAO MẠCH NGOẠI VI VÀO CÁC TẾ BÀO Ở MÔ

Các tế bào luôn sử dụng oxy. Do đó, ở ngoại vi, PO<sub>2</sub> nội bào tại mô vẫn còn thấp hơn so với PO<sub>2</sub> trong mao mạch. Ngoài ra, trong nhiều trường hợp, có một khoảng cách sinh học đáng kể giữa các mao mạch và tế bào. Do đó, bình thường PO<sub>2</sub> nội bào dao động từ 5-40 mm Hg, trung bình 23 mm Hg (đo trực tiếp ở động vật thí nghiệm). Vì chỉ có 1-3 mm Hg của phân áp O<sub>2</sub> thường được dùng để tham gia tất cả các quá trình chuyển hóa sử dụng oxy trong tế bào, nên ngay cả PO<sub>2</sub> nội bào ở mức thấp -23 mm Hg vẫn là đủ và an toàn cho cơ thể.

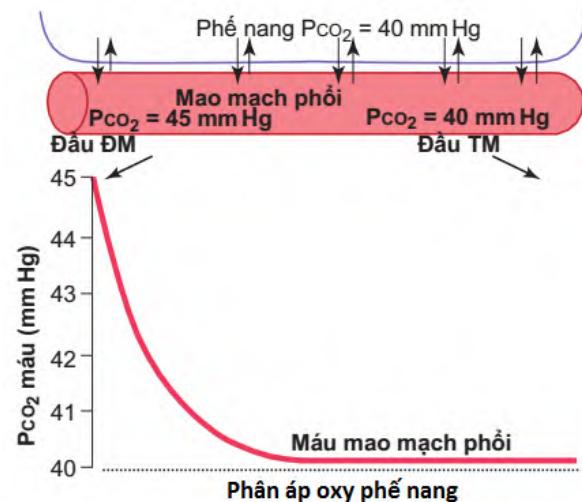
### SỰ KHUẾCH TÁN CO<sub>2</sub> TỪ TẾ BÀO VÀO MAO MẠCH Ở MÔ NGOẠI VI VÀ TỪ MAO MẠCH PHỔI VÀO PHẾ NANG

Khi các tế bào sử dụng O<sub>2</sub>, hầu hết sẽ tạo ra PO<sub>2</sub>, và sự biến đổi này làm tăng PCO<sub>2</sub> nội bào; vì PCO<sub>2</sub> nội bào tăng cao nên CO<sub>2</sub> khuếch tán từ tế bào vào các mao mạch và sau đó được vận chuyển trong máu đến phổi. Tại phổi, CO<sub>2</sub> khuếch tán từ mao mạch phổi vào phế nang và được thải ra ngoài.

Như vậy, tại mỗi vị trí trong chuỗi vận chuyển khí, CO<sub>2</sub> khuếch tán theo hướng ngược lại hoàn toàn với sự khuếch tán của O<sub>2</sub>. Tuy nhiên, có một sự khác biệt lớn giữa sự khuếch tán của CO<sub>2</sub> và O<sub>2</sub>: CO<sub>2</sub> có thể khuếch tán nhanh hơn O<sub>2</sub> khoảng 20 lần. Vì vậy, trong mỗi trường hợp, chênh áp cần thiết để gây ra sự khuếch tán CO<sub>2</sub> là ít hơn so với chênh áp cần thiết để gây ra sự khuếch tán O<sub>2</sub>. Sau đây là phân áp CO<sub>2</sub> ở các vị trí khác nhau:



Hình 41-5. Hấp thu carbon dioxide vào máu trong hệ mao mạch ở mô. (PCO<sub>2</sub> trong tế bào = 46 mm Hg, và trong dịch kẽ = 45 mmHg.)



Hình 41-6. Khuếch tán carbon dioxide từ máu phổi vào phế nang.

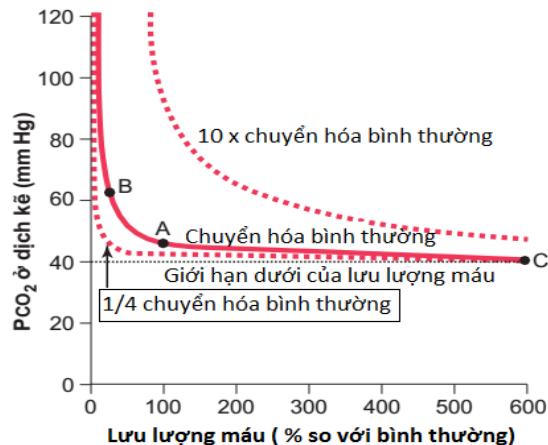
1. PCO<sub>2</sub> nội bào: 46 mm Hg; PCO<sub>2</sub> ở mô kẽ: 45 mm Hg. Như vậy, chênh áp chỉ là 1 mm Hg, thể hiện trong Hình 41-5.

2. PCO<sub>2</sub> của máu động mạch khi vào các mô: 40 mm Hg; PCO<sub>2</sub> máu tĩnh mạch khi ra khỏi mô: 45 mm Hg. Thể hiện trong Hình 41-5, máu mao mạch ở mô gần như đạt đến trạng thái cân bằng với PCO<sub>2</sub> ở khoảng kẽ là 45 mm Hg.

3. PCO<sub>2</sub> ở vị trí cuối của mao động mạch là 45 mm Hg đi vào các mao mạch phổi; PCO<sub>2</sub> của không khí trong lòng phế nang là 40 mm Hg. Như vậy, chỉ có chênh áp 5 mm Hg cần cho sự khuếch tán CO<sub>2</sub> ra khỏi các mao mạch phổi vào phế nang. Hơn nữa, như Hình 41-6, PCO<sub>2</sub> của máu mao mạch phổi giảm xuống 40 mm Hg - gần như bằng PCO<sub>2</sub> ở các phế nang sau khi nó đã trải qua hơn một phần ba quãng đường qua các mao mạch. Hiệu ứng tương tự như đã được quan sát ở sự khuếch tán O<sub>2</sub> trước đó, ngoại trừ việc khuếch tán O<sub>2</sub> theo hướng ngược lại.

### Ảnh hưởng của lưu lượng máu và chuyển hóa tại mô tới PCO<sub>2</sub> ở khoang kẽ.

Lưu lượng máu mao mạch và chuyển hóa tại mô tác động tới PCO<sub>2</sub> theo cách ngược lại với ảnh hưởng tới PO<sub>2</sub> ở mô. Hình 41-7 cho thấy những ảnh hưởng sau:



Hình 41-7. Ảnh hưởng của lưu lượng máu và tốc độ chuyển hóa CO<sub>2</sub> ở dịch kẽ.

1. Sự giảm lưu lượng máu từ bình thường (điểm A) đến một phần tư bình thường (điểm B) sẽ tăng PCO<sub>2</sub> ở mô ngoại vi so với giá trị bình thường là 45 mm Hg đến một mức cao là 60 mm Hg. Ngược lại, tại các mao mạch ở mô, tăng lưu lượng máu đến sáu lần bình thường (điểm C) sẽ giảm PCO<sub>2</sub> khoảng kẽ từ giá trị bình thường của 45 mm Hg xuống 41 mm Hg, xuống đến một mức độ gần như bằng với PCO<sub>2</sub> trong máu động mạch (40 mm Hg).

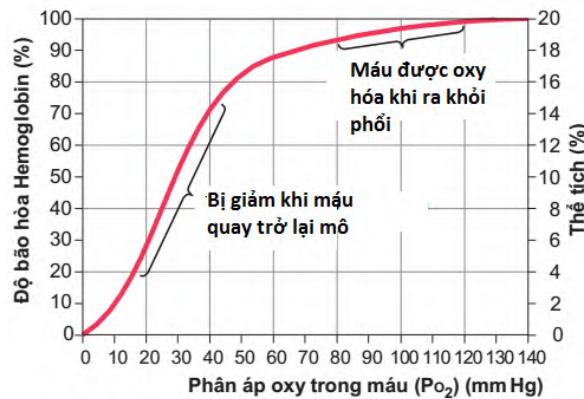
2. Chuyển hóa ở mô tăng gấp 10 lần sẽ làm tăng đáng kể PCO<sub>2</sub> ở dịch kẽ ở mọi mức lưu lượng máu, trong khi giảm quá trình chuyển hóa một phần tư mức bình thường làm cho PCO<sub>2</sub> dịch kẽ tụt xuống khoảng 41 mm Hg, gần đạt tới giá trị của nó ở máu động mạch là 40 mm Hg.

## VAI TRÒ CỦA HB TRONG VẬN CHUYỂN OXY

Bình thường, khoảng 97 % lượng oxy được vận chuyển từ phổi đến các mô được gắn với hemoglobin trong hồng cầu. Còn lại 3 % được vận chuyển dưới dạng hòa tan trong huyết tương và các tế bào máu. Do đó, *dưới điều kiện bình thường*, gần như toàn bộ oxy được vận chuyển đến các mô bởi hemoglobin.

## SỰ KẾT HỢP THUẬN NGHỊCH CỦA OXY VÀ HEMOGLOBIN

Bản chất hóa học của hemoglobin đã được trình bày trong Chương 33, chúng ta đã chỉ ra rằng các phân tử O<sub>2</sub> gắn lỏng lẻo và thuận nghịch với phân tử heme của hemoglobin. Khi PO<sub>2</sub> cao, như trong các mao mạch phổi, O<sub>2</sub> gắn với hemoglobin, nhưng khi PO<sub>2</sub> thấp, như trong các mao mạch ở mô, O<sub>2</sub> được giải phóng từ hemoglobin. Đây là cơ sở cho hầu hết sự vận chuyển O<sub>2</sub> từ phổi đến các mô.



Hình 41-8. Đồ thị phân ly Oxygen-hemoglobin( HbO<sub>2</sub>)

## Đồ thị phân ly Oxy- Hemoglobin.

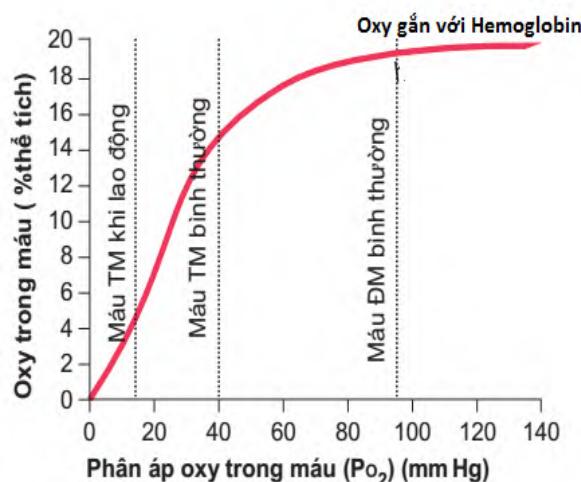
Hình 41-8 thể hiện đồ thị phân ly Oxy-hemoglobin, trong đó chứng tỏ một sự tăng dần tỷ lệ hemoglobin gắn với O<sub>2</sub> khi PO<sub>2</sub> máu tăng, tỷ lệ đó được gọi là *độ bão hòa hemoglobin*. Vì máu rời phổi và vào các động mạch hệ thống thường có một PO<sub>2</sub> khoảng 95 mm Hg, có thể nhìn thấy từ đồ thị rằng: *ở điều kiện bình thường*, O<sub>2</sub> bão hòa ở động mạch trung bình chiếm 97 %. Ngược lại, trong máu tĩnh mạch PO<sub>2</sub> lấy về từ các mô ngoại vi bình thường là khoảng 40 mm Hg, và *độ bão hòa của hemoglobin trung bình* là 75%.

## Lượng oxy tối đa có thể kết hợp với Hemoglobin trong máu.

Máu của một người bình thường chứa khoảng 15 gam hemoglobin trong mỗi 100 ml máu, và mỗi gam hemoglobin có thể mang tối đa là 1,34 ml O<sub>2</sub> (1,39 ml khi hemoglobin ở dạng hóa học thuần túy, những tạp chất như: methemoglobin sẽ giảm sự vận chuyển O<sub>2</sub>). Vì vậy: 15 nhân với 1,34 bằng 20,1 Điều đó có nghĩa là: trung bình 15 gam hemoglobin trong 100 ml máu có thể mang tổng cộng khoảng 20 ml O<sub>2</sub> nếu độ bão hòa của hemoglobin là 100%. Điều này thường được thể hiện là 20 % thể tích. Đồ thị phân ly oxy-hemoglobin cho người bình thường cũng có thể được thể hiện qua mức phần trăm thể tích của O<sub>2</sub>, như thể hiện ở thang đo bên phải Hình 41-8, thay vì phần trăm bão hòa của hemoglobin.

## Lượng oxy phân li từ Hemoglobin khi máu động mạch hệ thống đi qua các mô.

Bình thường, tổng lượng O<sub>2</sub> gắn với hemoglobin trong máu động mạch hệ thống (với độ bão hòa 97 %) là khoảng 19,4 ml mỗi 100 ml máu, như thể hiện trong Hình 41-9. Sau khi đi qua các mao mạch ở mô, trung bình lượng O<sub>2</sub> này bị giảm xuống còn 14,4 ml (PO<sub>2</sub> PO<sub>2</sub> 40 mm Hg, 75 % hemoglobin bão hòa). Do đó, *ở điều kiện bình thường*, khoảng 5 ml O<sub>2</sub> được vận chuyển từ phổi đến các mô bởi mỗi 100 ml máu chảy qua.



**Hình 41-9.** Tác động của PO<sub>2</sub> trong máu tới số lượng O<sub>2</sub> gắn với Hemoglobin.

### Sự vận chuyển của oxy tăng một cách rõ rệt khi lao động nặng.

Khi lao động nặng, các tế bào cơ sử dụng O<sub>2</sub> với một tốc độ nhanh chóng, do đó: trong hoàn cảnh khắc nghiệt, có thể gây ra PO<sub>2</sub> ở đích kẽ giảm xuống từ bình thường là 40 mm Hg tới mức thấp là 15 mm Hg. Ở phân áp O<sub>2</sub> thấp như vậy, chỉ có 4,4 ml O<sub>2</sub> gắn với hemoglobin trong mỗi 100 ml máu, như thể hiện trong **Hình 41-9**. Do đó: 19,4 – 4,4; hoặc 15 ml, là lượng O<sub>2</sub> thực cung cấp cho mô của mỗi 100 mililít máu lưu thông, đó là lượng O<sub>2</sub> nhiều hơn gấp ba lần so với lượng O<sub>2</sub> bình thường trong mỗi thể tích máu vận chuyển qua các mô. Hãy nhớ rằng cung lượng tim có thể tăng 6-7 lần bình thường ở vận động viên marathon được đào tạo tốt. Do đó, phép tính nhân của sự gia tăng cung lượng tim (gấp 6 - 7 lần) với sự gia tăng trong O<sub>2</sub> vận chuyển trong mỗi thể tích máu (gấp 3 lần) cho ta một sự gia tăng gấp 20 lần sự vận chuyển O<sub>2</sub> đến các mô. Chúng ta thấy phần sau chương này còn một số yếu tố khác tạo điều kiện thuận lợi cho sự vận chuyển O<sub>2</sub> vào cơ khi lao động, vì vậy PO<sub>2</sub> trong mô cơ thường chỉ giảm hơi thấp hơn bình thường ngay cả khi gắng sức.

### Hệ số sử dụng

Tỷ lệ phần trăm của máu cung cấp O<sub>2</sub> của nó khi đi qua các mao mạch ở mô được gọi là *hệ số sử dụng*. Giá trị bình thường của hệ số này là khoảng 25 %. Rõ ràng từ những thảo luận trước, đó là 25 % của hemoglobin đã được gắn với oxy giải phóng O<sub>2</sub> của nó cho các mô. Trong thời gian gắng sức, hệ số sử dụng trong toàn bộ cơ thể có thể tăng lên tới 75 - 85 %. Tại các vùng có lưu lượng máu chảy rất chậm hoặc tỷ lệ trao đổi chất rất cao, hệ số sử dụng gần 100 % đã được ghi nhận, tất cả lượng O<sub>2</sub> cần thiết đã được đưa đến các mô.

### HEMOGLOBIN “HỆ ĐỆM” CHO PO<sub>2</sub> Ở MÔ

Mặc dù hemoglobin cần thiết cho việc vận chuyển O<sub>2</sub> đến các mô, nhưng nó còn thực hiện một chức năng thiết yếu cho sự sống- chức năng như một hệ thống “mô đệm oxy”. Đó là: các hemoglobin trong máu chịu trách nhiệm chủ yếu cho việc ổn định PO<sub>2</sub> trong các mô. Điều này có thể được giải thích như sau.

### Hemoglobin giúp duy trì PO<sub>2</sub> gần như ổn định trong các mô.

Dưới chuyển hóa cơ bản, các mô cần khoảng 5 ml O<sub>2</sub> từ mỗi 100 mililít máu đi qua các mao mạch ở mô. Để cập đến đồ thị phân ly O<sub>2</sub>-hemoglobin trong **Hình 41-9**, có thể thấy rằng bình thường để có 5 ml O<sub>2</sub> sẽ được giải phóng cho mỗi 100 ml máu chảy qua mô, PO<sub>2</sub> phải giảm xuống tới khoảng 40 mm Hg. Vì vậy, PO<sub>2</sub> ở mô bình thường không thể vượt lên trên mức 40 mm Hg này. Vì nếu như vậy, lượng O<sub>2</sub> cần thiết bởi các mô sẽ không được giải phóng từ hemoglobin. Bằng cách này, các hemoglobin thường tạo ra một giới hạn trên cho PO<sub>2</sub> trong các mô ở khoảng 40 mmHg.

Ngược lại, khi gắng sức, lượng O<sub>2</sub> cần thêm nhiều hơn 20 lần bình thường phải được cung cấp từ hemoglobin cho các mô. Tuy nhiên, điều này vẫn có thể đạt được mà PO<sub>2</sub> gần như không giảm nhiều trong mô vì: (1) sườn dốc của đồ thị phân ly và (2) sự gia tăng lưu lượng máu qua mô do PO<sub>2</sub> giảm dẫn đến một sự giảm sút rất nhỏ PO<sub>2</sub>, tạo ra một lượng lớn O<sub>2</sub> được giải phóng thêm từ hemoglobin vào máu. Như vậy, các hemoglobin trong máu sẽ tự động cung cấp O<sub>2</sub> cho các mô ở phân áp O<sub>2</sub> trong một khoảng khá hẹp từ 15-40 mm Hg.

### Khi nồng độ oxy khí quyển thay đổi một cách rõ rệt, hệ đệm Hb vẫn duy trì PO<sub>2</sub> gần như ổn định trong máu.

Bình thường, PO<sub>2</sub> trong các phế nang khoảng 104 mm Hg, nhưng khi leo lên một ngọn núi hoặc lên một chiếc máy bay, PO<sub>2</sub> có thể dễ dàng giảm xuống còn dưới một nửa. Ngoài ra, khi một người đi vào khu vực khí nén, chẳng hạn như lặn sâu dưới biển hoặc ở trong phòng áp lực, PO<sub>2</sub> có thể tăng lên đến 10 lần mức này. Mặc dù vậy, ở các mô, PO<sub>2</sub> hầu như không thay đổi.

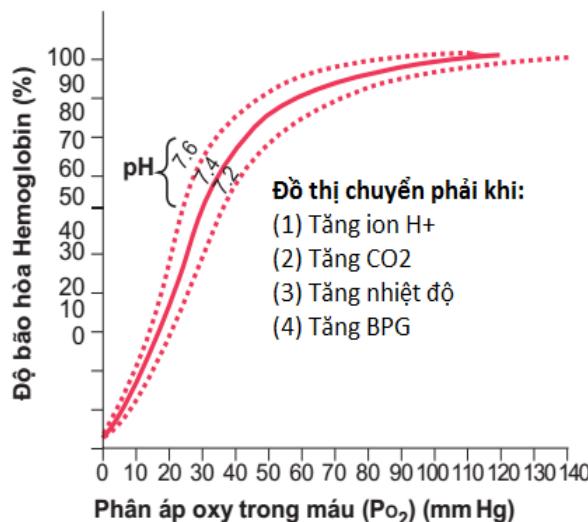
Có thể nhìn thấy từ đồ thị phân ly oxy- hemoglobin trong **Hình 41-8**: khi PO<sub>2</sub> trong phế nang bị giảm xuống mức thấp là 60 mm Hg, độ bão hòa hemoglobin động mạch vẫn là 89 % - chỉ giảm 8 % dưới mức bão hòa bình thường là 97 %. Hơn nữa, các mô còn phải không dùng đến khoảng 5 ml O<sub>2</sub> từ mỗi 100 mililít máu đi qua các mô; để loại bỏ O<sub>2</sub> này, PO<sub>2</sub> của máu tĩnh mạch giảm xuống 35 mm Hg - thấp hơn 5 mm Hg so với giá trị bình thường là 40 mm Hg. Như vậy, PO<sub>2</sub> ở mô hầu như không thay đổi, bất chấp sự sụt giảm đáng kể PO<sub>2</sub> trong phế nang từ 104 xuống còn 60 mm Hg.

Ngược lại, khi PO<sub>2</sub> phế nang tăng cao tới 500 mm Hg, độ bão hòa oxy tối đa của hemoglobin không bao giờ có thể vượt lên trên 100 % - chỉ 3% trên mức bình thường của 97 %. Chỉ một lượng nhỏ O<sub>2</sub> hòa tan thêm vào trong máu, điều này sẽ được thảo luận sau. Sau đó, khi máu đi qua các mao mạch ở mô và mất một lượng lớn O<sub>2</sub> cho các mô, sẽ làm giảm PO<sub>2</sub> của máu mao mạch xuống một giá trị chỉ lớn hơn vài ml so với bình thường là 40 mm Hg. Do đó tại phế nang, dù O<sub>2</sub> có thể thay đổi đáng kể, từ 60 đến hơn 500 mm Hg, nhưng PO<sub>2</sub> trong các mô ngoại vi không thay đổi nhiều hơn vài mmHg so với bình thường, điều này đã chứng minh rõ vai trò "đệm oxy" ở mô của hệ thống hemoglobin trong máu.

## CÁC YẾU TỐ THAY ĐỔI ĐỒ THỊ PHÂN LY OXY-HEMOGLOBIN VAI TRÒ QUAN TRỌNG CỦA CHÚNG TÓI SỰ VẬN CHUYỂN OXY.

Đồ thị phân ly oxy-hemoglobin ở [Hình 41-8](#) và [41-9](#) ở điều kiện cơ thể và máu bình thường. Tuy nhiên, một số yếu tố có thể chuyển dịch đồ thị phân ly theo một hướng khác được thể hiện trong [Hình 41-10](#). Hình này cho thấy rằng khi máu trở nên hơi có tính axit, pH giảm hơn giá trị bình thường từ 7,4 xuống tới 7,2; đồ thị phân ly Oxy-hemoglobin chuyển sang phải trung bình khoảng 15 %. Ngược lại, sự gia tăng pH từ bình thường 7,4 lên tới 7,6 đường cong cũng chuyển sang trái một lượng tương tự.

Ngoài sự thay đổi pH, còn một số yếu tố khác được biết có thể chuyển dịch đồ thị. Ba trong số này, tất cả đều chuyển hướng đồ thị sang phải, là (1) nồng độ CO<sub>2</sub> tăng, (2) nhiệt độ trong máu tăng lên, và (3) tăng 2,3-biphosphoglycerate (BPG)- một hợp chất phosphate quan trọng cho chuyển hóa, xuất hiện trong máu ở nồng độ khác nhau trong các điều kiện chuyển hóa khác nhau.



**Hình 41-10.** Đường cong phân ly Oxygen-Hemoglobin (HbO<sub>2</sub>) chuyển phải do tăng nồng độ H<sup>+</sup> (pH giảm) và 2,3-biphosphoglycerate (BPG)

## TĂNG VẬN CHUYỂN OXY TÓI MÔ KHI CO<sub>2</sub> VÀ ION H<sup>+</sup> TĂNG LÀM THAY ĐỔI ĐỒ THỊ PHÂN LY OXY-HEMOGLOBIN - HIỆU ÚNG BOHR

Sự chuyển dịch sang phải của đồ thị phân ly Oxy-hemoglobin đáp ứng với sự gia tăng CO<sub>2</sub> máu và các ion H<sup>+</sup> có một tác động đáng kể làm tăng cường việc giải phóng O<sub>2</sub> từ máu vào các mô và tăng cường gắn oxy vào hemoglobin ở phổi. Đây được gọi là *hiệu ứng Bohr*, có thể giải thích như sau: Khi máu đi qua các mô, CO<sub>2</sub> khuếch tán từ tế bào ở mô vào máu, sự khuếch tán này làm tăng PCO<sub>2</sub> máu, do đó làm tăng H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> máu (axit cacbonic) và nồng độ ion H<sup>+</sup>. Hiệu ứng này sẽ làm chuyển dịch đồ thị phân ly oxy-hemoglobin sang bên phải và đi xuống, như thể hiện trong [Hình 41-10](#), buộc O<sub>2</sub> phải ra khỏi hemoglobin và do đó tăng lượng O<sub>2</sub> vận chuyển tới các mô.

Những hiệu ứng ngược lại hoàn toàn xảy ra trong phổi, nơi CO<sub>2</sub> khuếch tán từ máu vào phế nang. Sự khuếch tán này làm giảm PCO<sub>2</sub> trong máu và làm giảm nồng độ ion H<sup>+</sup>, sẽ làm chuyển hướng đồ thị phân ly oxy-hemoglobin sang bên trái và đi lên. Do đó, số lượng O<sub>2</sub> gắn với hemoglobin ở bất kỳ phân áp oxy nào ở phế nang cũng tăng lên một cách đáng kể, vì vậy cho phép một lượng lớn O<sub>2</sub> vận chuyển tới các mô.

## ẢNH HƯỞNG CỦA BPG ĐẾN SỰ THAY ĐỔI ĐỒ THỊ PHÂN LY OXY-HEMOGLOBIN

Bình thường, BPG trong máu làm đường cong phân ly O<sub>2</sub>-hemoglobin dịch chuyển nhẹ sang phải ở mọi thời điểm. Trong điều kiện thiếu oxy kéo dài hơn một vài giờ, lượng BPG trong máu tăng lên đáng kể, do đó chuyển dịch đồ thị phân ly sang phải một cách đáng kể hơn bình thường. Sự thay đổi này dẫn đến O<sub>2</sub> sẽ được giải phóng đến các mô nhiều hơn 10mmHg, phân áp oxy ở mô khi đó sẽ cao hơn các trường hợp không có tăng BPG. Do đó, dưới một số trạng thái nhất định, cơ chế BPG có thể quan trọng đối với sự thích nghi với tình trạng thiếu oxy, đặc biệt là tình trạng thiếu oxy khi lưu lượng máu qua mô thấp.

## ĐỒ THỊ PHÂN LY OXY-HEMOGLOBIN CHUYỂN DỊCH SANG BÊN PHẢI KHI LAO ĐỘNG NẶNG

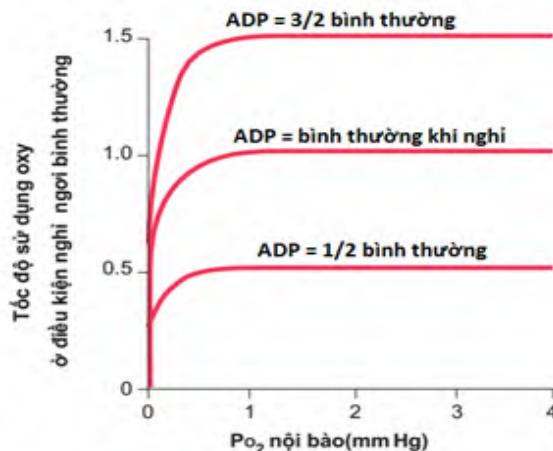
Trong khi lao động, một số yếu tố chuyển dịch đồ thị phân ly sang phải một cách đáng kể. Do đó cung cấp thêm O<sub>2</sub> cho hoạt động, co cơ. Các cơ co sẽ giải phóng một lượng lớn khí CO<sub>2</sub>; lượng CO<sub>2</sub> này và một số axit khác bị giải phóng do cơ co sẽ làm tăng nồng độ ion H<sup>+</sup> trong máu ở mao mạch của cơ. Ngoài ra, nhiệt độ của cơ thường tăng 2°C - 3°C có thể tăng lượng O<sub>2</sub> được vận chuyển tới cơ nhiều hơn nữa. Tất cả những yếu tố trên cùng nhau tạo ra sự chuyển dịch của đồ thị phân ly oxy-hemoglobin sang phải một cách đáng kể. Sự chuyển dịch sang phải này của đồ thị giúp cho O<sub>2</sub> được giải phóng từ hemoglobin vào trong cơ ở một mức cao là 40mmHg, thậm chí có khi 70 % của O<sub>2</sub> đã được giải phóng khỏi hemoglobin. Sau đó, ở trong phổi, sự thay đổi xảy ra theo hướng ngược lại, cho phép lấy thêm nhiều O<sub>2</sub> từ các phế nang.

## CHUYỂN HÓA SỬ DỤNG OXY CỦA TẾ BÀO

### Ảnh hưởng của PO<sub>2</sub> nội bào lên tốc độ sử dụng oxy.

Chỉ cần một lượng nhỏ oxy cho các phản ứng hóa học trong tế bào diễn ra bình thường. Lý do cho hiện tượng này là nhờ hệ thống các enzym hô hấp của tế bào, các enzyme này sẽ được thảo luận trong Chương 68, chúng được dùng để khi PO<sub>2</sub> trong tế bào lớn hơn 1 mm Hg, lượng O<sub>2</sub> sẵn có không còn là một yếu tố ức chế tốc độ của các phản ứng hóa học, thay vào đó, yếu tố ức chế chính là *nồng độ adenosine diphosphate* (ADP) nội bào. Hiệu ứng này được thể hiện trong **Hình 41-11**, cho thấy mối quan hệ giữa PO<sub>2</sub> nội bào và tốc độ sử dụng O<sub>2</sub> ở các nồng độ ADP khác nhau. Có thể thấy bất cứ khi nào PO<sub>2</sub> nội bào trên 1 mm Hg, tốc độ sử dụng O<sub>2</sub> không thay đổi với bất kỳ nồng độ nào của ADP nội bào. Ngược lại, khi nồng độ ADP bị thay đổi, tốc độ sử dụng O<sub>2</sub> thay đổi tương ứng với sự thay đổi nồng độ ADP.

Như đã giải thích ở Chương 3, khi adenosine triphosphate (ATP) được sử dụng trong các tế bào để cung cấp năng lượng, nó được chuyển đổi thành ADP. Càng tăng nồng độ của ADP làm tăng chuyển hóa và sử dụng O<sub>2</sub> (vì nó kết hợp với các chất dinh dưỡng tế bào khác nhau) thì càng tăng giải phóng năng lượng nhờ chuyển đổi ADP thành ATP. *Trong điều kiện hoạt động bình thường, yếu tố cuối cùng ảnh hưởng đến tốc độ sử dụng O<sub>2</sub> là tốc độ tiêu tốn năng lượng trong các tế bào, đó cũng chính là tốc độ mà ADP được tạo thành từ ATP. which ADP is formed from ATP.*



**Hình 41-11.** Ảnh hưởng của Adenosine phosphat nội bào (ADP) và PO<sub>2</sub> lên tốc độ sử dụng oxy của tế bào. Lưu ý rằng miễn là PO<sub>2</sub> nội bào trên 1 mmHg, yếu tố kiểm soát tốc độ sử dụng oxy là nồng độ ADP nội bào.

### Ảnh hưởng của khoảng cách khuếch tán từ mao mạch tới tế bào trong việc sử dụng oxy

Các tế bào ở mô hiếm khi có khoảng cách xa hơn 50 micromet tới một mao mạch, và bình thường O<sub>2</sub> có thể khuếch tán dễ dàng từ các mao mạch tới các tế bào đủ cho chuyển hóa. Tuy nhiên, thỉnh thoảng, các tế bào nằm xa các mao mạch hơn bình thường, và tỷ lệ O<sub>2</sub> khuếch tán

đến các tế bào này có thể trở nên quá thấp đến nỗi mà PO<sub>2</sub> nội bào giảm xuống dưới mức cần thiết để duy trì sự trao đổi chất trong tế bào. Do đó, trong trạng thái này, ở những tế bào bị *khuếch tán giới hạn* thì mức sử dụng oxy không còn được xác định bởi số lượng của ADP nội bào nữa. Tuy nhiên, trường hợp này hầu như không bao giờ xảy ra, ngoại trừ ở các tình trạng bệnh lý.

### Ảnh hưởng của lưu lượng máu lên sử dụng oxy cho chuyển hóa.

Tổng lượng O<sub>2</sub> có sẵn trong mỗi phút để sử dụng trong mô bất kỳ được xác định bởi (1) lượng O<sub>2</sub> có thể được vận chuyển đến các mô trong mỗi 100 mililít máu và (2) tốc độ của dòng máu. Nếu tốc độ chảy của máu giảm xuống bằng không, số lượng O<sub>2</sub> có thể sử dụng cũng giảm xuống bằng không. Như vậy, có trường hợp tốc độ máu chảy qua một mô có thể rất thấp đến nỗi mà PO<sub>2</sub> ở mô giảm xuống dưới 1 mm Hg- mức cần thiết cho chuyển hóa của tế bào. Dưới những tình trạng này, tốc độ sử dụng O<sub>2</sub> của mô là *lưu lượng máu giới hạn*. Cả tình trạng hạn chế khuếch tán và cả tình trạng hạn chế lưu lượng máu đều không thể kéo dài bởi tế bào sẽ nhận ít O<sub>2</sub> hơn mức cần để duy trì sự sống cho tế bào.

Tuy nhiên, nếu một người hít O<sub>2</sub> ở mức PO<sub>2</sub> tại phế nang rất cao, lượng O<sub>2</sub> vận chuyển trong trạng thái hoà tan có thể lớn hơn nhiều, vì vậy tình trạng O<sub>2</sub> vượt quá mức giới hạn bình thường đôi khi xuất hiện trong các mô, và "ngộ độc O<sub>2</sub>" xảy ra sau đó.

### Ảnh hưởng của lưu lượng máu lên sử dụng oxy cho chuyển hóa.

Tổng lượng O<sub>2</sub> có sẵn trong mỗi phút để sử dụng trong mô bất kỳ được xác định bởi (1) lượng O<sub>2</sub> có thể được vận chuyển đến các mô trong mỗi 100 mililít máu và (2) tốc độ của dòng máu. Nếu tốc độ chảy của máu giảm xuống bằng không, số lượng O<sub>2</sub> có thể sử dụng cũng giảm xuống bằng không. Như vậy, có trường hợp tốc độ máu chảy qua một mô có thể rất thấp đến nỗi mà PO<sub>2</sub> ở mô giảm xuống dưới 1 mm Hg- mức cần thiết cho chuyển hóa của tế bào. Dưới những tình trạng này, tốc độ sử dụng O<sub>2</sub> của mô là *lưu lượng máu giới hạn*. Cả tình trạng hạn chế khuếch tán và cả tình trạng hạn chế lưu lượng máu đều không thể kéo dài bởi tế bào sẽ nhận ít O<sub>2</sub> hơn mức cần để duy trì sự sống cho tế bào.

### Sự vận chuyển của O<sub>2</sub> ở dạng hòa tan

Bình thường, PO<sub>2</sub> động mạch là 95 mm Hg, khoảng 0,29 ml O<sub>2</sub> được hòa tan trong 100 ml máu, và khi PO<sub>2</sub> của máu giảm xuống 40 mm Hg – giá trị bình thường trong các mao mạch ở mô, chỉ duy trì 0,12 ml O<sub>2</sub> hòa tan. Nói cách khác, mỗi 100 mililít máu động mạch lưu thông thường vận chuyển 0,17 ml oxy dưới dạng hòa tan vào mô. Con số này được so sánh với gần 5 ml O<sub>2</sub> được vận chuyển bằng các hemoglobin trong hồng cầu. Vì vậy, lượng O<sub>2</sub> được vận chuyển đến các mô trong trạng thái hoà tan thường ít, chỉ khoảng 3 % tổng số dạng vận chuyển, trong khi 97% vận chuyển bởi các hemoglobin.

Trong khi lao động nặng, hemoglobin giải phóng O<sub>2</sub> đến các mô tăng gấp ba lần, lượng O<sub>2</sub> tương ứng vận chuyển trong trạng thái hoà tan giảm xuống 11 ml/l, 1,1%

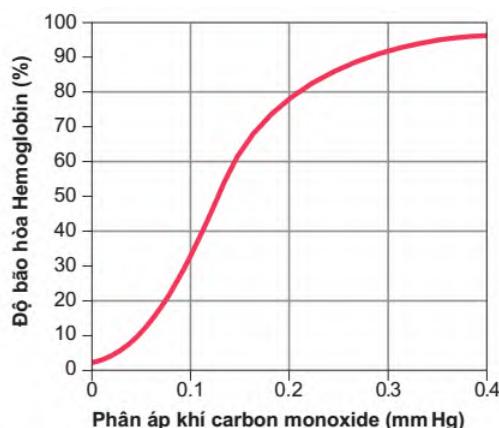
Tình trạng này thường dẫn đến rối loạn ý thức và thậm chí là tử vong, điều này sẽ được thảo luận trong Chương 45 liên quan với việc thở không khí có phân áp oxy cao ở một số thoạ lặn dưới biển sâu.

### Carbon Monoxide thế chூ oxy gán vào Hemoglobin

Carbon monoxide (CO) kết hợp với hemoglobin tại cùng một vị trí trên phân tử hemoglobin giống như O<sub>2</sub>; do đó nó có thể thay thế O<sub>2</sub> để gắn với hemoglobin, qua đó làm giảm khả năng vận chuyển O<sub>2</sub> của máu. Hơn nữa, nó liên kết chặt hơn O<sub>2</sub> khoảng 250 lần, điều này được chứng minh bởi đồ thị phân ly CO-hemoglobin trong **Hình 41-12**. Đồ thị này là gần như giống hệt với đồ thị phân ly Oxy-hemoglobin, ngoại trừ phân áp CO, hiển thị trên trực hoành, chỉ bằng 1/250 của phân áp oxy ở đồ thị phân ly oxy-hemoglobin ở **Hình 41-8**. Do đó, với phân áp của CO chỉ 0,4 mm Hg trong các phế nang- 1/250 phân áp O<sub>2</sub> bình thường ở phế nang (100 mmHg PO<sub>2</sub>) đã cho phép CO cạnh tranh bình đẳng với O<sub>2</sub> trong việc gắn với hemoglobin và dẫn đến một nửa hemoglobin trong máu bị gắn với CO thay vì phải gắn với O<sub>2</sub>. Do đó, một phân áp CO chỉ 0,6 mm Hg (nồng độ thể tích ít hơn một phần nghìn trong không khí) cũng có thể gây chết người.

Mặc dù thể tích O<sub>2</sub> trong máu sẽ giảm đáng kể khi ngộ độc CO, PO<sub>2</sub> của máu có thể vẫn bình thường. Tình trạng này làm cho việc ngộ độc CO đặc biệt nguy hiểm vì máu có màu đỏ tươi và không có dấu hiệu rõ ràng của thiếu oxy máu, chẳng hạn như là xanh các ngón tay hoặc môi (chứng xanh tím). Ngoài ra, PO<sub>2</sub> không giảm, và các cơ chế feedback thông thường nhằm kích thích tăng tần số hô hấp để đáp ứng với sự thiếu O<sub>2</sub> (thường là phản ánh bởi PO<sub>2</sub> thấp) không xảy ra. Vì não là một trong những cơ quan đầu tiên bị ảnh hưởng bởi tình trạng thiếu oxy, người bệnh có thể trở nên mất phương hướng và bất tỉnh trước khi nhận ra được sự nguy hiểm.

Một bệnh nhân bị ngộ độc CO nặng có thể được điều trị bằng cách dùng O<sub>2</sub> nguyên chất vì phân áp O<sub>2</sub> cao ở phế nang có thể thay thế nhanh chóng nhờ sự kết hợp của nó với hemoglobin. Cũng có thể có ích khi cho bệnh nhân khi cho ngửi CO<sub>2</sub> 5% vì kích thích mạnh mẽ trung tâm hô hấp, làm tăng thông khí ở phổi



**Hình 41-12.** Đồ thị phân ly monoxide-hemoglobin.  
Chú ý với phân áp CO cực kỳ thấp CO vẫn gắn với hemoglobin.

và dẫn tới làm giảm CO ở phế nang. Với O<sub>2</sub> cao áp và liệu pháp CO<sub>2</sub>, CO có thể được gỡ bỏ khỏi máu nhanh hơn 10 lần so với khi không điều trị.

### VẬN CHUYỂN CARBON DIOXIDE TRONG MÁU

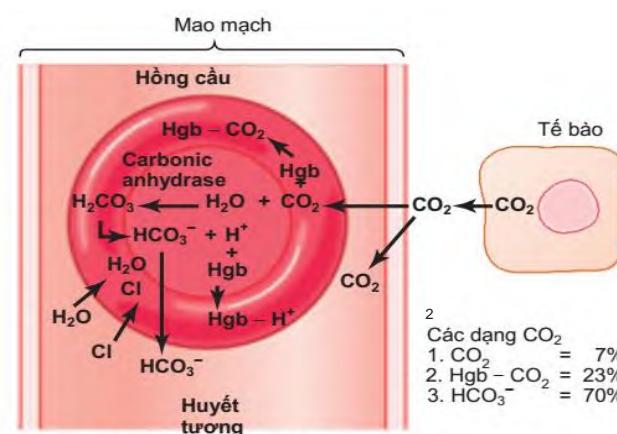
Sự vận chuyển CO<sub>2</sub> trong máu thường không phức tạp như vận chuyển O<sub>2</sub> vì ngay cả trong những điều kiện bất thường nhất, CO<sub>2</sub> vẫn luôn được vận chuyển với số lượng lớn hơn nhiều so với O<sub>2</sub>. Tuy nhiên, một lượng lớn CO<sub>2</sub> đó có vai trò tạo nên sự cân bằng axit-bazo của các chất dịch cơ thể, điều này đã được thảo luận trong Chương 31. Dưới điều kiện bình thường khi nghỉ ngơi, trong mỗi 100 ml máu trung bình có 4ml CO<sub>2</sub> được vận chuyển từ mô tới phổi.

#### CÁC DẠNG VẬN CHUYỂN CO<sub>2</sub>

Để bắt đầu quá trình vận chuyển CO<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> khuếch tán ra khỏi các tế bào ở mô dưới dạng phân tử CO<sub>2</sub> hòa tan. Khi đi vào các mao mạch ở mô, ngay lập tức, CO<sub>2</sub> đã khởi động một lượng lớn phản ứng hóa học và vật lí, được thể hiện trong **Hình 41-13**, những phản ứng này cần thiết cho sự vận chuyển CO<sub>2</sub>.

#### Vận chuyển CO<sub>2</sub> dưới dạng hòa tan.

Một phần nhỏ của CO<sub>2</sub> được vận chuyển dưới dạng hòa tan đến phổi. Nhớ lại rằng PCO<sub>2</sub> máu tĩnh mạch là 45 mm Hg và ở máu động mạch là 40 mm Hg. Lượng CO<sub>2</sub> hòa tan trong máu ở phân áp 45 mm Hg là khoảng 2,7 ml/dl (2,7% thể tích). Lượng hòa tan ở phân áp 40 mm Hg là khoảng 2,4 ml, hay sự khác biệt là 0,3 ml. Do đó, chỉ có khoảng 0,3 ml CO<sub>2</sub> được vận chuyển dưới dạng hòa tan bởi mỗi 100 ml máu chảy. Nó chiếm khoảng 7% lượng CO<sub>2</sub> được vận chuyển.



**Hình 41-13.** Vận chuyển Carbon dioxide trong máu.

## Vận chuyển CO<sub>2</sub> dưới dạng ion Bicarbonate (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>)

### Phản ứng của Dioxide Carbon bên trong hồng cầu - Tác động của Carbonic Anhydrase.

CO<sub>2</sub> không hòa tan trong máu phản ứng với nước để tạo thành acid carbonic. Phản ứng này có thể xảy ra rất chậm, do đó bên trong hồng cầu có một enzyme đóng vai trò rất quan trọng là carbonic anhydrase xúc tác cho phản ứng giữa CO<sub>2</sub> và nước trong hồng cầu làm tăng tốc độ phản ứng lên khoảng 5000 lần. Do đó, thay vì cần thời gian dài để xảy ra phản ứng như ở trong huyết tương, các phản ứng xảy ra rất nhanh trong hồng cầu và đạt trạng thái cân bằng gần như hoàn toàn trong khoảng thời gian rất ngắn. Hiện tượng này cho phép một lượng lớn CO<sub>2</sub> phản ứng bên trong hồng cầu, ngay cả trước khi máu đi qua các mao mạch ở mô.

### Sự phân ly của acid carbonic thành ion Bicarbonate và ion H<sup>+</sup>

Trong giây lát, acid carbonic (H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) được tạo ra trong hồng cầu đã phân ly thành ion  $\text{HCO}_3^-$  và ion H<sup>+</sup>. Hầu hết lượng ion H<sup>+</sup> sẽ kết hợp với hemoglobin trong hồng cầu vì hemoglobin là một hệ đệm acid-base mạnh. Đôi lại,  $\text{HCO}_3^-$  sẽ khuếch tán từ hồng cầu vào huyết tương, trong khi đó các ion clorua khuếch tán từ huyết tương vào hồng cầu để thế chỗ. Sự khuếch tán này được thực hiện bởi sự có mặt của một loại protein mang bicarbonate-chloride đặc biệt trong màng hồng cầu, mà nhờ đó sự trao đổi qua lại giữa 2 ion này theo hướng ngược nhau được vận chuyển một cách nhanh chóng. Như vậy, sự di chuyển ion chloride ở hồng cầu trong máu tĩnh mạch là lớn hơn ở động mạch, hiện tượng này gọi là sự di chuyển ion chloride.

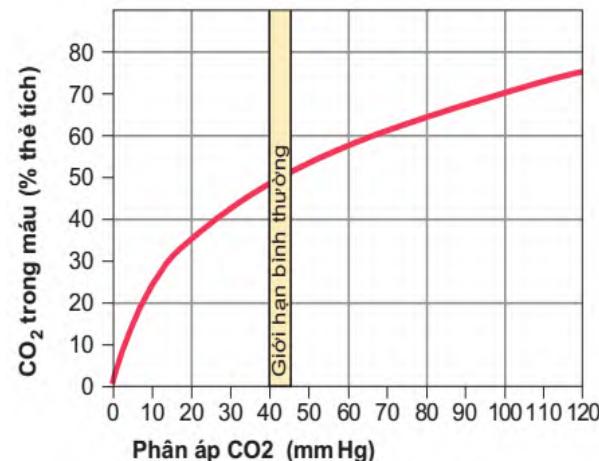
Dạng thuận nghịch của CO<sub>2</sub> ở bên trong hồng cầu dưới tác động của enzyme anhydrase carbonic chiếm khoảng 70 % lượng CO<sub>2</sub> vận chuyển từ mô đến phổi. Do đó đây là dạng vận chuyển CO<sub>2</sub> quan trọng nhất. Thật vậy, khi ức chế anhydrase được thực hiện trên động vật để ngăn chặn các phản ứng của anhydrase carbonic trong hồng cầu, sự vận chuyển CO<sub>2</sub> từ các mô trở nên rất kém đến nỗi mà PCO<sub>2</sub> ở mô có thể tăng lên đến 80 mm Hg thay vì mức bình thường là 45 mm Hg.

### Sự vận chuyển của CO<sub>2</sub> dưới dạng kết hợp với hemoglobin và protein huyết tương - Carbaminohemoglobin

Ngoài phản ứng với nước, CO<sub>2</sub> phản ứng trực tiếp với các gốc amin của phân tử hemoglobin để tạo thành các hợp chất carbaminohemoglobin (CO<sub>2</sub>Hgb). Sự kết hợp của CO<sub>2</sub> và hemoglobin là một phản ứng thuận nghịch xảy ra với một sự gắn kết lỏng lẻo, do đó CO<sub>2</sub> có thể dễ dàng giải phóng vào phế nang, nơi PCO<sub>2</sub> thấp hơn so với các mao mạch phổi.

Một lượng nhỏ CO<sub>2</sub> cũng phản ứng theo cách tương tự với protein huyết tương trong các mao mạch ở mô. Phản ứng này thực sự ít ý nghĩa đối với việc vận chuyển CO<sub>2</sub> vì số lượng của các protein này trong máu chỉ bằng một phần tư số lượng hemoglobin.

Lượng CO<sub>2</sub> có thể được vận chuyển từ các mô ngoại vi đến phổi nhờ carbamino gắn với hemoglobin và protein



Hình 41-14. Đồ thị phân ly carbon dioxide

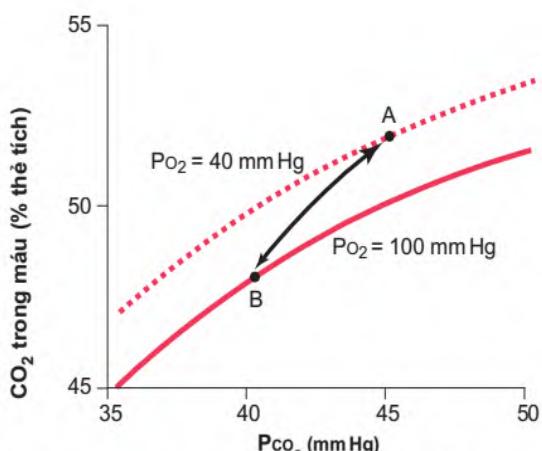
huyết tương chiếm khoảng 30 % của tổng số lượng CO<sub>2</sub> được vận chuyển-thông thường là khoảng 1,5 ml CO<sub>2</sub> trong mỗi 100 ml máu. Tuy nhiên, vì phản ứng này là chậm hơn nhiều so với phản ứng của CO<sub>2</sub> bên trong hồng cầu nên thực sự ngờ rằng trong điều kiện bình thường cơ chế carbamino này chỉ vận chuyển hơn 20 % tổng số CO<sub>2</sub>.

### ĐỒ THỊ PHÂN LY CARBON DIOXIDE

Đường cong thể hiện trong Hình 41-14 gọi là đồ thị phân ly carbon-dioxide (CO<sub>2</sub>) - mô tả sự phụ thuộc của tổng lượng CO<sub>2</sub> trong máu ở tất cả các dạng vận chuyển của nó vào PCO<sub>2</sub>. Lưu ý rằng các giới hạn của PCO<sub>2</sub> máu bình thường dao động trong một phạm vi hẹp, 40 mm Hg trong máu động mạch và 45 mm Hg trong máu tĩnh mạch. Cũng lưu ý rằng bình thường nồng độ CO<sub>2</sub> trong máu dưới tất cả các dạng khác nhau của nó chiếm khoảng 50% thể tích, nhưng chỉ có 4% này được trao đổi trong quá trình vận chuyển bình thường của CO<sub>2</sub> từ mô đến phổi. Do đó nồng độ CO<sub>2</sub> tăng lên đến khoảng 52 % thể tích khi máu đi qua các mô và giảm xuống còn khoảng 48% thể tích khi nó đi qua phổi.

### KHI OXY GẮN VỚI HEMOGLOBIN, CARBON DIOXIDE ĐƯỢC GIẢI PHÓNG (HIỆU ỨNG HALDANE) LÀM TĂNG SỰ VẬN CHUYỂN CO<sub>2</sub>

Ở chương trước, chúng ta đã chỉ ra rằng sự gia tăng CO<sub>2</sub> trong máu gây ra sự giải phóng O<sub>2</sub> từ hemoglobin (hiệu ứng Bohr), đó là một yếu tố quan trọng trong việc tăng vận chuyển O<sub>2</sub>. Điều ngược lại cũng đúng: việc O<sub>2</sub> gắn với hemoglobin có xu hướng thải CO<sub>2</sub> trong máu. Thật vậy, hiệu ứng này, gọi là *hiệu ứng Haldane*, vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy vận chuyển CO<sub>2</sub> hơn nhiều so với hiệu ứng Bohr trong việc thúc đẩy vận chuyển O<sub>2</sub>.



Hình 41-15. Đồ thị phân ly carbon dioxide khi PO<sub>2</sub> là 100 mm Hg hoặc 40 mm Hg. Mũi tên thể hiện cho hiệu ứng Haldane tới vận chuyển CO<sub>2</sub>.

Kết quả của hiệu ứng Haldane từ thực tế đơn giản là: sự kết hợp của O<sub>2</sub> với hemoglobin trong phổi dẫn đến hemoglobin để trở thành một axit mạnh do đó đã đẩy CO<sub>2</sub> ra khỏi máu và vào các phế nang theo hai cách. Đầu tiên, các hemoglobin có tính acid cao hơn nên ít có khuynh hướng kết hợp với CO<sub>2</sub> để tạo thành carbaminohemoglobin, do đó đã đẩy CO<sub>2</sub> ở dạng carbamin ra khỏi máu. Thứ hai, hemoglobin tăng tính axit cũng gây ra sự dư thừa ion H<sup>+</sup> quá mức, và các ion này liên kết với các HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> để tạo thành axit cacbonic, sau đó phân ly thành nước và CO<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> được giải phóng từ máu vào phế nang, cuối cùng ra ngoài không khí.

Hình 41-15 cho thấy ảnh hưởng đáng kể của hiệu ứng Haldane lên sự vận chuyển CO<sub>2</sub> từ mô đến phổi. Đồ thị này cho thấy 2 phần của đồ thị phân ly CO<sub>2</sub>: (1) khi PO<sub>2</sub> = 100 mm Hg trong các mao mạch máu phổi, và (2) khi PO<sub>2</sub> = 40 mmHg trong các mao mạch ở mô. Điểm A cho thấy PCO<sub>2</sub> = 45 mmHg trong các mô bình thường chiếm 52 % thể tích CO<sub>2</sub> trong máu. Ngay sau khi vào phổi, PCO<sub>2</sub> giảm xuống còn 40 mm Hg và PO<sub>2</sub> tăng lên đến 100 mm Hg. Nếu đường cong phân ly không thay đổi bởi hiệu ứng Haldane, thể tích CO<sub>2</sub> trong máu sẽ giảm xuống còn 50 % thể tích, điều này sẽ làm tổn thất chỉ 2% thể tích của CO<sub>2</sub>. Tuy nhiên, sự gia tăng PO<sub>2</sub> trong phổi làm giảm đường cong phân ly CO<sub>2</sub> từ đường cong phía trên cao hơn xuống đường cong phía dưới thấp hơn trong hình, vì vậy thể tích CO<sub>2</sub> giảm đến 48 % thể tích (điểm B). Điều này thể hiện có thêm 2 % thể tích CO<sub>2</sub> mất đi. Như vậy, hiệu ứng Haldane làm tăng khoảng gấp đôi lượng CO<sub>2</sub> giải phóng từ máu vào trong phổi và khoảng gấp đôi sự vận chuyển CO<sub>2</sub> trong các mô.

### Thay đổi tính acid của máu trong quá trình vận chuyển CO<sub>2</sub>

Axit carbonic được hình thành khi đi CO<sub>2</sub> vào máu trong các mô ngoại biên làm giảm pH máu. Tuy nhiên, phản ứng của axit này với các hệ đệm acid-base của máu ngăn nồng độ H<sup>+</sup> tăng cao (pH giảm nhiều). Bình thường, máu động mạch có pH khoảng 7,41, và khi máu nhận CO<sub>2</sub> từ các mao mạch ở mô, pH máu giảm xuống đến một giá trị máu tĩnh mạch khoảng 7,37. Nói cách khác, một sự thay đổi pH là 0,04 đơn vị đã diễn ra. Điều ngược lại xảy ra khi CO<sub>2</sub> được giải phóng từ máu vào trong phổi, với độ pH tăng lên đến giá trị máu động mạch 7,41. Trong lao động nặng hoặc các điều kiện khác cần các hoạt động trao đổi chất cao, hoặc khi tốc độ máu chảy qua mô chậm, việc giảm pH trong máu ở mô (và trong chính mô) có thể có thể nhiều hơn 0,5, khoảng 12 lần bình thường, gây ra nhiễm toan nặng ở mô.

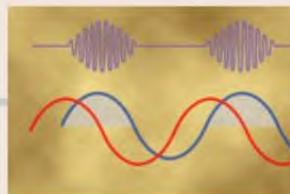
### TỶ LỆ TRAO ĐỔI HÔ HẤP (THƯƠNG SỐ HÔ HẤP)

Bình thường sự vận chuyển thường xuyên của O<sub>2</sub> từ phổi đến các mô của mỗi 100 ml máu là khoảng 5 ml, trong khi vận chuyển của CO<sub>2</sub> từ mô đến phổi là khoảng 4 ml. Do đó, dưới điều kiện nghỉ bình thường, chỉ có khoảng 82 % lượng CO<sub>2</sub> được giải phóng ra phổi trong khi O<sub>2</sub> được nhận vào từ phổi. Tỷ lệ của lượng CO<sub>2</sub> thải ra và O<sub>2</sub> được nhận vào được gọi là tỷ lệ trao đổi hô hấp (R).

$$R = \frac{\text{Tỷ lệ CO}_2 \text{ thải ra}}{\text{Tỷ lệ O}_2 \text{ hấp thu vào}}$$

Giá trị của R thay đổi dưới các điều kiện chuyển hóa khác nhau. Khi một người chỉ sử dụng Carbohydrate cho chuyển hóa cơ thể, R tăng lên đến 1,00. Ngược lại, khi một người chỉ sử dụng chất béo cho chuyển hóa năng lượng, R giảm xuống mức thấp 0,7. Lý do cho sự khác biệt này là khi O<sub>2</sub> được chuyển hóa với carbohydrate, một phân tử CO<sub>2</sub> được hình thành cho mỗi phân tử O<sub>2</sub> bị tiêu thụ; khi O<sub>2</sub> phản ứng với chất béo, một phần lớn của O<sub>2</sub> kết hợp với các nguyên tử H<sup>+</sup> từ các chất béo để tạo thành H<sub>2</sub>O thay vì CO<sub>2</sub>. Nói cách khác, khi chất béo được chuyển hóa, thương số hô hấp của các phản ứng hóa học trong các mô khoảng 0,70 thay vì 1,00. (Các thương số mô hô hấp được thảo luận trong Chương 72.) Đối với một người với một chế độ ăn uống bình thường tiêu thụ một lượng trung bình carbohydrate, chất béo và protein, giá trị trung bình của R được coi là 0,825.





# Điều hòa hô hấp

Hệ thống thần kinh bình thường điều chỉnh tốc độ thông khí ở phổi gần như thích hợp với nhu cầu của cơ thể làm cho phân áp oxy ( $\text{PO}_2$ ) và phân áp carbondioxide ( $\text{PCO}_2$ ) trong máu động mạch hầu như không thay đổi, ngay cả khi tập thể dục nặng và hầu hết các trường hợp stress hô hấp. Chương này mô tả các chức năng của hệ thống thần kinh điều hòa hô hấp.

## TRUNG TÂM HÔ HẤP

Các trung tâm hô hấp bao gồm các nhóm tế bào thần kinh nằm song song hai bên ở hành tuy và cầu não của thân não, như thể hiện trong **Hình 42-1**. Nó được chia thành ba nhóm neuron chính: (1) *a nhóm hô hấp lung*, nằm ở phần lưng của hành não, nó có chức năng chính gây hít vào; (2) *a nhóm hô hấp bụng*, nằm ở phần bụng của hành não, có chức năng chủ yếu gây thở ra; và (3) *trung tâm điều chỉnh thở*, nằm ở phần lưng trong phần trên của cầu não, chức năng chủ yếu là kiểm soát nhịp và độ sâu của hoạt động thở.

## NHÓM NEURON HÔ HẤP LƯNG – NÓ ĐIỀU HÒA NHỊP HÍT VÀO VÀ NHỊP HÔ HẤP

Nhóm neuron hô hấp lưng đóng vai trò chủ yếu trong điều hòa hô hấp và nó trải dài hầu hết chiều dài hành não. Hầu hết các neuron nằm trong nhân bó đơn độc (*NTS*), ngoài ra các neurons khác trong chất lƣới của hành não cũng đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa hô hấp. Nhân bó đơn độc (*NTS*) là tận cùng cảm giác của cả dây thần kinh phế vị và dây thần kinh thiệt hầu, nó truyền tín hiệu cảm giác vào trung tâm hô hấp từ (1) các thụ thể hóa học ngoại vi, (2) thụ thể nhận cảm áp suất, và (3) một số loại thụ thể trong phổi.

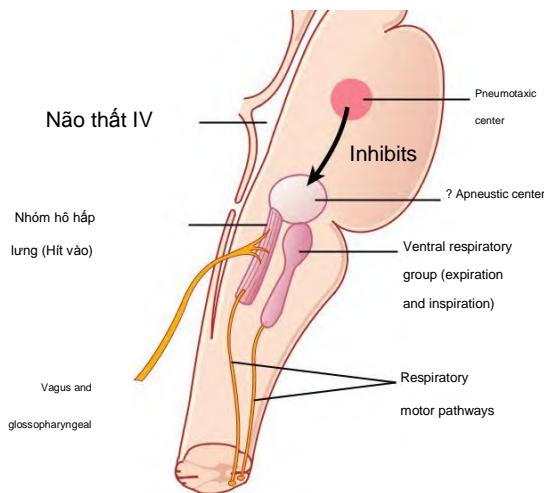
**Nhịp hít vào nhịp nhàng được điều hòa bởi nhóm hô hấp lưng.** Các nhịp hô hấp cơ bản được tạo ra chủ yếu bởi nhóm hô hấp lưng. Ngay cả khi tất cả các dây thần

kinh ngoại biên đi vào hành não bị cắt và thân não bị chia thành vùng trên và dưới hành, nhóm neuron này vẫn phát nhịp điệu nhịp nhàng điện thế hoạt động ở thì hít vào. Nguyên nhân cơ bản gây ra sự phát nhịp nhịp nhàng chưa được làm rõ. Ở động vật nguyên thủy, mạng neuron đã được tìm thấy, trong đó hoạt động của một nhóm tế bào thần kinh kích thích một bộ phận thứ hai, và bộ phận thứ hai lại quay lại ức chế bộ phận đầu tiên. Do đó, sau mỗi chu kỳ, cơ chế tự động này lặp đi lặp lại liên tục trong suốt cuộc đời của con vật. Hầu hết các nhà sinh lý học hô hấp tin rằng một số mạng neuron tồn tại trong cơ thể con người, nằm hoàn toàn bên trong hành não; nó có thể liên quan đến không chỉ nhóm hô hấp lưng mà còn có thể là các khu vực xung quanh hành não, và nó chịu trách nhiệm về điều hòa nhịp hô hấp cơ bản.

**Tín hiệu thở tăng từ từ.** Các tín hiệu thần kinh được truyền tới các cơ hít bào, chủ yếu là cơ hoành, không phải là sự tăng nhanh tức thời của các điện thế hoạt động. Thay vào đó, nó bắt đầu một cách yếu và tăng từ từ trong khoảng 2s trong khi hô hấp bình thường. Sau đó nó ngừng trong khoảng 3s tiếp theo làm dừng kích thích vào cơ hoành và cho phép lực đàn hồi của phổi và thành ngực gây ra hiện tượng thở ra. Tiếp theo, các tín hiệu hít vào lại bắt đầu chu kỳ khác; chu trình này cứ lặp đi lặp lại với hiện tượng thở ra xen giữa các chu trình. Do đó, các tín hiệu hít vào được gọi là tín hiệu từ từ (*ramp signal*). Ưu điểm của việc tăng từ từ là nó làm tăng ổn định thể tích phổi trong khi hít thở, hơn là thở hồn hồn.

Hai hệ quả của cơ chế điều hòa thở từ từ là:

- Điều hòa tốc độ tăng tín hiệu từ từ trong hô hấp mạnh, sự tăng từ từ nhanh và do đó làm đầy phổi nhanh chóng.
- Kiểm soát điểm giới hạn đỉnh khi tăng để dừng lại, nó là phương pháp để kiểm soát tốc độ hô hấp; đó là, điểm giới hạn thấp hơn, ngắn hơn so với thời gian hít vào. Cách này cũng giúp rút ngắn thời gian thở ra. Do đó, tần số hô hấp tăng lên.



Hình 42-1. Tổ chức trung tâm hô hấp.

## MỘT TRUNG TÂM ĐIỀU CHỈNH THỞ GIỚI HẠN THỜI GIAN HÍT VÀO VÀ TĂNG TỐC ĐỘ THỞ

Một trung tâm hô hấp (*pneumotaxic center*), nằm ở phần lung của nhân *parabrachialis* ở phần trên của cầu não, nó truyền tín hiệu đến trung tâm hít vào. Tác dụng chính của trung tâm này là để kiểm soát điểm dừng “switch-off” của đoạn tăng cường độ hít vào, do đó kiểm soát thời gian của pha hít vào của chu kỳ phổi. Khi tín hiệu của trung tâm điều chỉnh thở mạnh, thì hít vào có thể kéo dài ít nhất là 0,5s, do đó làm đầy phổi chỉ trong thời gian ngắn; khi tín hiệu của trung tâm này yếu, thì hít vào có thể kéo dài đến 5s hoặc hơn, do đó làm đầy phổi với một lượng khí rất lớn.

Trung tâm điều chỉnh thở có chức năng chủ yếu là ức chế trung tâm hít vào, ngoài ra có tác dụng thứ hai trong việc làm tăng tốc độ thở, do khi ức chế hít vào cũng làm cho thi thở ra ngắn hơn và toàn bộ thời gian của mỗi chu kỳ hô hấp cũng ngắn hơn. Một tín hiệu của trung tâm điều chỉnh thở mạnh có thể làm tăng tốc độ thở lên đến 30-40 nhịp/phút, trong khi một tín hiệu của trung tâm điều hòa thở yếu có thể làm giảm tốc độ xuống còn 3-5 nhịp/phút.

## NHÓM NEURON HÔ HẤP BỤNG – CÓ CHỨC NĂNG TRONG CẢ THÌ HÍT VÀO VÀ THỞ RA

Nằm ở mỗi bên của hành não, cách khoảng 5 mm phía trước và bên hông so với nhópm neuron hô hấp lung, là nhópm *neurons hô hấp bụng*, được tìm thấy ở nhân *nucleus ambiguus* rostrally và nhân *nucleus ret-roambiguus* caudally. Chức năng của nhópm neuron hô hấp này khác với nhópm hô hấp lung ở nhiều điểm:

1. Các neuron thần kinh của nhópm hô hấp bụng gần như hoàn toàn không hoạt động trong khi hít thở bình thường. Do đó, hít thở bình thường được tạo ra

- sự giãn đàn hồi của phổi và lồng ngực.
  2. Nhópm neurons hô hấp bụng không tham gia trong điều hòa nhịp thở cơ bản.
  3. Khi thông khí của phổi tăng lớn hơn bình thường, tín hiệu được truyền đến nhópm hô hấp bụng từ cơ chế dao động cơ bản của nhópm hô hấp lung. Như một hệ quả, nhópm hô hấp bụng góp phần giúp hoạt động thở ra dễ dàng hơn.
  4. Kích thích điện tới một vài neuron ở nhópm hô hấp bụng gây hít vào, trong khi sự kích thích các neuron khác gây thở ra. Do đó, các neuron đóng góp trong cả thi hít bào và thở ra. Chúng đặc biệt quan trọng trong việc phát các tín hiệu thở ra mạnh tới các cơ bụng trong khi thở ra rất mạnh. Như vậy, nhópm neuron này hoạt động nhiều hay ít như là một cơ chế khi nhu cầu đòi hỏi thông khí cao, đặc biệt khi tập thể dục nặng.
- chỉ do các tín hiệu hít vào đến từ nhópm hô hấp lung truyền chủ yếu đến cơ hoành và động tác thở ra là

## CÁC TÍN HIỆU ỦC CHẾ SỰ HÍT VÀO – PHẢN XẠ HERING-BREUER

Ngoài các hệ thống thần kinh điều hòa hô hấp ở thân não, các tín hiệu thần kinh cảm giác từ phổi cũng giúp điều hòa hô hấp. Phản quan trọng nhất, nằm ở phần cơ của thành phế quản và cây phế quản trong phổi là các thụ thể nhận cảm (*stretch receptors*) nó truyền tín hiệu qua dây X tới nhópm neuron hô hấp lung khi phổi trở lên quá căng. Các tín hiệu đó tác động đến thi hít vào theo các tương tự như tín hiệu từ trung tâm điều hòa thở; đó là, khi phổi trở lên quá căng, các receptor nhận cảm căng bị kích hoạt một cơ chế điều hòa ngược là dừng hít vào thêm. Cơ chế này được gọi là *phản xạ Hering-Breuer*. Phản xạ này ngoài ra còn làm tăng tốc độ thở, giống cách mà trung tâm điều hòa thở tác dụng.

Ở người, phản xạ Hering-Breuer có lẽ không hoạt động cho đến khi dung tích sống tăng hơn 3 lần bình thường ( $\geq 1.5 \text{ l/nhịp}$ ). Do đó, phản xạ này chủ yếu là một cơ chế bảo vệ ngăn không cho phổi căng quá mức hơn là một thành phần quan trọng điều hòa thông khí bình thường.

## ĐIỀU HÒA TẮT CẢ TRUNG TÂM HOẠT ĐỘNG HÔ HẤP

Tính tới thời điểm này, chúng ta đã thảo luận về các cơ chế cơ bản tạo ra hiện tượng hít vào và thở ra, nhưng cũng rất cần tìm hiểu xem làm thế nào cường độ tín hiệu điều hòa có thể làm tăng hoặc giảm thông khí theo nhu cầu của cơ thể. Ví dụ, khi tập thể dục nặng, tỷ lệ khí O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub>

tăng lên gấp 20 lần bình thường, đòi hỏi phải tăng tương ứng thông khí phổi. Mục đích chính của phần còn lại trong chương này để thảo luận về điều hòa thông khí trong khi thở phù hợp với nhu cầu của cơ thể.

## ĐIỀU HÒA HÓA HỌC HÔ HẤP

Mục đích cuối cùng của hô hấp là để duy trì nồng độ thích hợp  $O_2$  và  $CO_2$  và ion  $H^+$  trong các mô. Do đó, hoạt động hô hấp phụ thuộc rất nhiều vào sự thay đổi nồng độ các chất này.

Nồng độ  $CO_2$  hay ion  $H^+$  quá cao trong máu tác động trực tiếp vào trung tâm hô hấp, làm tăng đáng kể lực mạnh của các tín hiệu vận động hít vào và thở ra tới các cơ hô hấp.

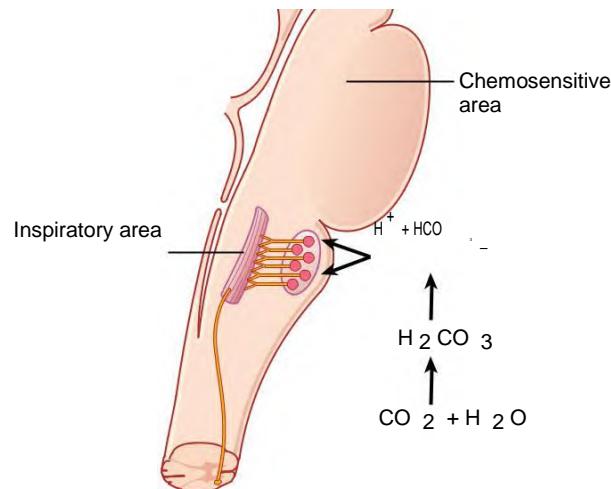
Oxygen, ngược lại, không có ảnh hưởng trực tiếp tới trung tâm hô hấp của não trong việc điều hòa hô hấp. Thay vào đó, nó tác động gần như hoàn toàn lên các hóa thụ thể ở ngoại vi nằm trong động mạch cảnh và thân động mạch chủ, và các hóa thụ thể lân lượt truyền tín hiệu thần kinh thích hợp về trung tâm hô hấp để điều hòa hô hấp.

## ĐIỀU HÒA HÓA HỌC TRỰC TIẾP TRUNG TÂM HÓA HỌC THÔNG QUA $CO_2$ VÀ ION $H^+$

**Khu vực nhận cảm hóa học của trung tâm hô hấp nằm ở phần dưới mặt bụng của hành não.** Chúng ta thảo luận chủ yếu 3 khu vực của trung tâm hô hấp là: nhóm neuron hô hấp lung, nhóm neuron hô hấp bụng và trung tâm điều hòa thở. Người ta tin rằng không khu vực nào trong 3 khu vực trên bị ảnh hưởng trực tiếp bởi sự thay đổi nồng độ  $CO_2$  hay hydrogen ion trong máu. Thay vào đó, một khu vực tế bào thần kinh khác – khu vực nhận cảm hóa học, thể hiện trong **Hình 42-2**, nằm song song hai bên, dài khoảng 0.2 mm phần phía dưới mặt bụng của hành não. Khu vực này rất nhạy cảm với những thay đổi  $PCO_2$  hay nồng độ ion  $H^+$  trong máu, sau đó nó lân lượt kích thích các phần khác của trung tâm hô hấp.

### Kích thích các neuron cảm ứng hóa học bằng ion $H^+$ có thể là kích thích cơ bản

Các tế bào thần kinh trong khu vực cảm ứng hóa học đặc biệt bị kích thích bởi ion  $H^+$ ; trên thực tế, người ta tin rằng các ion  $H^+$  có thể là thành chất duy nhất có vai trò quan trọng tác động trực tiếp tới các tế bào thần kinh này. Tuy nhiên, các ion  $H^+$  không dễ dàng đi qua hàng rào máu não. Vì lý do này, những sự thay đổi nồng độ ion  $H^+$  trong máu có tác dụng kém hơn trong việc kích thích các tế bào thần kinh cảm ứng hóa học hơn là sự thay đổi nồng



**Figure 42-2.** Stimulation of the brain stem inspiratory area by signals from the chemosensitive area located bilaterally in the medulla, lying only a fraction of a millimeter beneath the ventral medullary surface. Note also that hydrogen ions stimulate the chemosensitive area, but carbon dioxide in the fluid gives rise to most of the hydrogen ions.

nồng độ  $CO_2$  máu, mặc dù  $CO_2$  được cho rằng kích thích các tế bào thần kinh gián tiếp thông qua sự thay đổi nồng độ ion  $H^+$ , như đã được giải thích trong đoạn tiếp theo.

### $CO_2$ kích thích vào khu vực nhận cảm hóa học

Mặc dù  $CO_2$  ít có tác động trực tiếp trong việc kích thích các neuron ở khu vực nhận cảm hóa học, song nó có tác động gián tiếp mạnh. Nó tác động bằng cách phản ứng với nước trong các mô để tạo thành acid carbonic, acid này sẽ phân ly thành ion  $H^+$  và ion  $HCO_3^-$ ; các ion  $H^+$  sau đó sẽ có một kích thích trực tiếp mạnh tới hô hấp. Những phản ứng này được thể hiện trong **Hình 42-2**.

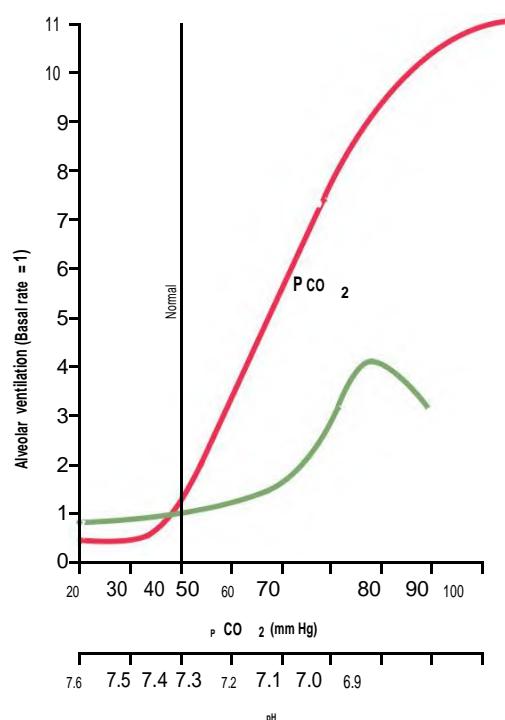
Vậy tại sao  $CO_2$  trong máu có tác động mạnh hơn trong việc kích thích các neuron nhận cảm hóa học hơn là nồng độ  $H^+$  trong máu? Câu trả lời là hàng rào máu não không cho các ion  $H^+$  đi qua, nhưng  $CO_2$  có thể đi qua hàng rào này. Do đó, bất cứ khi nào  $PCO_2$  máu tăng, thì cũng tăng  $PCO_2$  ở dịch kẽ ở hành não và dịch não tủy. Ở cả hai dịch trên, khí  $CO_2$  lập tức phản ứng với nước hình thành các ion  $H^+$  mới. Sau đó, các ion  $H^+$  được giải phóng sẽ tác động vào khu vực nhận cảm hóa học hô hấp ở hành não khi nồng độ  $CO_2$  máu tăng nhiều hơn là khi nồng độ  $H^+$  máu tăng. Vì lý do này, hoạt động trung tâm hô hấp tăng mạnh hơn bởi sự thay đổi nồng độ  $CO_2$  máu.

**Sự giảm tác động kích thích của  $CO_2$  sau ngày thứ nhất đến ngày thứ 2.** Sự kích thích tới trung tâm hô hấp bởi  $CO_2$  rất mạnh mẽ trong một vài giờ đầu tiên sau khi nồng độ  $CO_2$  máu tăng khởi phát, nhưng sau đó giảm dần trong 1-2 ngày tiếp theo, giảm khoảng 1/5 do với tác động ban đầu.

Một phần của sự sụt giảm này là do sự điều chỉnh lại nồng độ ion  $H^+$  máu trở lại như bình thường của thận sau khi  $CO_2$  máu tăng khởi phát làm tăng nồng độ  $H^+$ . Thận điều chỉnh bằng cách làm tăng nồng độ  $HCO_3^-$  trong máu, nó sẽ liên kết với ion  $H^+$  trong máu và dịch não tuy để làm giảm nồng độ các chất này. Nhưng quan trọng hơn, trong khoảng thời gian một giờ, bicarbonate ions khuếch tán chậm qua hàng rào não và trực tiếp liên kết với ion  $H^+$  tiếp xúc với các neuron hô hấp, do đó làm giảm nồng độ  $H^+$  về gần giá trị bình thường. Một sự thay đổi nồng độ  $CO_2$  máu sẽ tác động cấp tính mạnh lên điều hòa hô hấp nhưng chỉ là một tác động mạn tính yếu một vài ngày sau đó.

### Tác động của $Pco_2$ và nồng độ $H^+$ máu chủ yếu vào thông khí phế nang

**Hình 42-3** cho thấy tác động chủ yếu của  $PCO_2$  và pH máu trong thông khí phế nang. Đặc biệt lưu ý là sự gia tăng đáng kể thông khí gây ra bởi tăng  $PCO_2$  trong giới hạn bình thường khoảng 35-75 mm Hg, nó chứng minh tác dụng to lớn của sự thay đổi nồng độ  $CO_2$  trong điều hòa hô hấp. Ngược lại, sự thay đổi hô hấp trong khoảng pH 7.3 - 7.5 thì ít hơn 1/10 so với  $CO_2$ .



**Figure 42-3.** Effects of increased arterial blood  $Pco_2$  and decreased arterial pH (increased hydrogen ion concentration) on the rate of alveolar ventilation.

### Sự thay đổi nồng độ $O_2$ ít có tác động trực tiếp tới trung tâm điều hòa hô hấp

Sự thay đổi nồng độ  $O_2$  hầu như không có ảnh hưởng trực tiếp đến trung tâm hô hấp (mặc dù vậy, sự thay đổi nồng độ  $O_2$  có tác động gián tiếp, tác động thông qua cá hóa thụ thể ở ngoại vi, như được giải thích ở đoạn tiếp theo).

Chúng ta đã học được trong Chương 41 là hệ thống đậm hemoglobin-oxygen cung cấp gần như thích hợp lượng  $O_2$  tới các mô ngay cả khi có sự thay đổi  $PO_2$  ở phổi từ một giá trị thấp khoảng 60 mm Hg lên một giá trị cao khoảng 1000 mm Hg. Do đó, ngoại trừ trong các điều kiện đặc biệt, lượng  $O_2$  tới mô luôn thích hợp ngay cả khi có những sự thay đổi khác nhau trong hệ thống thông khí phổi (từ giảm nhẹ dưới ½ bình thường đến cao gấp 20 lần bình thường hoặc hơn). Cơ chế này không áp dụng cho  $CO_2$  bởi vì  $PCO_2$  cả máu và mô thay đổi tỷ lệ nghịch với tỷ lệ thông khí phổi; do đó, các quá trình tiến hóa của động vật đã làm cho  $CO_2$  có chức năng điều khiển hô hấp chính thay vì là  $O_2$ .

Tuy nhiên trong những trường hợp đặc biệt, khi đó mô bị thiếu  $O_2$ , cơ thể có một cơ chế đặc biệt để điều hòa hô hấp nằm ở các thụ thể hóa học ở ngoại vi, bên ngoài trung tâm hô hấp não; cơ chế này đáp ứng khi  $PO_2$  giảm quá thấp, thường là dưới 70 mm Hg, như sẽ được thảo luận ở đoạn tiếp theo.

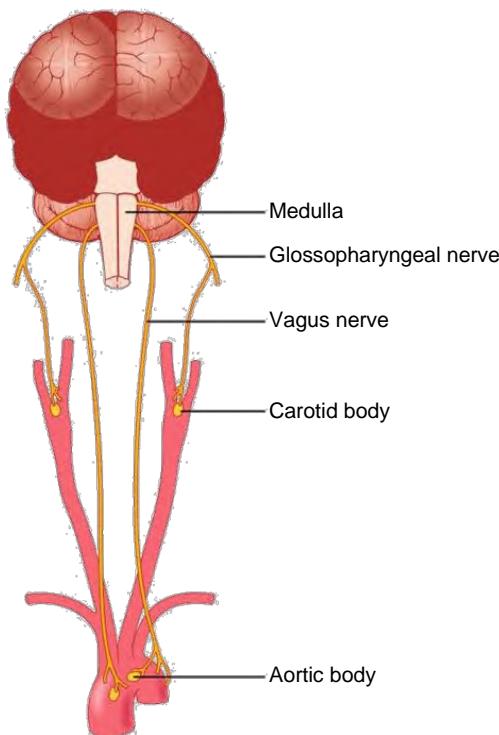
### ĐIỀU HÒA HOẠT ĐỘNG HÔ HẤP BỞI HỆ THỐNG THỤ THỂ HÓA HỌC NGOẠI VI – Vai trò của $O_2$ trong điều hòa hô hấp

Ngoài ra để điều hòa hoạt động hô hấp bởi trung tâm hô hấp, vẫn còn một cơ chế khác. Cơ chế này là hệ thống các thụ thể hóa học ngoại vi, như thể hiện trong **Hình 42-4**.

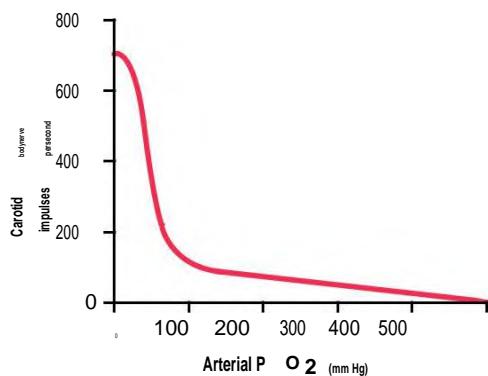
Các thụ thể hóa học thần kinh đặc biệt được gọi là thụ thể hóa học, nằm ở một số khu vực bên ngoài não. Chúng đặc biệt quan trọng trong việc phát hiện sự thay đổi nồng độ  $O_2$  trong máu, ngoài ra chúng cũng đáp ứng mức độ thấp hơn với sự thay đổi nồng độ  $CO_2$  và hydrogen ion. Những thụ thể hóa học truyền tín hiệu thần kinh tới trung tâm hô hấp nằm trong não giúp điều hòa hoạt động hô hấp.

Hầu hết các thụ thể hóa học này nằm ở thân động mạch cảnh. Ngoài ra, một số còn nằm ở thân động mạch chủ, như thể hiện ở phần dưới **Hình 42-4**, và một số ít cũng nằm ở một số nơi khác trong các động mạch khác ở vùng ngực và bụng.

Thân động mạch cảnh nằm ở hai bên thuộc động mạch cảnh chung. Các sợi thần kinh hướng tâm đi theo các dây thần kinh Hering của dây thần kinh thiệt hầu tới nhóm hô hấp lung ở hành não. Thân động mạch chủ nằm dọc theo vòng cung của động mạch chủ, các sợi thần kinh của nó đi theo dây thần kinh X, và cũng tới nhóm hô hấp lung ở hành não.



**Figure 42-4.** Respiratory control by peripheral chemoreceptors in the carotid and aortic bodies.



**Figure 42-5.** Effect of arterial  $\text{PO}_2$  on impulse rate from the carotid body.

Mỗi thân thụ thể hóa học nhận tín hiệu đặc biệt dòng máu chảy qua một động mạch nhỏ trực tiếp từ thân động mạch liên kề. Hơn nữa, lưu lượng máu chảy qua thân động mạch này này là rất lớn, gấp 20 lần trọng lượng của chúng mỗi phút. Do đó, tỷ lệ phần trăm lượng  $\text{O}_2$  đi ra khỏi máu gần như bằng không, có nghĩa là các hóa thụ thể không bị kích thích, máu động mạch không có huyêt khối, và giá trị  $\text{PO}_2$  chính là giá trị  $\text{PO}_2$ .

**Giảm  $\text{O}_2$  động mạch kích thích các thụ thể hóa học.** Khi nồng độ oxy trong máu động mạch giảm xuống dưới mức bình thường, các hóa thụ thể trở nên kích thích mạnh mẽ. Tác động này được thể hiện trong **Hình 42-5**, trong đó cho thấy tác động ở các mức độ khác nhau của  $\text{PO}_2$  tới tốc độ của xung thần kinh từ thân động mạch cảnh. Tốc độ xung

đặc biệt dao động với những thay đổi  $\text{PO}_2$  trong khoảng từ 60 tới 30 mm Hg, giới hạn trong đó nồng độ hemoglobin bão hòa với oxy giảm nhanh.

**Tăng nồng độ  $\text{CO}_2$  và ion  $\text{H}^+$  gây kích thích các hóa thụ thể.** Tăng nồng độ  $\text{CO}_2$  hay hydrogen ion cũng kích thích các hóa thụ thể và theo cách gián tiếp làm tăng hoạt động hô hấp. Mặc dù vậy, tác động trực tiếp của hai chất này tới trung tâm hô hấp là mạnh hơn nhiều so với tác động gián tiếp của chúng qua các hóa thụ thể (mạnh hơn khoảng 7 lần). Tuy nhiên, có sự khác nhau giữa tác động ngoại vi và trung tâm của  $\text{CO}_2$  là: Sự kích thích bằng cách qua các hóa thụ thể ngoại vi có thể đặc biệt quan trọng trong sự tăng nhanh  $\text{CO}_2$  khi bắt đầu tập thể dục.

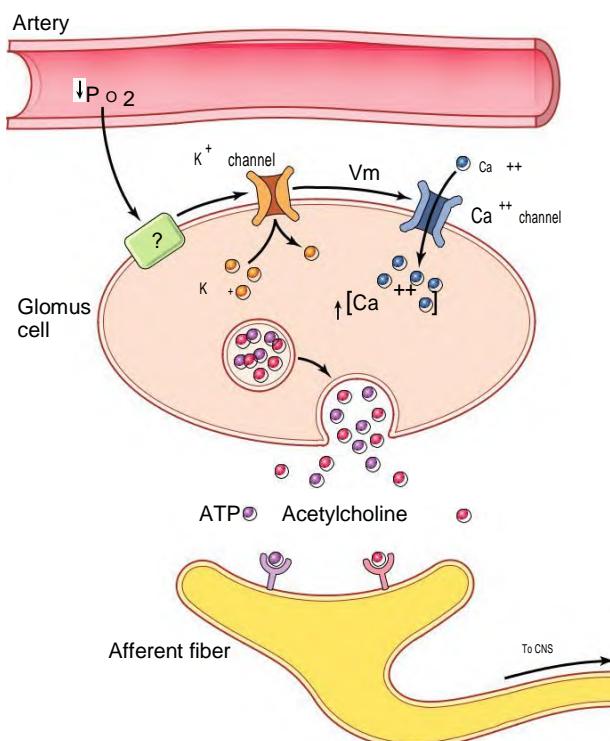
#### Cơ chế cơ bản của sự kích thích các hóa thụ thể khi thiếu $\text{O}_2$ .

Cơ chế chính xác của việc  $\text{PO}_2$  giảm kích thích các tần cung thần kinh trong thân động mạch cảnh và quai động mạch chủ vẫn chưa hoàn toàn được hiểu rõ. Tuy nhiên, các cơ quan này có các tế bào tuyến có chiều cao khác nhau, gọi là tế bào glomus, chúng khớp trực tiếp hoặc gián tiếp với các đầu thần kinh. Nó là bằng chứng cho thấy rằng những tế bào glomus có chức năng như các hóa thụ thể và có khả năng kích thích cả đầu thần kinh. (**Hình 42-6**).

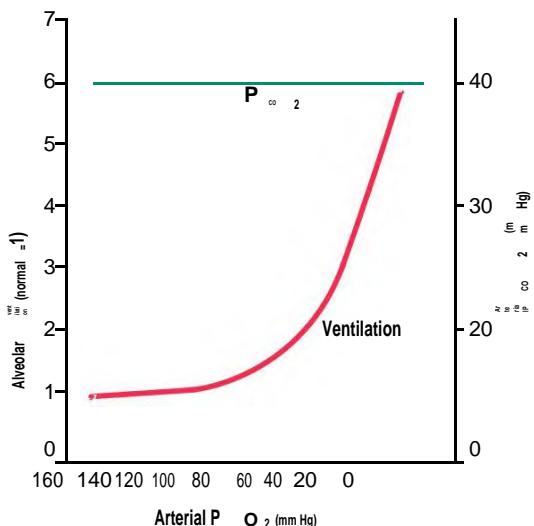
Những tế bào Glomus có các kênh K nhạy cảm với  $\text{O}_2$ , dễ bị bắt hoạt khi  $\text{PO}_2$  máu giảm rõ rệt. Sự bắt hoạt này làm cho các tế bào bị khử cực, khi đó làm mở các kênh Ca điện thế và tăng nồng độ Ca nội bào. Tăng nồng độ calcium ions kích thích tạo một xung động thần kinh kích hoạt tế bào thần kinh hướng tâm gửi tín hiệu cho hệ thần kinh trung ương và kích thích hô hấp. Mặc dù nghiên cứu ban đầu cho rằng dopamin hoặc acetylcholin có thể là chất dẫn truyền thần kinh chính, nhưng các nghiên cứu gần đây cho thấy rằng trong tình trạng thiếu oxy, adenosine triphosphate có thể là chìa khóa kích thích tạo ra các xung động thần kinh được giải phóng bởi các tế bào glomus ở động mạch cảnh.

#### Tác động của $\text{PO}_2$ động mạch thấp tới kích thích thông khí phế nang khi nồng độ $\text{CO}_2$ và $\text{H}^+$ vẫn bình thường

**Hình 42-7** cho thấy tác động của  $\text{PO}_2$  động mạch thấp tới thông khí phế nang trong khi  $\text{PCO}_2$  và nồng độ hydrogen ion vẫn được giữ ổn định ở mức bình thường. Nói cách khác. Trong hình này, thông khí phế nang chỉ thay đổi do tác động của giảm  $\text{O}_2$  tới các hóa thụ thể đang hoạt động. Hình này cho thấy hầu như không có tác động tới thông khí phế nang khi  $\text{PO}_2$  vẫn lớn hơn 100 mm Hg. Tuy nhiên, khi nó xuống thấp dưới 100 mm Hg, thông khí phế nang tăng gấp đôi khi  $\text{PO}_2$  giảm xuống 60 mmHg và có



**Figure 42-6.** Carotid body glomus cell oxygen sensing. When  $P_{O_2}$  decreases below around 60 mm Hg, potassium channels close, causing cell depolarization, opening of calcium channels, and increased cytosolic calcium ion concentration. This stimulates transmitter release (ATP is likely the most important), which activates afferent fibers that send signals to the central nervous system (CNS) and stimulate respiration. The mechanisms by which low  $P_{O_2}$  influences potassium channel activity are still unclear.  $V_m$ , change in membrane voltage.



**Figure 42-7.** The lower curve demonstrates the effect of different levels of arterial  $P_{O_2}$  on alveolar ventilation, showing a sixfold increase in ventilation as the  $P_{O_2}$  decreases from the normal level of 100 mm Hg to 20 mm Hg. The upper line shows that the arterial  $P_{CO_2}$  was kept at a constant level during the measurements of this study; pH also was kept constant.

thể tăng gấp 5 lần khi giá trị  $P_{O_2}$  rất thấp. Trong những điều kiện  $P_{O_2}$  động mạch thấp rõ ràng thông khí phế nang tăng khá mạnh.

Khi tình trạng thiếu oxy cho mô trong giá trị  $P_{O_2}$  từ 60 tới 80 mm Hg, thì  $P_{CO_2}$  và hydrogen ion chịu trách nhiệm chủ yếu trong việc điều hòa tông khí ở người khỏe mạnh trên mực nước biển.

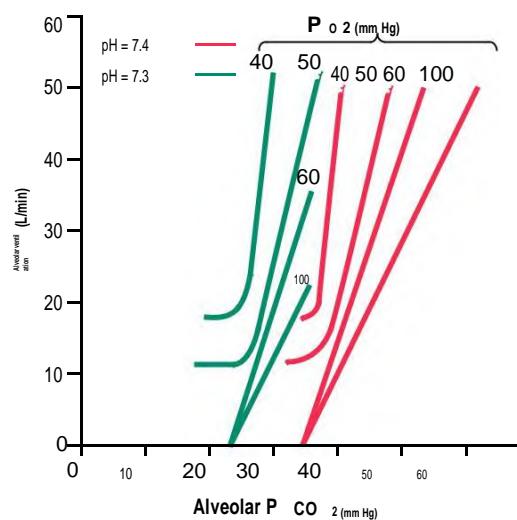
### Hiện tượng thở thích nghi khi chịu sự kích thích của giảm nồng độ $O_2$ từ từ

Những người leo núi đã nhận ra rằng khi họ lên một ngọn nút một cách từ từ, trong khoảng thời gian vài ngày hơn là vài giờ, họ sẽ hít thở sâu hơn và do đó có thể chịu được khí quyển có nồng độ  $O_2$  thấp, hơn nhiều lần khi họ lên một cách nhanh hơn. Hiện tượng này gọi là thích khi với khí hậu.

Lý do thích nghi với khí hậu là do trong 2-3 ngày, trung tâm hô hấp ở thân não mất khoảng 45% sự nhạy cảm với sự thay đổi  $P_{CO_2}$  và hydro- gen ions. Do đó, sự tăng nồng độ  $CO_2$  thông thường sẽ làm ức chế sự gia tăng hô hấp không xảy ra, và nồng độ  $O_2$  thấp có thể điều khiển hệ thống hô hấp làm tăng thông khí phế nang mạnh hơn nhiều so với trường hợp cấp tính. Sự gia tăng 70% thông khí có thể xảy ra sau khi tiếp xúc với nơi nồng độ  $O_2$  thấp, nó có vai trò rất quan trọng trong việc cung cấp thêm  $O_2$  cho người leo núi.

### Tổng quát tác động của $P_{CO_2}$ , pH, và $P_{O_2}$ tới thông khí phế nang

**Hình 42-8** cho một cái nhìn tổng quát về cách thực các yếu tố hóa học thông qua  $P_{O_2}$ ,  $P_{CO_2}$ , và pH cùng tác động lên thông khí phế nang. Để hiểu được sơ đồ này,



**Figure 42-8.** Composite diagram showing the interrelated effects of  $P_{CO_2}$ ,  $P_{O_2}$ , and pH on alveolar ventilation. (Data from Cunningham DJC, Lloyd BB: *The Regulation of Human Respiration*. Oxford: Blackwell Scientific Publications, 1963.)

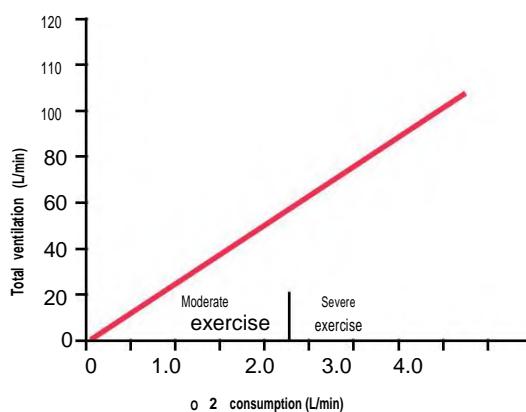
Đầu tiên quan sát bốn đường cong màu đỏ. Những đường cong được ghi lại ở các mức khác nhau của động mạch ở  $\text{PO}_2$  40 mm Hg, 50 mm Hg, 60 mm Hg, và 100 mm Hg. Với mỗi đường cong  $\text{PCO}_2$  thay đổi từ thấp đến cao. Vì vậy tổ hợp đường cong màu đỏ đại diện cho ảnh hưởng kết hợp của  $\text{PCO}_2$  và  $\text{PO}_2$  phế nang lên hoạt động thở.

Bây giờ quan sát các đường cong màu xanh lá. Trong khi các đường cong màu đỏ được ghi lại tại pH 7.4, thì đường cong màu xanh lá được đo tại pH 7.3. Chúng ta có hai tổ hợp đường cong thể hiện sự kết hợp của  $\text{PCO}_2$  và  $\text{PO}_2$  lên hoạt động thở tại hai giá trị pH khác nhau. Tuy nhiên với các tổ hợp khác nhau các đường cong sẽ thay đổi từ bên phải pHs cao hơn tới vùng bên trái pHs thấp hơn. Vì vậy, sử dụng sơ đồ này, người ta có thể dự đoán mức thông khí phế nang cho hầy hết các trường hợp  $\text{PCO}_2$  phế nang,  $\text{PO}_2$  phế nang, và pH máu động mạch.

### CƠ CHẾ HÔ HẤP TRONG KHI LAO ĐỘNG

Trong thời gian lao động nặng,  $\text{O}_2$  tiêu thụ và khí  $\text{CO}_2$  có thể tăng lên gấp 20 lần. Tuy nhiên, ở những người lao động khỏe mạnh như minh họa trong **Hình 42-9**, thông khí phế nang thường tăng theo sự mức tăng sự trao đổi oxy. Các thông số  $\text{PO}_2$ ,  $\text{PCO}_2$ , và pH vẫn giữ ở mức bình thường.

Phân tích nguyên nhân gây ra sự gia tăng thông khí trong quá trình lao động, một trong những nguyên nhân gây tăng thông khí là do tăng  $\text{CO}_2$  máu và hydrogen ions, cộng với sự giảm  $\text{O}_2$  máu. Tuy nhiên, khi đó  $\text{PCO}_2$ , pH, và  $\text{PO}_2$  cho thấy không có sự thay đổi đáng kể trong khi tập luyện, vì vậy không giá trị nào trong số chúng trở lên bất thường đủ để kích thích hô hấp như trong hiện tượng quan sát được khi lao động nặng. Vậy nguyên nhân nào gây ra sự tăng thông khí trong lao động nặng?



**Figure 42-9.** Effect of exercise on oxygen consumption and ventilatory rate. (From Gray JS: Pulmonary Ventilation and Its Physiological Regulation. Springfield, III: Charles C Thomas, 1950.)

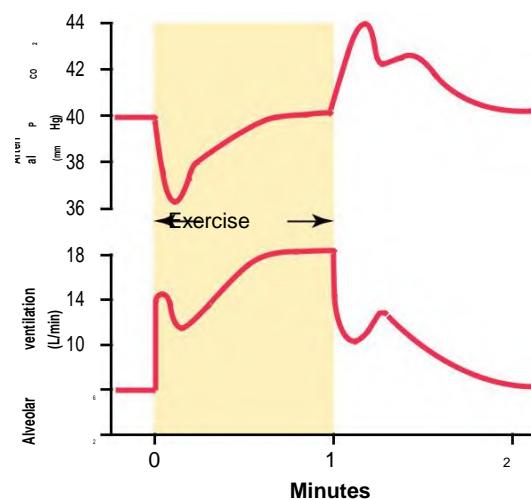
Phải có ít nhất một nguyên nhân dẫn đến hiện tượng đó. Não, khi truyền các xung động tới cơ vận động, được cho là truyền các xung song song vào thân não tại cùng một thời gian để kích thích các trung tâm hô hấp. Hành động này tương tự với sự kích thích các trung tâm vận mạch của thân não trong khi lao động gây ra một sự tăng đồng thời huyết áp động mạch.

Trên thực tế, khi một người bắt đầu lao động, phần lớn của sự tăng thông khí tăng nhanh khi mới bắt đầu tập, trước khi các chất hóa học trong máu có thời gian để làm thay đổi. Có khả năng là hầu hết sự gia tăng hô hấp từ các tín hiệu thần kinh được truyền trực tiếp vào trung tâm hô hấp tại cùng thời điểm mà các tín hiệu đi tới cơ gây co cơ.

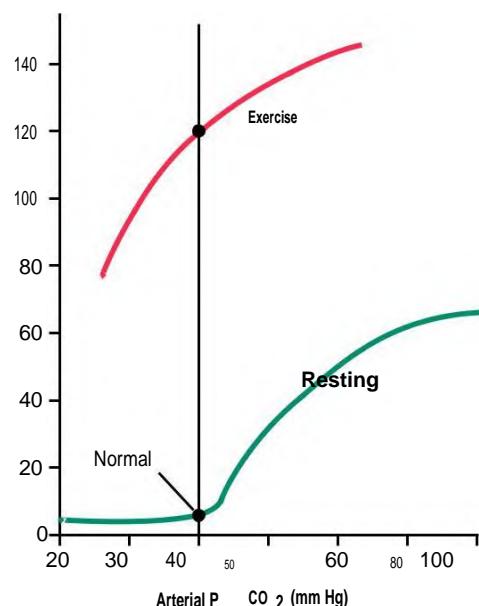
### Mối tương quan giữa các yếu tố hóa học và các yếu tố thần kinh trong việc kiểm soát hô hấp trong khi lao động.

Khi một người lao động, các tín hiệu thần kinh trực tiếp kích thích trung tâm hô hấp để kích thích cung cấp  $\text{O}_2$  thêm cần thiết để tập thể dục và giải phóng  $\text{CO}_2$ . Đôi khi, các tín hiệu điều khiển hô hấp thần kinh hoặc là mạnh quá hoặc là quá yếu. Các yếu tố hóa học sau đó đóng một vai trò quan trọng trong việc mang điều chỉnh hô hấp cuối cùng cần thiết để giữ nồng độ  $\text{O}_2$ ,  $\text{CO}_2$ , và ion  $\text{H}^+$  trong các chất dịch của cơ thể càng bình thường càng tốt.

Quá trình này được thể hiện trong **Hình 42-10**; đường cong ở dưới cho thấy sự thay đổi trong thông khí ở phổi trong một khoảng thời gian 1 phút lao động, và những đường cong ở trên cho thấy sự thay đổi  $\text{PCO}_2$  động mạch. Lưu ý rằng lúc bắt đầu tập, thông khí phế nang tăng lên nhanh không cùng với sự tăng  $\text{PCO}_2$  động mạch. Trong thực tế, sự gia tăng thông khí này đủ lớn để bước đầu làm giảm  $\text{PCO}_2$  động mạch xuống thấp hơn bình thường, như thể hiện trong hình. Lý do được cho rằng do sự tích tụ  $\text{CO}_2$  trong máu làm cho não bị kích thích hô hấp lúc bắt đầu lao động, gây tăng thông khí phổi thậm chí trước



**Figure 42-10.** Changes in alveolar ventilation (bottom curve) and arterial  $\text{PCO}_2$  (top curve) during a 1-minute period of exercise and also after termination of exercise. (Data from Bainton CR: Effect of speed vs grade and shivering on ventilation in dogs during active exercise. J Appl Physiol 33:778, 1971.)



**Figure 42-11.** Approximate effect of maximum exercise in an athlete to shift the alveolar  $\text{PCO}_2$ -ventilation response curve to a level much higher than normal. The shift, believed to be caused by neurogenic factors, is almost exactly the right amount to maintain arterial  $\text{PCO}_2$  at the normal level of 40 mm Hg both in the resting state and during heavy exercise.

khi cần thiết. Tuy nhiên, trong khoảng 30-40 s, lượng  $\text{CO}_2$  giải phóng vào trong máu từ các cơ hoạt động phù hợp với mức độ tăng thông khí, và sự tăng  $\text{PCO}_2$  động mạch cơ bản được trả lại bình thường ngay cả khi tiếp tục lao động, như cuối giai đoạn 1 phút tập thể dục trong.

**Hình 42-11** tóm tắt sự điều hòa hô hấp trong khi lao động theo một cách khác với thời gian dài hơn. Đường cong ở dưới của hình cho thấy tác động của mức  $\text{PCO}_2$  động mạch khác nhau tới htoong khí phế nang khi cơ thể ở trạng thái nghỉ ngoi, tức là không hoạt động. Các đường cong ở trên cho thấy sự thay đổi gần đúng của đường cong thông khí gây ra bởi kích thích thần kinh từ trung tâm hô hấp, xảy ra trong khi lao động nặng. Các điểm ghi trên hai đường cong thể hiện  $\text{PCO}_2$  động mạch 2 đầu ở trạng thái nghỉ và sau đó ở trạng thái lao động. Lưu ý trong cả hai trường hợp đó  $\text{PCO}_2$  luôn ở mức bình thường là 40 mm Hg. Nói cách khác, các yếu tố thần kinh làm thay đổi đường cong đi lên khoảng 20 lần, vì vậy thông khí phổi gần như phù hợp với lượng  $\text{CO}_2$  giải phóng, do đó giữ  $\text{PCO}_2$  ở mức bình thường. Đường cong ở trên trong **Hình 42-11** cũng cho thấy rằng trong khi lao động,  $\text{PCO}_2$  động mạch không thay đổi với giá trị bình thường là 40 mmHg, nó có tác dụng kích thích thêm thông khí phổi tại một giá trị  $\text{PCO}_2$  lớn hơn 40 mm Hg và làm giảm kích thích khi giá trị  $\text{PCO}_2$  thấp hơn 40 mm Hg.

**Hệ thần kinh điều khiển thông khí trong khi lao động có thể một phần là đáp ứng theo phản xạ.** Nhiều thí nghiệm cho thấy rằng khả năng của não để làm thay đổi đường cong phản xạ trong khi lao động, như thể

hiện trong **Hình 42-11**, có ít nhất một phần theo phản xạ. Đó là, với những giai đoạn lặp đi lặp lại của quá trình lao động, não dần dần trở nên có hoạt động tốt hơn trong việc cung cấp các tín hiệu thích hợp cần thiết để giữ  $\text{PCO}_2$  máu ở mức ổn định. Ngoài ra, có lý do để tin tưởng rằng ngay cả vỏ não cũng có liên quan đến phản xạ này vì các thí nghiệm chặn chỉ ở vỏ não cũng gây chặn lại các phản xạ.

### Các yếu tố khác ảnh hưởng tới hô hấp

**Điều khiển tự động hoạt động hô hấp.** Như vậy cho đến hiện tại, chúng ta thảo luận về hệ thống điều khiển hô hấp không tự động. Tuy nhiên, tất cả chúng ta đều biết rằng trong một thời gian ngắn, hô hấp có thể được điều khiển một cách tự động làm tăng hoặc giảm thông khí do rối loạn nghiêm trọng về  $\text{PCO}_2$ , pH, và  $\text{PO}_2$  có thể xảy ra trong máu.

**Ảnh hưởng của thụ thể kích ứng trong đường dẫn khí.** Biểu mô của khí quản, phế quản, tiêu phế quản được cung cấp một số tận cùng thần kinh cảm giác gọi là thụ thể kích ứng phổi có thể bị kích thích bởi nhiều nguyên nhân. Các thụ thể này gây ho và hắt hơi như thảo luận trong Chương 40. Chúng có thể gây co thắt phế quản ở người mắc bệnh hen suyễn và khí phế thũng.

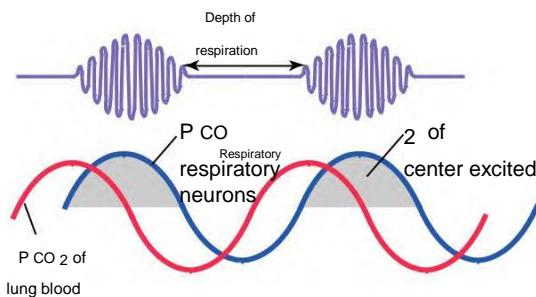
**Chức năng của "các receptor J" phổi.** Một vài tận cùng thần kinh đã được mô tả trên các thành phế nang gần với các mao mạch phổi nên có tên là "J receptors." Chúng có thể bị kích thích đặc biệt khi mao mạch phổi bị đọng máu hoặc khi bị phù phổi xảy ra trong các điều kiện như suy tim sung huyết. Mặc dù vai trò chức năng của các thụ thể J là không rõ ràng, song kích thích của chúng có thể gây cho người một cảm giác khó thở.

**Phù não gây suy yếu trung tâm hô hấp.** Các hoạt động của trung tâm hô hấp có thể bị suy giảm hoặc thậm chí bất hoạt bởi phù não cấp tính do một chấn động não. Ví dụ, đầu bị đập bởi một vật rắn, sau đó các mô não bị hư hỏng sưng lên, do đó chèn vào động mạch não cung cấp thiếu máu não.

Đôi khi, suy hô hấp do phù não có thể thuyên giảm tạm thời bằng cách tiêm tĩnh mạch các dung dịch ưu trương như dung dịch mannitol nồng độ cao. Những giải pháp tạm thời có thể loại bỏ một chút dịch ở não, do đó làm giảm áp lực nội sọ và đôi khi tái lập lại hô hấp trong vòng vài phút.

**Thuốc gây tê.** Có lẽ nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh suy hô hấp và ngừng hô hấp là do quá liều thuốc tê hoặc ma túy. Ví dụ, natri pentobarbital gây suy yếu trung tâm hô hấp đáng kể hơn các thuốc gây tê khác, chẳng hạn như halothane. Trong một khoảng thời gian morphin được sử dụng như một chất gây tê, nhưng loại thuốc này hiện nay chỉ được sử dụng như một thuốc hỗ trợ gây mê bởi vì nó gây ức chế trung tâm hô hấp và ít có khả năng gây tê vùng vỏ não.

**Thở ngắt quãng.** Một sự bất thường của hô hấp gọi là thở ngắt quãng xảy ra ở một số bệnh. Người bệnh hít vào sâu trong một khoảng thời gian ngắn và sau đó thở nhẹ hoặc không thở trong khoảng thời gian tiếp theo, với chu kỳ lặp đi lặp lại nhiều lần. Một typ của thở ngắt quãng, thở Cheyne-Stokes đặc trưng là hít thở tù tú và siu hô hấp xảy ra trong khoảng 40-60s, như minh họa trong **Hình 42-12**.



**Figure 42-12.** Cheyne-Stokes breathing, showing changing  $\text{PCO}_2$  in the pulmonary blood (red line) and delayed changes in the  $\text{PCO}_2$  of the fluids of the respiratory center (blue line).

**Cơ chế cơ bản của thở Cheyne-Stokes.** Nguyên nhân cơ bản của thở Cheyne-Stokes là như sau: Khi một người hít vào sâu, làm giải phóng quá nhiều  $\text{CO}_2$  từ máu phổi ra trong khi đồng thời làm tăng  $\text{O}_2$  máu, phải mất vài giây trước khi máu phổi đã được thay đổi có thể được vận chuyển tới não và ức chế thông khí. Trong thời gian này, người đó tiếp tục hít sâu vào trong một vài giây. Do đó, máu tới trung tâm hô hấp não, trung tâm hô hấp trở nên không đáp ứng kịp với sự thay đổi lớn, lúc này chu kỳ ngược lại bắt đầu, đó là tăng  $\text{CO}_2$  và giảm  $\text{O}_2$  ở phế nang. Một lần nữa, phải mất một vài giây trước khi não có thể đáp ứng với sự thay đổi này. Khi não không đáp ứng, người đó thở khó khăn hơn và chu kỳ như vậy lại lặp lại.

Nguyên nhân cơ bản gây ra thở Cheyne-Stokes xảy ra ở tất cả mọi người. Tuy nhiên, trong điều kiện bình thường, cơ chế này sẽ bị kìm hãm lại. Đó là, các chất lỏng trong máu và khu vực trung tâm điều hòa hô hấp có một lượng lớn các chất hòa tan và chất hóa học liên kết với  $\text{CO}_2$  và  $\text{O}_2$ . Vì vậy, thông thường phổi có thể làm tăng thêm  $\text{CO}_2$  và giảm lượng  $\text{O}_2$  phù hợp trong một vài giây gây ra bởi các chu kỳ tiếp theo của thở ngắn quãng. Tuy nhiên, trong 2 điều kiện khác nhau sau, các yếu tố làm giảm có thể không hoạt động và thở Cheyne-Stokes vẫn xảy ra:

1. Khi máu được vận chuyển chậm từ phổi tới não, sự thay đổi  $\text{CO}_2$  và  $\text{O}_2$  trong phế nang có thể xảy ra trong nhiều giây hơn so với bình thường. Dưới những điều kiện, khí dự trữ ở phế nang và máu phổi có lượng khí vượt quá; do đó, sau một vài giây tiếp theo, thở ngắn quãng trở nên nặng hơn và thở Cheyne-Stokes xảy ra. Typ thở Cheyne-Stokes thường xảy ra ở những bệnh nhân bị suy tim nặng vì máu chảy chậm, do đó làm vận chuyển chậm máu từ phổi tới não. Trong thực tế, ở những bệnh nhân bị suy tim mạn tính, thở Cheyne-Stokes có thể thỉnh thoảng xảy ra và dừng trong khoảng vài tháng.
2. Nguyên nhân thứ hai của thở Cheyne-Stokes là tăng phản xạ ngược âm tính ở trung tâm điều hòa thở, có nghĩa là sự thay đổi  $\text{CO}_2$  và  $\text{O}_2$  máu gây ra một sự thay đổi lớn trong hô hấp hơn so với bình thường. Ví dụ, thay vì tăng lên 2-3 lần so với bình thường khi  $\text{pCO}_2$  tăng 3mmHg thì nó tăng thông khí lên tới 10-20 lần. Khuynh hướng điều hòa ngược của não trong thở ngắn quãng khi này đủ mạnh để gây ra thở Cheyne-Stokes không phải do máu chảy chậm từ phổi tới não. Typ thở Cheyne-Stokes này xảy ra chính ở những bệnh nhân bị tổn thương trung tâm hô

hấp ở não. Não bị tổn thương thường tác động ngược trở lại làm dừng các tín hiệu hô hấp trong một vài dây, và sau đó làm tăng mạnh  $\text{CO}_2$  máu. Typ thở Cheyne-Stokes này thường là hiện tượng ban đầu cho cái chết từ sự va chạm của não.

Các sự thay đổi điển hình  $\text{PCO}_2$  ở phổi và trung tâm hô hấp trong khi thở Cheyne-Stokes được ghi lại trong **Hình 42-12**.

Chú ý rằng  $\text{PCO}_2$  thay đổi trong máu phổi trước sự thay đổi của  $\text{PCO}_2$  ở tế bào thần kinh hô hấp. Tuy nhiên, độ sâu trong hô hấp tương ứng với lượng  $\text{PCO}_2$  trong não, không phải với  $\text{PCO}_2$  trong máu phổi nơi thông khí xảy ra.

### Chứng ngừng thở lúc ngủ

Sự ngừng thở dài có nghĩa là sự thiếu tính tự động thở. Ngừng thở thường xuyên có thể xay ra bình thường trong khi ngủ, nhưng ở một số người bị ngừng thở khi ngủ, tần số và thời gian tăng lên rất nhiều, các cơn ngừng thở kéo dài trong 10s hoặc lâu hơn và xảy ra khoảng 300-500 lần mỗi đêm. Ngừng thở khi ngủ có thể gây ra bởi tắc nghẽn đường hô hấp trên, đặc biệt là hầu hoặc do sự tự phát xung và dẫn truyền của trung tâm thần kinh bị suy giảm.

**Ngưng thở gây ra bởi tắc nghẽn đường thở trên.** Cá cơ của hầu thường giữ đoạn này để mở cho phép không khí lưu thông vào phổi tự động. Trong giấc ngủ, các cơ này thường giãn, nhưng đường thở vẫn mở dù để cho phép luồng khí được lưu thông. Ở một vài người, đường dẫn khí này bị hẹp, hoặc các cơ giãn ra quá mức trong khi ngủ dẫn ra hẹp gần như hoàn toàn và gây chặn không khí lưu thông đi vào phổi.

Ở những người ngừng thở trong khi ngủ thì ngáy to và khó thở xảy ra khi vừa mới ngủ. Số lần ngáy và tiếng ngáy trở nên to hơn, sau đó bị gián đoạn một khoảng thời gian im lặng dài, trong thời gian đó có sự ngừng thở xảy ra. Những kỳ ngừng thở làm cho giảm đáng kể  $\text{PO}_2$  và tăng  $\text{PCO}_2$ , và có thể dẫn tới kích thích hô hấp. Các kích thích này gây ra sự sụt hít vào mạnh đột ngột, kết quả gây tiếng mũi và thở sau ngáy lặp đi lặp lại. Các giai đoạn của cơn ngừng thở và khó thở được lặp đi lặp lại hàng trăng lần trong đêm, kết quả là bị gián đoạn ngủ không sâu giấc. Vì vậy, bệnh nhân ngừng thở khi ngủ thường có triệu chứng buồn ngủ quá mức vào ban ngày, cũng như các rối loạn khác, bao gồm tăng hoạt động giao cảm, nhịp tim, phổi tăng và cao huyết áp hệ thống, có nguy cơ cao dẫn tới bệnh tim mạch.

Ngưng thở khi ngủ thường xảy ra nhất ở những người béo phì, do tăng lượng mỡ trong các mô mềm ở họng dây chèn ép họng. Ở một vài người, ngưng thở khi ngủ có thể liên quan tới tắc mũi, hoặc do lưỡi to, phi đại amidan haowcj hình dạng bất thường của vòm miệng làm ngăn cản sự lưu thông của không khí vào trong phổi. Các phương pháp điều trị phổ biến của tắc nghẽn ngưng thở khi ngủ bao gồm: (1) phẫu thuật để loại bỏ khối mỡ dư thừa ở mặt sau cổ họng (một thủ thuật gọi là uvulopalatopharyngoplasty), loại bỏ khối amidan phi đại hoặc phẫu thuật vòm họng; hoặc tạo một lỗ trong khí quản làm đường thông khí mới; (2) thông khí mũi với phương pháp thở áp lực dương liên tục (CPAP).

**Ngừng thở khi ngủ xảy ra khi tín hiệu thần kinh tới cơ hô hấp bị bỏ qua.** Ở một số người chứng ngưng thở khi ngủ, các trung tâm thần kinh truyền tín hiệu tới cơ hô hấp bị ngưng. Rối loạn có thể gây ngưng tín hiệu thông khí trong khi ngủ bao gồm sự tổn thương các trung tâm hô hấp hoặc các bất thường của hệ thống thần kinh cơ hô hấp. Bệnh nhân bị ảnh hưởng bởi sự ngưng thở khi ngủ có thể giảm thông khí ngay cả khi họ đang tỉnh táo, mặc dù họ hoàn toàn có khả năng tự thở bình thường. Trong giấc ngủ, rối loạn hô hấp thường trở lên xấu đi, dẫn đến mức độ thường xuyên hơn của chứng ngưng thở làm giảm  $Po_2$  và tăng  $PCO_2$  cho đến một mức nào đó làm kích thích hô hấp. Những bất thường thoáng qua của hô hấp gây ngủ không sâu và đặc điểm lâm sàng tương tự như thấy trong tắc nghẽn ngưng thở khi ngủ.

Ở hầu hết các bệnh nhân nguyên nhân của chứng ngưng thở không rõ ràng, mặc dù hô hấp không ổn định có thể do đột quy hoặc các rối loạn khác làm cho trung tâm hô hấp của não đáp ứng kém với các kích thích của ion  $CO_2$  và hydro. Bệnh nhân bị bệnh này cực kỳ nhạy cảm dù với lượng nhỏ thuốc an thần hoặc ma túy, nó làm giảm đáp ứng của trung tâm hô hấp với các kích thích của  $CO_2$ .

Thuốc kích thích các trung tâm hô hấp đôi khi hữu ích, như thông khí với CPAP vào ban đêm thường trở nên cần thiết. Trong một số trường hợp, ngưng thở khi ngủ có thể gây ra bởi sự kết hợp các cơ chế tắc nghẽn và cả trung ương. Typ kết hợp này của chứng ngưng thở khi ngủ được ước tính chiếm khoảng 15% trong tất cả các trường hợp, trong khi chỉ do hệ trung ương gây ra ngưng thở khi ngủ ít hơn 1% trong tất cả các trường hợp. Nguyên nhân phổ biến nhất của chứng ngưng thở khi ngủ vẫn là do tắc nghẽn đường hô hấp trên.

## Bibliography

- Ainslie PN, Lucas SJ, Burgess KR: Breathing and sleep at high altitude. *Respir Physiol Neurobiol* 188:233, 2013.
- Babb TG: Obesity: challenges to ventilatory control during exercise—a brief review. *Respir Physiol Neurobiol* 189:364, 2013.
- Guyenet PG: The 2008 Carl Ludwig Lecture: retrotrapezoid nucleus,  $CO_2$  homeostasis, and breathing automaticity. *J Appl Physiol* 105: 404, 2008.
- Guyenet PG, Abbott SB, Stornetta RL: The respiratory chemoreception conundrum: light at the end of the tunnel? *Brain Res* 1511: 126, 2013.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA: Central respiratory chemoreception. *J Comp Neurol* 518:3883, 2010.
- Hilaire G, Pasaro R: Genesis and control of the respiratory rhythm in adult mammals. *News Physiol Sci* 18:23, 2003.
- Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A: Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 383:736, 2014.
- Konecny T, Kara T, Somers VK: Obstructive sleep apnea and hyper-tension: an update. *Hypertension* 63:203, 2014.
- Nurse CA, Piskuric NA: Signal processing at mammalian carotid body chemoreceptors. *Semin Cell Dev Biol* 24:22, 2013.
- Plataki M, Sands SA, Malhotra A: Clinical consequences of altered chemoreflex control. *Respir Physiol Neurobiol* 189:354, 2013.
- Prabhakar NR: Sensing hypoxia: physiology, genetics and epigenetics. *J Physiol* 591:2245, 2013.
- Ramirez JM, Doi A, Garcia AJ 3rd, et al: The cellular building blocks of breathing. *Compr Physiol* 2:2683, 2012.
- Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK: Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest* 137:711, 2010.
- Thach BT: Some aspects of clinical relevance in the maturation of respiratory control in infants. *J Appl Physiol* 104:1828, 2008.



## CHƯƠNG 44 – HÀNG KHÔNG, ĐỘ CAO VÀ SINH LÝ NGƯỜI TRONG KHÔNG GIAN

Ngày nay, con người đã chinh phục được nhiều nơi cao xa, từ leo núi tới việc khám phá vũ trụ. Do đó, sự hiểu biết về sự ảnh hưởng của độ cao và áp suất không khí thấp lên cơ thể con người ngày càng trở nên quan trọng. Trong chương này, chúng ta sẽ cùng bàn luận về vấn đề đó, cùng với lực gia tốc, không trọng lực và những thay đổi cân bằng nội môi xảy ra khi lên những nơi cao hoặc trong các chuyến bay ngoài vũ trụ.

### TÁC ĐỘNG CỦA ÁP SUẤT OXY THẤP LÊN CƠ THỂ

**Áp suất khí quyển ở các độ cao khác nhau.** (Bảng 44.1)

Danh sách giá trị khí áp suất khí quyển và áp suất oxy ở các độ cao khác nhau. Ở độ cao ngang với mặt nước biển, áp suất khí quyển là 760 mmHg; ở độ cao 3000 m, áp suất khí quyển là 523 mmHg. Sự giảm áp suất khí quyển khi đi lên cao chủ yếu do sự giảm áp suất oxy và tỉ lệ O<sub>2</sub> giảm dưới 21% thành phần không khí. Ví dụ ở độ cao ngang với mặt nước biển, PO<sub>2</sub> xấp xỉ 159 mmHg, còn ở độ cao 15,2 km, PO<sub>2</sub> chỉ còn 18 mmHg.

### PO<sub>2</sub> PHÉ NANG Ở CÁC ĐỘ CAO KHÁC NHAU

**CO<sub>2</sub> và hơi nước làm giảm oxy phế nang.** Thậm chí ở những vị trí cao, CO<sub>2</sub> vẫn tiếp tục được trao đổi giữa mạch máu ở phổi vào trong phế nang. Thêm nữa, nước bốc hơi vào trong khí hít vào từ đường thở. Hai loại khí này làm giảm lượng O<sub>2</sub> trong phế nang, dẫn đến giảm nồng độ O<sub>2</sub>. Áp suất hơi nước trong phế nang duy trì ở mức 47 mmHg khi nhiệt độ cơ thể bình thường và không phụ thuộc vào độ cao.

Khi lên độ cao rất lớn, áp suất CO<sub>2</sub> trong phế nang giảm xuống dưới 40 mmHg (mặt nước biển). Con người khi thích nghi với độ cao có thể tăng thông khí lên tới 5 lần, tăng nhịp thở gây giảm PCO<sub>2</sub> xuống dưới 7 mmHg.

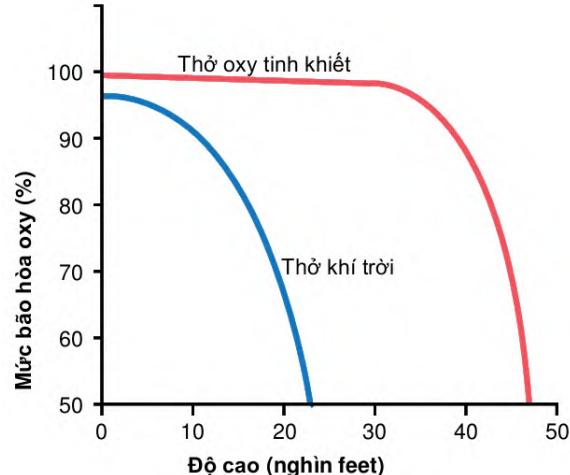
Sự ảnh hưởng của áp suất hơi nước và CO<sub>2</sub> đối với oxy phế nang. Ví dụ, áp suất khí quyển giảm từ 760 mmHg (mặt nước biển) xuống 253 mmHg (đỉnh Everest). Trong đó, áp suất của hơi nước là 47 mmHg và áp suất của các khí khác là 206 mmHg. Ở người đã thích nghi với độ cao, áp suất CO<sub>2</sub> là 7 mmHg, các khí khác là 199 mmHg. Nếu như không có sự sử dụng oxy, 1/5 áp suất khí còn lại là của O<sub>2</sub> và 4/5 là của N<sub>2</sub>. Suy ra, PO<sub>2</sub> phế nang trong trường hợp này là 40 mmHg. Tuy nhiên, một phần O<sub>2</sub> còn lại trong phế nang tiếp tục được hấp thu vào máu, nên PO<sub>2</sub> thực trong phế nang chỉ là 35 mmHg. Vậy nên, khi lên tới đỉnh Everest, chỉ những người có khả năng thích nghi rất tốt mới có thể sống sót ở nơi có áp suất oxy rất thấp. Tuy nhiên, sự ảnh hưởng sẽ rất khác khi thở khí tinh khiết. Chúng ta sẽ cùng nhau thảo luận ở các phần tiếp theo.

**PO<sub>2</sub> PHẾ NANG Ở CÁC ĐỘ CAO KHÁC NHAU.** Giá trị gần đúng PO<sub>2</sub> phế nang ở các độ cao khác nhau khi hít thở ở những người thích nghi và không thích nghi được trình bày ở cột 5, bảng 44-1. Ở mức nước biển, PO<sub>2</sub> là 104 mmHg. Ở độ cao 6100 m, PO<sub>2</sub> xuống còn 40 mmHg đối với người không thích nghi được và 53 mmHg ở người thích nghi. Sự khác biệt này là do thông khí tại phế nang của người thích nghi tăng nhiều hơn so với người không thích nghi.

**Độ bão hòa oxy ở các độ cao khác nhau.** Trong bảng 44-1, SaO<sub>2</sub> ở các độ cao khác nhau trong hai trường hợp: thở khí trời và thở oxy. Ở độ cao 3050 m so với mặt nước biển, trong hai trường hợp, SaO<sub>2</sub> luôn duy trì 90% trở lên. Ở độ cao trên 3050 m đối với thở khí trời, SaO<sub>2</sub> giảm nhanh chóng (đường màu xanh trên biểu đồ) và chạm ngưỡng dưới 70% ở độ cao 6100 m.

**Bảng 44-1** Ảnh hưởng cấp của áp lực khí quyển thấp lên nồng độ khí phế nang và sự bão hòa oxy máu động mạch

Độ cao (ft/m)	Áp suất khí quyển (mm Hg)	Po <sub>2</sub> không khí (mm Hg)	Khí thở			Breathing Pure Oxygen		
			PCO <sub>2</sub> phế nang (mm Hg)	Po <sub>2</sub> phế nang (mm Hg)	Độ bão hòa oxy động mạch (%)	PCO <sub>2</sub> in Alveoli (mm Hg)	Po <sub>2</sub> in Alveoli (mm Hg)	Arterial Oxygen Saturation (%)
0	760	159	40 (40)	104 (104)	97 (97)	40	673	100
10,000/3048	523	110	36 (23)	67 (77)	90 (92)	40	436	100
20,000/6096	349	73	24 (10)	40 (53)	73 (85)	40	262	100
30,000/9144	226	47	24 (7)	18 (30)	24 (38)	40	139	99
40,000/12,192	141	29				36	58	84
						24	16	15



Biểu đồ 44-1. Tác động của độ cao lên SaO<sub>2</sub> trong hai trường hợp

#### TÁC ĐỘNG CỦA THỞ OXY TOÀN PHẦN LÊN PO<sub>2</sub> Ở CÁC ĐỘ CAO KHÁC NHAU

Khi thở oxy toàn phần, phần lớn các khoáng chết trong phế nang – được lấp đầy bởi ni-tơ, sẽ được thay thế bằng oxy. Ở độ cao 9150m, giá trị PO<sub>2</sub> của một người phi công (thở oxy toàn phần) có thể lên tới 139 mmHg, so với 18 mmHg khi thở khí trời. (Bảng 44-1.).

Đường màu đỏ trong biểu đồ 44-1 biểu diễn SaO<sub>2</sub> ở các độ cao khác nhau trong trường hợp thở oxy toàn phần. Chú ý rằng SaO<sub>2</sub> luôn đạt mức trên 90% khi ở độ cao dưới 11900 m, và giảm nhanh xuống 50% ở độ cao 14330 m.

#### PaO<sub>2</sub> “định” trong thở khí trời và thở oxy toàn phần khi đi máy bay không điều áp

So sánh hai đường cong biểu diễn PaO<sub>2</sub> ở biểu đồ 44-1, người thở oxy toàn phần khi đi máy bay không điều áp có thể lên cao hơn so với người thở khí trời.

Ví dụ, SaO<sub>2</sub> của người thở oxy toàn phần ở độ cao

14325 m là 50%, tương đương với SaO<sub>2</sub> của người thở khí trời ở độ cao 7010 m. Thêm nữa, vì một người kém thích nghi với độ cao thường vẫn tỉnh táo trước khi SaO<sub>2</sub> xuống dưới 50%, tương ứng với các độ cao kể trên. Do đó cần dụng cụ cung cấp oxy đầy đủ trong những thời điểm oxy máu hạ dưới 50%.

#### ẢNH HƯỞNG CẤP CỦA GIẢM OXY MÁU

Một vài ảnh hưởng cấp của giảm oxy máu xảy ra trong những bệnh nhân chưa thích nghi với không khí thở, bắt đầu ở độ cao khoảng 12000 feet, gồm lờ mơ, uể oải, mệt mỏi tinh thần và cơ bắp, đôi khi đau đầu, thỉnh thoảng buồn nôn, và đôi khi có trạng thái phồn phوش. Những ảnh hưởng này tiến tới một giai đoạn co giật hay động kinh ở độ cao trên 18000 feet và kết thúc, trên 23000 feet ở người chưa thích nghi, gây hôn mê, và nguy cơ tử vong ngay sau đó.

Một trong ảnh hưởng quan trọng nhất của giảm oxy máu là giảm nhận thức, gây nên giảm tư duy, trí nhớ, và hiệu suất của các vận động phức tạp. Ví dụ, nếu một phi công chưa quen khí hậu ở lại độ cao 15000 feet trong 1 giờ, nhận thức thường giảm còn 50% bình thường, và sau 18 giờ ở độ cao đó, nhận thức chỉ còn lại 20%.

#### SỰ THÍCH NGHI VỚI ÁP SUẤT OXY MÁU THẤP

Một người ở độ cao nhất định trong vài ngày, vài tuần, hay vài năm sẽ càng thích nghi với khí hậu oxy loãng, vì vậy nó gây hại ít hơn lên cơ thể. Sau khi thích nghi, người đó có thể làm việc nhiều hơn mà không chịu ảnh hưởng của oxy loãng hay có thể lên độ cao hơn nữa.

Các biện pháp chủ yếu giúp thích nghi khí hậu gồm (1) tăng đáng kể thông khí phổi, (2) tăng số lượng hồng

cầu, (3) tăng dung tích trao đổi của phổi, (4) tăng tưới máu tới mô ngoại vi, (5) tăng khả năng chịu oxy kém ở tế bào mô.

**Tăng thông khí phổi – Vai trò của các receptor nhận cảm hóa học.** Tiếp xúc trực tiếp với  $Po_2$  thấp kích thích các nhận cảm hóa học động mạch, và sự kích thích này làm tăng thông khí lên đến 1.65 lần. Do đó, sự bù xảy ra trong vài giây ở độ cao nhất định, và mình nó cho phép người lên cao vài nghìn feet hơn mức có thể mà không cần tăng thông khí. Nếu người đó ở lại độ cao rất cao trong vài ngày, thụ cảm hóa học sẽ tăng thông khí hơn nữa, lên đến khoảng 5 lần bình thường.

Sự tăng thông khí tức thì trong khi lên độ cao nhất định làm mất đi lượng lớn  $CO_2$ , làm giảm  $Pco_2$  và tăng pH trong dịch cơ thể. Sự thay đổi này làm ức chế trung tâm hô hấp thân não và điều đó đối lập với ánh hướng của giảm  $Po_2$  gây kích thích hô hấp qua thụ cảm hóa học ở xoang động mạch cảnh và quai động mạch chủ. Tuy nhiên, sự ức chế này mất dần đi sau 2 đến 5 ngày, cho phép trung tâm hô hấp hoạt động trở lại đáp ứng với đủ nhận cảm hóa học từ sự giảm oxy máu, và thông khí tăng lên 5 lần so với bình thường.

Nguyên nhân của sự giảm ức chế này được cho là chủ yếu do giảm nồng độ bicarbonate trong dịch não tủy, cũng như mô não. Sự giảm này kéo theo giảm pH trong dịch quanh thụ cảm hóa học thần kinh của trung tâm hô hấp, làm tăng kích thích hô hấp.

Một cơ chế quan trọng cho sự giảm dần nồng độ bicarbonate là sự bù của thận trong nhiễm kiềm hô hấp, được bàn luận ở chương 31. Thận đáp ứng với sự giảm  $Pco_2$  bằng cách giảm ion  $H^+$  bài tiết và tăng đào thải bicarbonat. Quá trình bù chuyển hóa cho nhiễm kiềm hô hấp làm giảm nồng độ bicarbonat huyết thanh và dịch não tủy và pH trở về bình thường và cắt bỏ một phần ánh hưởng ức chế hô hấp của giảm nồng độ  $H^+$ . Vì vậy, trung tâm hô hấp nhận nhiều hơn nữa đáp ứng với kích thích thụ cảm hóa học ngoại vi, gây ra bởi sự giảm oxy máu sau khi thận bù cho nhiễm kiềm.

**Tăng tê bào hồng cầu và nồng độ hemoglobin trong thích nghi với độ cao.** Như đã bàn luận trong chương 33, giảm oxy máu là kích thích chính làm tăng sản sinh hồng cầu. Trường hợp nồng độ oxy của một người ở mức thấp trong nhiều tuần liền, hematocrit tăng dần từ giá trị bình thường 40-45% lên trung bình 60%, hemoglobin tăng trung bình từ giá trị bình thường (15 g/dL) lên 20 g/dL. Thêm nữa, thể tích máu cũng tăng từ 20- 30 %, nhân thêm với tăng hemoglobin, suy ra lượng hemoglobin toàn cơ thể tăng tới 50% hoặc hơn nữa.

#### **Tăng dung tích khuếch tán sau thích nghi**

Dung tích khuếch tán ( $D_L$ ) bình thường của oxy đi qua màng phế nang là 21 ml/mmHg/phút, và có thể tăng gấp 3 lần khi tập thể dục hoặc khi lên các nơi cao. Một phần nguyên nhân tăng dung tích khuếch tán là do tăng lượng máu mao mạch phổi, làm giãn các mạch giúp oxy khuếch tán vào máu dễ dàng hơn. Một nguyên nhân khác là tăng dung tích phổi, làm giãn nở phế nang và tăng diện tích trao đổi phế nang-mao mạch. Nguyên nhân cuối cùng là tăng áp động mạch phổi, dẫn tới tăng bơm máu vào các mao mạch phổi hơn so với bình thường, đặc biệt là thùy trên phổi, là nơi được cấp máu ít ở tình trạng bình thường.

#### **Thay đổi hệ thống tuần hoàn ngoại biên khi thích nghi-Tăng lượng mao mạch ở các mô trong cơ thể.**

Lưu lượng tuần hoàn thường tăng ngay lập tức 30% sau khi một người chuyển tới vùng cao nhưng sau đó sẽ giảm về mức bình thường. Thời gian giảm thường kéo dài hàng tuần liền cùng với sự tăng hematocrit. Do vậy lượng oxy vận chuyển tới các mô ngoại vi của cơ thể vẫn giữ ở mức bình thường.

Một phản ứng nữa của hệ tuần hoàn là tăng số lượng các mao mạch ở các mô ngoại phổi, hay còn gọi là tăng sinh mạch. Đặc biệt, sự thích ứng này xảy ra ở động vật mới sinh và đang còn non sống những nơi cao. Tuy nhiên, tăng sinh mạch ít gặp khi động vật lớn hơn di chuyển lên các vùng cao. Những mô hoạt động biểu hiện thiếu oxy máu, tăng sinh mạch thường gặp. Ví dụ, mật độ mao mạch ở cơ tim thất phải tăng

bởi sự kết hợp của thiếu oxy máu và tăng gánh của thất phổi do tăng áp động mạch phổi ở vùng cao.

### Sự thích nghi của tế bào

Ở động vật sống ở độ cao 4000-5200 m, hệ thống ti lạp thể và enzym oxy hóa tế bào nhiều hơn một chút so với động vật số ở gần biển. Do đó, tế bào của những người thích nghi với độ cao được cho là sử dụng oxy hiệu quả hơn so với những người sống ở gần biển.

### HIFs (HYPOXIA-INDUCIBLE FACTORS) – “BỘ CHUYỂN MẠCH CHÍNH” CHO ĐÁP ỨNG CỦA CƠ THỂ KHI HẠ OXY MÁU

HIFs là một protein kiểm soát quá trình phiên mã tạo nên đáp ứng khi oxy tự do máu giảm và hoạt hóa một vài gen mã hóa protein giúp vận chuyển oxy tới mô đầy đủ và năng lượng cần thiết cho chuyển hóa tế bào. HIFs được tìm thấy trong hầu hết các sinh vật hít thở trao đổi oxy, từ những loại sinh vật cổ đại tới con người chúng ta. HIFs kiểm soát hoạt động của một số gen, đặc biệt HIF-1 kiểm soát:

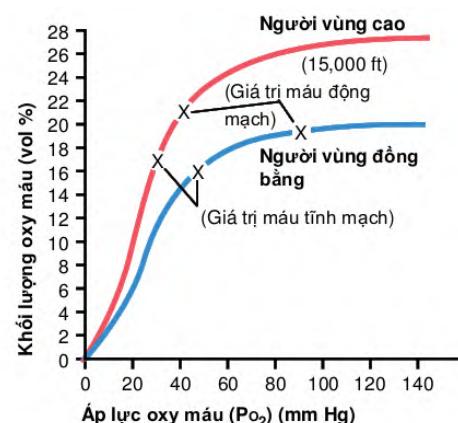
- Gen liên quan tới các yếu tố phát triển của tế bào nội mô, tăng sinh mạch
- Gen erythropoietin tăng sinh các tế bào máu
- Gen ti lạp thể liên quan tới sử dụng năng lượng của tế bào
- Gen chuyển hóa đường liên quan tới chuyển hóa yếm khí
- Gen tăng trữ lượng NO gây giãn mạch phổi

Khi cơ thể được cung cấp đủ lượng oxy, những dưới đơn vị của HIF khi hoạt động đòi hỏi hoạt hóa hàng loạt gen, sẽ bị điều hòa giảm và bắt hoạt bằng những HIF hydroxylase. Khi oxy máu giảm, HIF cũng bị bắt hoạt, cho phép hình thành một phức hợp HIF hoạt động phiên mã. Như đã đề cập, HIF hoạt động như một “bộ chuyển mạch chính” cho phép cơ thể có những đáp ứng phù hợp khi oxy máu giảm.

### SỰ THÍCH NGHI CỦA NHỮNG NGƯỜI BẢN XỨ Ở CÁC VÙNG CAO

Có rất nhiều người sinh sống trên các dãy Andes và Himalaya ở độ cao 4000 m. Có một nhóm người Peru sống ở nơi cao 5334 m và làm việc tại một mỏ cao tới

5800 m. Nhiều người bản xứ sinh ra và sinh sống ở những nơi cao như vậy suốt cả cuộc đời họ. Những người bản xứ có khả năng thích nghi tốt hơn những người sống ở đồng bằng. Cho dù những người ở đồng bằng có thể chuyển lên sống ở vùng cao trên 10 năm, nhưng vẫn không thể thích nghi tốt với độ cao bằng những người bản xứ xét về mọi khía cạnh. Nguyên do ngay từ khi hình thành bào thai, những người bản xứ đã có sự thích nghi với môi trường vùng cao. Vòng



**Hình 44-2.** Đường cong thể hiện oxy-hemoglobin cho máu của người vùng cao (đường đỏ) và người vùng đồng bằng (đường xanh), cho thấy mức  $P_{O_2}$  máu động mạch, tĩnh mạch tương ứng khối lượng oxy máu trong môi trường sống. (Dữ liệu from Oxygen-dissociation curves for bloods of high-altitude and sea-level residents. PAHO Scientific Publication No. 140, Life at High Altitudes, 1966.)

ngực phát triển mạnh, và kích cỡ cơ thể giảm, dẫn tới tăng tì số dung tích thông khí/trọng lượng cơ thể. Tim của người bản xứ ngày từ khi sinh ra đã bơm thêm một lượng máu vào hệ tuần hoàn, và được coi lớn hơn so với người ở đồng bằng.

Sự vận chuyển oxy qua máu tới mô cũng thuận lợi hơn ở những người bản xứ. Ví dụ, trong hình 44-2 về các đường cong biểu diễn phân ly của Hb-O<sub>2</sub> của người sống ở 4000 m và người sống gần biển. Chú ý PO<sub>2</sub> của những người bản xứ vùng cao chỉ khoảng 40 mmHg, tuy nhiên do lượng hemoglobin lớn hơn nên lượng oxy trong máu động mạch của họ lớn hơn so với những người sống ở gần biển. PO<sub>2</sub> máu tĩnh mạch của những người ở vùng cao chỉ nhỏ hơn 15 mmHg so với người sống ở gần biển. Cho dù PO<sub>2</sub> máu động mạch rất thấp, có thể thấy ở những người

bản xứ vùng cao, oxy được vận chuyển tới mô rất hiệu quả.

### GIẢM KHẢ NĂNG HOẠT ĐỘNG CỦA CƠ THỂ Ở VÙNG CAO VÀ NHỮNG TÁC ĐỘNG HIỆU QUẢ CỦA SỰ THÍCH NGHI

Trong trạng thái trầm cảm do hạ oxy máu, khả năng hoạt động của toàn bộ cơ (không chỉ các cơ vân mà cả cơ tim mạch) giảm mạnh trong trạng thái giảm oxy máu. Nhìn chung, khả năng hoạt động của cơ thể giảm xuống dẫn tới hạn chế tối đa tiêu thụ O<sub>2</sub>. Để dễ dàng hình dung tầm quan trọng của sự thích nghi khi cơ thể tăng khả năng hoạt động, hãy xem sự khác biệt rất lớn dưới đây giữa người thích nghi và không thích nghi ở độ cao 5181 m.

	Khả năng hoạt động (% so với bình thường)
Không thích nghi	50
Thích nghi được 2 tháng	68
Người bản xứ sống ở độ cao 4000m nhưng làm việc ở độ cao 5200 m	87

Như đã biết, những người bản xứ làm việc ở những nơi cao có thể đạt hiệu suất tương đương với những người làm việc ở đồng bằng. Tuy nhiên, những người đồng bằng có khả năng thích nghi tốt đến mức cũng không thể đạt được hiệu suất công việc cao như vậy.

### SAY NÚI CẤP TÍNH (SAY ĐỘ CAO) VÀ PHÙ PHỔI ĐỘ CAO

Một tỉ lệ nhỏ người lên độ cao nhanh chóng sẽ bị say cấp và có thể tử vong nếu không cung cấp O<sub>2</sub> hay đưa nhanh chóng xuống độ cao thấp hơn. Cơn say thường bắt đầu từ vài tiếng đến 2 ngày sau khi leo. Hai sự kiện thường xảy ra:

1. *Phù não cấp*: Phù này được cho là kết quả của sự giãn cục bộ mạch máu não, cái gây nên bởi sự thiếu giảm oxy máu. Sự giãn tiểu động mạch làm tăng lượng máu đến mao mạch, gây tăng áp lực mao mạch, và có thể làm thoát dịch vào mô não. Phù não

có thể dẫn đến mất định hướng trầm trọng và gây rối loạn các chức năng liên quan.

2. *Phù phổi cấp*: Nguyên nhân của phù phổi cấp đe nay vẫn chưa rõ, nhưng có một giả thiết: Sự giảm oxy máu trầm trọng gây nên co tiểu động mạch phổi, nhưng sự co mạch mạnh hơn ở một vài phần phổi so với các phần khác, vì thế càng nhiều dòng máu phổi buộc qua càng ít mạch không bị co. Hiển nhiên là áp lực mao mạch trong các vùng phổi này trở nên đặc biệt cao và phù phổi khu trú xảy ra. Quá trình này mở rộng sẽ khiến diện phù phổi lan rộng, có thể gây chết người. Cho bệnh nhân thở Oxy thường làm đảo ngược quá trình trong vài giờ.

### SAY NÚI MẠN TÍNH

Thi thoảng, một người ở độ cao quá lâu sẽ bị say núi mạn, thường sẽ xảy ra các hiện tượng: (1) Khối lượng hồng cầu và hematocrit tăng cao đặc biệt. (2) áp lực động mạch phổi tăng cao thậm chí cao hơn mức tăng bình thường do quen khí hậu, (3) phì đại thất phải, (4) giảm áp lực động mạch ngoại vi, (5) suy tim sung huyết, và (6) tử vong thường xảy ra trừ khi đưa bệnh nhân xuống độ cao thấp hơn.

Nguyên nhân của những hiện tượng này do 3 điểm: Thứ nhất, khối lượng hồng cầu trở nên tăng cao gây tăng độ nhớt máu. Điều này gây giảm dòng máu tới mô do vậy giảm Oxy vận chuyển. Thứ hai, tiểu động mạch phổi bị co nhỏ do giảm oxy máu. sự co mạch là kết quả của giảm oxy máu, cái mà vai trò bình thường vận chuyển Oxy từ nơi dòng thấp đến cao như trong Chương 39. Tuy nhiên, bởi vì tất cả các phế nang đều có mức Oxy thấp, tất cả tiểu động mạch bị co nhỏ, áp lực động mạch phổi tăng cao, và dẫn đến suy tim phổi. Thứ ba, sự co thắt tiểu động mạch phế nang làm chuyển hướng dòng máu qua các mạch không thuộc phế nang, điều này gây nên shunt phổi làm máu trở nên nghèo oxy. Phần lớn bệnh nhân sẽ phục hồi khi được đưa xuống độ cao thấp hơn sau vài ngày đến vài tuần.

### ẢNH HƯỞNG CỦA GIA TỐC ĐẾN CƠ THỂ TRONG NGÀNH HÀNG KHÔNG VÀ KHÔNG GIAN SINH LÝ

Bởi những thay đổi nhanh chóng về vận tốc và hướng của chuyển động trong máy bay hoặc tàu vũ trụ, một loại lực gia tốc đc sinh ra ảnh hưởng đến cơ thể trong quá trình bay. Vì dụ sự tăng tốc tuyến tính xảy ra khi bắt đầu cất cánh hay sự giảm tốc khi kết thúc chuyến bay, mỗi khi có sự thay đổi đột ngột của chuyển động lực ly tâm đều được sinh ra.

### LỰC LY TÂM

Khi máy bay chuyển động, lực ly tâm được tính bằng công thức:

$$f = mv^2/r$$

trong đó: f: lực ly tâm

m: khối lượng của vật

v: vận tốc của vật

r: bán kính của chuyển động

Từ công thức này ta nhận thấy lực ly tâm tỷ lệ thuận với bình phương vận tốc của vật và tỷ lệ thuận với độ sắc nét chuyển động ( bán kính nhỏ)

### Đo gia tốc (G)

Khi một phi công ngồi vào chỗ của mình , lực mà anh ta tác động lên chiếc ghế là kết quả của trọng lực tác dụng lên cơ thể của anh ta gọi là trọng lượng. cường độ của trọng lượng là +1G bởi nó chính bằng trọng lực. Nếu lực mà anh ta tác động lên chiếc ghế bằng 5 lần trọng lượng cơ thể thì lực đó là +5G.

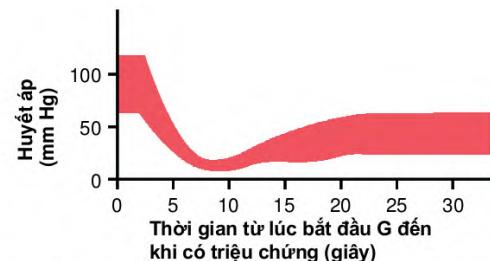
Nếu chiếc máy bay bay theo một quỹ đạo nhất định và người trên máy bay được giữ chặt vs chiếc ghế bằng dây an toàn thì có 1 lực ly tâm G tác động lên cơ thể; nếu như các lực của dây an toàn tác động lên cơ thể bằng chính trọng lượng cơ thể thì lực ly tâm G là -1G

### ẢNH HƯỞNG CỦA LỰC LY TÂM LÊN CƠ THỂ (G)

**Ảnh hưởng lên hệ tuần hoàn:** Ảnh hưởng quan trọng nhất của lực ly tâm là trên hệ tuần hoàn, bởi vì sự lưu thông của máu trong cơ thể phụ thuộc vào độ mạnh của lực ly tâm.

Khi một phi công phải chịu 1 lực G, máu luôn có xu hướng chảy về nơi thấp nhất của cơ thể. Do đó nếu lực ly tâm có giá trị là 5G và người lái ở vị trí bắt động thì áp suất tĩnh mạch chân bị tăng lên rất nhiều lần (khoảng 450mmHg). Ở vị trí ngồi, áp lực khoảng 300mmHg. Ngoài ra khi áp lực trong tĩnh mạch chân

tăng lên những mạch thụ động giãn ra nên một lượng lớn máu trong cơ thể di chuyển vào những mạch ở vùng thấp của cơ thể. Lượng máu về tim ít làm giảm cung lượng tim.



Hình 44-3. Thay đổi huyết áp tâm thu (trên cùng đường cong) và huyết áp tâm trương (dưới cùng đường cong) tức thời của một người ngồi trên lực gia tốc 3.3G. (Dữ liệu từ Martin EE, Henry JP: Effects of time and temperature upon tolerance to positive acceleration. J Aviation Med 22:382, 1951.)

Hình 44-3 cho thấy những thay đổi trong huyết áp tâm thu và tâm trương ( tương ứng trên và dưới đường cong) trong phần trên của cơ thể khi có tác động của lực ly tâm có giá trị khoảng 3,3G đột nhiên tác động lên một người ở tư thế ngồi. Nhận thấy rằng áp lực giảm xuống dưới mức 22mmHg trong vòng vài giây đầu tiên sau khi tăng tốc nhưng sau đó quay trở lại mức huyết áp tâm thu khoảng 55mmHg và huyết áp tâm trương là 20mmHg trong vòng 10-15 giây. Sự phục hồi thứ cấp này chủ yếu là do sự kích thích lên các thụ cảm áp lực gây ra các phản xạ tăng áp.

Khi lực tác động lớn hơn 4-6G gây ra chứng hoa mắt trong vòng vài giây và bất tỉnh ngay sau đó. Nếu tốc độ tiếp tục tăng lực ly tâm mạnh hơn có thể dẫn đến tử vong.

**Ảnh hưởng lên cột sống:** Khi lực ly tâm quá cao dù chưa tới 1 giây cũng có thể bẻ gãy đốt sống. Mức độ gia tốc một người bình thường có thể chịu dc ở tư thế ngồi trước khi gây gãy các đốt sống là khoảng 20G.

**Phản lực G.** Những tác động của phản lực G lên cơ thể ít gây tổn thương hơn lực tác động của lực ly tâm G. Một phi công có thể chịu được phản lực khoảng -4 đến -5 G mà không có tổn thương vĩnh viễn nào, mặc dù có sự sung huyết não tạm thời trong giai đoạn đầu. Đôi khi có xuất hiện rối loạn thần kinh kéo dài 15-20 ph như là hậu quả của chứng phù não. Đôi khi các phản lực G có thể rất lớn (ví dụ -20G) và tăng lượng máu trong các mạch não khiến áp lực trong mạch lên đến

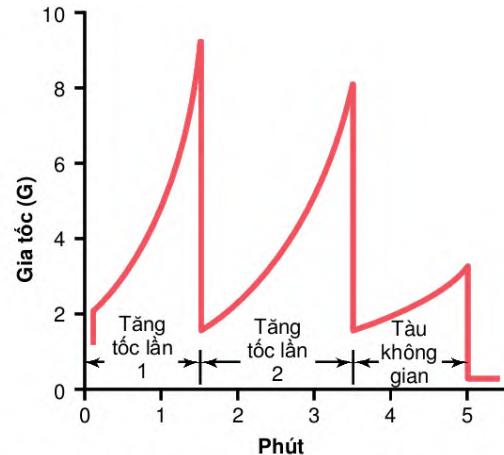
300-400mmHg phá vỡ các mạch máu nhỏ ở vỏ não . tuy nhiên các mạch máu não bị vỡ ít hơn so với dự đoán ban đầu bởi: khi có lực ly tâm tác động lên khiến máu về não nhiều thì dịch não tủy lại có xu hướng dịch chuyển ngược lại so với dòng máu, dịch não tủy như một đệm áp lực cho não để ngăn ngừa tình trạng vỡ mạch máu trong não. Do mắt không được bảo vệ bởi hộp sọ nên khi tình trạng sung huyết xảy ra khiến cho mắt bị mù tạm thời với biểu hiện “red out” (viền mắt đỏ???)

### Bảo vệ cơ thể chống lại lực ly tâm

Các quy định riêng và các loại thiết bị được phát triển để bảo vệ các phi công chống lại các tác động tiêu cực lên hệ tuần hoàn của lực ly tâm. Trước hết là việc các phi công ngồi hơi ngả người về phía trước đồng thời co cứng cơ bụng thì có thể ngăn chặn việc máu dồn về phần thấp của cơ thể. Ngoài ra bộ trang phục chống lại lực ly tâm được nghiên cứu và ứng dụng để ngăn chặn sự tập trung máu về bụng và chân. Cách thức đơn giản nhất để chống lại phản lực G là bơm túi nén ở chân và bụng. về mặt lí thuyết, cơ thể phi công khi được mặc một bộ quần áo nước có thể chịu được sự ảnh hưởng của lực ly tâm lên hệ tuần hoàn của cơ thể bởi vì áp lực của nước tác động lên bề mặt cơ thể trong suốt quá trình có lực ly tâm sẽ gần như cân bằng với các lực bên trong cơ thể. Tuy nhiên vẫn luôn có khí trong phổi và được vận chuyển đến các mô như tim, phổi và sự tổn thương nghiêm trọng cơ hoành mặc dù đã được mặc áo nước. Vì vậy ngay cả khi các phương pháp bảo vệ đã được áp dụng, mức giới hạn an toàn vẫn sẽ chỉ ở mức dưới 10G.

### ẢNH HƯỞNG CỦA GIA TỐC TUYỀN TÍNH LÊN CƠ THỂ

**Lực gia tốc trong tàu không gian.** Không giống như một chiếc máy bay, một tàu không gian không thể tạo vòng quay nhanh, và do đó gia tốc vòng ít quan trọng ngoại trừ khi tàu rối loạn xoay. Dù vậy, khả năng tăng tốc cắt cánh và giảm tốc hạ cánh có thể rất lớn, cả hai là gia tốc thẳng, một gia tốc dương và một âm.



Hình 44-4. Lực gia tốc trong khi cắt cánh của tàu không gian  
Hình 44-4 cho thấy một quá trình gần đúng về sự tăng tốc trong quá trình cắt cánh của tàu không gian ba giai đoạn. Giai đoạn đầu tàu được tăng tốc lớn nhất 9G và giai đoạn hai tăng lên cao nhất 8G. Trong tư thế đứng, co người không thể chịu được gia tốc này, nhưng ở tư thế nằm ngả, ngang với trực gia tốc, con người có thể chịu gia tốc dễ dàng mặc dù sự thật là lực gia tốc vẫn đang rất lớn lúc đó. Do đó, ghế ngả được sử dụng cho các phi hành gia.

Vấn đề cũng xảy ra trong quá trình giảm tốc, khi tàu không gian trở vào khí quyển. Một người di chuyển ở Mach 1 (tốc độ âm thanh và của máy bay nhanh) có thể giảm tốc an toàn trong khoảng cách tầm 0.12 dặm, trái lại một người di chuyển với tốc độ Mach 100 (tốc độ có thể trong di chuyển giữa các hành tinh) cần khoảng 10000 dặm cho sự giảm tốc an toàn. Nguyên nhân chủ yếu của sự khác nhau này là tổng năng lượng cần thải trừ trong quá trình giảm tốc tỷ lệ với bình phương tốc độ, tương đương với khoảng cách cần để giảm tốc giữa Mach 1 và Mach 100 khoảng 10000 lần. Do đó, sự giảm tốc cần được thực hiện chậm hơn từ tốc độ cao hơn là khi đang ở tốc độ thấp hơn.

**Lực giảm tốc trong nhảy dù.** Khi phi công nhảy dù rời máy bay, vận tốc rơi ban đầu của anh ấy là 0 feet/s. Tuy nhiên, vì gia tốc của lực hấp dẫn, sau 1 giây tốc độ rơi đó là 32 feet/s (nếu bỏ qua lực cản không khí), sau 2 giây là 64 feet/s, v.v.. Trong khi tốc độ rơi tăng, lực cản không khí làm chậm sự rơi cũng

tăng. Cuối cùng, gia tốc cản của không khí cân bằng với gia tốc của trọng lực, và sau khi rơi khoảng 12 giây, người đó sẽ rơi ở vận tốc cuối khoảng 109-119 dặm/giờ (khoảng 175 feet/s). Nếu người nhảy dù đạt vận tốc cuối cùng trước khi mở dù, một shock mở dù ("opening shock load") lên tới 1200 pounds có thể xảy ra trên màn vải dù.

Một chiếc dù thông thường làm chậm sự rơi của người nhảy khoảng 1/9 vận tốc rơi cuối. Nói cách khác, tốc độ hạ cánh khoảng 20 feet/s, và lực va chạm mặt đất là 1/81 lực va chạm nếu không có dù. Dù vậy, lực va chạm này vẫn đủ lớn gây chấn thương đáng kể đến cơ thể trừ khi người nhảy dù được huấn luyện hạ cánh. Thực tế, lực va chạm nhảy dù tương đương với nhảy từ độ cao 6 feet không có dù. Nếu không biết trước, giác quan của người nhảy sẽ bị đánh lừa trong lúc chạm đất với chân duỗi thẳng, tư thế này sẽ gây ra hậu quả nghiêm trọng đến khung xương theo trực cơ thể, gây gãy xương chậu, xương sống, hay chân. Vì vậy, người nhảy dù qua đào tạo chạm đất với đầu gối cong nhưng căng cơ để tiếp nhận lực va chạm lớn.

### **"KHÍ QUYỀN NHÂN TẠO" TRONG TÀU KHÔNG GIAN KÍN**

Bởi vì không có khí quyển ngoài không gian, khí quyển nhân tạo và khí hậu phải được sản xuất trong tàu không gian. Quan trọng nhất, nồng độ O<sub>2</sub> phải đủ cao và nồng độ CO<sub>2</sub> đủ thấp để tránh ngạt thở. Trong các tàu trước đây, khoang chứa khí quyển với O<sub>2</sub> tinh khiết khoảng 260mmHg, nhưng trong các tàu hiện đại, không khí được làm giống như khí quyển bình thường, với nito gấp bốn lần O<sub>2</sub> và tổng áp suất là 760mmHg. Sự xuất hiện của nito trong khí trộn làm giảm đáng kể nguy cơ cháy và nổ. Nó cũng bảo vệ chống lại sự xẹp phổi khu trú, xảy ra khi thở O<sub>2</sub> tinh khiết, vì O<sub>2</sub> được hấp thu rất nhanh làm các tiểu phế quản bị chặn lại bởi các nút nhảy.

Trong các chuyến đi kéo dài nhiều tháng, gần như không thể mang theo O<sub>2</sub> suốt cuộc hành trình. Vì lí do này, nhiều công nghệ tái chế đã được đề xuất để sử dụng O<sub>2</sub> tương tự. Một vài quá trình tái chế phụ thuộc

hoàn toàn vào định luật vật lý, như điện phân nước giải phóng O<sub>2</sub>. Một số khác phụ thuộc vào phương pháp sinh học, như sử dụng tảo để giải phóng O<sub>2</sub> thông qua hiện tượng quang hợp. Nhưng một hệ thống hoàn thiện về tái chế vẫn chưa thực hiện được.

### **PHI TRỌNG LƯỢNG TRONG KHÔNG GIAN**

Một người khi ở trong một vệ tinh quay quanh hoặc một tàu vũ trụ là không trọng lượng, hoặc một trạng thái gần như bằng không đơn vị G, mà đôi khi được gọi là trọng lực. Người đó không rút về phía dưới cùng, hai bên hay đầu của tàu vũ trụ mà chỉ đơn giản là trôi nổi bên trong khoang của nó. Nguyên nhân của sự không trọng lượng này không phải là không có sự tác động của lực hấp dẫn lên cơ thể bởi vì lực hấp dẫn từ bất kỳ thiên thể nào ở gần đó là vẫn còn hoạt động. Tuy nhiên, lực hấp dẫn tác động lên cả các tàu vũ trụ và những người cùng một lúc để cả hai được kéo với chính xác cùng gia tốc và trong cùng một hướng. Vì lý do này, người chỉ đơn giản là không bị hút dồn với bất kỳ nơi của tàu vũ trụ.

### **Những Thách Thức Sinh Lý khi Mất Trọng Lượng (Trọng Lực).**

Những thách thức về sinh lý không trọng lượng đã được chứng minh là không có ý nghĩa miễn là thời gian không trọng lượng không quá dài. Hầu hết các vấn đề xảy ra có liên quan đến ba tác động của trọng lượng: (1) say tàu xe trong những ngày đầu tiên của du lịch, (2) chuyển vị của các chất lỏng trong cơ thể vì mất tác dụng của lực hấp dẫn để gây áp lực thủy tĩnh bình thường, và (3) giảm hoạt động thể chất vì không có sức mạnh của sự co cơ là lực cần thiết để chống lại lực hấp dẫn.

Gần 50% các phi hành gia trải nghiệm say tàu xe, buồn nôn và đôi khi ói mửa, trong 2-5 ngày đầu tiên của chuyến du lịch không gian. say tàu xe này có thể là kết quả từ một mô hình quen thuộc của các tín hiệu chuyển động khi đến các trung tâm cân bằng của não, và tại cùng một thời gian thiểu của các tín hiệu hấp dẫn.

Các hiệu ứng quan sát được một kỳ nghỉ kéo dài trong không gian của những điều sau đây: (1) giảm

thể tích máu, (2) giảm khối lượng tế bào hồng cầu, (3) giảm sức mạnh cơ bắp và khả năng làm việc, (4) giảm cung lượng tim tối đa và (5) mất canxi và phosphate từ xương, cũng như mất khối lượng xương. Hầu hết các hiệu ứng tương tự cũng xảy ra ở những người nằm trên giường trong một thời gian dài. Vì lý do này, các chương trình tập thể dục được đưa ra cho các phi hành gia nếu phải thực hiện ở ngoài không gian trong 1 thời gian dài.

Trong một thí nghiệm về 1 cuộc thám hiểm không gian , trong đó chương trình tập luyện đã không được áp dụng và kết quả là các phi hành gia đã giảm nghiêm trọng năng lực làm việc trong vài ngày đầu tiên sau khi trở về Trái đất. Họ cũng có xu hướng ngất xỉu (và vẫn làm, chừng mực nào đó) khi họ đứng dậy trong ngày đầu tiên hoặc sau khi trở về trọng lực vì khối lượng máu giảm đi và phản ứng của các cơ chép kiểm soát huyết áp giảm.

#### **Giảm hoạt động (Deconditioning) của Tim Mạch, Cơ Bắp, Xương Trong Thời Gian Phơi Sáng Và Không Trọng Lượng Kéo Dài**

Trong các chuyến bay không gian rất dài và tiếp xúc với ánh sáng kéo dài , dần dần hiệu ứng "Deconditioning" xảy ra trên hệ thống tim mạch, cơ xương, và xương mặc dù tập thể dục nghiêm ngặt trong suốt chuyến bay. Nghiên cứu của các nhà du hành trên các chuyến bay không gian kéo dài vài tháng đã cho thấy rằng họ có thể mất nhiều 1,0 phần trăm khối lượng xương của họ mỗi tháng mặc dù họ vẫn tiếp tục tập luyện, teo đáng kể của cơ tim và xương cũng xảy ra trong thời gian dài tiếp xúc với một môi trường không trọng lực.

Một trong những ảnh hưởng nghiêm trọng nhất là tim mạch "deconditioning", trong đó bao gồm giảm khả năng lao động, giảm thể tích máu, phản xạ phản nhạy cảm áp lực kém, và giảm khả năng chịu áp lực đứng. Những thay đổi này rất hạn chế khả năng của các phi hành đứng thẳng hoặc thực hiện các hoạt động bình thường hàng ngày sau khi trở về trái đất.

Các nhà du hành trở về từ chuyến bay không gian kéo dài 4-6 tháng cũng dễ bị gãy xương và có thể yêu cầu một vài tuần trước khi họ trở về, họ cần tập luyện

như trước khi bay cho tim mạch , xương, và tập thể dục cơ bắp. Như các chuyến bay không gian trở nên dài hơn để chuẩn bị cho công cuộc phát hiện của con người về sự tồn tại của các hành tinh khác, chẳng hạn như sao Hỏa, những tác động của trọng lực kéo dài có thể gây ra một mối đe dọa rất nghiêm trọng đối với các phi hành gia sau khi họ tiếp đất, đặc biệt là trong trường hợp hạ cánh khẩn cấp. Do đó, nỗ lực nghiên cứu đáng kể đã được phát triển hướng về biện pháp đối phó, ngoài việc tập thể dục, có thể ngăn ngừa hoặc làm giảm bớt hiệu quả hơn những thay đổi này. Một trong những biện pháp đối phó đang được thử nghiệm là việc áp dụng liên tục "trọng lực nhân tạo" gây ra bởi thời gian ngắn (ví dụ, 1 giờ mỗi ngày) của gia tốc ly tâm của các phi hành gia khi họ ngồi trong thiết kế đặc biệt máy ly tâm ngắn tay mà tạo ra lực lượng lên đến 2-3 G.

#### Tài liệu tham khảo

- Basnyat B, Murdoch DR: High-altitude illness. Lancet 361:1967, 2003.
- Brocato J, Chervona Y, Costa M: Molecular responses to hypoxia-inducible factor 1 $\alpha$  and beyond. Mol Pharmacol 85:651, 2014.
- Hackett PH, Roach RC: High-altitude illness. N Engl J Med 345:107, 2001.
- Hargens AR, Richardson S: Cardiovascular adaptations, fluid shifts, and countermeasures related to space flight. Respir Physiol Neurobiol 169(suppl 1):S30, 2009.
- Imray C, Wright A, Subudhi A, Roach R: Acute mountain sickness: pathophysiology, prevention, and treatment. Prog Cardiovasc Dis 52:467, 2010.
- Naeije R, Dedobbeleer C: Pulmonary hypertension and the right ventricle in hypoxia. Exp Physiol 98:1247, 2013.
- Penaloza D, Arias-Stella J: The heart and pulmonary circulation at high altitudes: healthy highlanders and chronic mountain sickness. Circulation 115:1132, 2007.
- Prabhakar NR, Semenza GL: Adaptive and maladaptive cardiorespiratory responses to continuous and intermittent hypoxia mediated by hypoxia-inducible factors 1 and 2. Physiol Rev 92:967, 2012.
- San T, Polat S, Cingi C, et al: Effects of high altitude on sleep and respiratory system and their adaptations. Scientific World Journal 2013:241569, 2013.
- Semenza GL: HIF-1 mediates metabolic responses to intratumoral hypoxia and oncogenic mutations. J Clin Invest 123:3664, 2013.
- Sibonga JD: Spaceflight-induced bone loss: is there an osteoporosis risk? Curr Osteoporos Rep 11:92, 2013.

Smith SM, Heer M: Calcium and bone metabolism during space flight. *Nutrition* 18:849, 2002.

Taylor CT, McElwain JC: Ancient atmospheres and the evolution of oxygen sensing via the hypoxia-inducible factor in metazoans.

*Physiology (Bethesda)* 25:272, 2010.

West JB: Man in space. *News Physiol Sci* 1:198, 1986.

West JB: High-altitude medicine. *Am J Respir Crit Care Med* 186:1229, 2012



## Cấu tạo của hệ thần kinh, chức năng cơ bản của synap và dẫn truyền thần kinh

Hệ thống thần kinh là hệ thống duy nhất giúp con người có thể thực hiện được các hành động có kiểm soát hay các quá trình suy nghĩ. Mỗi phút hệ thần kinh nhận hàng triệu thông tin từ các sợi thần kinh cảm giác hay các cơ quan nhận cảm khác nhau, sau đó nó tích hợp tất cả chúng lại để xác định các đáp ứng của cơ thể.

Trước khi bắt đầu nói về hệ thần kinh, bạn đọc nên xem lại chương 5 & 7 để hiểu về các nguyên tắc của điện thế màng và sự dẫn truyền tín hiệu thần kinh thông qua synap thần kinh - cơ.

### Cấu tạo chung của hệ thần kinh

#### Hệ thần kinh trung ương: đơn vị chức năng cơ bản

Hệ thần kinh trung ương chứa hơn 100 tỷ tế bào thần kinh. Hình 46-1 cho thấy một tế bào thần kinh điển hình thuộc vùng vỏ não vận động. Tín hiệu đầu vào của sợi thần kinh này thông qua các synap nhận cảm ở các đuôi gai là chủ yếu nhưng cũng có thể ở thân tế bào. Đối với các loại tế bào thần kinh khác nhau, số lượng synap như vậy cũng khác nhau, có thể từ vài trăm đến 200,000. Ngược lại, tín hiệu đầu ra chỉ đi theo một con đường duy nhất qua sợi trực của sợi thần kinh. Sau đó, sợi trực có thể chia thành nhiều nhánh nhỏ để đi tới các phần khác của hệ thống thần kinh hoặc tới phần ngoại vi của cơ thể.

Một đặc tính của hầu hết các sợi thần kinh là các tín hiệu dẫn truyền thường chỉ đi theo một hướng: từ sợi trực của sợi thần kinh phía trước tới sợi gai của sợi phía sau. Đặc điểm này buộc các tín hiệu thần kinh phải đi theo các hướng cần thiết để thực hiện chức năng cụ thể.

#### Phản cảm giác của hệ thống thần kinh: receptor nhận cảm

Hầu hết các hoạt động của hệ thần kinh được bắt đầu bởi các tín hiệu nhận cảm thông qua sự kích thích các thụ thể cảm giác (receptor nhận cảm).

Cho dù là việc nhận cảm thị giác, tiếp nhận thính giác, hay cảm giác xúc giác.. đều có receptor nhận cảm. Các tín hiệu nhận cảm này có thể được phản ứng ngay lập tức từ não bộ hoặc được lưu lại trong trí nhớ vài phút, vài tuần, hoặc vài năm rồi phản hồi vào một ngày khác trong tương lai.

Hình 46-2 cho thấy phần nhân cảm bản thể: sự truyền thông tin cảm giác từ các receptor trên toàn bộ bề mặt cơ thể và một số cấu trúc sâu bên trong, các thông tin này thông qua các sợi thần kinh ngoại vi đi vào hệ thần kinh trung ương theo thứ tự: (1) vào tủy sống - tùy thuộc vào vị trí nhận cảm; (2) các chất dạng lưỡi của tủy, cầu não, và não giữa; (3) tiêu não; (4) đồi thị; và (5) các khu vực của vỏ não.

#### Bộ phận đáp ứng của hệ thống thần kinh: phần vận động

Vai trò cuối cùng và quan trọng nhất của hệ thần kinh là điều khiển được các hoạt động khác nhau của cơ thể. Nhiệm vụ này được thực hiện bằng cách kiểm soát: (1) sự co lại thích hợp của hệ thống cơ vân khắp cơ thể; (2) sự co lại của hệ thống cơ trơn nội tạng; và (3) sự bài tiết các chất hóa học có hoạt tính từ cả tuyến nội tiết và ngoại tiết ở nhiều bộ phận của cơ thể. Các hoạt động đó được gọi chung là chức năng vận động của hệ thần kinh, trong đó phần cơ và các tuyến được gọi là bộ phận tác động bởi vì chúng là các cấu trúc trực tiếp thực hiện các chức năng điều khiển bởi các tín hiệu thần kinh.

Hình 46-3 cho thấy trực dẫn truyền của hệ thống thần kinh để điều khiển hoạt động của cơ vân. Hoạt động song song với trực này là hệ thống thần kinh tự động kiểm soát các cơ trơn, các tuyến, và các hệ thống khác bên trong cơ thể - những hệ thống này được nói đến ở chương 61.

Lưu ý ở hình 46-3, các cơ vân khác nhau có thể được kiểm soát bởi các mức độ khác nhau của hệ thần kinh trung ương bao gồm (1) tủy sống; (2) các chất lưỡi của tủy, cầu não, và não giữa; (3) các hạch nèn; (4) tiêu não; và (5) vỏ não vận động. Mỗi khu vực khác nhau đóng vai trò cụ thể khác nhau.

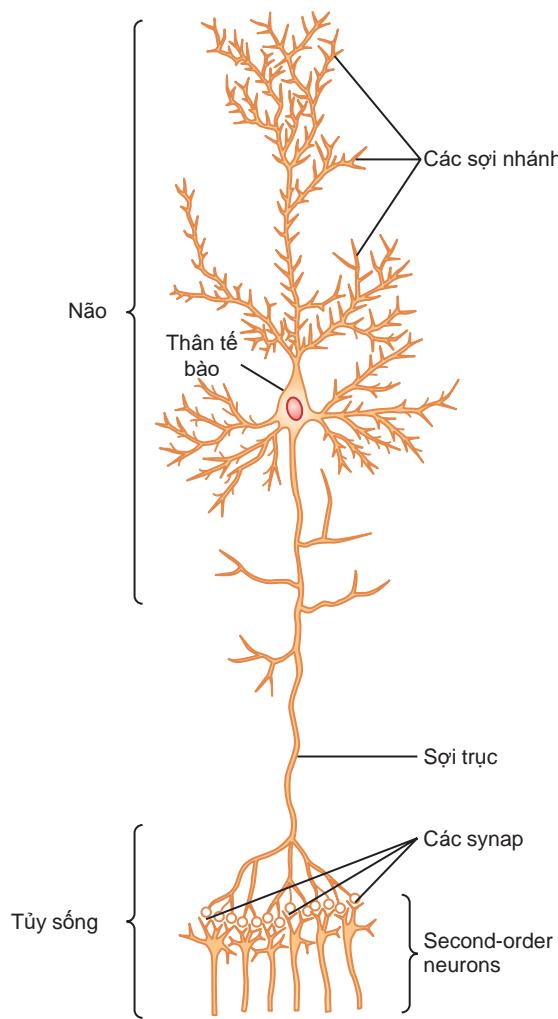


Figure 46-1. cấu trúc của một sợi thần kinh trên não và các phần chức năng quan trọng của nó.

Phản ứng chủ yếu liên quan đến phản ứng cơ túc thời, tự động với các kích thích cảm giác; còn phản ứng cao hơn chủ yếu liên quan đến các phản ứng phức tạp, có chủ ý được điều khiển bởi các suy nghĩ của não bộ.

### Xử lý thông tin : chức năng tích hợp của hệ thần kinh

Một trong số chức năng quan trọng nhất của hệ thần kinh là xử lý thông tin đi vào để phản hồi đi ra là có ý thức. Hơn 99% thông tin nhận cảm không liên quan và không quan trọng được loại bỏ bởi não bộ; ví dụ, cảm giác tiếp xúc với quần áo..

Tuy nhiên, khi các thông tin nhận cảm quan trọng gây chú ý, nó sẽ ngay lập tức được chuyển vào bộ phận tích hợp ở não bộ để tạo những phản hồi mong muốn. Việc vận chuyển và xử lý thông tin đó được gọi là chức năng tích hợp của hệ thống thần kinh.

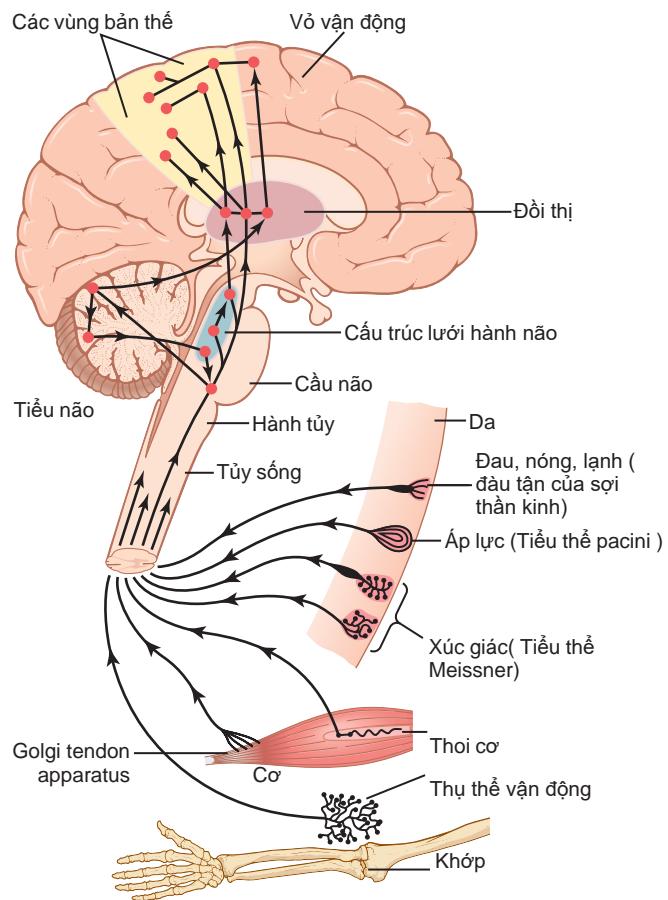
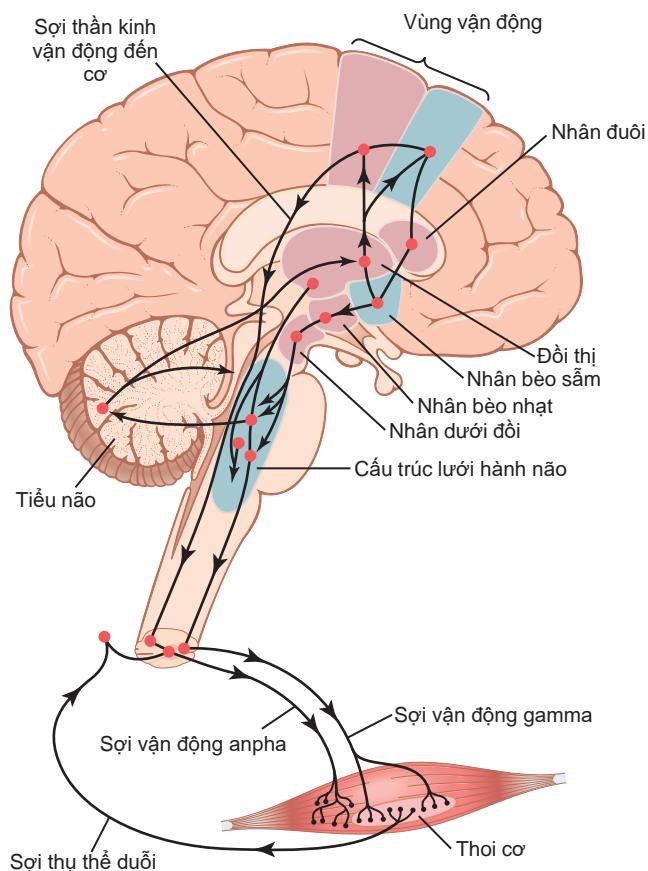


Figure 46-2. Trục cảm giác bản thể của hệ thần kinh

Ví dụ, nếu một người đặt một tay trên một bếp lò nóng, phản ứng tức thời mong muốn là giơ tay lên. Và cũng có các phản ứng khác có liên quan như: di chuyển toàn bộ cơ thể ra khỏi bếp và thậm chí la hét với con đau.

### Vai trò của synap trong việc xử lý thông tin

Synap là điểm tiếp nối từ dây thần kinh này đến dây thần kinh khác. Ở chương sau, ta sẽ nói chi tiết về chức năng của nó. Tuy nhiên, điều quan trọng được nói đến ở đây là các synap này sẽ giúp cho sự lan truyền của tín hiệu thần kinh đi theo những hướng nhất định. Một số synap cho phép truyền tín hiệu thần kinh từ sợi thần kinh này sang sợi khác một cách dễ dàng, một số lại rất khó khăn. Sự dẫn truyền này cũng có thể thay đổi bởi các tín hiệu kích thích hay ức chế từ các vùng khác của hệ thần kinh bằng cách điều hòa sự đóng mở của synap.Thêm vào đó, một số các sợi hậu hạch đáp ứng một số lượng lớn các xung đầu ra, phản kháng lại phản ứng với số lượng ít.



**Figure 46-3.** Skeletal motor nerve axis of the nervous system.

Như vậy, synap hoạt động một cách chọn lọc, thường là cho các tín hiệu mạnh vượt qua còn tín hiệu yếu thì chặn lại; nhưng trong một vài thời điểm, các tín hiệu yếu lại được giữ lại, khuếch đại và sau đó thường được dẫn truyền theo nhiều hướng hơn là chỉ một hướng

## Lưu trữ thông tin : trí nhớ

Chỉ một phần nhỏ thông tin nhận cảm gây ra những phản hồi ngay lập tức, còn phần lớn được lưu trữ lại trong trí nhớ. Việc lưu giữ này thường xảy ra ở vỏ não, nhưng tuy sống và một số phần khác của não cũng có thể lưu trữ một lượng nhỏ thông tin.

Việc lưu trữ thông tin là một quá trình chúng ta gọi là “ghi nhớ” - cũng là một chức năng của synap. Mỗi khi có một loại tín hiệu nhận cảm nào đó đi qua các synap thì ở các lần tiếp theo, synap sẽ cho phép tín hiệu cùng loại sẽ được dẫn truyền dễ dàng hơn.

Và khi mà một loại tín hiệu nhận cảm đi qua các synap rất nhiều lần rồi, thì sự dẫn truyền thuận lợi đến mức ngay cả những tín hiệu được tạo ra ngay trong não cũng có thể gây xung động thần kinh mặc dù receptor nhận cảm không được kích thích.

Cơ chế hoạt động chính xác xảy ra ở synap trong quá trình ghi nhớ vẫn chưa chắc chắn, nhưng những hiểu biết về việc này sẽ được nói đến ở chương 58.

Một khi thông tin đã được lưu trữ trong hệ thống thần kinh, nó sẽ được não bộ sử dụng cho những suy nghĩ trong tương lai. Đó là, khi tiếp nhận một điều mới, nó sẽ so sánh với những điều trong bộ nhớ, rồi giúp ta lựa chọn thông tin quan trọng nào mới rồi tiếp tục xử lý thông tin đó: đưa vào bộ nhớ hay phản hồi lại ngay lập tức

## Các mức chủ yếu của hệ thần kinh trung ương

Hệ thống thần kinh của con người được thừa hưởng những khả năng đặc biệt sau mỗi giai đoạn tiến hóa. Từ sự thừa hưởng này, 3 mức chính của hệ thần kinh trung ương có đặc điểm chức năng cụ thể là: (1) mức tủy sống; (2) mức dưới vỏ; và (3) mức vỏ não.

### Mức tủy sống

Chúng ta thường nghĩ tủy sống như một cái ống dẫn truyền tín hiệu nhận cảm từ ngoại vi về não bộ và ngược lại. Nhưng giả thuyết đó lại khác xa thực tế. Thậm chí khi tủy sống bị cắt đứt ở phần cổ cao, nhiều chức năng tủy sống có tổ chức cao vẫn xảy ra. Ví dụ, phần chu vi của tế bào thần kinh trong ống sống có thể làm nên (1) chuyển động đi lại; (2) phản ứng lại tác nhân gây đau bằng cách rút lại các phần của cơ thể; (3) phản xạ của đôi chân hỗ trợ cơ thể chống lại trọng lực; (4) phản xạ lại để kiểm soát dòng máu tại chỗ, kiểm soát hoạt động tiêu hóa hay bài tiết nước tiểu. Trong thực tế, phần trên cao của hệ thống thần kinh hoạt động bằng cách gửi tín hiệu trực tiếp đến ngoại vi thì không hiệu quả bằng việc truyền thông tin qua trung tâm điều khiển của tủy sống - “chỉ huy” trung tâm tủy sống để thực hiện chức năng của mình.

## Mức tủy sống

Chúng ta thường nghĩ tủy sống như một cái ống dẫn truyền tín hiệu nhận cảm từ ngoại vi về não bộ và ngược lại. Nhưng giả thuyết đó lại khác xa thực tế. Thậm chí khi tủy sống bị cắt đứt ở phần cổ cao, nhiều chức năng tủy sống có tổ chức cao vẫn xảy ra. Ví dụ, phần chu vi của tế bào thần kinh trong óng sống có thể làm nên (1) chuyển động đi lại; (2) phản ứng lại tác nhân gây đau bằng cách rút lại các phần của cơ thể; (3) phản xạ của đôi chân hỗ trợ cơ thể chống lại trọng lực; (4) phản xạ lại để kiểm soát dòng máu tại chỗ, kiểm soát hoạt động tiêu hóa hay bài tiết nước tiểu. Trong thực tế, phần trên cao của hệ thống thần kinh hoạt động bằng cách gửi tín hiệu trực tiếp đến ngoại vi thì không hiệu quả bằng việc truyền thông tin qua trung tâm điều khiển của tủy sống - “chỉ huy” trung tâm tủy sống để thực hiện chức năng của mình.

## Mức dưới vỏ

Hầu hết những hoạt động tiềm thức của con người được kiểm soát trong khu vực thấp hơn của não hay gọi là mức dưới vỏ. Đó là : hành não, cầu não, não giữa, vùng dưới đồi, đồi thị, tiểu não, và hạch nền. Ví dụ, kiểm soát tiềm thức của huyết áp động mạch và hô hấp được thực hiện chủ yếu bởi hành não và cầu não. Điều tiết sự cân bằng là một chức năng kết hợp của các phần tiểu não và lưới chất của hành não, cầu não, và não giữa.Các phản xạ bổ sung, chẳng hạn như tiết nước bọt và liếm môi trong phản ứng với hương vị của thực phẩm, thì được kiểm soát bởi các khu vực trong hành não, cầu não, não giữa, hạch hạnh nhân, và vùng dưới đồi. Ngoài ra, những kiểu cảm xúc như : giận dữ, kích động, phản ứng tình dục, phản ứng với cơn đau hay sự thoái mái.. vẫn có thể xảy ra sau khi các nhiều vùng của vỏ não đã bị phá hủy.

## Mức vỏ não

Vỏ não là một bộ nhớ khổng lồ. Vỏ não không thực hiện chức năng một cách đơn độc mà nó luôn liên kết với các trung tâm thấp hơn của hệ thần kinh. Khi không có vỏ não, chức năng của các trung tâm dưới não thường không chính xác. Kho tàng thông tin không lồ tại vỏ não thường chuyển đổi các chức năng này để việc thực hiện các hoạt động mang tính xác định và chính xác.

### Synap thần kinh trung ương

Thông tin được truyền trong hệ thần kinh trung ương chủ yếu nhờ việc tạo điện thế hoạt động qua một loạt các tế bào thần kinh nối tiếp nhau, được gọi là các xung thần kinh. Tuy nhiên, mỗi một xung động thần kinh từ tế bào này (1) có thể bị chặn lại không tiếp tục truyền sang tế bào khác; (2) có thể được chuyển đổi từ một xung duy nhất thành chuỗi xung lặp đi lặp lại; hoặc (3) cũng có thể được kết hợp với xung động của tế bào thần kinh khác để tạo thành một chuỗi xung phức tạp tới tế bào thần kinh tiếp.

### Các loại synap : synap hóa và synap điện

Có 2 loại synap chính là synap hóa và synap điện (hình 46-5)

Hầu hết loại synap được sử dụng để truyền thông tin trong hệ thần kinh trung ương của con người là synap hóa học. Ở loại synap này, tế bào trước synap sẽ tiết ra tại cúc synap của nó một chất hóa học được gọi là chất truyền đạt thần kinh, và các chất này lần lượt tác động lên các receptor ở màng sau synap để kích thích, ức chế, hay thay đổi độ nhạy của sợi thần kinh đó. Cho đến nay đã có hơn 40 chất dẫn truyền thần kinh quan trọng được phát hiện. Trong đó có những chất đã được biết đến nhiều như : acetylcholine, norepinephrine, epinephrine, histamine, gamma-aminobutyric acid (GABA), glycine, serotonin, và glutamate.

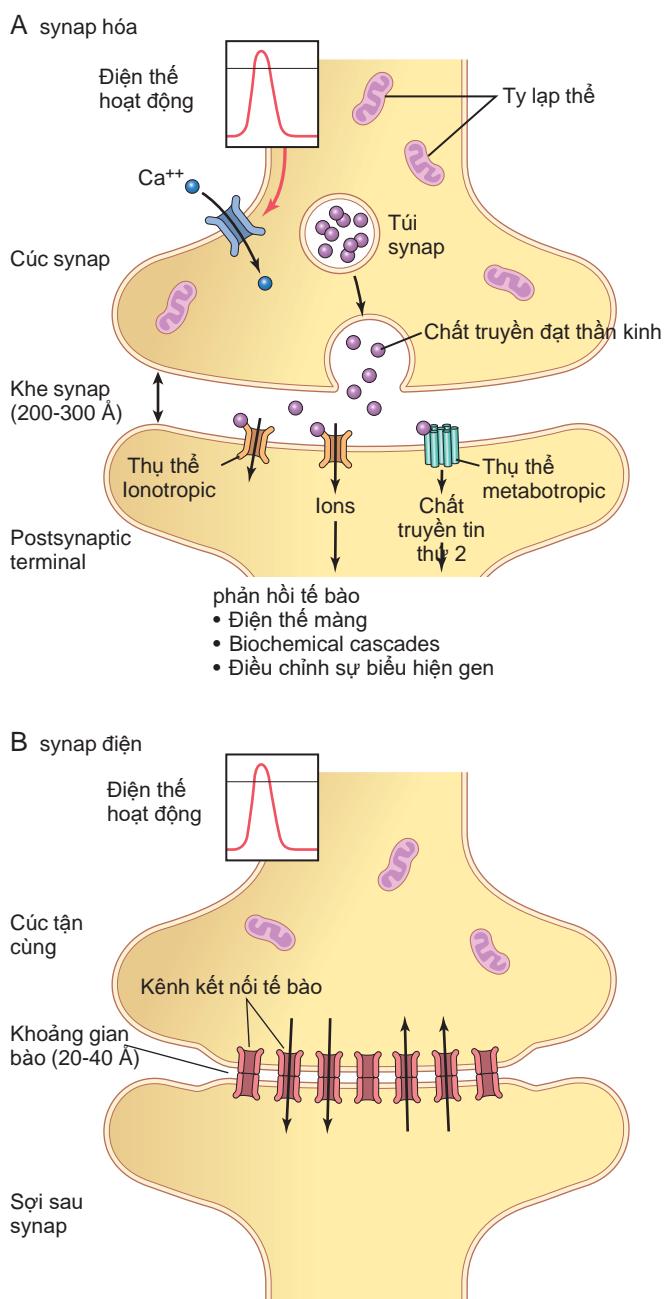


Figure 46-5. Giải phẫu sinh lý của một synap hóa (A) và một synap điện (B).

Như vậy, sự dẫn truyền tín hiệu tại ở loại synap hóa học chỉ theo 1 chiều, từ sợi thần kinh tiết ra chất dẫn truyền (được gọi là sợi trước synap) đến sợi sau nó (được gọi là sợi sau synap) - đó là một đặc tính cực kì quan trọng, khác với synap điện là tín hiệu có thể đi theo 2 chiều. Cơ chế dẫn truyền 1 chiều này cho phép tín hiệu chỉ đi theo mục tiêu cụ thể giúp hệ thần kinh thực hiện vô số các chức năng của nó: chức năng cảm giác, vận động, ghi nhớ...

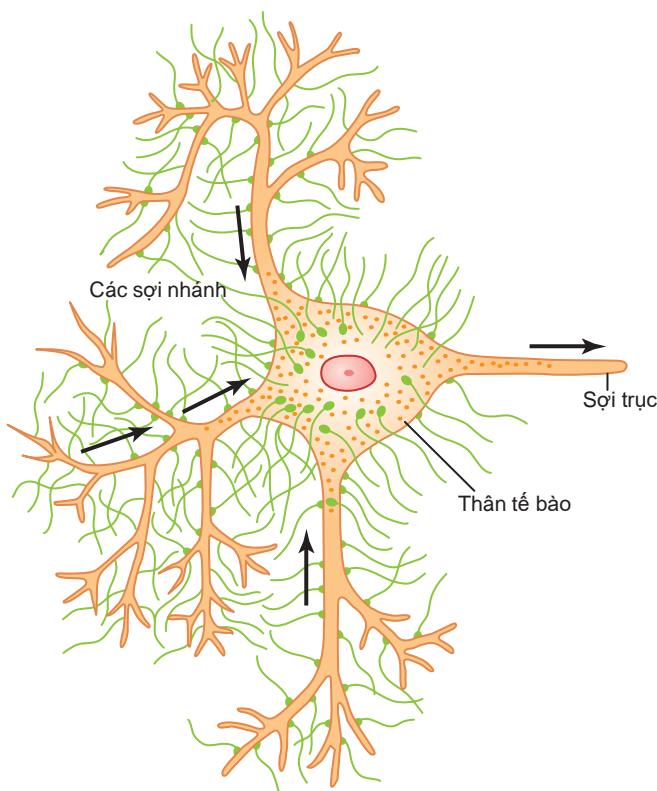
Ở loại synap điện, bào tương của các tế bào liền kề nhau được kết nối trực tiếp bởi các kênh ion được gọi là vùng kết nối, nó cho phép các ion qua lại tự do từ tế bào thần kinh này đến tế bào khác. Phần này được nói đến ở chương 4. Bằng cách này, các hoạt động điện thế sẽ được truyền từ sợi cơ tron nội tạng này đến sợi cơ tron tiếp theo, từ tế bào cơ tim này đến tế bào cơ tim tiếp theo.

Mặc dù hầu hết các synap ở não bộ là synap hóa học, nhưng synap điện cũng có thể cùng tồn tại và tương hỗ với synap hóa học trong hệ thần kinh trung ương. Sự truyền tín hiệu theo 2 chiều của loại synap điện cho phép chúng phối hợp các hoạt động của một nhóm lớn các sợi thần kinh liền kề. Ví dụ, khi có sự kích thích dưới ngưỡng khứ cực ở một nhóm các tế bào thần kinh một cách đồng thời, synap điện có thể nhận ra và làm tăng độ nhạy của chúng gây ra sự khứ cực.

## Giải phẫu sinh lý của synap

Hình 46-6 cho thấy một tế bào thần kinh vận động điển hình ở sừng trước tuy sống. Nó bao gồm 3 bộ phận cơ bản: thân tế bào - phần chính của tế bào thần kinh; sợi trực duy nhất - kéo dài từ thân rời khỏi tuy sống tới dây thần kinh ngoại vi; sợi nhánh - với số lượng rất lớn từ thân tế bào tỏa ra xung quanh. Có đến 10.000 đến 200.000 nút synap nhỏ được gọi là cúc synap nằm ở bề mặt của các sợi nhánh và thân của tế bào thần kinh vận động, trong đó 80-95% ở sợi nhánh và chỉ có 5-20% ở thân tế bào. Nhiều cúc synap tiết ra chất dẫn truyền thần kinh có tác dụng kích thích, một số khác lại có tác dụng úc chế sợi thần kinh sau synap.

Các tế bào thần kinh ở các phần khác nhau của tuy sống và não bộ thì có sự khác nhau ở: (1) kích thước của thân tế bào; (2) kích thước, số lượng, độ dài của các sợi nhánh - từ rất ngắn gần như bằng không đến vài cm; (3) độ dài và kích thước của sợi trực; (4) số lượng các cúc synap - từ một vài cho tới 200.000 trạm. Đặc điểm đó giúp cho các tế bào thần kinh ở mỗi nơi khác nhau thì phản ứng lại các tín hiệu đến bằng những cách khác nhau, do đó hệ thần kinh thực hiện được nhiều chức năng.



**Figure 46-6.** Một nơron vận động điển hình cho thấy các cúc tận cùng trên sợi nhánh và thân tế bào. Cũng lưu ý là chỉ có 1 sợi trực duy nhất.

**Cúc synap:** nhiều nghiên cứu về synap cho thấy chúng có nhiều hình dáng phẫu khác nhau, nhưng hầu hết chúng nhìn như là cái nút bấm hình tròn hoặc hình bầu dục, do đó, nó hay được gọi là : cúc tận cùng, nút synap, hay mун synap.

Hình 46-5A chỉ ra cấu trúc cơ bản của synap hóa học. Trạm trước synap được ngăn cách với trạm sau synap bởi khe synap có chiều rộng vào khoảng 200 đến 300 Angtron. Ở cúc tận cùng của nơron có 2 cấu trúc quan trọng để thực hiện chức năng của nó là túi chứa chất dẫn truyền và ty lạp thể. Túi chứa chất dẫn truyền khi giải phóng chất dẫn truyền đạt thần kinh vào khe synap sẽ kích thích hoặc ức chế nơron sau synap phụ thuộc vào loại receptor ở màng sau synap. Còn ty lạp thể cung cấp adenosine triphosphate (ATP) - nguồn năng lượng để tổng hợp chất dẫn truyền đạt thần kinh mới.

## Cơ chế giải phóng chất dẫn truyền thần kinh - vai trò của ion canxi

Màng của trạm trước synap được gọi là màng trước synap - nó bao gồm 1 số lượng lớn kênh canxi voltagegated. Khi điện thế hoạt động khứ cực màng trước synap, các kênh canxi này sẽ mở ra cho phép ion canxi đi từ ngoài vào trong tế bào trước synap. Lượng ion canxi đi vào sẽ quyết định số lượng chất dẫn truyền đạt thần kinh được giải phóng vào khe synap. Cơ chế chính xác của mối liên hệ này chưa được biết rõ, nhưng có những giả thuyết dưới đây được nêu ra.

Khi ion canxi đi vào bên trong trạm trước synap, nó sẽ gắn vào các phân tử protein đặc hiệu ở màng trong tế bào trước synap tạo ra cấu trúc được gọi là: điểm giải phóng. Những điểm giải phóng này mới cho phép một số túi chứa chất dẫn truyền giải phóng các chất dẫn truyền vào khe synap.

## Tác dụng của chất dẫn truyền đạt thần kinh lên tế bào sau synap - chức năng của “protein thụ thể”

Màng sau synap chứa 1 số lượng lớn “protein thụ thể”

(Hình 46-5A). Các protein thụ thể này có 2 thành phần quan trọng là: (1) phần kết hợp - nhô vào khe synap và là nơi kết hợp trực tiếp với chất dẫn truyền đạt thần kinh khi nó được giải phóng; và (2) phần trong tế bào - như là một kênh đi qua màng sau synap vào bên trong tế bào thần kinh. Sự hoạt động của các protein này cho phép các kênh ion ở màng sau synap mở ra theo 1 trong 2 cách: (1) với thụ thể “ionotropic” - kênh ion mở ra cho phép 1 số loại ion đi vào 1 cách trực tiếp; hoặc (2) với thụ thể “metabotropic” - nó thực hiện chức năng bằng cách hoạt hóa “chất truyền tin thứ 2” - là loại phân tử giúp kích hoạt 1 hoặc nhiều chất bên trong tế bào sau synap. Chính loại chất truyền tin thứ 2 này có thể làm tăng hoặc giảm chức năng của tế bào sau synap.

**Kênh Ion:** các kênh ion ở màng sau synap được chia làm 2 loại : (1) “kênh ion dương” - thường là cho phép  $\text{Na}^+$  đi qua , cũng có khi cho phép  $\text{K}^+$  và/ hoặc  $\text{Ca}^{2+}$  đi qua; và (2) “kênh ion âm” - chủ yếu cho ion  $\text{Cl}^-$  đi qua, và một số lượng nhỏ có anion khác.

“Kênh ion dương” được lót bởi lớp điện tích âm, khi đường kính kênh tăng lên đến kích thước lớn hơn ion natri ngâm nước, nó hút các phân tử điện tích dương (natri) đi vào. Và chính lớp điện tích âm của nó cũng đẩy những anion khác ( $\text{Cl}^-$ ,...) ra xa, ngăn cản chúng đi qua màng.

Với “kênh ion âm”, khi đường kính kênh chỉ đủ lớn cho các anion đi qua, còn các cation thì bị chặn lại chủ yếu là do kích thước của các cation đó khi ngâm nước là quá lớn, không thể vượt qua.

Khi “kênh ion dương” cho cation đi vào màng tế bào, nó sẽ kích thích các tế bào thần kinh. Và các chất truyền đạt thần kinh làm mở kênh này được gọi là “chất kích thích”. Ngược lại, chất truyền đạt thần kinh làm các anion đi vào gây tác dụng ức chế tế bào được gọi là “chất ức chế”.

Khi được chất truyền đạt thần kinh kích hoạt, các kênh ion chỉ mở ra trong một phần nhỏ của một phần nghìn giây. Và khi chất truyền đạt không còn, các kênh cũng đóng lại 1 cách nhanh chóng. Việc mở và đóng các kênh ion của tế bào thần kinh sau synap được kiểm soát rất nhanh.

**“Chất truyền tin thứ 2”:** rất nhiều chức năng của hệ thần kinh, ví dụ như quá trình nhớ - yêu cầu phải kéo dài từ vài giây đến vài tháng sau khi chất truyền đạt thần kinh ban đầu mất đi. Kênh ion thì không thể đáp ứng yêu cầu trên do nó đã đóng lại sau chưa đầy 1 phần nghìn giây khi chất dẫn truyền thần kinh mất đi. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, chính các tế bào thần kinh sau synap tự kích hoạt hệ thống hóa học “chất truyền tin thứ 2”, và chính chất truyền tin thứ 2 này gây tác dụng kéo dài kích thích hoặc ức chế.

Có một vài loại hệ thống truyền tin thứ 2, một trong những loại phổ biến nhất là sử dụng một nhóm các protein gọi là protein G. Hình 46-7 cho thấy một thụ thể màng protein G. Khi không hoạt động, protein G ở dạng tự do trong bào tương, bao gồm guanosine diphosphate (GDP) và ba thành phần: phần alpha ( $\alpha$ ) là phần hoạt hóa của protein G; phần beta ( $\beta$ ) và phần gamma ( $\gamma$ ) - gắn với phần alpha. Khi còn gắn

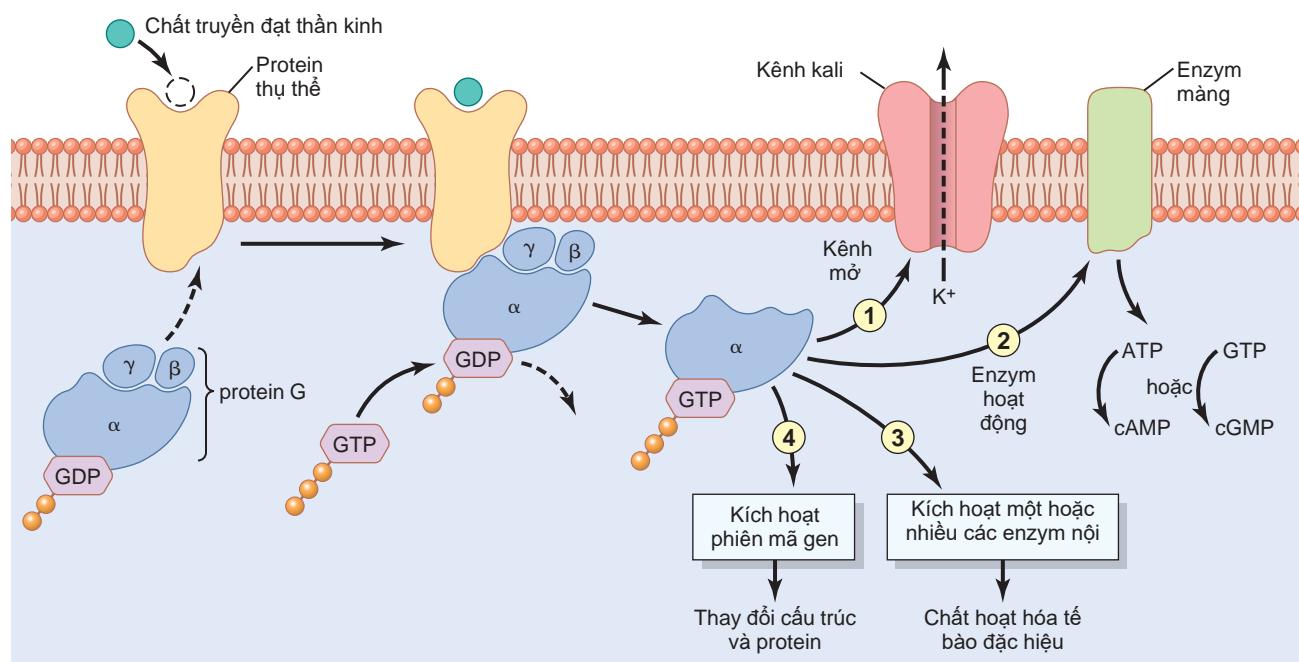


Figure 46-7. Cơ chế hoạt động của “chất truyền tin thứ 2”

với phần GDP, protein G luôn ở dạng không hoạt động.

Khi receptor được kích hoạt bởi chất truyền đạt thần kinh, nó sẽ thay đổi hình dạng, bộc lộ ra vị trí gắn của nó với phức hợp protein G, sau đó sự gắn kết được xảy ra. Quá trình này cho phép tiểu phần  $\alpha$  giải phóng phần GDP, đồng thời nó cũng tách ra khỏi phần  $\beta$  và  $\gamma$  và gắn với guanosine triphosphate (GTP). Phức hợp thu được là di chuyển tự do trong tế bào để thực hiện 1 hay nhiều chức năng tùy thuộc vào tính đặc hiệu của mỗi loại nơron. Hình 46-7 thể hiện 4 loại biến đổi có thể xảy ra:

- Mở 1 kênh ion đặc hiệu ở màng sau synap: ví dụ, phức hợp  $\alpha$ -GTP làm mở kênh  $K^+$ , thời gian mở ra thường được kéo dài, trong khi với cơ chế trực tiếp, kênh sẽ đóng lại gần như ngay lập tức.

- Hoạt hóa monophosphate adenosine cyclic (cAMP) hoặc cyclic guanosine monophosphate (cGMP) trong tế bào nơron. Nhớ lại rằng một trong hai cAMP hoặc cGMP có thể kích hoạt bộ máy chuyển hóa có tính đặc hiệu cao trong tế bào thần kinh, do đó, có thể dẫn đến nhiều thay đổi hóa học trong tế bào bao gồm cả những thay đổi lâu dài trong cấu trúc hóa học của chính nó, dẫn đến thay đổi tính kích thích của tế bào thần kinh.

- Trực tiếp hoạt hóa 1 hay nhiều loại enzym nội bào, sau đó các enzym này có thể thực hiện chức năng của nó trong tế bào.

- Kích hoạt phiên mã gen: là một trong những cơ chế hoạt động quan trọng nhất của chất truyền tin thứ 2, bởi phiên mã gen có thể hình thành protein mới trong tế bào thần kinh dẫn đến thay đổi cấu trúc hay bộ máy chuyển hóa của chính nó. Cơ chế này rất quan trọng đặc biệt trong quá trình ghi nhớ một cách lâu dài.

Khi phức hợp  $\alpha$ -GTP bị thủy phân và tiểu phần  $\alpha$  lại gắn với GDP, hệ thống truyền tin thứ 2 sẽ bị bắt hoạt. Sau đó phần  $\alpha$  kết hợp lại với phần  $\beta$  và  $\gamma$  trả lại phức hợp protein G không hoạt động.

Rõ ràng việc kích hoạt các hệ thống truyền tin thứ hai trong tế bào thần kinh, cho dù là các protein G hoặc các loại protein khác, là cực kỳ quan trọng đối với việc thay đổi đặc điểm đáp ứng lâu dài của các tế bào thần kinh. Vấn đề này sẽ được nói đến chi tiết hơn trong chương 58 khi chúng ta thảo luận về các chức năng ghi nhớ của hệ thần kinh.

## Receptor kích thích hay ức chế tại màng sau synap.

**Receptor gây kích thích bằng cách:**

- Mở kênh Na cho phép một số lượng lớn cation đi vào tế bào, làm tăng điện thế màng lên đến ngưỡng kích thích. Đây là cơ chế thường được sử dụng nhất.

- Hạn chế sự dẫn truyền của kênh Kali hoặc kênh Clorua, hoặc cả 2. Việc này làm giảm sự khuếch tán của ion  $Cl^-$  vào bên trong các tế bào thần kinh sau synap hoặc giảm sự khuếch tán của ion  $K^+$  ra bên ngoài. Trong cả hai trường hợp, điện thế màng sẽ dương hơn so với bình thường, như vậy cũng có tác dụng kích thích.

- hay đổi về quá trình chuyển hóa nội bào ví dụ như làm tăng số lượng thụ thể màng kích thích hoặc giảm số lượng thụ thể màng ức chế cũng có thể kích thích hoạt động của tế bào thần kinh.

**Receptor gây ức chế bằng cách:**

- Mở kênh Clorua cho phép sự khuếch tán nhanh chóng của ion  $Cl^-$  từ bên ngoài tế bào thần kinh sau synap vào bên trong, do đó điện thế màng càng âm -> có tác dụng ức chế.

- Tăng độ dẫn ion  $K^+$  ra khỏi tế bào thần kinh. Việc này cho phép các ion dương để khuếch tán ra bên ngoài dễ dàng hơn, cũng gây tăng điện tích âm bên trong các tế bào thần kinh, có tác dụng ức chế.

- Kích hoạt các enzyme thụ thể ức chế chức năng trao đổi chất của tế bào bằng cách làm tăng số lượng của các thụ thể ức chế ở synap thần kinh hoặc ức chế (giảm) số lượng thụ thể kích thích.

## Chất dẫn truyền thần kinh

Đã có hơn 50 chất hóa học được chứng minh có vai trò như chất truyền đạt thần kinh. 2 nhóm chất được trình bày trong bảng 46-1 và 46-2: một nhóm gồm phân tử nhỏ, tốc độ dẫn truyền nhanh; một nhóm khác được tạo thành từ một lượng lớn neuropeptide có kích thước phân tử lớn, tác dụng chậm.

**Bảng 46-1** Chất truyền đạt thần kinh phân tử nhỏ, tác dụng nháh.

Nhóm I:	
Acetylcholine	
Nhóm II: Các amin	
Norepinephrine	
Epinephrine	
Dopamine	
Serotonin	
Histamine	
Nhóm III: Các amino acid	
Gamma-aminobutyric acid	
Glycine	
Glutamate	
Aspartate	
Nhóm IV	
Nitric oxide	

Nhóm phân tử nhỏ, tốc độ dẫn truyền nhanh gây ra phản ứng ngay lập tức của hệ thần kinh, nhóm còn lại thường gây ra hành động kéo dài hơn, chẳng hạn như thay đổi số lượng thụ thể của tế bào thần kinh, đóng hoặc mở các kênh ion nhất định, hoặc có thể thay đổi số lượng và kích thước synap thần kinh một cách lâu dài.

## Nhóm phân tử nhỏ, tốc độ dẫn truyền nhanh

Trong hầu hết các trường hợp, các chất dẫn truyền thần kinh có phân tử nhỏ được tổng hợp tại bào tương của trạm trước synap và được vận chuyển tích cực vào túi chứa chất dẫn truyền. Mỗi lần trạm trước synap xuất hiện điện thế hoạt động, 1 số túi đó giải phóng chất dẫn truyền vào khe synap và gắn với receptor màng sau synap rồi gây tác dụng như đã nói ở trên.

**Tái chế túi chứa chất dẫn truyền thần kinh:** các túi chứa chất truyền đạt thần kinh phân tử nhỏ liên tục được tái chế và sử dụng lại. Sau khi hòa màng để giải phóng vật chất, nó như trở thành 1 phần của màng synap, tuy nhiên, sau vài giây đến vài phút, nó lại trở lại bên trong tế bào để trở thành một túi chứa mới. Màng túi chứa đó có thể có những protein enzym mới để tổng hợp hay tập trung những chất dẫn truyền thần kinh mới.

**Bảng 46-2** Chất truyền đạt thần kinh phân tử lớn, tác dụng chậm hoặc các yếu tố tăng trưởng

Các hormon do vùng dưới đồi giải phóng	
Các hormon hướng giáp	
Hormon giải phóng hormon tạo hoàng thể	
Somatostatin (Yếu tố ức chế hormon tăng trưởng)	
Các peptid tuyển yên	
Hormone vỏ thượng thận	
$\beta$ -Endorphin	
Hormon kích thích tế bào sắc tố - $\alpha$	
Prolactin	
Hormon tạo hoàng thể	
Thyrotropin	
Hormon tăng trưởng	
Vasopressin	
Oxytocin	
Các peptid tác dụng trên ruột và não	
Leucine enkephalin	
Methionine enkephalin	
Chất P	
Gastrin	
Cholecystokinin	
Vasoactive intestinal polypeptide	
Yếu tố tăng trưởng thần kinh	
Brain-derived neurotropic factor	
Neurotensin	
Insulin	
Glucagon	
Từ các mô khác	
Angiotensin II	
Bradykinin	
Carnosine	
Sleep peptides	
Calcitonin	

Acetylcholine là một chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ điển hình, tuân theo các nguyên tắc tổng hợp và giải phóng nói trên. Nó được tổng hợp từ acetyl coenzyme A và choline nhờ enzyme choline acetyltransferase. Khi túi chứa acetylcholin vào khe synap, trong quá trình truyền tín hiệu thần kinh, các acetylcholine nhanh chóng phân chia thành acetate và choline bởi enzym cholinesterase - enzym này có mặt trong khe synap. Sau đó, các túi chứa được tái chế, và choline được vận chuyển tích cực trở lại vào trạm trước synap để tổng hợp acetylcholine mới.

### Đặc điểm của một số chất dẫn truyền thần kinh phân tử nhỏ quan trọng :

**Acetylcholine** được tiết ra tại rất nhiều vùng của hệ thần kinh, đặc biệt là: (1) bó tháp xuất phát từ vỏ não vận động; (2) một số loại tế bào thần kinh khác nhau trong hạch nền; (3) các nơron vận động phân bố trong cơ vận; (4) các tế bào thần kinh trước hạch của hệ thống thần kinh thực vật, (5) các tế bào thần kinh hậu hạch của hệ thần kinh đối giao cảm; và (6) một số các tế bào thần kinh hậu hạch của hệ thần kinh giao cảm.

Trong hầu hết các trường hợp, acetylcholine có tác dụng kích thích. Tuy nhiên, nó được biết là có tác dụng ức chế ở một số dây thần kinh đối giao cảm ngoại vi, chẳng hạn như ức chế trung tâm dây thần kinh phế vị.

**Norepinephrine** được tiết ra bởi cúc tận cùng của nhiều tế bào thần kinh mà thân tế bào của chúng nằm ở thân não và vùng dưới đồi. Đặc biệt, norepinephrine được tiết bởi tế bào thần kinh nằm trong nhân lục ở cầu não, mà các sợi thần kinh đó lan tỏa rộng rãi đến các khu vực của não bộ giúp kiểm soát toàn bộ hoạt động và tâm trạng, chẳng hạn như làm tăng mức độ tinh túc. Norepinephrine cũng được tiết ra bởi hầu hết các sợi hậu hạch của hệ thần kinh giao cảm. Trong hầu hết các khu vực, norepinephrine có thể kích hoạt các thụ thể kích thích, nhưng nó cũng có thể kích hoạt các thụ thể ức chế ở 1 số nơi khác.

**Dopamine** được tiết ra bởi các tế bào thần kinh có nguồn gốc ở chất đen. Điểm kết thúc của các tế bào thần kinh đó chủ yếu ở vùng thể vận của hạch nền. Tác dụng của dopamine thường là ức chế.

**Glycine** được tiết ra chủ yếu ở synap trong tuy sống. Nó được biết đến là một chất gây ức chế.

**GABA** (acid gamma-aminobutyric) được tiết ra bởi cúc tận cùng trong tuy sống, tiểu não, hạch nền, và nhiều khu vực của vỏ não. Nó được cho là chất gây ức chế.

**Glutamate** được tiết ra tại cúc tận cùng của các dây thần kinh cảm giác đi vào hệ thần kinh trung ương, cũng như nhiều khu vực của vỏ não. Nó thường có tác dụng kích thích.

**Serotonin** được sản xuất tại các nhân ở não giữa của thân não và nhiều khu vực của não và tuy sống, đặc biệt là ở sừng sau tuy sống và vùng dưới đồi. Nó có tác dụng ức chế đường dẫn truyền cảm giác đau ở tuy sống, ức chế được những vùng cao hơn của hệ thần kinh giúp cơ thể kiểm soát được tâm trạng, thậm chí serotonin còn có tác dụng gây ngủ.

**Nitric oxide** được sản xuất ở cúc tận cùng tại nhiều khu vực trong não chịu trách nhiệm về hành vi và bộ nhớ lâu dài. Nitric oxide khác với các chất truyền đạt thần kinh phân tử nhỏ khác do cơ chế hình thành tại cúc tận cùng và tác dụng của nó lên sợi thần kinh sau synap. Nó không được hình thành và lưu trữ trong các bọc nhỏ, mà khi cần thiết nó được tổng hợp gần như ngay lập tức và giải phóng luôn ra khe synap. Sau khi khuếch tán vào màng sau synap, nitric oxide không làm thay đổi đáng kể điện thế màng mà nó làm thay đổi chức năng chuyển hóa nội bào, làm cho tế bào trở nên dễ bị kích thích hơn trong nhiều giây, nhiều phút, thậm chí có thể lâu hơn nữa.

### Nhóm phân tử lớn

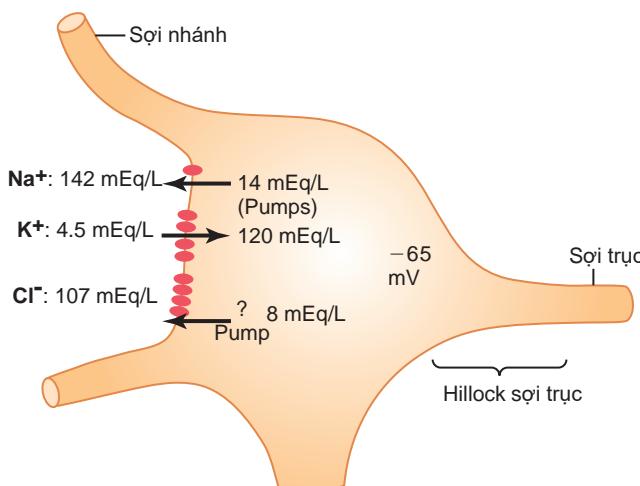
Nhóm chất dẫn truyền này thường có tác dụng chậm. Chúng không được tổng hợp trong bào tương của cúc tận cùng mà được tổng hợp như một phần không thể thiếu của những phân tử protein lớn bởi ribosom trong thân tế bào thần kinh. Sau đó các phân tử protein này di chuyển vào mạng lưới nội bào và bộ máy Golgi. Tại đây xảy ra 2 sự thay đổi. Thứ 1, chúng được phân cắt thành những mảnh nhỏ hơn tạo thành các neuropeptide não hoặc tiền chất của chúng. Thứ 2, neuropeptide được bộ máy Golgi gói vào trong các túi nhỏ và đưa ra tế bào chất, sau đó chúng được chuyển tới đầu sợi trực với tốc độ rất chậm chỉ vài cm/ngày. Tới cúc tận cùng, chúng được giải phóng vào khe synap và hoạt động như các phân tử nhỏ. Tuy nhiên các túi bọc này thì không được tái sử dụng.

Bởi sự hình thành các chất dẫn truyền nhóm phân tử lớn này phức tạp hơn, nên số lượng của chúng nhỏ hơn so với nhóm phân tử nhỏ. Bù lại, tác dụng của chúng lại kéo dài hơn và mạnh hơn hàng ngàn lần các phân tử nhỏ. Việc kéo dài tác dụng của chúng thông qua các cách bao gồm đóng kênh Calci, thay đổi bộ máy chuyển hóa của tế bào, hoạt hóa hoặc bắt hoạt gen và tác dụng lâu dài lên receptor kích thích hoặc ức chế gây tác dụng vài ngày đến vài năm.

## Thay đổi điện thế trong kích thích thần kinh

Sự thay đổi điện thế trong kích thích thần kinh đã được nghiên cứu, đặc biệt là trong các nơron vận động lớn của sừng trước tủy sống. Hình 46-8 cho thấy thân của một nơron vận động của tủy sống, nó cho thấy điện thế màng nghỉ này ít âm hơn so với dây thần kinh ngoại biên và trong cơ vân - khoảng -90 mV; các điện áp thấp hơn là rất quan trọng vì nó cho phép kiểm soát mức độ kích thích của các tế bào thần kinh: giảm điện thế đến một giá trị ít âm làm cho màng tế bào thần kinh dễ bị kích thích hơn, trong khi tăng điện thế lên giá trị cao hơn lại làm cho tế bào thần kinh khó bị kích thích hơn. Đó là cơ sở cho 2 chức năng của nơron - kích thích hoặc ức chế.

### Sự khác biệt về nồng độ của các ion qua màng tế bào thần kinh



**Figure 46-8.** Phân bố của các ion natri, kali, và clorua qua màng của thân tế bào thần kinh ; Nguồn gốc của điện thế màng .

Hình 46-8 cho thấy sự khác nhau về nồng độ trên màng tế bào thần kinh của ba ion quan trọng nhất đối với chức năng thần kinh: ion natri, ion kali, và ion clorua. Ở phía trên, nồng độ ion natri thì cao ở dịch ngoại bào (142 mEq / L) nhưng thấp bên trong các tế bào thần kinh (14 mEq / L). Gradient nồng độ này được gây ra bởi một máy bơm natri màng rất khỏe liên tục bơm natri ra khỏi các tế bào thần kinh. Hình 46-8 cũng cho thấy nồng độ ion kali cao trong thân tế bào thần kinh (120 mEq / L) nhưng thấp trong dịch ngoại bào (4,5 mEq / L). Hơn nữa, nó cho thấy rằng có một máy bơm kali có vai trò bơm Kali từ ngoài vào trong tế bào. Còn các ion clorua có nồng độ cao ở dịch ngoại bào nhưng lại thấp bên trong các tế bào thần kinh. Các ion clorua có thể thẩm qua màng hoặc được vận chuyển bởi một bơm clorua yếu. Tuy nhiên, lý do chính khiến nồng độ các ion clorua bên trong tế bào thần kinh thấp là do điện thế màng -65mV đã đẩy lùi các ion clorua mang điện tích âm ra.

Chúng ta hãy nhớ lại từ Chương 4 và 5 là một điện thế qua màng tế bào có thể chống lại sự chuyển động của các ion qua màng nếu điện thế đó thích hợp và đủ lớn. Nó được gọi là điện thế Nernst được tính theo phương trình:

$$\text{EMF (mV)} = \pm 61 \times \log\left(\frac{\text{nồng độ bên trong}}{\text{nồng độ bên ngoài}}\right)$$

Trong đó EMF là điện thế Nernst tính theo mV và ở bên trong của màng tế bào, là số âm (-) cho các ion dương và là số dương (+) cho các ion âm.

Bây giờ chúng ta tính điện thế Nernst một cách chính xác cho ba ion riêng biệt: natri, kali và clo.

Đối với các sự khác biệt nồng độ của ion natri thể hiện trong Hình 46-8 (142 mEq / L ở bên ngoài và 14 mEq / L ở bên trong tế bào), điện thế Nernst được tính ra là 61 mV. Tuy nhiên, thực tế điện thế màng là -65 mV, không phải 61 mV. Như vậy, các ion natri bị rò rỉ vào bên trong ngay lập tức được bơm trở lại ra bên ngoài bởi bơm natri, do đó duy trì được điện thế -65mV bên trong các tế bào thần kinh.

Đối với các ion kali, điện thế Nernst tính được là -86 mV bên trong các tế bào thần kinh, âm hơn nhiều so với -65 mV. Như vậy, bởi nồng độ ion kali trong tế bào cao, nó có xu hướng khuếch tán ra bên ngoài của các tế bào thần kinh, nhưng xu hướng này được ngăn cản bởi bom kali liên tục bom kali trở lại bên trong.

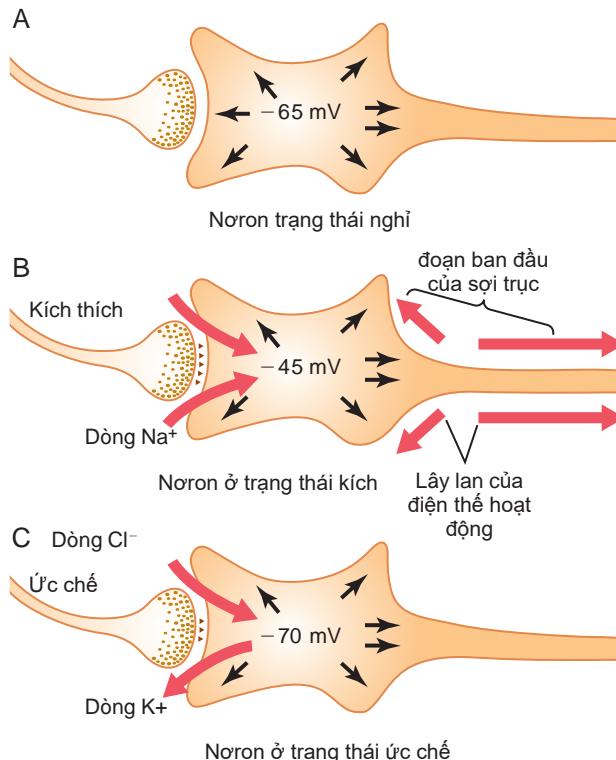
Cuối cùng, điện thế Nernst của ion Clorua tính ra được -70 mV bên trong các tế bào thần kinh, hơi âm hơn các giá trị đo thực tế là -65 mV. Như vậy, các ion clorua có xu hướng bị rò rỉ rất nhẹ vào bên trong của các tế bào thần kinh, và có lẽ việc bom ion Clorua trở ra được thực hiện bởi một bom clorua.

### Ảnh hưởng của sự kích thích lên màng sau synap - điện thế kích thích màng sau synap:

Hình 46-9 A cho thấy các tế bào thần kinh ở trạng thái nghỉ với điện thế màng là -65mV. Hình 46-9 B cho thấy một cúc tận cùng trước synap tiết ra một chất dẫn truyền có tác dụng kích thích vào khe synap. Nó tác động lên màng sau synap bằng cách tăng tính thấm của màng tế bào đối với  $\text{Na}^+$ . Bởi vì gradient nồng độ của natri lớn và âm hơn ở bên trong các tế bào thần kinh, ion Natri nhanh chóng đi vào bên trong màng. Sự chảy vào nhanh chóng của ion tích điện dương natri làm trung hòa một phần điện thế âm của màng tế bào. Như vậy, trong hình 46-9 B, điện thế nghỉ của màng tế bào tăng lên từ -65 đến -45 mV. Một cúc tận cùng trước synap duy nhất có thể không bao giờ tăng điện thế màng từ -65 mV lên đến -45 mV. Việc này đòi hỏi sự giải phóng chất dẫn truyền đồng thời từ nhiều cúc tận cùng ( khoảng 40 đến 80 cái).

### Nguồn kích thích:

Khi điện thế kích thích màng sau synap( EPSP) tăng đủ cao đến một điểm mà tại đó khởi đầu một điện thế hoạt động trong các tế bào thần kinh. Tuy nhiên, điện thế hoạt động không bắt đầu với các khớp thần kinh kích thích liền kề. Thay vào đó, nó bắt đầu trong đoạn ban đầu của sợi trực nơi sợi trực rời khỏi thân thần kinh.



**Figure 46-9.** Ba trạng thái của nơron. **A,** Nơron trạng thái nghỉ, với một điện thế trong màng bình thường là -65 mV. **B,** nơron ở trạng thái kích thích, với một điện thế trong màng ít âm hơn bình thường là -45mV gây ra bởi dòng Natri. **C,** nơron ở trạng thái ức chế với điện thế trong màng âm hơn bình thường là -70mV gây ra bởi dòng ion Kali, hoặc Clorua, hoặc cả 2.

Lý do chính cho quan điểm này là thân tế bào có tương đối ít các kênh natri trong màng của nó, nên rất khó cho EPSP mở được đủ số lượng kênh natri để tạo điện thế hoạt động. Ngược lại, các màng của đoạn đầu của sợi trực có đủ số lượng kênh để tạo nên kích thích. Khi các điện thế hoạt động bắt đầu, nó đi dọc theo ngoại vi sợi trực và thường hướng ra xa thân tế bào. Trong một số trường hợp nó đi ngược vào sợi nhánh nhưng không phải là tất cả. Vì vậy, trong hình 46-9B, nguồn kích thích của các tế bào thần kinh được thể hiện là khoảng -45 mV.

## Thay đổi điện thế trong ức chế thần kinh.

### Ảnh hưởng của synap ức chế lên màng sau synap - điện thế ức chế màng sau synap:

Tác dụng ức chế chủ yếu bằng cách mở kênh clorua, cho phép các ion clorua đi qua dễ dàng. Để hiểu làm thế nào các khớp thần kinh ức chế các tế bào thần kinh sau synap, chúng ta phải nhớ lại những gì chúng ta đã học về điện thế Nernst cho các ion clorua. Ta tính được điện thế Nernst cho các ion clorua vào khoảng  $-70$  mV, âm hơn so với  $-65$  mV thường hiện diện bên trong màng tế bào thần kinh khi nghỉ ngơi. Như vậy, mở các kênh clorua sẽ cho phép các ion clorua mang điện tích âm di chuyển từ dịch ngoại bào vào bên trong tế bào, làm cho điện thế màng tế bào lại âm hơn hon bình thường. Mở kênh kali sẽ cho phép các ion kali mang điện tích dương di chuyển ra bên ngoài và cũng làm cho điện thế màng âm hơn bình thường. Cả 2 việc làm trên được gọi là tăng phân cực. Sự tăng phân cực đó gây nên điện thế ức chế màng sau synap (IPSP).

Hình 46-9 C cho thấy ảnh hưởng lên điện thế màng gây ra bằng cách kích hoạt các khớp thần kinh ức chế, cho phép clorua đi vào tế bào và / hoặc kali đi ra khỏi tế bào, điện thế màng giảm từ giá trị thông thường là  $-65$  mV đến giá trị âm hơn  $-70$  mV. Như vậy điện thế màng giảm  $5$  mV âm hơn bình thường và ta gọi đó một IPSP  $-5$  mV, có tác dụng ức chế truyền tín hiệu thần kinh thông qua các khớp thần kinh.

### Sự ức chế trước synap

Ngoài sự ức chế được tạo ra bởi synap ức chế ở màng tế bào thần kinh( được gọi là ức chế sau synap), có một loại ức chế thường xảy ra ở các cúc tần cùng trước synap trước khi tín hiệu thần kinh đến được các khớp thần kinh. Loại ức chế này được gọi là ức chế trước synap.

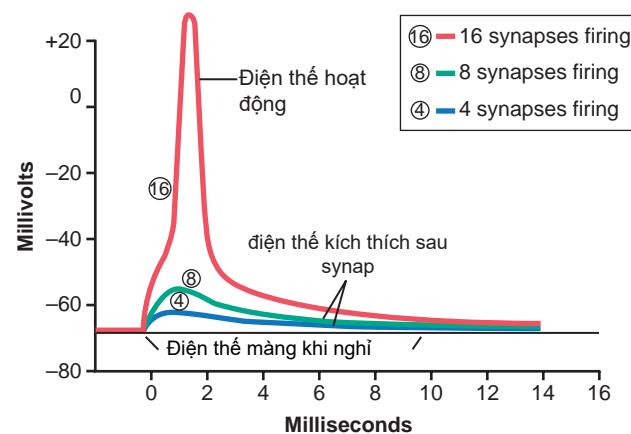
Ức chế trước synap là do sự giải phóng của một chất ức chế vào bên ngoài của các dây thần kinh trước synap trước khi đến dây thần kinh sau synap.

Trong hầu hết các trường hợp, chất ức chế ở đây là GABA (acid gamma-aminobutyric). Nó làm mở kênh anion, cho phép một số lượng lớn các ion clorua khuếch tán vào tế bào. Điện tích âm của các ion này ức chế dẫn truyền qua synap vì chúng hủy bỏ tác dụng kích thích của các ion natri mang điện tích dương.

Ức chế trước synap xảy ra ở rất nhiều con đường nhện cảm trong hệ thống thần kinh. Trong thực tế, các sợi thần kinh cảm giác liền kề thường ức chế lẫn nhau, nó làm giảm thiểu sự lan truyền và sự xáo trộn các tín hiệu ở các vùng cảm giác. Chương tiếp chúng ta sẽ tìm hiểu kĩ hơn.

### Thời gian điện thế sau synap:

Khi có sự kích thích thần kinh , màng tế bào thần kinh trở nên rất thấm đối với các ion natri trong 1-2 phần nghìn giây. Trong thời gian ngắn này, các ion natri đủ để khuếch tán nhanh chóng vào bên trong của các nơron vận động sau synap làm tăng điện thế trong màng tế bào lên một vài mV, do đó tạo ra EPSP được thể hiện bởi các đường cong màu xanh da trời và màu xanh lá cây trong hình 46-10. Điện thế này từ từ giảm trong 15 miligiây tiếp theo vì đây là thời gian cần thiết cho các điện tích dương dứt thùa rỉ ra khỏi tế bào thần kinh và để thiết lập lại điện thế nghỉ bình thường.



**Figure 46-10.** Điện thế kích thích sau synap, thể hiện sự kích thích của chỉ một vài synap thần kinh sẽ không đủ gây hiệu ứng. Việc cộng kích thích của càng nhiều synap sẽ đến được ngưỡng kích thích và gây điện thế hoạt động.

Tác dụng ngược lại xảy ra cho một IPSP; các khớp thần kinh úc chế làm tăng tính thấm của màng đối với ion kali hoặc clorua, hoặc cả hai, trong 1 - 2 mili giây, việc này làm giảm điện thế màng đến một giá trị âm nhiều hơn bình thường, do đó tạo IPSP. Điện thế này cũng mất đi trong khoảng 15 phần nghìn giây.

Các chất truyền đạt thần kinh có thể kích thích hoặc úc chế các tế bào thần kinh sau synap lâu hơn nữa: hàng trăm mili giây, thậm chí vài giây, phút, hoặc giờ. Nhât là với các chất truyền đạt phân tử lớn.

#### **“cộng kích thích theo không gian”**

Nếu chỉ có một cúc tần cùng giải phóng chất truyền đạt thì hầu như không bao giờ gây được hưng phấn ở nơ ron sau vì lượng này chỉ đủ gây ra một điện thế kích thích không quá 0,5 - 1 mV trong khi cần phải có 10 - 20 mV mới đạt tới ngưỡng kích thích. Tuy nhiên, thường có nhiều cúc tần cùng bị kích thích đồng thời thậm chí khi các cúc tần cùng này giải phóng chất truyền đạt trên một vùng rộng của màng sau synap thì tác dụng có thể được “cộng” lại đủ để gây hưng phấn ở màng sau synap. Sự thay đổi điện thế ở 1 điểm trên thân nơ ron sẽ dẫn đến sự thay đổi điện thế gần đúng như thế ở bất kì điểm nào trong tế bào bởi tính dẫn điện của nơ ron rất tốt. Do vậy, khi có nhiều kích thích đồng thời xảy ra tại các điểm khác nhau trên một diện lớn của cùng một màng sau synap thì các điện thế riêng lẻ được cộng lại và nếu đủ lớn, đạt tới ngưỡng kích thích thì gây ra điện thế hoạt động ở đoạn phát sinh sợi trực, nó được chứng minh trong hình 46-10. Đường dưới cùng là điện thế được gây ra bởi sự kích thích đồng thời của 4 synap thần kinh; điện thế cao hơn bên trên được gây ra bởi sự kích thích của 8 synap thần kinh; cuối cùng, EPSP cao nhất được gây ra bởi sự kích thích của 16 khớp thần kinh.

#### **“cộng kích thích theo thời gian”**

Đối với một điện thế màng vừa dưới tác động của các chất úc chế vừa dưới tác động của các chất kích thích thì chúng sẽ triệt tiêu một phần hoặc hoàn toàn lẫn nhau.

#### **Chức năng đặc biệt của sợi nhánh trong việc kích thích thần kinh.**

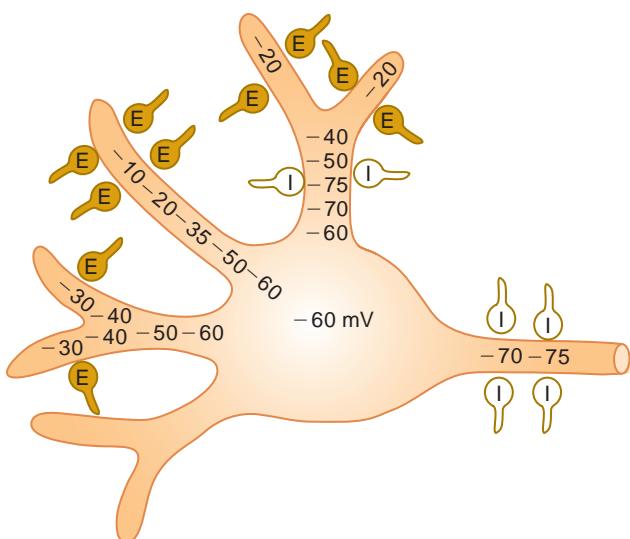
##### **Vùng không gian lớn của các sợi nhánh.**

Sợi nhánh của các nơron vận động trước thường kéo dài từ 500-1000 micromet theo tất cả các hướng từ thân tế bào thần kinh, và những sợi nhánh này có thể nhận được tín hiệu từ một vùng không gian rộng lớn xung quanh các tế bào thần kinh vận động. Đặc tính này cung cấp một cơ hội lớn cho việc tổng hợp tín hiệu từ nhiều sợi thần kinh trước synap riêng rẽ. Một điểm quan trọng nữa là có đến 80 đến 95% các cúc tần cùng của các nơron vận động trước tiếp hợp với sợi nhánh, ngược lại chỉ 5-20 % tiếp hợp với thân tế bào. Như vậy, phần lớn kích thích được nhận từ các sợi nhánh.

Hầu hết các sợi nhánh không thể truyền điện thế hoạt động vì nó có tương đối ít kênh Natri voltagegated và ngưỡng kích thích của nó quá cao, nhưng nó có thể truyền tín hiệu xuống thân tế bào bởi lực điện dẫn truyền qua dịch nội bào.

##### **Sự suy giảm của lực điện dẫn trong sợi nhánh - hiệu ứng kích thích hoặc úc chế bởi các synap nằm cạnh thân tế bào.**

Trong hình 46-11, nhiều synap kích thích và úc chế thần kinh được thể hiện để kích thích các sợi nhánh của một tế bào thần kinh.

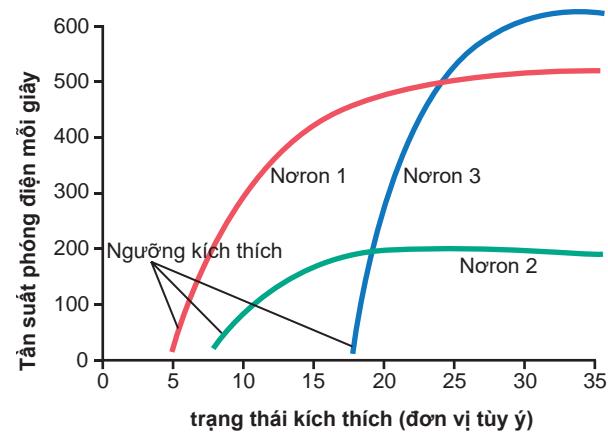


**Hình 46-11** Sự kích thích của một tế bào thần kinh bởi cúc tần cùng nằm trên các sợi nhánh, hiển thị sự suy giảm của dòng kích thích khi trải qua sự dẫn truyền.

Trên 2 sợi nhánh bên trái, „„ Tuy nhiên, một phần lớn của EPSP bị mất đi trước khi nó đến được thân tế bào. Lý do là các sợi nhánh rất dài, và màng của chúng rất mỏng làm cho một phần ion kali và clo thâm qua, làm cho chúng dòng điện bị “rò rỉ”. Như vậy, trước khi điện thế kích thích có thể đến được thân tế bào, một phần lớn các điện thế bị mất do rò rỉ thông qua màng. Sự giảm điện thế khi nó vận chuyển từ sợi nhánh về phía thân tế bào được gọi là decremental conduction.

Sự dẫn truyền tín hiệu kích thích càng xa thì sự suy giảm điện thế càng nhiều và tín hiệu đến được với thân tế bào càng ít. Như vậy các khớp thần kinh nằm càng gần thân tế bào càng gây ra hiệu ứng kích thích hoặc úc chế tốt hơn.

Sự cộng kích thích và úc chế ở đuôi gai . sợi nhánh cao nhất ở hình 46-11 cho thấy nó vừa bị tác động bởi synap úc chế vừa bị tác động bởi synap kích thích. Ở đầu xa của sợi nhánh nó có EPSP mạnh, nhưng ở phần gần thân nó có 2 synap úc chế tác động. Những synap thần kinh úc chế cung cấp một điện áp siêu phân cực mà nó vô hiệu hóa hoàn toàn các tác dụng kích thích bên trên và thực sự chỉ



**Hình 46-12.** đặc điểm đáp ứng của các loại nơron khác nhau với các mức độ khác nhau của trạng thái kích thích.

truyền đi một lượng nhỏ tác dụng úc chế hướng về phía thân tế bào. Như vậy, sợi nhánh cũng có thể “cộng” kích thích hoặc úc chế như thân tế bào.

### Sự tương quan về trạng thái của sợi thần kinh

Nếu mức độ kích thích thần kinh lớn hơn mức độ úc chế, người ta nói tế bào đó ở “trạng thái kích thích”, ngược lại nếu mức độ úc chế lớn hơn, người ta nói tế bào đó ở “trạng thái úc chế”.

Khi trạng thái kích thích của tế bào thần kinh tăng lên trên ngưỡng kích thích, các tế bào thần kinh sẽ lặp lại fire miễn là trạng thái kích thích vẫn còn ở mức độ đó. Hình 46-12 cho thấy phản ứng của ba loại tế bào thần kinh với 3 mức của trạng thái kích thích khác nhau.

Lưu ý rằng nơron thứ 1 có ngưỡng kích thích thấp, trong khi nơron thứ 3 có ngưỡng kích thích cao. Cũng chú ý rằng nơron 2 có tần số tối đa của dòng chảy thấp nhất, còn nơron 3 có tần số tối đa chảy cao nhất.

Một số tế bào thần kinh trong hệ thống thần kinh trung ương fire liên tục bởi vì ngay cả trạng thái kích thích bình thường thì nó cũng trên ngưỡng kích thích. ..

## Một số đặc điểm đặc biệt của dẫn truyền synap

### Mỗi synap

Nếu có nhiều kích thích liên tục , kéo dài qua synap thì lượng chất truyền đạt được sản xuất ra không kịp bù lại lượng đã tiêu hao, khi đó xung động thần kinh không được dẫn truyền qua synap nữa hoặc kém đi rất nhiều. Đó là hiện tượng mỗi synap. Một mỗi là chức năng cực kì quan trọng của synap bởi khi hệ thống thần kinh trở nên phản khích quá mức, sự mỗi synap làm cho hệ thần kinh ngưng bị kích thích 1 thời gian. Ví dụ, trong con động kinh, mỗi synap có lẽ là cơ chế quan trọng nhất để ngưng cơn lại. như vậy, mỗi synap là một cơ chế bảo vệ, chống lại việc hoạt động thần kinh quá mức...

### Ảnh hưởng của nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm trong dẫn truyền synap.

Hầu hết các tế bào thần kinh đều bị ảnh hưởng bởi việc thay đổi pH của dịch kẽ xung quanh. Thông thường, nhiễm kiềm làm tế bào thần kinh dễ bị kích thích hơn một cách đáng kể. Ví dụ, việc tăng pH máu động mạch từ mức 7,4 đến 7,8-8,0 thường gây ra chứng động kinh vì sự tăng kích thích của một số hoặc tất cả những tế bào thần kinh. Ở người đang dễ mắc chứng động kinh, ngay cả là có tăng thông khí trong khoảng thời gian ngắn, làm nâng cao độ pH, có thể thúc đẩy gây cơn động kinh. Ngược lại, nhiễm toan lại gây ức chế hoạt động thần kinh; giảm độ pH từ 7,4 đến dưới 7,0 thường gây ra trạng thái hôn mê. Ví dụ, trong bệnh tiểu đường rất nặng hoặc toan urê, hôn mê gần như luôn luôn xuất hiện.

### Ảnh hưởng của giảm oxi máu trong dẫn truyền thần kinh.

Thần kinh bị kích thích tốt cũng phụ thuộc vào việc cung cấp đầy đủ oxi hay không. Ngừng cung cấp oxi chỉ một vài giây có thể gây ra việc mất khả năng bị kích thích của một số tế bào thần kinh. ảnh hưởng đó được minh chứng khi dòng máu não bị ngừng từ 3-7s, con người đã có thể bị bất tỉnh.

### Ảnh hưởng của thuốc trong dẫn truyền thần kinh.

Có thuốc được biết đến là có tác dụng kích thích và có thuốc có tác dụng ức chế. Tuy nhiên, các thuốc có tác dụng kích thích không phải là làm giảm ngưỡng kích thích tế bào mà nó ức chế hoạt động của các chất ức chế, ví dụ như ức chế hoạt động của glycine trong tủy sống. Còn phần lớn thuốc tê thì làm tăng ngưỡng kích thích của tế bào thần kinh do đó làm giảm sự dẫn truyền synap tại nhiều điểm trong hệ thống thần kinh. Một số thuốc gây mê đặc biệt lipid hòa tan được cho rằng chúng làm thay đổi các đặc tính vật lý của màng tế bào thần kinh, khiến chúng kém đáp ứng với các kích thích chủ động.

### “Chậm synap”

Quá trình thông tin được truyền qua synap phải qua nhiều bước : đưa các bọc nhỏ xuống, hòa màng với màng của cúc tận cùng, chất truyền đạt giải phóng và khuếch tán trong khe synap, gắn với receptor ở màng sau synap, mở kênh ion gây khử cực màng. Tuy mỗi bước rất ngắn nhưng cả quá trình đòi hỏi một thời gian nhất định bởi vậy tốc độ dẫn truyền qua synap sẽ chậm hơn dẫn truyền trên sợi trực. Đó là hiện tượng chậm synap.

## Bibliography

- Alberini CM: Transcription factors in long-term memory and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 89:121, 2009.
- Ariel P, Ryan TA: New insights into molecular players involved in neurotransmitter release. *Physiology (Bethesda)* 27:15, 2012.
- Ben-Ari Y, Gaiarsa JL, Tyzio R, Khazipov R: GABA: a pioneer transmitter that excites immature neurons and generates primitive oscillations. *Physiol Rev* 87:1215, 2007.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Clarke LE, Barres BA: Emerging roles of astrocytes in neural circuit development. *Nat Rev Neurosci* 14:311, 2013.
- Gassmann M, Bettler B: Regulation of neuronal GABA(B) receptor functions by subunit composition. *Nat Rev Neurosci* 13:380, 2012.
- Jacob TC, Moss SJ, Jurd R: GABA(A) receptor trafficking and its role in the dynamic modulation of neuronal inhibition. *Nat Rev Neurosci* 9:331, 2008.
- Kandel ER: The molecular biology of memory storage: a dialogue between genes and synapses. *Science* 294:1030, 2001.
- Kavalali ET, Jorgensen EM: Visualizing presynaptic function. *Nat Neurosci* 17:10, 2014.
- Kerchner GA, Nicoll RA: Silent synapses and the emergence of a postsynaptic mechanism for LTP. *Nat Rev Neurosci* 9:813, 2008.
- Klein R: Bidirectional modulation of synaptic functions by Eph/ephrin signaling. *Nat Neurosci* 12:15, 2009.
- Lisman JE, Raghavachari S, Tsien RW: The sequence of events that underlie quantal transmission at central glutamatergic synapses. *Nat Rev Neurosci* 8:597, 2007.
- O'Rourke NA, Weiler NC, Micheva KD, Smith SJ: Deep molecular diversity of mammalian synapses: why it matters and how to measure it. *Nat Rev Neurosci* 13:365, 2012.
- Paoletti P, Bellone C, Zhou Q: NMDA receptor subunit diversity: impact on receptor properties, synaptic plasticity and disease. *Nat Rev Neurosci* 14:383, 2013.
- Pereda AE: Electrical synapses and their functional interactions with chemical synapses. *Nat Rev Neurosci* 15:250, 2014.
- Sala C, Segal M: Dendritic spines: the locus of structural and functional plasticity. *Physiol Rev* 94:141, 2014.
- Sigel E, Steinmann ME: Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *J Biol Chem* 287:40224, 2012.
- Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 88:769, 2008.
- Spruston N: Pyramidal neurons: dendritic structure and synaptic integration. *Nat Rev Neurosci* 9:206, 2008.
- Tyagarajan SK, Fritschy JM: Gephyrin: a master regulator of neuronal function? *Nat Rev Neurosci* 15:141, 2014.
- van den Pol AN: Neuropeptide transmission in brain circuits. *Neuron* 76:98, 2012.



# Các receptor cảm giác và các vòng phản xạ trong xử lý thông tin

Sự nhận biết của chúng ta về những tín hiệu bên trong cơ thể và từ môi trường xung quanh được thực hiện qua trung gian là hệ thống phức tạp các receptor cảm giác giúp phát hiện các kích thích như đụng chạm, âm thanh, ánh sáng, đau, lạnh và nhiệt. Mục đích của chương này là thảo luận những nội dung cơ bản về cách thức các receptor biến đổi những kích thích cảm giác thành những tín hiệu thần kinh, để sau đó được dẫn truyền và xử lý ở hệ thần kinh trung ương.

## CÁC LOẠI RECEPTOR CẢM GIÁC VÀ KÍCH THÍCH CHÚNG PHÁT HIỆN

**Bảng 47-1** liệt kê danh sách và phân loại 5 nhóm receptor cảm giác cơ bản: (1) receptor cơ học, phát hiện sự đè ép hoặc căng giãn cơ học trên receptor hoặc vùng mô kế cận receptor; (2) receptor nhiệt, phát hiện những thay đổi về nhiệt độ, với số ít thụ thể nhận biết lạnh và đa số là thụ thể nhận biết nhiệt; (3) receptor đau, phát hiện những mối nguy hại về vật lý hoặc hóa học xảy ra trên mô; (4) receptor điện tử, giúp phát hiện ánh sáng kích thích trên võng mạc mắt; và (5) receptor hóa học, phát hiện vị trong miệng, mùi ở mũi, mức độ oxy trong máu động mạch, sự thâm thấu của các dịch cơ thể, nồng độ cacbon dioxit trong máu và những yếu tố khác tạo nên thành phần hóa học của cơ thể.

Trong chương này, chúng ta sẽ thảo luận về chức năng của một vài loại receptor đặc trưng, trước hết là các receptor cơ học ở ngoại vi, để làm rõ một vài nguyên tắc cơ bản trong hoạt động của các receptor. Các receptor khác sẽ được thảo luận trong các chương liên quan đến hệ cảm giác. **Hình 47-1** minh họa một vài loại receptor tìm thấy trên da và ở các mô nằm sâu trong cơ thể.

## SỰ NHẬY CẢM KHÁC NHAU CỦA CÁC RECEPTOR

Hai loại receptor phát hiện các loại kích thích cảm giác bằng cách nào? Câu trả lời là “bằng các sự nhạy cảm khác nhau.” Nghĩa là, mỗi loại receptor nhạy cảm cao với một loại kích thích nhất định và hầu như chúng không đáp ứng với các loại kích thích cảm giác khác. Ví dụ, tế bào que và tế bào nón của mắt nhạy cảm cao với ánh sáng nhưng gần như hoàn toàn không đáp ứng với các loại kích thích thông thường khác như nhiệt, lạnh, áp

lực nhăn cầu hoặc những thay đổi hóa học trong máu. Các receptor thâm thấu của nhân trên thị ở vùng dưới đồi phát hiện những thay đổi từng phút của áp suất thâm thấu của các dịch cơ thể nhưng không bao giờ đáp ứng lại các kích thích âm thanh. Kể cả các receptor đau trên da cũng hầu như không bao giờ bị kích thích bởi các kích thích đụng chạm hoặc áp lực thông thường nhưng lại rất nhạy cảm với loại kích thích xúc giác nhất thời trở nên nghiêm trọng đủ để phá hủy các mô.

## Phương thức cảm giác - Nguyên lý “Đường đánh dấu”

Mỗi loại cảm giác cơ bản mà chúng ta có thể biết được như đau, sờ, nhìn, âm thanh và nhiều loại khác được gọi là một phương thức cảm giác. Mặc dù, thực tế là chúng ta biết được các phương thức cảm giác khác nhau này song, các sợi thần kinh thì chỉ truyền đi các xung. Như vậy, các sợi thần kinh khác nhau truyền các phương thức cảm giác khác nhau như thế nào?

Câu trả lời là mỗi đường thần kinh tận cùng ở một điểm riêng biệt trong hệ thần kinh trung ương, và loại cảm giác mà ta cảm nhận được khi một sợi thần kinh bị kích thích được quyết định bởi vị trí ở trung tâm thần kinh mà sợi thần kinh đó dẫn đến. Ví dụ, nếu sợi cảm giác đau bị kích thích, con người sẽ cảm thấy đau bất kể loại kích thích tác động lên sợi thần kinh là gì. Loại kích thích có thể là điện, là sự quá nóng của các sợi thần kinh, sự vặn xoắn các sợi thần kinh hoặc sự kích thích vào tận cùng thần kinh cảm giác đau bằng việc phá hủy các mô tế bào. Trong tất cả những trường hợp này, cái mà con người nhận biết được là cảm giác đau. Cũng như vậy, nếu receptor xúc giác của sợi thần kinh nhận biết cảm giác xúc giác bị tác động bởi kích thích điện, hoặc theo bất kì cách nào khác, con người sẽ nhận biết được cảm giác xúc giác bởi vì sợi thần kinh này dẫn đến vùng nhận cảm giác xúc giác chuyên biệt ở não. Tương tự như thế, sợi thần kinh của võng mạc mắt tận cùng ở vùng thị giác của não, sợi thần kinh của tai tận cùng ở vùng thính giác, và sợi nhận cảm về nhiệt độ tận cùng ở vùng nhiệt độ của não.

Sự chuyên biệt này của các sợi thần kinh chỉ cho dẫn truyền một loại phương thức cảm giác được gọi là nguyên lý “đường đánh dấu”. **YhocData.com**



## Bảng 47-1 Phân loại các receptor cảm giác

**I. Các receptor cơ học**

Các cảm giác xúc giác ở da (thượng bì và chân bì)

Các tận cùng thần kinh tự do

Đầu mút tận cùng mở rộng

Đĩa Merkel

Các biến thể khác

Đầu tận cùng hình chồi

Đầu tận cùng Ruffini

Đầu tận cùng có vỏ bọc

Tiêu thê Meissner

Tiêu thê Krause

Thụ thê nang lông

Cảm giác mô sâu

Đầu tận cùng thần kinh tự do

Đầu mút tận cùng mở rộng

Đầu tận cùng hình chồi

Đầu tận cùng Ruffini

Đầu tận cùng có vỏ bọc

Tiêu thê Pacinian

Một vài biến thể khác

Đầu tận cùng cơ

Suốt cơ

Receptor gân Golgi

**Nghe**

Receptor âm thanh ở óc tai

**Sự cân bằng áp lực**

Receptor tiền đình

**Áp lực động mạch**

Receptor nhận cảm áp lực ở động mạch chủ và xoang cảnh

**II. Receptor nhiệt****Lạnh**

Receptor lạnh

**Nhiệt**

Receptor nhiệt

**III. Receptor đau****Đau**

Các tận cùng thần kinh tự do

**IV. Receptor điện từ****Thị giác**

Các tế bào que

Các tế bào nón

**V. Receptor hóa học****Vị giác**

Các nhú lưỡi vị giác

**Ngửi**

Receptor của biểu mô khứu giác

**Oxy động mạch**

Receptor của thân động mạch chủ và xoang cảnh

**Sự thâm thấu**

Nơ ron ở trong hoặc gần nhân trên thị

**CO<sub>2</sub> máu**

Receptor ở trong hoặc ở trênn bì mặt hành tuy và trong thân động mạch chủ và xoang cảnh

**Đường máu, các axit amin, axit béo**

Receptor ở vùng dưới đồi

**Hình 47 - 1** Một vài loại tận cùng thần kinh cảm giác thân thể.

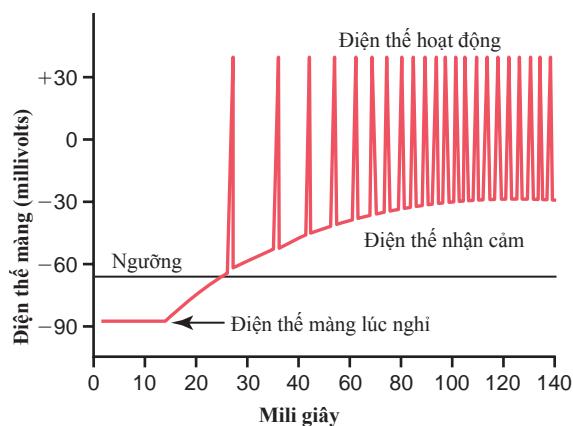
### SỰ CHUYỂN ĐỔI CÁC KÍCH THÍCH CẢM GIÁC THÀNH CÁC XUNG THẦN KINH

#### DÒNG ĐIỆN CỤC BỘ TẠI CÁC TẬN CÙNG THẦN KINH - ĐIỆN THẾ NHẬN CẢM

Tất cả các receptor đều có một đặc điểm chung. Bất kể loại kích thích nào tác động lên receptor, nó sẽ ngay lập tức làm thay đổi điện thế màng tại receptor. Sự thay đổi điện thế này được gọi là điện thế nhận cảm.

**Cơ chế của điện thế nhận cảm** Các receptor khác nhau có thể bị kích thích bằng một vài cách để tạo ra điện thế nhận cảm: (1) bằng sự biến dạng cơ học của receptor, làm căng giãn màng receptor và mở các kênh ion; (2) bằng cách gắn một chất hóa học lên màng tế bào, cũng làm mở các kênh ion; (3) bằng cách thay đổi nhiệt độ của vùng màng, làm biến đổi tính thấm của màng; hoặc (4) bằng ảnh hưởng của sóng điện từ, như là ánh sáng tác động lên receptor thị giác ở võng mạc mắt, làm thay đổi trực tiếp hoặc gián tiếp đặc tính của màng receptor và cho phép các ion đi qua các kênh của màng.

Nhìn chung, có 4 cách kích thích các receptor tương ứng với các loại receptor cảm giác khác nhau đã biết. Trong những trường hợp này, nguyên nhân cơ bản của sự thay đổi điện thế màng là sự thay đổi tính thấm của màng



**Hình 47-2** Mối quan hệ đặc trưng giữa điện thế nhận cảm và điện thế hoạt động khi điện thế nhận cảm tăng trên ngưỡng.

chứa receptor, cho phép các ion khuếch tán nhiều hay ít qua màng, từ đó, làm thay đổi điện thế của màng vận chuyển.

**Độ lớn cực đại của điện thế nhận cảm.** Độ lớn cực đại của đa số điện thế nhận cảm cảm giác vào khoảng 100 milivon, nhưng nó chỉ xuất hiện khi kích thích cảm giác có cường độ cực đại. Điện thế cực đại này được ghi lại từ điện thế hoạt động và cũng là sự thay đổi điện thế màng khi màng trở nên tăng thẩm cực đại với các ion.

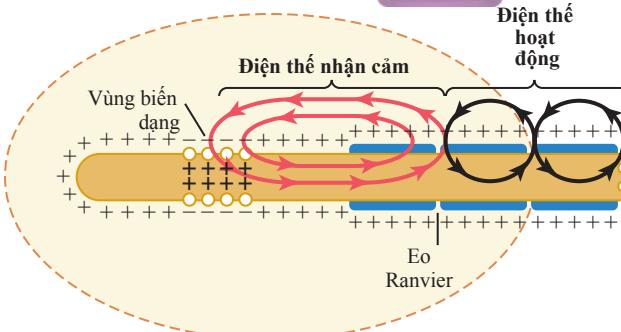
**Mối liên quan giữa điện thế nhận cảm và điện thế hoạt động** Khi điện thế nhận cảm tăng trên ngưỡng sẽ xuất hiện điện thế hoạt động trong sợi thần kinh gắn với receptor, từ đó, điện thế hoạt động sinh ra, minh họa trong **Hình 47-2**. Chú ý rằng điện thế nhận cảm tăng trên ngưỡng càng nhiều thì tần số điện thế hoạt động sẽ càng lớn.

### ĐIỆN THẾ NHẬN CẢM CỦA TIỀU THỂ PACINIAN - MỘT VÍ DỤ VỀ CHỨC NĂNG CỦA RECEPTOR

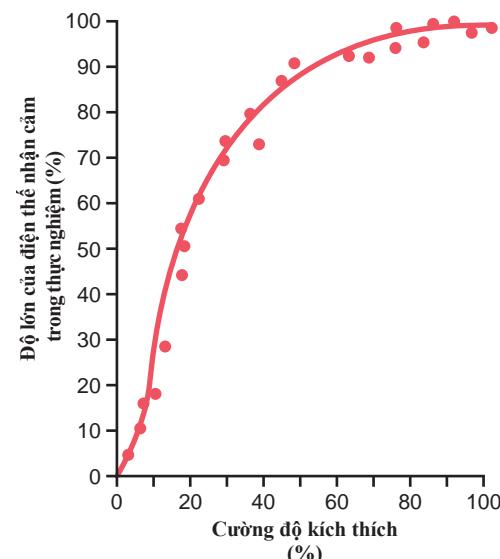
Chú ý ở **Hình 47-1** tiêu thể Pacinian có một sợi thần kinh trung tâm kéo dài suốt lõi tiêu thể. Bao quanh sợi thần kinh trung tâm này là các lớp vỏ bọc khác nhau xếp chồng lên nhau, và do vậy, sự đe ép ở bất kỳ vị trí nào bên ngoài tiêu thể sẽ kéo giãn, làm co lại hoặc làm biến dạng sợi thần kinh.

**Hình 47-3** minh họa riêng sợi thần kinh trung tâm của tiêu thể Pacinian sau khi loại bỏ lớp vỏ bọc. Đầu mút của sợi trung tâm bên trong vỏ bọc không được myelin hóa, nhưng sợi được myelin hóa (phản bao màu xanh lam trong hình) đoạn ngắn trước khi di ra khỏi tiêu thể để đến sợi thần kinh ngoại vi.

**Hình 47-3** cũng minh họa cơ chế tạo ra điện thế nhận cảm trong tiêu thể Pacinian. Thực nghiệm một vùng nhỏ của tận cùng thần kinh cho thấy chúng bị biến dạng khi có sự đe ép lên tiêu thể, và cần chú ý rằng các kênh ion



**Hình 47-3** Sự kích thích sợi thần kinh cảm giác bởi điện thế hoạt động tạo ra ở tiêu thể Pacinian. (Modified from Loewenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)



**Hình 47-4** Mối liên quan giữa độ lớn của điện thế nhận cảm và cường độ của kích thích cơ học trong tiêu thể Pacinian. (Data from Loewenstein WR: Excitation and inactivation in a receptor membrane. Ann N Y Acad Sci 94:510, 1961.)

các kênh ion trong màng được mở ra cho phép các ion tích điện dương khuếch tán vào bên trong sợi thần kinh. Quá trình này làm tăng điện tích dương trong sợi thần kinh, và được gọi là “điện thế nhận cảm”. Điện thế nhận cảm lần lượt gây ra các mạch điện tại chỗ theo hướng dòng điện, minh họa bằng hình mũi tên, sau đó lan ra suốt dọc sợi thần kinh. Ở eo Ranvier đầu tiên, phần nằm bên trong lớp vỏ của tiêu thể Pacinian, dòng điện tại chỗ khử cực mảng sợi thần kinh, hiện tượng này sau đó tạo ra điện thế hoạt động điển hình được vận chuyển dọc theo sợi thần kinh về hệ thần kinh trung ương.

**Mối liên quan giữa cường độ kích thích và điện thế nhận cảm** **Hình 47-4** cho thấy sự thay đổi độ lớn của điện thế nhận cảm gây ra bởi sự đe ép cơ học tăng dần (tăng “độ mạnh của kích thích”) qua thực nghiệm với sợi trung tâm của tiêu thể Pacinian. Chú ý rằng, ban đầu độ lớn điện thế tăng nhanh



nhưng sau đó giảm dần ngay cả ở cường độ kích thích cao.

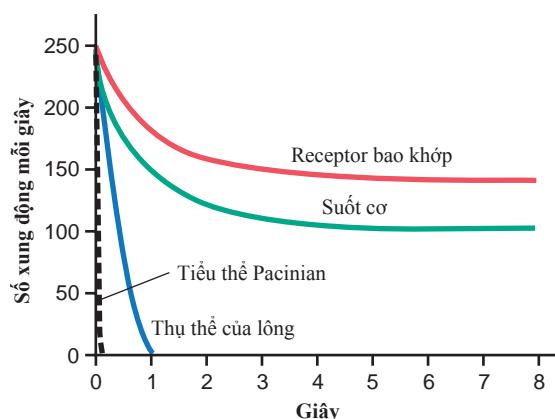
Tần số của điện thế hoạt động lặp lại truyền từ các receptor cảm giác tăng gần như tương xứng với sự tăng điện thế nhận cảm. Từ nguyên lý này và thông tin trong **Hình 47-4**, chúng ta thấy rằng kích thích với cường độ càng mạnh vào các receptor sẽ làm tăng thêm một lượng càng nhỏ điện thế hoạt động. Nguyên lý rất quan trọng này đúng với hầu hết các receptor cảm giác. Nó cho phép các receptor nhạy cảm với cả những kích thích cảm giác cực kỳ yếu và chưa đạt đến mức kích thích cực đại cho đến khi sự kích thích cảm giác là cực đại. Đặc điểm này cho phép các receptor có một dãy cực trị các đáp ứng, từ cái đáp ứng yếu nhất đến mạnh nhất.

### SỰ THÍCH NGHI CỦA CÁC RECEPTOR

Một đặc điểm khác của tất cả các receptor cảm giác là chúng thích nghi một phần hoặc toàn bộ với một vài kích thích không đổi sau một thời gian. Nghĩa là, khi một kích thích cảm giác được tiếp nhận, receptor phản ứng lại với một mức xung cao ở lần đầu tiên, sau đó, mức xung thấp dần đến khi, mức điện thế hoạt động giảm xuống còn rất nhỏ hoặc thường trở về 0 ở tất cả các trường hợp.

**Hình 47-5** minh họa sự thích nghi điện hình của một số loại receptor nhất định. Chú ý rằng tiêu thể Pacinian thích nghi rất nhanh, các thụ thể của lông thích nghi trong khoảng chừng 2 giây, và một số receptor ở bao khớp và suốt cơ thích nghi chậm.

Hơn nữa, một số receptor cảm giác thích nghi trong một khoảng giới hạn lớn hơn nhiều những cái khác. Ví dụ, tiêu thể Pacinian thích nghi với “sự dập tắt tín hiệu” trong khoảng 1/100 giây, và receptor ở nang lông thích nghi trong 1 giây hoặc nhiều hơn. Có lẽ tất cả các receptor cơ học khác thích nghi gần như hoàn toàn, nhưng một số trong đó cần nhiều giờ hoặc nhiều ngày để đạt được điều đó, đó là lý do chúng ta gọi nó là receptor “không thích nghi”. Thời gian dài nhất xác định được cho hầu hết sự thích nghi hoàn toàn của receptor cơ học là khoảng 2 ngày



**Hình 47-5** Sự thích nghi của các loại receptor khác nhau cho thấy sự thích nghi nhanh và chậm của một số receptor.

đây cũng là thời gian thích nghi của các receptor nhận cảm áp lực ở động mạch chủ và xoang cảnh; tuy nhiên một số nhà sinh lý học tin rằng các receptor nhận cảm áp lực chuyên biệt này không bao giờ thích nghi hoàn toàn. Một số receptor không nhận cảm cơ học ví dụ như receptor hóa học, receptor đau có lẽ không bao giờ thích nghi hoàn toàn.

### Cơ chế thích nghi của các receptor

Cơ chế thích nghi của các receptor là khác nhau ở mỗi loại receptor, theo nhiều cách giống nhau mà sự tăng lên của điện thế nhận cảm là đặc điểm riêng biệt. Ví dụ, ở mắt, tế bào que và tế bào nón thích nghi với sự thay đổi nồng độ các chất hóa học nhạy cảm với ánh sáng có trong chúng (phần này sẽ được thảo luận trong chương 51).

Trong trường hợp của các receptor cơ học, loại receptor được nghiên cứu một cách chi tiết nhất là tiêu thể Pacinian. Sự thích nghi xảy ra trong mỗi receptor theo 2 cách. Cách thứ nhất, tiêu thể Pacinian là một cấu trúc sợi đàn hồi nhót, vì vậy khi một lực làm biến dạng đột ngột tác động lên một bên của tiêu thể, lực này sẽ được truyền nguyên vẹn bởi các thành phần nhót của tiêu thể trực tiếp đến sợi thần kinh trung ương cùng bên, từ đó tạo ra điện thế hoạt động. Tuy nhiên, trong một vài phần trăm giây, chất dịch bên trong tiêu thể phân phôi lại và điện thế nhận cảm không được tạo ra nữa. Như vậy, điện thế nhận cảm xuất hiện vào lúc bắt đầu sự nén ép nhưng biến mất trong vòng một phần nhỏ của giây mặc dù sự nén ép vẫn còn.

Thứ hai, nhiều cơ chế thích nghi chậm hơn của tiêu thể Pacinian là kết quả của một quá trình gọi là “sự điều tiết”, xảy ra trong chính các sợi thần kinh. Đó là, nếu ngẫu nhiên sợi trung tâm tiếp tục bị biến dạng, đầu mút của dây thần kinh sẽ dần dần trở nên “thích nghi” với kích thích. Đây có lẽ là kết quả từ “sự khử hoạt” tăng dần của kênh Na<sup>+</sup> trong màng sợi thần kinh, nghĩa là dòng Na<sup>+</sup> đi qua các kênh làm cho kênh dần dần đóng lại, một kết quả đường như xảy ra ở tất cả hoặc hầu hết các kênh Na<sup>+</sup> ở màng tế bào, như đã giải thích trong Chương 5.

Có lẽ, có hai cơ chế chung tương tự nhau về sự thích nghi cũng áp dụng cho các loại receptor cơ học khác. Tức là, một phần của sự thích nghi là kết quả của sự điều chỉnh lại cấu trúc của receptor, và một phần là kết quả từ một loại điện thế thích nghi tại các sợi thần kinh tận cùng.

**Các receptor thích nghi chậm phát hiện cường độ các kích thích liên tục - Các receptor “Trưởng lực”.** Các receptor thích nghi chậm liên tục truyền các xung đến não miễn là vẫn còn các kích thích (hay ít nhất trong nhiều phút hoặc nhiều giờ). Do đó chúng giữ cho não liên tục được thông báo về trạng thái của cơ thể và sự liên quan của chúng với những thứ xung quanh. Ví dụ, các xung từ suốt cơ và bộ máy gân Golgi cho phép hệ thần kinh biết được trạng thái của sự co cơ và tải trọng tại các gân cơ ở mỗi thời điểm.



Các receptor thích nghi chậm khác bao gồm (1) receptor của vết ở bộ máy tiền đình, (2) receptor đau, (3) receptor áp lực của dây động mạch, (4) receptor hóa học của thân động mạch cảnh và quai động mạch chủ.

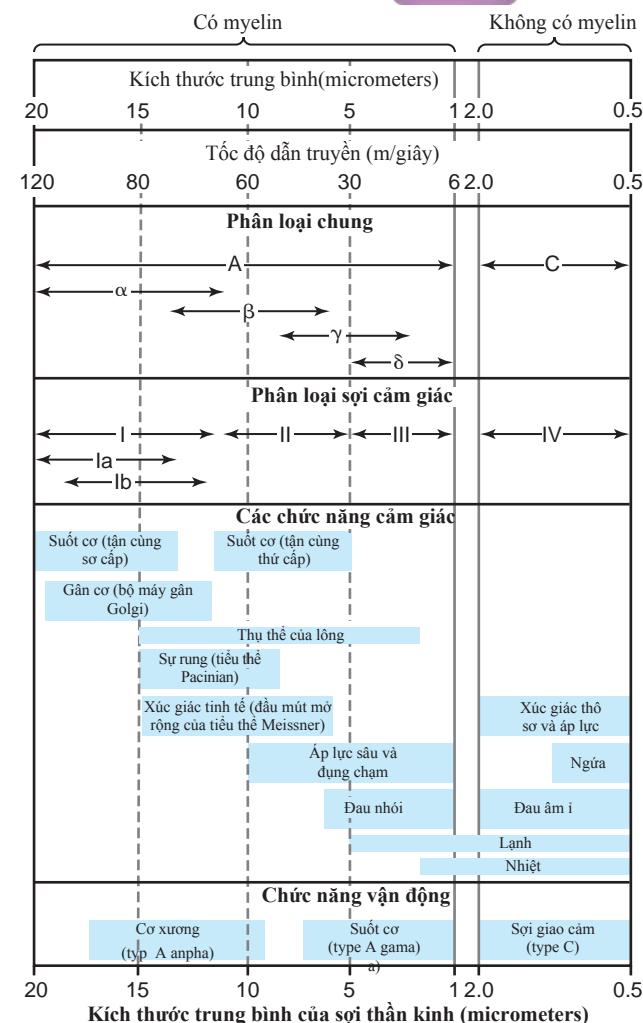
Do các receptor thích nghi chậm có thể tiếp tục dẫn truyền thông tin trong nhiều giờ, thậm chí nhiều ngày nên chúng được gọi là các receptor *trưởng lực*.

**Các receptor thích nghi nhanh phát hiện thay đổi trong cường độ kích thích - Các “receptor tốc độ”, “receptor chuyển động” hoặc “receptor giai đoạn”** Các receptor thích nghi nhanh không được sử dụng để dẫn truyền các tín hiệu liên tục vì chúng chỉ bị kích thích khi cường độ kích thích thay đổi. Tuy nhiên, chúng phản ứng mạnh *khi sự thay đổi đang thực sự xảy ra*. Do đó, các receptor này được gọi là receptor *tốc độ*, receptor *chuyển động* hoặc receptor *giai đoạn*. Như vậy, trong trường hợp của tiểu thể Pacinian, áp lực đột ngột tác động lên mô kích thích receptor này trong khoảng vài mili giây, sau đó sự kích thích này sẽ dừng lại mặc dù áp lực vẫn còn. Tuy nhiên, sau đó nó dẫn truyền tín hiệu ngược trở lại khi ngừng áp lực tác động. Nói cách khác, tiểu thể Pacinian có vai trò quan trọng trong việc thông báo những biến dạng nhanh chóng của mô đến hệ thần kinh, nhưng nó không có vai trò trong việc dẫn truyền thông tin về các trạng thái ổn định của cơ thể.

**Chức năng dự báo của các receptor tốc độ.** Nếu chúng ta biết tốc độ mà ở đó một số thay đổi trong trạng thái cơ thể có thể xảy ra, thì trạng thái của cơ thể trong một vài giây hoặc thậm chí vài phút sau đó có thể dự đoán được. Ví dụ, các receptor của ống bán nguyệt trong bộ máy tiền đình của tai giúp phát hiện tốc độ mà tại đó đầu bắt đầu quay vòng khi con người chạy theo đường cong. Sử dụng thông tin này, một người có thể dự đoán được họ sẽ chuyển hướng bao nhiêu độ trong 2 giây tiếp theo và có thể điều chỉnh chuyển động của đôi chân *kịp thời* để không mất thăng bằng. Cũng như vậy, các receptor ở trong hoặc cạnh các khớp giúp phát hiện tốc độ sự dịch chuyển của các phần khác nhau của cơ thể. Ví dụ, khi một người đang chạy, thông tin từ các receptor tốc độ ở khớp cho phép hệ thần kinh dự báo trước vị trí chính xác chân sẽ đặt trong giây tiếp theo. Từ đó, các tín hiệu vận động thích hợp có thể truyền đến các cơ của chân để thực hiện những sự điều chỉnh trước cần thiết về vị trí nên con người sẽ không bị ngã. Mất chức năng dự báo này thì con người sẽ không thể chạy được.

#### Các sợi thần kinh dẫn truyền các loại tín hiệu khác nhau và phân loại của chúng

Một số tín hiệu thần kinh cần được dẫn truyền nhanh chóng đến hoặc đi từ hệ thần kinh trung ương; nếu không thông tin sẽ không còn hữu ích. Một ví dụ về điều này là các tín hiệu cảm giác thông báo cho não về vị trí tạm thời của chân ở mỗi phần nhỏ của giây trong khi đang chạy.



Hình 47-6 Phân loại theo sinh lý học và chức năng của các sợi thần kinh

Ở khía cạnh khác, một số loại thông tin cảm giác như kéo giãn, đau âm i không cần dẫn truyền nhanh, do đó, các sợi dẫn truyền chậm là đủ để đáp ứng. Như trình bày trong **Hình 47-6**, các sợi thần kinh đến có kích thước trung bình vào khoảng 0.5 đến 20 micromet; kích thước lớn hơn, tốc độ dẫn truyền cũng lớn hơn. Giới hạn tốc độ dẫn truyền trong khoảng 0.5 đến 120 m/giây.

**Phân loại chung các sợi thần kinh.** Minh họa trong **Hình 47-6** là “phân loại chung” và “phân loại thần kinh cảm giác” của các loại sợi thần kinh khác nhau. Trong phân loại chung, các sợi được chia thành nhóm A và C, và các sợi nhóm A lại được chia thành các typ là alpha, beta, gamma và delta.

Các sợi nhóm A là các sợi thần kinh sống có bao myelin có kích thước lớn và trung bình. Các sợi nhóm C không có myelin và kích thước nhỏ hơn, dẫn truyền các xung thần kinh với tốc độ chậm hơn. Các sợi nhóm C chiếm hơn một nửa số sợi thần kinh cảm giác trong đa số các sợi thần kinh ngoại vi, cũng như tất cả các sợi thần kinh tự động sau hạch.

Kích thước, tốc độ dẫn truyền và các chức năng của các nhóm sợi thần kinh khác nhau được nêu ra trong **Hình 47-6**.



Chú ý rằng một vài sợi thần kinh có bao myelin kích thước lớn có thể dẫn truyền những xung thần kinh với tốc độ lớn đến 120 m/giây, trên một khoảng cách dài hơn một sân bóng trong chỉ 1 giây. Trái lại, các sợi nhỏ nhất dẫn truyền chậm hơn với tốc độ 0.5m/giây, mất khoảng 2 giây để đi khoảng cách từ ngón chân cái đến tủy sống.

**Phân loại thay thế của các nhà sinh lý cảm giác.** Các công nghệ ghi xung đã giúp chúng ta chia các sợi typ A thành 2 dưới nhóm, nhưng lại không thể phân loại được các sợi typ A beta và A gamma. Do đó, phân loại sau thường được sử dụng bởi các nhà sinh lý học cảm giác.

**Nhóm Ia.** Các sợi từ các tận cùng hình khoanh đốt sống của suốt cơ (kích thước trung bình khoảng 17 micron; đây là những sợi typ A alpha trong bảng phân loại chung).

**Nhóm Ib.** Các sợi từ các cơ quan Golgi (kích thước trung bình khoảng 16 micromet; những sợi này thuộc typ A alpha).

**Nhóm II.** Các sợi từ phần lớn receptor xúc giác riêng biệt của da và từ các tận cùng thần kinh tỏa hình bông hoa của các suốt cơ (kích thước trung bình khoảng 8 micromet; chúng là những sợi typ A beta và A gamma trong bảng phân loại chung).

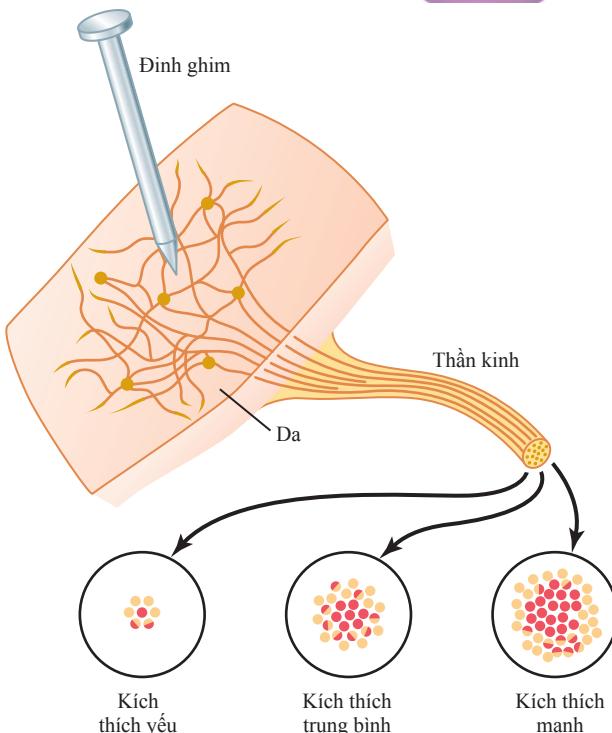
**Nhóm III.** Các sợi mang cảm giác nhiệt độ, cảm giác xúc giác thô sơ, và đau nhói (kích thước trung bình khoảng 3 micromet; chúng là các sợi typ A delta trong bảng phân loại chung).

**Nhóm IV.** Các sợi không được myelin hóa mang cảm giác đau, ngứa, nhiệt độ và xúc giác thô sơ (kích thước trung bình từ 0.5 đến 2 micromet; chúng là các sợi typ C trong bảng phân loại chung).

### SỰ DẪN TRUYỀN CÁC TÍN HIỆU CÓ CƯỜNG ĐỘ KHÁC NHAU TRONG BÓ THẦN KINH - SỰ TỔNG HỢP THEO KHÔNG GIAN VÀ THỜI GIAN

Một trong số những đặc điểm của mỗi tín hiệu thần kinh được truyền đi là cường độ của tín hiệu - ví dụ, cường độ đau. Các mức khác nhau của cường độ có thể được truyền đi hoặc bằng việc sử dụng số lượng lớn hơn các sợi dẫn truyền song song hoặc bằng việc gửi đi nhiều điện thế hoạt động hơn đọc một theo sợi thần kinh. Cả 2 cơ chế này được gọi lần lượt là *sự tổng hợp theo không gian* và *sự tổng hợp theo thời gian*.

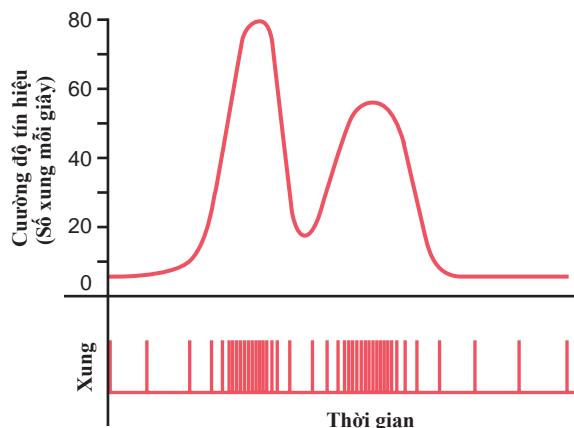
**Sự tổng hợp theo không gian.** **Hình 47-7** minh họa các hiện tượng của *sự tổng hợp theo không gian*, nhờ đó làm tăng cường độ tín hiệu được dẫn truyền bằng việc sử dụng số lượng lớn dần các sợi thần kinh. Hình này cũng minh họa một lát cắt trên da được phân bố một số lượng lớn những sợi cảm giác đau song song. Mỗi sợi loại này phân nhánh thành hàng trăm tận cùng thần kinh tự do để hoạt động như những receptor đau. Toàn bộ bó sợi thần kinh từ một sợi cảm giác đau trải ra trên một vùng da có kích thước lớn khoảng 5cm. Vùng này được gọi là *vùng nhận*



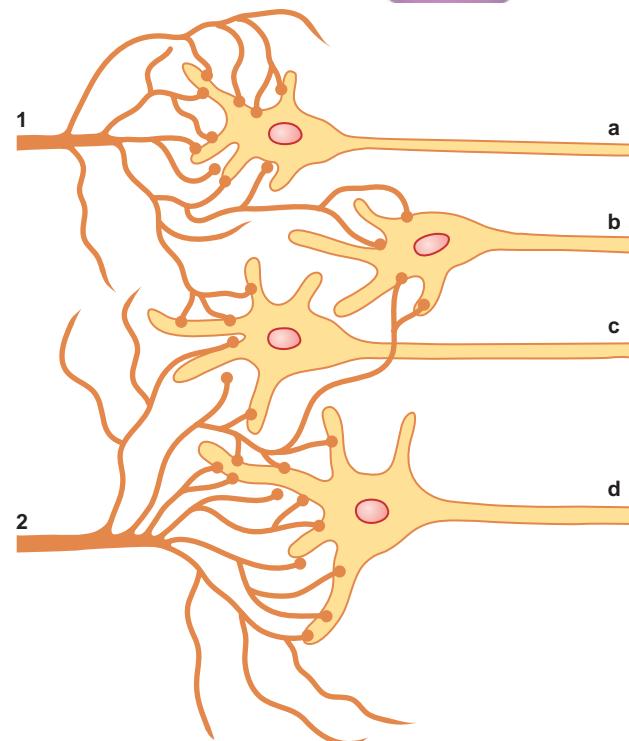
cảm (vùng receptor) của sợi thần kinh đó. Các tận cùng thần kinh tập trung nhiều ở trung tâm của vùng nhưng giảm đi ở ngoại vi. Một điều nữa có thể thấy trong hình là các sợi phân nhánh chồng khớp với những sợi cảm giác đau khác. Do đó, một vết kim châm trên da thường kích thích vào những tận cùng thần kinh đồng thời từ nhiều sợi cảm giác đau khác nhau. Khi vết kim châm nằm ở trung tâm của vùng nhận cảm của các sợi cảm giác đau riêng biệt, mức độ kích thích tác động lớn hơn nhiều so với khi kích thích vào phần ngoại vi của vùng vì tại đây, số lượng các đầu thần kinh tự do lớn hơn nhiều ở ngoại vi.

Do vậy ở phần dưới của **Hình 47-7** minh họa 3 phần cắt ngang bó sợi thần kinh dẫn truyền từ da. Phía bên trái là tác động của một kích thích yếu, với chỉ một dây thần kinh ở chính giữa bó được kích thích mạnh (là các sợi được tô màu đỏ), trong khi đó vài sợi thần kinh liền kề bị kích thích yếu (sợi màu nửa đỏ). 2 trường hợp còn lại minh họa tác động của kích thích ở mức trung bình và mạnh, với số sợi bị kích thích nhiều hơn đáng kể. Như vậy, các tín hiệu mạnh lan truyền đến càng nhiều sợi thần kinh. Quá trình này được gọi là *hiện tượng tổng hợp theo không gian*.

**Sự tổng hợp theo thời gian.** Cách thứ hai để dẫn truyền các tín hiệu có cường độ tăng là tăng *tần số* của xung thần kinh trong mỗi sợi, được gọi là *tổng hợp theo thời gian*. **Hình 47-8** chứng minh hiện tượng này, biểu diễn ở phần trên là sự thay đổi cường độ tín hiệu và ở phần dưới là các xung thật sự dẫn truyền bởi các sợi thần kinh.



**Hình 47-8** sự chuyển cường độ tín hiệu thành chuỗi xung thần kinh có tần số biến đổi, minh họa cường độ tín hiệu (ở trên) và các xung thần kinh riêng biệt (ở dưới). Mô hình này là một ví dụ về *sự tổng hợp theo thời gian*.



**Hình 47-9** Cấu trúc cơ bản của một trạm thần kinh.

### SỰ DẪN TRUYỀN VÀ XỬ LÝ CÁC TÍN HIỆU TRONG TRẠM THẦN KINH

Hệ thần kinh trung ương bao gồm hàng nghìn đến hàng triệu trạm thần kinh; một số trạm chứa vài nơ-ron, trong khi những trạm khác chứa số lượng nơ-ron lớn. Ví dụ, toàn bộ vỏ não có thể được coi là một trạm thần kinh lớn. Các trạm thần kinh khác bao gồm các hạch nền khác nhau và các nhân riêng biệt của đồi thị, tiểu não, não giữa, cầu não và tủy. Ngoài ra, toàn bộ chất xám sau của tủy sống có thể được coi là một trạm thần kinh dài.

Mỗi trạm thần kinh có tổ chức đặc trưng riêng giúp cho nó xử lý các tín hiệu theo cách độc đáo riêng của mình, từ đó cho phép toàn bộ hệ thống trạm có được vô số chức năng của hệ thần kinh. Tuy nhiên, dù có nhiều sự khác nhau về chức năng song các trạm cũng có nhiều nguyên lý chức năng tương tự nhau, được mô tả trong các phần sau.

### SỰ CHUYỂN TIẾP CÁC TÍN HIỆU QUA CÁC TRẠM THẦN KINH

#### Sự tổ chức các nơ-ron để chuyển tiếp các tín hiệu.

**Hình 47-9** là một sơ đồ giản lược của một số tế bào thần kinh trong một trạm thần kinh, minh họa các “sợi đèn” ở bên trái và các “sợi đi” ở bên phải. Mỗi sợi đèn phân chia hàng trăm đèn hàng nghìn lần, tạo ra một nghìn hoặc nhiều hơn các tần cùng thần kinh, mở rộng thành một khu vực rộng lớn trong trạm thần kinh để tạo synap với các sợi nhánh hoặc thân tế bào của các nơ-ron trong trạm thần kinh. Các sợi nhánh thường phân nhánh và lan xa hàng trăm đèn hàng ngàn micromet trong trạm.

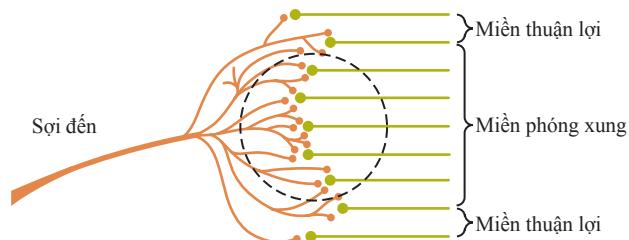
Vùng thần kinh bị kích thích bởi mỗi sợi thần kinh đèn được gọi là *vùng kích thích*. Chú ý rằng một số lượng lớn các tần cùng thần kinh từ mỗi sợi đèn nằm trên các nơ-ron gần nhất trong “vùng” của nó, nhưng một số lượng nhỏ hơn các tần cùng thần kinh thì nằm trên các nơ-ron cách rất xa.

**Các kích thích đạt ngưỡng và dưới ngưỡng - Sự kích thích hay sự thuận hóa.** Như đã thảo luận trong chương 46, sự phóng xung của một tần cùng thần kinh trước synap bị kích thích đơn độc gần như không bao giờ tạo ra điện thế hoạt động trong nơ-ron sau synap. Thay vào đó, cần có một số lượng lớn các tần cùng đèn phóng xung trên cùng nơ-ron đồng thời hoặc liên tiếp nhanh chóng để gây ra kích thích. Ví dụ, trong **hình 47-9**, chúng ta giả định rằng sáu tần cùng phải phóng xung gần như đồng thời để kích thích bất kỳ một nơ-ron nào trong số đó. Chú ý rằng *sợi đèn 1* đã quá đủ đầu tần cùng để làm cho *nơron 1* phóng xung. Sự kích thích từ *sợi đèn 1* tới *nơron 1* này được coi là một kích thích quá kích; nó cũng được gọi là một kích thích trên ngưỡng vì nó nằm trên mức ngưỡng cần thiết cho sự kích thích.

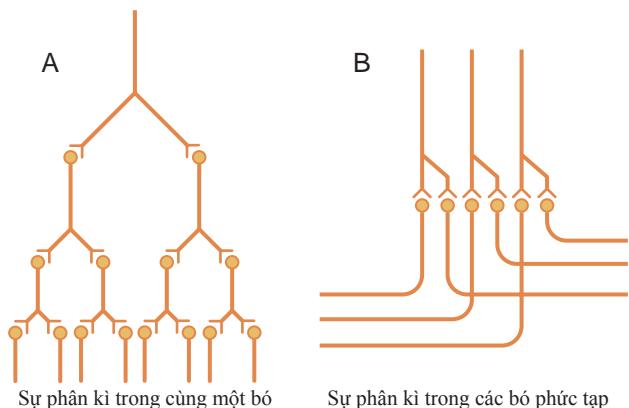
*Sợi đèn 1* cũng góp các đầu tần cùng đến các nơ-ron *b* và *c*, nhưng chúng không đủ để gây ra kích thích. Tuy nhiên, sự phóng xung của những đầu tần cùng này khiến các nơ-ron này dễ bị kích thích bởi các tín hiệu đến thông qua các sợi thần kinh đèn khác. Do đó, các kích thích tới những nơ-ron này được coi là *dưới ngưỡng*, và các tế bào thần kinh được coi là *được thuận hóa*.

Tương tự như vậy, với các *sợi đèn 2*, kích thích đến *nơ-ron d* là một kích thích trên ngưỡng và kích thích đến *nơ-ron b* và *c* là kích thích dưới ngưỡng, nhưng đang thuận hóa các kích thích.

**Hình 47-9** biểu diễn một mô hình rất đặc trưng của một trạm thần kinh vì mỗi sợi đèn thường đưa số lượng lớn các nhánh tần cùng đèn hàng trăm hoặc hàng nghìn nơ-ron trong “vùng” phân bố của nó, như **hình 47-10**. Trong hình vẽ này, ở phần trung tâm của vùng, là vùng khoanh tròn, tất cả các nơ-ron đều bị kích



Hình 47-10. Miền “phóng xung” và miền “thuận lợi” của một trạm thần kinh.



Hình 47-11. “Sự phân kỳ” trong những con đường thần kinh. A, Sự phân kỳ trong một con đường để tạo ra “sự khuếch đại” của tín hiệu. B, sự phân kỳ thành nhiều bó để truyền tín hiệu đến các khu vực riêng biệt.

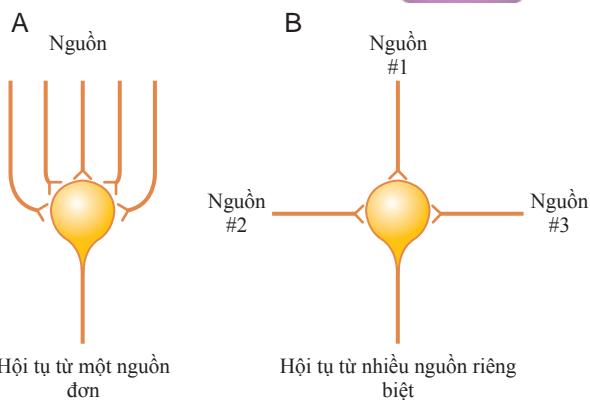
thích bởi 1 sợi đến. Do đó, khu vực này được gọi là miền phóng xung của sợi thần kinh đến, cũng được gọi là miền kích thích hoặc miền thuộc nguồng kích thích. Với mỗi bên rìa, các nơ-ron tạo điều kiện thuận lợi nhưng không kích thích, chúng được gọi là các miền thuận lợi, hay miền dưới nguồng.

**Sự ức chế của một trạm thần kinh.** Một số sợi thần kinh đến ức chế các nơ-ron, chứ không phải kích thích chúng. Cơ chế này là sự trái ngược của sự thuận hóa, và toàn bộ vùng của các nhánh ức chế được gọi là *miền ức chế*. Mức độ của sự ức chế ở trung tâm của miền này là rất lớn vì một số lượng lớn đầu tận cùng tập trung ở trung tâm và trở nên ít dần về phía ngoại vi.

### Sự phân kỳ của các tín hiệu đi qua trạm thần kinh

Việc các tín hiệu yếu đi vào một trạm thần kinh để kích thích số lượng rất lớn các sợi thần kinh đi ra khỏi trạm rất quan trọng. Hiện tượng này được gọi là *sự hội tụ*. Có 2 loại hội tụ chính với mục đích hoàn toàn khác nhau.

Một loại *khuếch đại* của sự phân kỳ được minh họa trong **Hình 47-11A**. Sự phân kỳ khuếch đại hiểu đơn giản là các tín hiệu đầu vào lan truyền đến một số lượng nơ-ron lớn hơn khi nó đi qua các cấp nơ-ron liên tiếp trong con đường của nó. Loại hội tụ này là đặc trưng riêng của con đường vỏ tủy trong việc kiểm soát hệ cơ xương của nó, với một tế bào tháp lớn đơn độc trong vỏ não vận động, dưới các điều kiện thuận lợi cao, của sự kích thích nhiều đến 10000 sợi cơ.



Hình 47-12. “Sự hội tụ” của các sợi đến khác nhau về phía một nơ-ron đơn độc. A, Các sợi đến khác nhau từ một nguồn đơn độc. B, Các sợi đến từ nhiều nguồn riêng biệt.

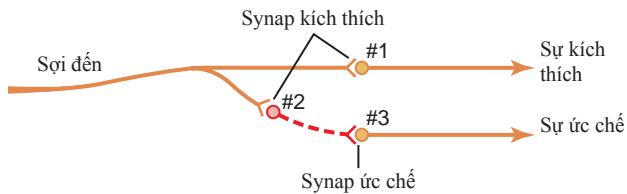
Loại thứ hai được biểu diễn trong **Hình 46-11B**, là *sự phân kỳ thành nhiều bó khác nhau*. Trong loại này, tín hiệu được dẫn truyền theo hai hướng từ trạm thần kinh. Ví dụ, thông tin dẫn truyền lên cột sau của tủy sống tách thành 2 nhóm trong phần thấp của não: (1) vào tiểu não và (2) đi qua phần thấp của não đến đồi thị và vỏ não. Giống như vậy, ở đồi thị, hầu hết các thông tin cảm giác được dẫn truyền cùng lúc vào cả cấu trúc nằm sâu của đồi thị và các vùng riêng biệt của vỏ não.

### Sự hội tụ của các tín hiệu

*Sự hội tụ* nghĩa là các tín hiệu từ các sợi đến khác nhau tập hợp lại để kích thích một nơ-ron đơn độc. **Hình 47-12A** minh họa *sự hội tụ từ một nguồn đơn độc* - nghĩa là, các tận cùng thần kinh khác nhau từ một sợi đến đơn độc tận cùng ở cùng một nơ-ron. Tầm quan trọng của loại hội tụ này là các nơ-ron hầu như không bao giờ bị kích thích bởi một điện thế hoạt động từ một tận cùng đến đơn độc. Tuy nhiên, các điện thế hoạt động hội tụ về nơ-ron từ nhiều tận cùng khác nhau tạo ra sự tổng hợp về không gian đủ để đưa nơ-ron đến nguồng phóng xung cần thiết.

*Sự hội tụ có thể tạo bởi các tín hiệu đầu vào* (kích thích hoặc ức chế) từ nhiều nguồn khác nhau, như minh họa trong **Hình 47-12B**. Ví dụ, các nơ-ron liên hợp của tủy sống nhận các tín hiệu hội tụ từ (1) các sợi thần kinh ngoại vi đi vào tủy sống, (2) các sợi nội tủy đi từ đốt tủy này đến đốt tủy khác, (3) các sợi vỏ tủy từ vỏ não và (4) vài con đường kéo dài khác đi xuống từ não vào tủy sống. Sau đó, các tín hiệu từ các nơ-ron liên hợp hội tụ ở phía trước nơ-ron vận động để kiểm soát chức năng của cơ.

Sự hội tụ như vậy cho phép *tổng hợp* thông tin từ nhiều nguồn khác nhau, và đáp ứng đưa đến là một hiệu quả được tổng hợp từ tất cả các loại thông tin khác nhau. Sự hội tụ là một phương tiện quan trọng mà bằng cách này hệ thần kinh trung ương có thể liên hệ, tổng hợp và sắp xếp các loại thông tin khác nhau.



Hình 47-13. Vòng ức chế. Nơ-ron 2 là một nơ-ron ức chế.

### Vòng phản xạ với các tín hiệu đầu ra kích thích và ức chế

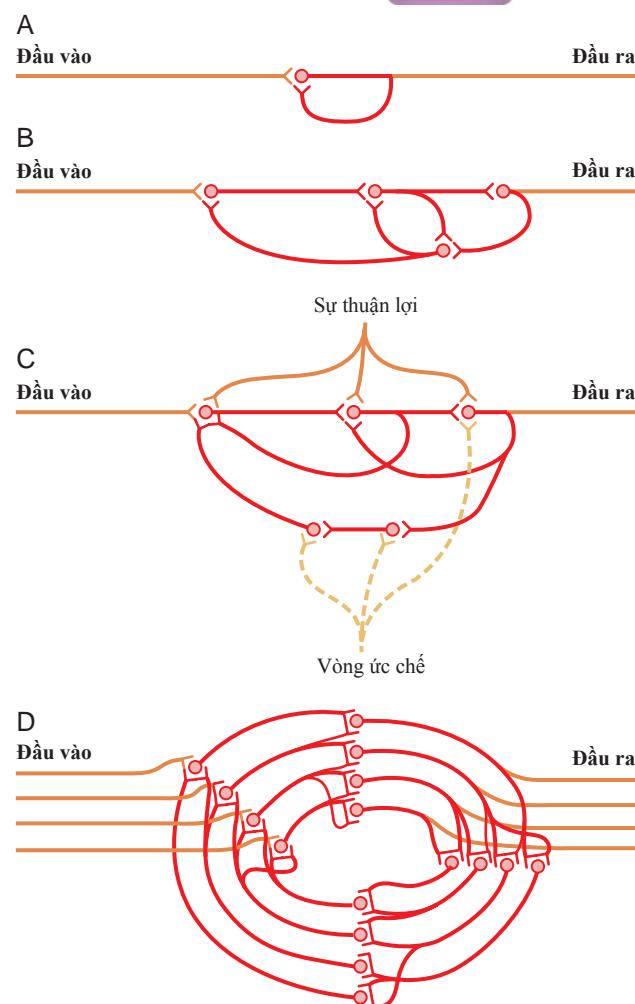
Đôi khi một tín hiệu đến một trạm thần kinh gây ra một tín hiệu đầu ra kích thích đi theo một hướng và cùng lúc đó có một tín hiệu ức chế đi theo một hướng khác. Ví dụ, tại cùng một thời điểm mà một tín hiệu kích thích được dẫn truyền bởi một nhóm các nơ-ron trong tủy sống gây ra chuyển động về phía trước của một chân, một tín hiệu ức chế được dẫn truyền qua một nhóm riêng biệt các nơ-ron ức chế các cơ ở mặt sau của chân nên con người sẽ không chống lại sự di chuyển về phía trước. Loại vòng phản xạ này đặc trưng cho sự kiểm soát tất cả các cặp cơ đối kháng, và nó được gọi là *vòng ức chế đối ứng*.

**Hình 47-13** minh họa các phương thức mà theo đó sự ức chế được tạo ra. Các sợi đầu vào kích thích trực tiếp lên đường ra kích thích, nhưng nó kích thích một nơ-ron ức chế trung gian (nơron 2), là nơ-ron tiết ra một loại chất dẫn truyền thần kinh khác để ức chế đường ra thứ hai từ trạm thần kinh. Loại vòng phản xạ này cũng rất quan trọng trong việc ngăn ngừa sự phản ứng quá mức trong nhiều bộ phận của não.

### Sự kéo dài tín hiệu thần kinh bằng trạm thần kinh - "Sự kích ứng tồn lưu"

Đến đây, chúng ta đã coi các tín hiệu được chuyển tiếp đơn thuần qua các trạm thần kinh. Tuy nhiên, trong nhiều trường hợp, một tín hiệu vào một trạm gây ra sự phóng xung đầu ra kéo dài, gọi là *sự kích ứng tồn lưu*, kéo dài một vài mili giây đến nhiều phút miễn là sau đó tín hiệu đầu vào kết thúc. Cơ chế quan trọng nhất mà bằng cách này sự kích ứng tồn lưu xảy ra được mô tả trong các phần sau.

**Sự kích ứng tồn lưu của synap.** Khi các synap kích thích trên bề mặt của sợi nhánh hay thân của một nơ-ron, một điện thế sau synap tạo ra trong tế bào thần kinh và kéo dài trong nhiều mili giây, đặc biệt là khi có mặt một số chất dẫn truyền ở synap hoạt hóa kéo dài. Chừng nào điện thế này còn tồn tại thì nó có thể tiếp tục kích thích các nơ-ron, giúp nó dẫn truyền một chuỗi liên tục các xung đầu ra, như đã được giải thích trong Chương 46. Vì vậy, kết quả của cơ chế "kích ứng tồn lưu" synap này là có thể giúp cho một tín hiệu đầu vào duy trì một thời gian dài gây ra một tín hiệu đầu ra bền vững (một chuỗi những lần phóng xung lặp đi lặp lại) kéo dài trong nhiều mili giây.

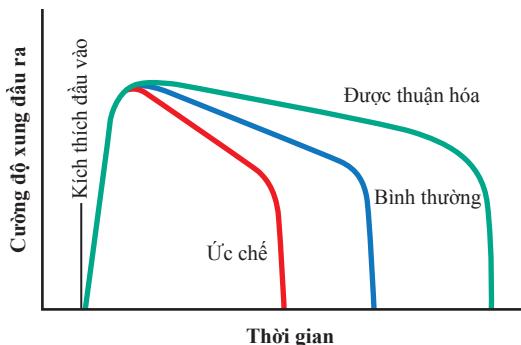


Hình 47-14. Các vòng phản xạ tăng dần mức độ phức tạp

**Vòng phản xạ (dao động) là nguyên nhân của sự kéo dài tín hiệu.** Một trong các vai trò quan trọng của các vòng phản xạ trong toàn bộ hệ thần kinh là vòng *phản xạ* hoặc vòng *dao động*. Những vòng này gây ra bởi sự phản hồi dương tính trong vòng phản xạ, tức là, quay ngược trở lại kích thích lên đầu vào của cùng vòng phản xạ đó. Do đó, một khi đã kích thích, vòng phản xạ có thể phóng xung lặp đi lặp lại trong một thời gian dài.

Một số loại có thể có của các vòng phản xạ được minh họa trong **hình 46-14**. Loại đơn giản nhất, minh họa trong **hình 47-14A**, chỉ liên quan đến một nơ-ron. Trong trường hợp này, nơ-ron đầu ra gửi một sợi thần kinh bén trở lại các sợi nhánh hoặc thân nơ-ron của nó để kích thích lại chính nó. Mặc dù tầm quan trọng của loại vòng phản xạ này không rõ ràng, nhưng theo lý thuyết, một khi nơ-ron phóng xung, kích thích phản hồi có thể giữ cho các nơ-ron phóng xung trong một thời gian dài về sau.

**Hình 47-14B** minh họa một ví dụ về một nơ-ron phụ trong vòng phản hồi, cái mà gây ra một sự chậm trễ dài giữa sự phóng xung ban đầu và tín hiệu phản hồi. **Hình 47-14C** minh họa một hệ thống phức tạp hơn trong đó cả sợi thuận hóa và sợi ức chế đều ảnh hưởng đến vòng phản xạ. Một tín hiệu thuận hóa cải thiện cường độ và tần số của phản xạ, trong



**Hình 47-15.** Biểu đồ diễn hình của tín hiệu đầu ra từ vòng phản xạ sau một kích thích đầu vào đơn độc, cho thấy ảnh hưởng của sự thuận hóa và sự ức chế.

khi đó, một tín hiệu ức chế làm giảm hoặc dừng hẳn phản xạ.

**Hình 46-14D** cho thấy rằng đa số các con đường phản xạ được cấu thành từ nhiều sợi song song. Ở mỗi trạm tế bào, các sợi tần cùng lan rộng. Trong một hệ thống như vậy, tổng hợp tín hiệu phản xạ có thể là yếu hoặc mạnh, tùy thuộc vào việc có bao nhiêu sợi thần kinh song song tham gia tức thì vào phản xạ đó.

#### Đặc điểm của sự kéo dài tín hiệu từ một vòng phản xạ.

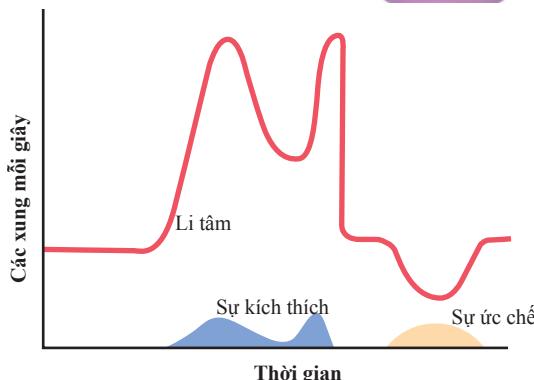
**Hình 47-15** biểu diễn các tín hiệu đầu ra từ một vòng phản xạ điển hình. Các kích thích đầu vào có thể kéo dài chỉ trong 1 miligiây hoặc lâu hơn, nhưng tín hiệu đầu ra có thể kéo dài trong nhiều miligiây hoặc thậm chí vài phút. Hình vẽ cho thấy cường độ của tín hiệu đầu ra thường tăng đến một giá trị cao vào đầu sự phản xạ và sau đó giảm xuống một điểm giới hạn, mà tại đó nó đột nhiên dừng hẳn. Nguyên nhân sự dừng đột ngột này là sự mồi của các khớp synap trong vòng phản xạ. Sự mồi vượt trên một mức giới hạn nào đó làm giảm sự kích thích nơ-ron tiếp theo trong vòng phản xạ xuống dưới mức ngưỡng khiến vòng hồi đáp bị ngừng đột ngột.

Thời gian của tổng số tín hiệu trước khi chấm dứt cũng có thể được điều khiển bởi các tín hiệu từ các phần khác của bộ não, cái mà ức chế hoặc thuận hóa vòng phản xạ. Đa số các đồ thị chính xác của tín hiệu đầu ra được ghi nhận từ các dây thần kinh vận động kích thích một cơ tham gia vào một phản xạ co cơ sau khi kích thích đau lên bàn chân (như minh họa trong **hình 47-18**).

#### Tín hiệu đầu ra liên tục từ một số vòng phản xạ

Một số vòng phản xạ phát ra các tín hiệu đầu ra liên tục, ngay cả khi không có tín hiệu đầu vào kích thích. Ít nhất có 2 cơ chế có thể gây ra kết quả này: (1) sự phóng xung liên tục bên trong các nơ-ron và (2) các tín hiệu phản xạ liên tục.

**Sự phóng xung liên tục gây ra bởi sự kích thích bên trong nơ-ron.** Các nơ-ron, giống các mô bị kích thích khác, phóng xung lặp đi lặp lại nếu mức điện thế màng kích thích tăng lên trên một ngưỡng nào đó. Điện thế màng của nhiều



**Hình 47-16.** Đầu ra liên tục từ một vòng phản xạ hoặc một trạm nơ-ron phóng xung bên trong. Hình này cũng cho thấy tác động của tín hiệu đầu vào kích thích hoặc ức chế.

nơ-ron bình thường vẫn cao đủ để khiến chúng phóng xung liên tục. Hiện tượng này đặc biệt xảy ra trong nhiều nơ-ron của tiểu não, cũng như trong đa số nơ-ron liên hợp của tủy sống. Tỉ lệ các tế bào phóng xung có thể tăng bởi các tín hiệu kích thích hoặc giảm bởi các tín hiệu ức chế; các tín hiệu ức chế thường có thể giảm tỉ lệ phóng xung về không.

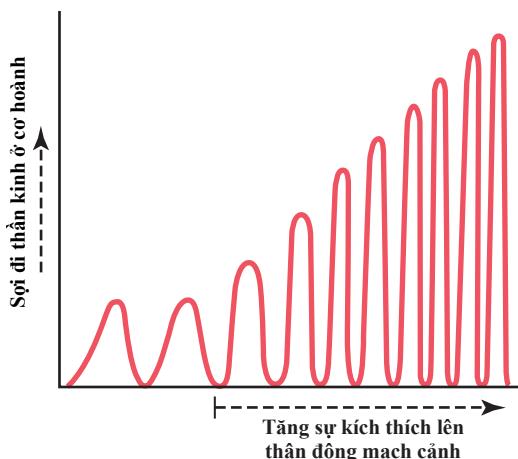
#### Các tín hiệu liên tục phát ra từ các vòng phản xạ như một phương tiện để dẫn truyền thông tin.

Một vòng phản xạ mà không bị môi đứt để dừng sự phản xạ là một nguồn gồm chứa xung liên tục. Hơn nữa, các xung kích thích đi vào trạm phản xạ có thể làm tăng tín hiệu đầu ra, trong khi sự ức chế có thể làm giảm hoặc thậm chí dập tắt các tín hiệu.

**Hình 47-16** biểu diễn một tín hiệu đầu ra liên tục từ một trạm nơ-ron. Trạm nơ-ron có thể phát ra các xung thần kinh do sự kích thích bên trong nơ-ron hoặc là kết quả của sự phản xạ. Chú ý rằng một tín hiệu đầu vào kích thích làm tăng đáng kể tín hiệu đầu ra, trong khi một tín hiệu đầu vào ức chế lại làm giảm đáng kể tín hiệu đầu ra. Những sinh viên đã quen thuộc với các máy phát vô tuyến sẽ nhận ra đây là một loại *sóng mang* truyền tải thông tin. Tức là, các tín hiệu điều khiển sự kích thích và ức chế không phải là *nguyên nhân* gây ra các tín hiệu đầu ra, nhưng chúng *kiểm soát* mức độ thay đổi cường độ của nó. Chú ý rằng hệ thống sóng mang này cho phép *giảm* hoặc *tăng* cường độ tín hiệu, trong khi đến điểm này, các loại hình dẫn truyền thông tin, chúng ta đã thảo luận chủ yếu về thông tin tích cực hơn là thông tin tiêu cực. Loại dẫn truyền thông tin này được sử dụng bởi hệ thần kinh tự động để kiểm soát các chức năng như trương lực mạch máu, trương lực ruột, mức độ co thắt của mống mắt và nhịp tim. Tức là, các tín hiệu thần kinh kích thích mỗi vùng này có thể bị tăng hoặc giảm bởi các tín hiệu đầu vào thêm vào trong con đường phản xạ thần kinh.

#### Tín hiệu đầu ra có nhịp điệu

Nhiều vòng phản xạ phát ra các tín hiệu đầu ra có nhịp điệu - ví dụ, một tín hiệu hô hấp có nhịp điệu bắt nguồn



**Hình 47-17.** Tín hiệu đầu ra có nhịp điệu của các xung thần kinh tổng hợp từ trung tâm hô hấp, cho thấy sự kích thích tăng dần ở thân động mạch cảnh làm tăng cả cường độ lẫn tần số của tín hiệu đến dây thần kinh ở cơ hoành để làm tăng hô hấp.

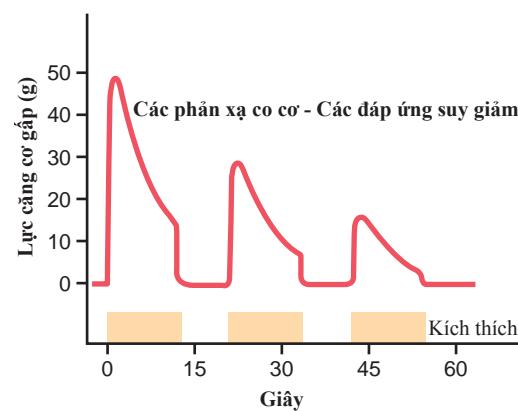
từ trung tâm hô hấp ở hành não và cầu não. Tín hiệu hô hấp có nhịp điệu này diễn ra suốt cuộc đời. Các tín hiệu có nhịp điệu khác, như là những cái gây ra động tác cào bắng chân sau của con chó hay động tác đi bộ của vài loài động vật, yêu cầu các tín hiệu đầu vào đi đến các vòng phản xạ tương ứng để khởi đầu các tín hiệu có nhịp điệu.

Tất cả hoặc hầu hết các tín hiệu có nhịp điệu được nghiên cứu thực nghiệm đã được tìm ra để từ các vòng phản xạ hoặc một chuỗi các vòng phản xạ kế tiếp nhau mà đưa các tín hiệu kích thích hoặc úc chế trong một vòng tròn từ trạm nơ-ron này đến trạm nơ-ron kế tiếp.

Các tín hiệu kích thích hoặc úc chế có thể làm tăng hoặc giảm biên độ tín hiệu nhịp điệu đầu ra. **Hình 47-17**, là ví dụ cho thấy những thay đổi của tín hiệu hô hấp đầu ra ở dây thần kinh của cơ hoành. Khi thân động mạch cảnh bị kích thích bởi sự giảm oxy động mạch, cả tần số và biên độ của tín hiệu nhịp điệu hô hấp đều ra đều tăng dần lên.

### SỰ ỒN ĐỊNH VÀ BẤT ỒN ĐỊNH CỦA CÁC VÒNG PHẢN XẠ

Hầu như tất cả các phần của não kết nối trực tiếp hoặc gián tiếp với tất cả các phần khác, nó tạo ra một thách thức nghiêm trọng. Nếu phần đầu tiên kích thích phần thứ hai, phần thứ hai kích thích phần thứ ba, phần thứ ba đến phần thứ tư và cứ như vậy cho đến khi tín hiệu kích thích lại phần đầu tiên, rõ ràng là một tín hiệu kích thích đi vào bất kỳ phần nào của não sẽ tạo ra một chu trình kích thích đáp lại liên tục ở tất cả các phần. Nếu chu trình này xảy ra, não sẽ bị tràn ngập bởi một lượng lớn các tín hiệu phản xạ mất kiểm soát - các tín hiệu tín hiệu được truyền đi nhưng không có thông tin, tuy nhiên, chúng sẽ bị sử dụng trong vòng phản xạ của não để không một tín hiệu thông tin nào có thể được truyền đi. Một hậu quả như vậy xảy ra trên diện rộng của não trong *con động kinh*. Vậy làm thế



**Hình 47-18.** Các phản xạ co cơ liên tục minh họa hiện tượng mới trong dẫn truyền qua con đường phản xạ.

nào để hệ thần kinh trung ương ngăn chặn hậu quả này xảy ra ở mọi thời điểm? Câu trả lời nằm chủ yếu ở hai cơ chế cơ bản là chức năng trên toàn bộ hệ thần kinh trung ương: (1) vòng úc chế và (2) sự mồi của các synap thần kinh.

### VÒNG ÚC CHẾ NHU MỘT CƠ CHẾ ĐỂ ÔN ĐỊNH CHỨC NĂNG CỦA HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Hai loại vòng úc chế trên diện rộng của não giúp ngăn chặn sự lan rộng quá mức của các tín hiệu: (1) các vòng phản hồi úc chế, trở về từ trạm cuối của các con đường quay trở lại các nơ-ron kích thích ban đầu của cùng con đường đó (các vòng này xảy ra ở hầu như tất cả các con đường thần kinh cảm giác và úc chế hoặc các nơron hướng tâm hoặc các nơ-ron trung gian trong con đường giác khi trạm cuối trở nên quá kích thích), và (2) một số trạm thần kinh gây ra sự tổng kiểm soát úc chế trên diện rộng của bộ não (ví dụ, nhiều hạch nền gây ra tác dụng úc chế trên toàn hệ thống kiểm soát cơ bắp).

### SỰ MỒI SYNAP NHU MỘT PHƯƠNG TIỆN ĐỂ ÔN ĐỊNH HỆ THẦN KINH

Sự mồi synap chỉ đơn giản có nghĩa là dẫn truyền qua synap dần dần trở nên yếu đi làm giai đoạn kích thích kéo dài hơn và dữ dội hơn. **Hình 47-18** biểu diễn ba bản ghi kế tiếp của một phản xạ co cơ tạo ra ở một con vật do bị nện đau vào chân. Chú ý trong mỗi bản ghi, cường độ co cơ giảm dần; hầu như kết quả này là do *sự mồi* của các synap trong vòng phản xạ co cơ. Hơn nữa, khoảng cách giữa các phản xạ liên tiếp càng ngắn thì cường độ của đáp ứng phản xạ tiếp theo càng giảm đi.

**Sự điều chỉnh tự động ngắn hạn của con đường nhạy cảm bằng cơ chế mồi.** Ngày giờ chúng ta hãy áp dụng hiện tượng mồi này vào các con đường khác trong bộ não. Những con đường bị lạm dụng thì thường bị



mỗi, do đó độ nhạy cảm của chúng giảm đi. Ngược lại, những thứ không được tận dụng sẽ dừng hoạt động và độ nhạy cảm của chúng tăng lên. Như vậy, sự mệt mỏi và sự hồi phục sau mệt mỏi chiếm một giai đoạn ngắn mà quan trọng có ý nghĩa làm giảm nhẹ độ nhạy cảm của các vòng phản xạ khác nhau của hệ thần kinh. Những chức năng này giữ cho vòng phản xạ hoạt động trong cảm nhất định và hoạt động hiệu quả.

**Những thay đổi dài hạn trong sự nhạy cảm của synap gây ra bởi sự điều chỉnh lên hoặc xuống một cách tự động của các receptor của synap.** Sự nhạy cảm dài hạn của các synap có thể bị ảnh hưởng rất lớn bởi số lượng các protein receptor điều chỉnh lên ở vị trí của synap khi có sự kém hoạt động và các receptor điều chỉnh xuống khi có sự hoạt động quá mức. Cơ chế cho quá trình này là: Các protein receptor có cấu trúc nhất định nhô lồi nội chất - hệ thống bộ máy Golgi và được đặt vào bên trong receptor màng synap thần kinh. Tuy nhiên, khi các synap bị lạm dụng, các chất dẫn truyền thần kinh kết hợp với các protein receptor sẽ bị dư thừa, nhiều receptor loại này sẽ bị bắt hoạt và bị loại bỏ khỏi màng của synap.

Thật vậy, có một điều may mắn là các receptor điều chỉnh lên và xuống cũng như các cơ chế kiểm soát quá trình điều chỉnh sự nhạy cảm của các synap, điều chỉnh liên tục sự nhạy cảm trong mỗi vòng phản xạ đến mức chính xác với chức năng phù hợp. Thủ nghĩ xem điều này sẽ trở nên nghiêm trọng như thế nào nếu sự nhạy cảm của một vài vòng phản xạ này trở nên cao bất thường; có lẽ sau đó sẽ là sự xuất hiện các cơn giật cơ liên tục, cơn động kinh, rối loạn tâm thần, áo giác, căng thẳng tâm thần, hoặc các rối loạn thần kinh khác. May mắn là, sự kiểm soát tự động giúp tái điều chỉnh một cách bình thường sự nhạy cảm của các vòng phản xạ quay trở lại để sắp xếp có trật tự các phản ứng hồi đáp bất cứ khi nào vòng phản xạ bắt đầu bị hoạt hóa hoặc suy giảm quá mức.

## Tài liệu tham khảo

- Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 17:175, 2014.
- Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev* 94:81, 2014.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Delmas P, Coste B: Mechano-gated ion channels in sensory systems. *Cell* 155:278, 2013.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Faisal AA, Selen LP, Wolpert DM: Noise in the nervous system. *Nat Rev Neurosci* 9:292, 2008.
- Golding NL, Oertel D: Synaptic integration in dendrites: exceptional need for speed. *J Physiol* 590:5563, 2012.
- Hamill OP, Martinac B: Molecular basis of mechanotransduction in living cells. *Physiol Rev* 81:685, 2001.
- Katz DB, Matsunami H, Rinberg D, et al: Receptors, circuits, and behaviors: new directions in chemical senses. *J Neurosci* 28:11802, 2008.
- Kornberg TB, Roy S: Communicating by touch—neurons are not alone. *Trends Cell Biol* 24:370, 2014.
- LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 15:19, 2014.
- Lechner SG, Lewin GR: Hairy sensation. *Physiology (Bethesda)* 28:142, 2013.
- Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Rodriguez I: Singular expression of olfactory receptor genes. *Cell* 155:274, 2013.
- Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 34:177, 2010.
- Schoppa NE: Making scents out of how olfactory neurons are ordered in space. *Nat Neurosci* 12:103, 2009.
- Sjöström PJ, Rancz EA, Roth A, Häusser M: Dendritic excitability and synaptic plasticity. *Physiol Rev* 88:769, 2008.
- Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.



# Các cảm giác thân thể: I. Cấu tạo chung, các cảm giác xúc giác và tư thế

UNIT IX

Các *cảm giác thân thể* là các cơ chế thần kinh tập hợp tất cả những thông tin cảm giác từ mọi vị trí của cơ thể. Các cảm giác này khác với những *cảm giác đặc biệt* như thị giác, thính giác, khứu giác, vị giác và cảm giác về sự cân bằng.

## PHÂN LOẠI CÁC CẢM GIÁC THÂN THỂ

Các cảm giác thân thể có thể được chia thành 3 typ theo sinh lý học: (1) *các cảm giác thân thể cơ học*, bao gồm cả cảm giác *xúc giác* và *tư thế*, bị kích thích bởi sự chuyển động cơ học của một số mô trong cơ thể; (2) *cảm giác về nhiệt*, giúp phát hiện nhiệt và lạnh; và (3) *cảm giác đau*, bị hoạt hóa bởi các yếu tố phá hủy mô.

Chương này đề cập đến các cảm giác xúc giác cơ học và cảm giác tư thế. Trong chương 49 các cảm giác đau và nhiệt sẽ được thảo luận. Các cảm giác xúc giác bao gồm *sờ*, *áp lực*, *rung* và *cảm giác buồn*, còn cảm giác *tư thế* bao gồm cảm giác *tư thế tĩnh* và *cảm giác tốc độ chuyển động*.

**Các phân loại khác của cảm giác thân thể.** Các cảm giác thân thể thường được nhóm thành các loại như sau:

*Các cảm giác ngoại cảm* là những cảm giác xuất phát từ bề mặt của cơ thể. *Các cảm giác bản thể* là những cảm giác liên quan đến trạng thái sinh lý của cơ thể, bao gồm các cảm giác về tư thế, các cảm giác ở gân, cơ, cảm giác áp lực từ gan bàn chân, và thậm chí cả cảm giác về sự cân bằng (cái này thường được coi là cảm giác “đặc biệt” hơn là cảm giác thân thể).

*Các cảm giác nội tạng* là những cảm giác xuất phát từ các tạng của cơ thể; trong cách hiểu này, chúng thường đề cập nhiều hơn đến những cảm giác xuất phát từ các cơ quan bên trong cơ thể.

*Các cảm giác sâu* là những cảm giác xuất phát từ các mô nằm sâu bên trong cơ thể như cảm giác từ cân, mạc, cơ và xương. Những cảm giác này bao gồm chủ yếu là cảm giác áp lực “sâu”, đau và rung.

## SỰ PHÁT HIỆN VÀ DẪN TRUYỀN CÁC CẢM GIÁC XÚC GIÁC

**Mối liên hệ qua lại giữa các cảm giác xúc giác: đụng chạm, áp lực và rung.** Mặc dù, cảm giác đụng chạm, áp

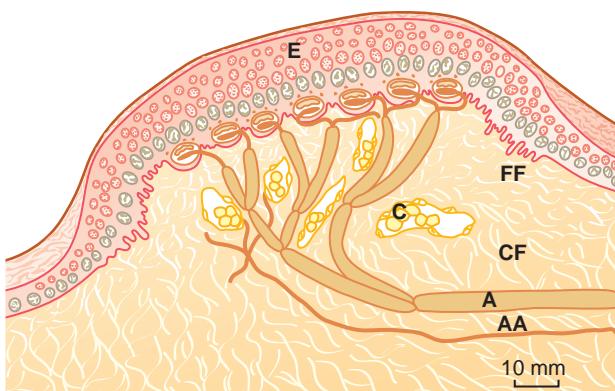
lực và rung là phân loại thường gặp khi phân chia các cảm giác, nhưng chúng được nhận biết bởi các loại receptor giống nhau. Có 3 sự khác nhau cơ bản giữa chúng là: (1) cảm giác đụng chạm thường là kết quả của sự kích thích lên receptor xúc giác ở da hoặc trong mô ngay dưới da; (2) cảm giác áp lực thường có được từ sự biến dạng của các mô nằm sâu hơn; và (3) cảm giác rung là kết quả của những tín hiệu cảm giác lặp đi lặp lại nhanh chóng, nhưng một số loại receptor tương tự chúng cũng được dùng để nhận biết sự đụng chạm và áp lực.

**Các receptor xúc giác.** Có ít nhất 6 loại receptor xúc giác khác nhau hoàn toàn, nhưng còn có nhiều loại khác tương tự chúng. Một số loại được minh họa trong **Hình 47-1** ở chương trước; các đặc điểm riêng biệt của chúng sẽ được nêu sau đây.

Đầu tiên, một số tận cùng thần kinh tự do, cái mà được tìm thấy ở mọi vùng trên da và nhiều mô khác, có thể phát hiện sự đụng chạm và áp lực. Ví dụ, mặc dù ánh sáng tiếp xúc với giác mạc mắt, nơi không chứa bất kỳ một loại tận cùng thần kinh nào khác ngoại trừ các tận cùng thần kinh tự do, nhưng nó có thể giúp nhận biết các cảm giác đụng chạm và áp lực.

Thứ hai, một receptor xúc giác rất nhạy cảm là tiểu thể Meissner (minh họa trong **Hình 47-1**) một tận cùng thần kinh có vỏ bọc kéo dài (typ A beta) của sợi thần kinh cảm giác có myelin loại lớn. Bên trong vỏ bọc là rất nhiều sợi tơ thần kinh có đầu tận cùng phân nhánh. Các tiểu thể này có mặt ở những phần không có lông trên da và đặc biệt phong phú ở đầu ngón tay, môi và các vùng khác của da, những nơi có khả năng phân biệt vị trí không gian của cảm giác đụng chạm thì các tiểu thể này rất phát triển. Tiểu thể Meissner thích nghi trong chừng đến một giây sau khi chúng bị kích thích, nghĩa là chúng đặc biệt nhạy cảm với những chuyển động của vật thể qua bề mặt da, cũng như sự rung lắc có tần số thấp.

Thứ ba, các đầu ngón tay và các vùng chứa một số lượng lớn tiểu thể Meissner cũng chứa một lượng lớn các receptor xúc giác có đầu mút mở rộng, một dạng của đĩa Merkel, minh họa trong **Hình 48-1**. Các phần của lông trên da chứa một lượng trung bình các receptor có đầu mút mở rộng, mặc dù chúng không hoàn toàn là các tiểu thể Meissner. Các receptor này khác với tiểu thể Meissner ở chỗ ban đầu chúng dẫn một tín hiệu mạnh rồi đến tín hiệu



**Hình 48-1** Một receptor hình vòm Iggo. Chú ý, một số lượng lớn da Merkel liên kết với 1 sợi đơn có myelin lớn (A) và kết nối chặt chẽ với phần dưới biểu bì. AA, sợi trục không bọc myelin; C, mao mạch; CF, llop bó collagen sợi lớn; E, llop biểu bì dày của tiêu thể xúc giác; FF, các bó collagen sợi mảnh. (From Iggo A, Muir AR: Cấu trúc và chức năng của tiêu thể xúc giác thích nghi chạm ở vùng da có lông. J Physiol 200:763, 1969.)

thích nghi một phần, sau đó là tín hiệu tiếp tục yêu hơn túc là chúng thích nghi chậm. Do đó, chúng đảm nhiệm việc nhận biết các tín hiệu có trạng thái ổn định, cho phép con người xác định được những tiếp xúc liên tục của vật thể trên da.

Các đĩa Merkel thường được nhóm thành một cơ quan nhận cảm gọi là *receptor vòm Iggo*, là phần lồi lên của lớp biểu bì da, minh họa trong **Hình 47-1**. Phần lồi lên này làm cho lớp biểu bì tại vị trí này nhô ra ngoài, từ đó tạo thành một hình vòm và chứa một số lượng lớn receptor nhạy cảm. Cũng cần chú ý rằng toàn bộ đĩa Merkel được phân bố bởi những sợi thần kinh đơn lớn có myelin (typ A beta). Các receptor này cùng với tiểu thể Meissner nằm trên đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong việc khu trú cảm giác đụng chạm ở những vùng riêng biệt của cơ thể và trong việc xác định cấu tạo của thứ nó cảm nhận được.

Thứ tư, sự dịch chuyển nhẹ của vài sợi lông trên cơ thể kích thích một sợi thần kinh phân bố quanh chân lông. Như vậy, mỗi sợi lông và sợi thần kinh quanh chân lông được gọi là *cơ quan chân lông*, chúng cũng được gọi là các receptor đụng chạm. Một receptor thích nghi dễ dàng và, giống như tiêu đề Meissner, chủ yếu nhận biết (a) những chuyển động của vật thể trên bề mặt của cơ thể hoặc (b) mối tiếp xúc với cơ thể.

Thứ năm, nằm ở lớp sâu hơn của da và ở các mô nằm sâu bên trong cơ thể là nhiều tần cùng Ruffini, là loại receptor phân thành rất nhiều nhánh, có vỏ bọc, như minh họa trong **Hình 47-1**. Những tần cùng này thích nghi rất chậm và do đó, nó quan trọng trong việc báo hiệu những trạng thái biến dạng liên tục của mô, như là sự dụng chạm mạnh kéo dài và tín hiệu áp lực. Chúng cũng được tìm thấy trong bao khớp và giúp báo hiệu mức độ xoay của khớp.

Thứ sáu, tiêu thẻ Pacinian, được thảo luận ở chương 47, nằm ngay ở dưới da và sâu trong cân mạc. Chúng chỉ bị kích thích bởi sự đè ép nhanh tại một vị trí trên mô vì chúng thích nghi chỉ trong vài phần trăm giây. Do đó,

chúng đặc biệt quan trọng trong việc phát hiện sự rung lắc ở mô hoặc những thay đổi nhanh trong trạng thái cơ học của cơ thể.

## Sự dẫn truyền các tín hiệu xúc giác ở sợi thần kinh ngoại

vi. Hầu hết các receptor cảm giác chuyên biệt, như tiểu thể Meissner, receptor vòm Iggo, thụ thể nang lông, tiểu thể Pacinian và tận cùng Ruffini dẫn truyền các tín hiệu theo sợi thần kinh typ A beta, là sợi dẫn truyền với tốc độ từ 30-70 m/giây. Trái ngược lại, các receptor xúc giác là tận cùng thần kinh tự do thì dẫn truyền tín hiệu chủ yếu theo sợi có myelin typ A delta loại nhỏ với tốc độ chỉ 5-30 m/giây.

Một số tận cùng thần kinh tự do dẫn truyền qua sợi không có myelin typ C với tốc độ từ dưới 1m đến 2 m/giây; những tận cùng thần kinh này dẫn truyền tín hiệu đến tủy sống và phần dưới thân não, có lẽ chủ yếu dẫn truyền cảm giác buồn.

Như vậy, nhiều loại tín hiệu cảm giác quan trọng - những cái giúp xác định vị trí chính xác trên da, ghi lại những mức cường độ hoặc những thay đổi nhanh chóng về cường độ tín hiệu cảm giác - tất cả được dẫn truyền theo nhiều loại sợi thần kinh cảm giác dẫn truyền nhanh. Trái ngược lại, những loại tín hiệu thô sơ như áp lực, cảm giác đụng chạm ít khu trú và đặc biệt cảm giác buồn được dẫn truyền bằng các sợi thần kinh rất nhỏ với tốc độ chậm hơn nhiều, chúng cần nhiều khoảng trống nhỏ trong các bó sợi thần kinh hơn các sợi nhanh.

**Nhận biết sự rung.** Tất cả các receptor xúc giác đều tham gia phát hiện cảm giác rung, mặc dù các receptor khác nhau phát hiện các tần số khác nhau của sự rung. Tiêu thể Pacinian có thể phát hiện tín hiệu rung trong khoảng từ 30-800 chu kỳ/giây do chúng đáp ứng cực nhanh với những biến dạng nhỏ và nhanh của mô. Chúng cũng dẫn truyền các tín hiệu qua sợi thần kinh typ A beta, là sợi có thể dẫn truyền nhiều đến 1000 xung mỗi giây. Trái ngược lại, sự rung với tần số thấp, từ 2-80 chu kỳ/giây, kích thích lên các receptor xúc giác khác, đặc biệt là tiêu thể Meissner, là loại thích nghi chậm hơn so với tiêu thể Pacinian.

**Nhận biết cảm giác buồn và ngứa nhờ các tần cùng thần kinh cơ học.** Các nghiên cứu về sinh lý thần kinh đã chứng minh sự tồn tại của các tần cùng thần kinh cơ học nhạy cảm và thích nghi nhanh, loại chỉ nhận cảm giác buồn và ngứa. Hơn nữa, các tần cùng thần kinh này hầu như chỉ phát hiện được ở lớp bề mặt của da, cũng là phần mô mà từ đó có thể gây ra cảm giác buồn và ngứa. Những cảm giác này được dẫn truyền bởi các sợi thần kinh rất nhỏ typ C, không có bao myelin, giống với những sợi dẫn truyền cảm giác đau, loại đau châm.

Mục đích của cảm giác ngứa có lẽ là để thu hút sự chú ý với những kích thích bề mặt nhạy cảm như có một con bò bò trên da hoặc một con ruồi sáp cắn và sau đó các tín hiệu gợi ý gây ra phản xạ gãi hoặc các hành động khác để loại bỏ vật chủ gây ra kích thích. Cảm giác ngứa có thể được giảm bớt bằng cách gãi nếu hành động này loại bỏ



được tác nhân kích thích hoặc nếu gãi đủ mạnh để gây ra đau. Tín hiệu đau được tin rằng có thể chặn lại tín hiệu ngứa trong tủy bằng sự ức chế bên, như mô tả trong chương 49.

### CON ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN CÁC TÍN HIỆU CẢM GIÁC THÂN THỂ VÀO HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG

Hầu hết các thông tin cảm giác từ các phân đoạn thân thể của cơ thể đi vào tủy sống qua rễ sau của dây thần kinh sống. Tuy nhiên, từ vị trí đi vào tủy sống và sau là đến não, các tín hiệu cảm giác được dẫn truyền qua một trong 2 con đường thay thế sau: (1) hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa hoặc (2) hệ thống trước bên. Hai hệ này cùng đi theo từng phần riêng lẻ ngang mức đồi thị.

Hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa, giống như ý nghĩa trong tên gọi của nó, đưa tín hiệu lên đến hành não chủ yếu theo cột tủy sau. Tiếp đó, sau khi tín hiệu tạo synap và bắt chéo sang bên đối diện của hành tủy, chúng tiếp tục đi lên trên qua thân não đến đồi thị theo con đường của dài cảm giác giữa.

Trái ngược lại, các tín hiệu trong hệ trước bên, ngay sau khi đi vào tủy sống từ rễ sau, tạo synap trong sừng sau của chất sau tủy sống, sau đó bắt chéo sang bên đối diện của tủy sống và đi lên qua cột chất trắng trước và bên của tủy sống. Chúng tận cùng ở phần dưới thân não và đồi thị.

Hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa được tạo thành từ các sợi thần kinh có myelin lớn, dẫn truyền tín hiệu đến não với tốc độ 30-110 m/giây, trong khi đó, hệ trước bên được tạo nên từ các sợi thần kinh có myelin nhỏ hơn, dẫn truyền tín hiệu với tốc độ trong khoảng từ một vài mét mỗi giây đến 40 m/giây.

Sự khác biệt khác giữa 2 hệ này là hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa có sợi thần kinh với mức độ định hướng cao trong không gian đối với điểm kích thích ban đầu, trong khi đó hệ trước bên có ít sự định hướng không gian hơn. Những sự khác biệt này biểu thị trực tiếp đặc điểm các loại thông tin cảm giác được dẫn truyền bằng 2 hệ. Đó là, thông tin cảm giác, cái mà cần dẫn truyền nhanh với sự chính xác theo cả không gian và thời gian thì dẫn truyền chủ yếu theo hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa; thông tin không cần phải dẫn truyền nhanh hoặc với độ chính xác cao trong không gian thì được dẫn truyền chủ yếu theo hệ trước bên.

Hệ trước bên có một khả năng đặc biệt mà hệ thống cột tủy sau không có là khả năng dẫn truyền một dài rộng chứa nhiều phương thức cảm giác, như đau, nhiệt, lạnh và cảm giác xúc giác thô sơ. Đa số các phương thức cảm giác này được thảo luận chi tiết trong chương 49. Hệ thống cột tủy sau bị giới hạn với các loại cảm giác do kích thích cơ giới riêng biệt.

Với sự khác biệt trên, chúng ta có thể phân loại được các loại cảm giác dẫn truyền theo 2 hệ này.

### HỆ THỐNG CỘT TҮY SAU - DÀI CẢM GIÁC GIỮA

1. Cảm giác đụng chạm yêu cầu mức độ khu trú cao của kích thích
2. Cảm giác đụng chạm yêu cầu sự dẫn truyền với mức cường độ nhỏ
3. Cảm giác giai đoạn, như là cảm giác rung
4. Những cảm giác báo hiệu những chuyển động trên da
5. Cảm giác tư thế ở khớp
6. Cảm giác áp lực liên quan đến mức phán đoán chính xác về cường độ áp lực

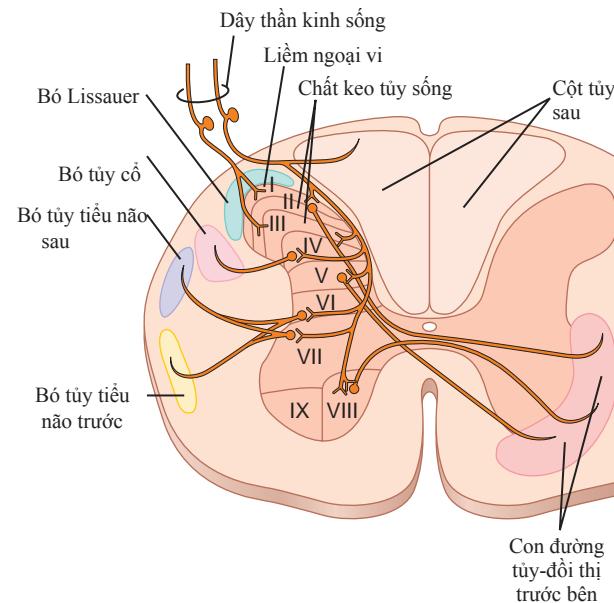
### HỆ TRƯỚC BÊN

1. Đau
2. Cảm giác nhiệt bao gồm cả cảm giác nóng và lạnh
3. Cảm giác xúc giác thô sơ và áp lực có khả năng duy nhất là khu trú thô sơ trên bề mặt cơ thể
4. Cảm giác ngứa và buồn
5. Cảm giác giới tính

### SỰ DẪN TRUYỀN TRONG HỆ THỐNG CỘT TҮY SAU - DÀI CẢM GIÁC GIỮA

#### GIẢI PHẪU CỦA HỆ THỐNG CỘT TҮY SAU - DÀI CẢM GIÁC GIỮA

Trên đường vào tủy sống qua rễ sau của dây thần kinh sống, các sợi có myelin lớn từ các receptor cơ học chuyên biệt hầu hết chia ngay thành một nhánh giữa và một nhánh bên, minh họa bằng các sợi bên tay phải đi vào qua rễ tủy trong **Hình 48-2**. Nhánh giữa trước hết đi theo đường



**Hình 48-2** Thiết diện cắt ngang tủy sống, minh họa giải phẫu của dài chất xám và bó cảm giác từ dưới lên trong cột chất trắng của tủy sống.



giữa sau đó đi lên trong cột tủy sau, tiếp tục đi theo con đường của cột tủy sau đến não.

Nhánh sau đi vào sừng sau của chất xám tủy sống, sau đó phân chia nhiều lần tạo thành các tần cùng thần kinh để tạo synap với những nơ-ron lân cận trong phần trước và phần giữa của chất xám. Các nơ-ron vùng này thực hiện 3 chức năng sau:

1. Đa số các sợi nhánh đi ra của chúng đi vào cột tủy sau và sau đó đi lên não.
2. Nhiều sợi rất ngắn và tận cùng ở chất xám tủy sống tạo thành các cung phản xạ tủy, phần này sẽ được thảo luận ở chương 55.
3. Những sợi khác đi lên bó tủy-tiêu não, phần này sẽ được thảo luận ở chương 57 trong sự liên quan đến chức năng của tiêu não.

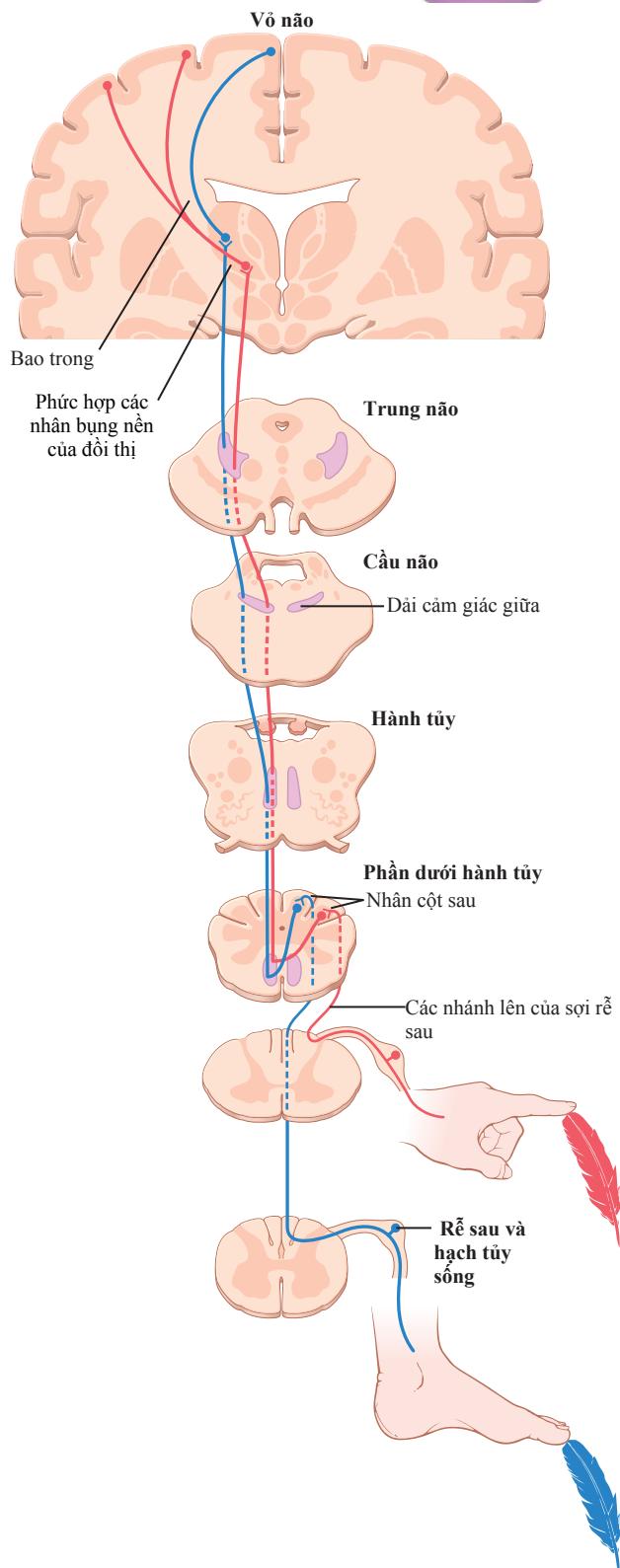
**Con đường cột tủy sau - dài cảm giác giữa.** Lưu ý rằng trong **hình 48-3** các sợi thần kinh đi vào cột tủy sau tiếp tục không bị gián đoạn đi lên hành tủy sau, là nơi chúng tạo synap trong *nhân cột sau* (*nhân chém* và *nhân thon*). Từ đây, *các nơ-ron cấp hai* bắt chéo sang bên đối diện của thân não và tiếp tục đi lên qua *dài cảm giác giữa* đến đồi thi. Trong con đường này, qua thân não, mỗi dài cảm giác giữa nhận thêm các sợi từ *nhân cảm giác của sợi thần kinh sinh ba*; các sợi này cũng thực hiện chức năng cảm giác cho đầu còn các sợi của cột tủy sau thực hiện chức năng cảm giác cho thân thể.

Ở đồi thi, các sợi của dài cảm giác trung tâm tận cùng ở vùng chuyển tiếp cảm giác của nó, được gọi là *phức hợp các nhân bụng nền*. Từ phức hợp nhân này, các *sợi thần kinh cấp 3* đi ra, như minh họa trong **hình 48-4**, chủ yếu đến *phần vỏ não sau trung tâm*, được gọi là *vùng cảm giác thân thể I* (minh họa trong **hình 48-6**, những sợi này cũng đi đến một vùng nhỏ của vỏ não thùy đỉnh bên gọi là *vùng cảm giác thân thể II*).

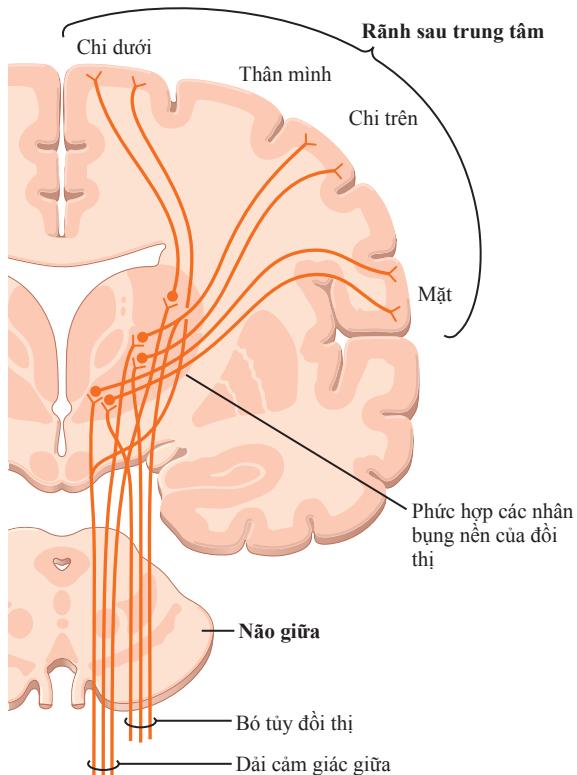
### Sự định hướng trong không gian của các sợi thần kinh ở hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa

Một trong những đặc điểm phân biệt của hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa là sự định hướng rõ ràng trong không gian của các sợi thần kinh từ các phần khác nhau của cơ thể được duy trì liên tục. Ví dụ, trong cột tủy sau, các sợi đi từ phần dưới cơ thể nằm về phía trung tâm của cột tủy, trong khi đó những sợi khác đi vào tủy ở mức phân đoạn tủy cao dần lên, tạo thành các lớp bên liên tục.

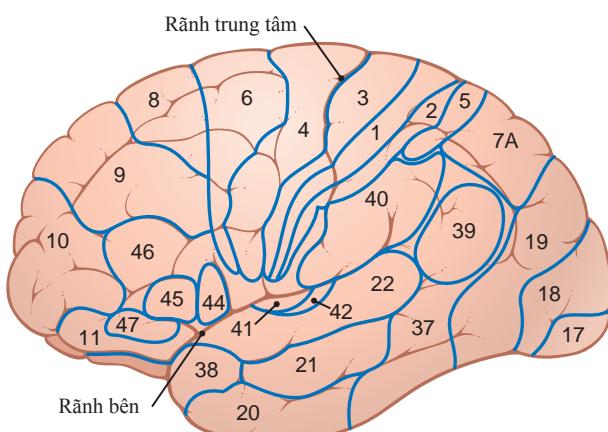
Ở đồi thi, sự định hướng rõ rệt trong không gian vẫn được duy trì, với phần chóp cùng của cơ thể được điều khiển bởi các phần ngoài nhất của phức hợp nhân bụng nền, còn đầu và mặt thì được điều khiển bởi phần giữa của phức hợp. Vì dài cảm giác bắt chéo ở hành tủy nên phần bên trái của cơ thể được điều khiển bởi phần bên phải của



**Hình 48-3.** Con đường cảm giác trung tâm - cột tủy sau trong dẫn truyền các loại tín hiệu xúc giác quan trọng.



**Hình 48-4.** Đường đi của hệ thống cột tủy sau - dải cảm giác giữa qua đồi thi đến vỏ não cảm giác thân thể. (Modified from Brodal A: Neurological Anatomy in Relation to Clinical Medicine. New York: Oxford University Press, 1969.)

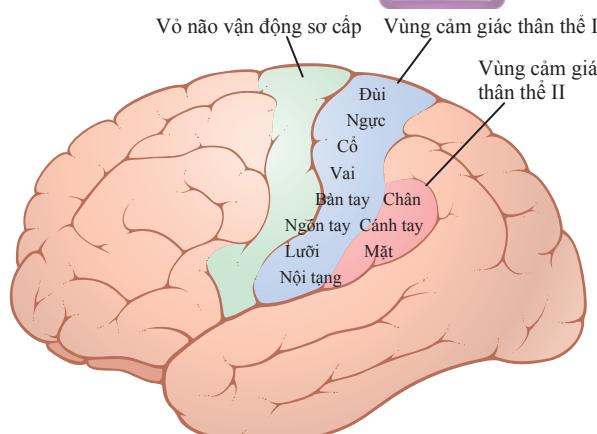


**Hình 48-5.** Các vùng cấu trúc riêng biệt, gọi tên theo các vùng của Brodmann, trên vỏ não người. Chú ý các vùng đặc biệt 1,2 và 3, chứa *vùng cảm giác thân thể I* và vùng 5 và 7A, chứa *vùng cảm giác thân thể liên hợp*.

đồi thi, và phần bên phải của cơ thể được điều khiển bởi phần bên trái của đồi thi.

## VỎ NÃO CẢM GIÁC THÂN THỂ

**Hình 48-5** là sơ đồ vỏ não của người, được chia thành khoảng 50 vùng riêng biệt gọi là các vùng theo Brodmann



**Hình 48-6.** Hai vùng cảm giác thân thể ở vỏ não, vùng I và II

dựa trên những sự khác nhau về cấu trúc mô học. Bản đồ này rất quan trọng vì gần như tất cả các nhà sinh lý học thần kinh và thần kinh học sử dụng nó để đề cập đến theo cách đánh số nhiều vùng chức năng khác nhau của vỏ não người.

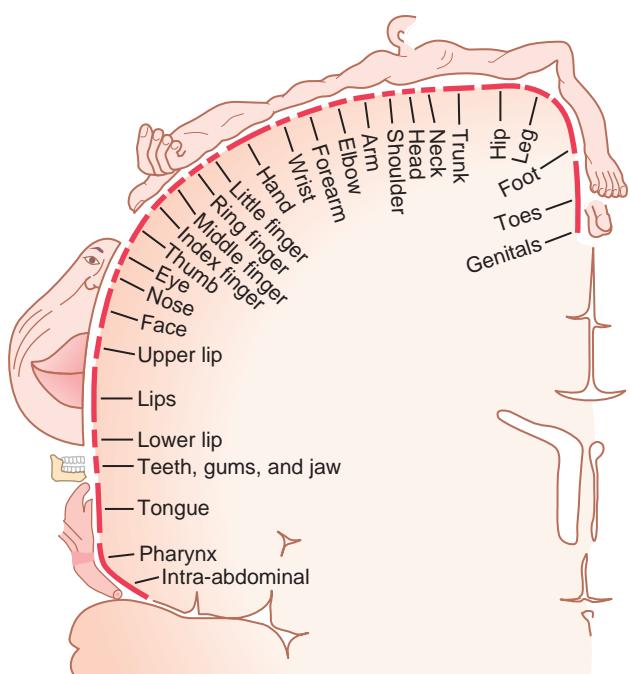
Chú ý trong **Hình 48-5** rãnh trung tâm lớn (còn gọi là *khe trung tâm*) mở rộng theo chiều ngang qua não. Nhìn chung, các tín hiệu cảm giác từ tất cả các phương thức cảm giác tận cùng ở vỏ não ngay sau rãnh trung tâm. Thông thường, nửa phía trước của *thùy đỉnh* liên quan với gần như toàn bộ sự tiếp nhận và phiên giải *các tín hiệu cảm giác thân thể*, nhưng nửa sau của thùy đỉnh lại đưa ra sự phiên giải với mức độ cao hơn.

Các *tín hiệu hình ảnh* tận cùng ở *thùy chẩm* và các *tín hiệu âm thanh* tận cùng ở *thùy thái dương*.

Trái ngược lại, phần vỏ não phía trước rãnh trung tâm và chiếm nửa sau của thùy trán được gọi là *vỏ não vận động*, nó hầu hết được dành để điều khiển sự co rút của cơ và sự chuyển động của cơ thể. Đóng góp chủ yếu của sự kiểm soát vận động này thể hiện trong sự đáp ứng với các tín hiệu cảm giác thân thể nhận được từ các phần cảm giác của vỏ não, tức là nó giữ cho vỏ não vận động truyền thông tin vào mỗi thời điểm về các tư thế và sự chuyển động của các phần khác nhau của cơ thể.

**Các vùng cảm giác thân thể I và II.** **Hình 48-6** minh họa 2 phần cảm giác riêng biệt trong thùy đỉnh trước gọi là *vùng cảm giác bản thể I* và *vùng cảm giác bản thể II*. Lý do cho sự phân chia thành 2 vùng này là sự định hướng riêng biệt và rõ ràng của các phần khác nhau của cơ thể được tìm thấy ở mỗi vùng. Tuy nhiên, vùng cảm giác thân thể I nhạy cảm hơn và quan trọng hơn nhiều so với vùng cảm giác bản thể II đến mức trong thực tế, khái niệm “vỏ não cảm giác thân thể” hầu như luôn luôn có ý chỉ vùng I.

Vùng cảm giác thân thể I có mức độ vị trí hóa các phần khác nhau của cơ thể cao, biểu diễn bằng tên của tất cả các phần của cơ thể trong **Hình 48-6**. Trái ngược lại, sự vị trí hóa của vùng cảm giác thân thể II thì kém, mặc dù



**Hình 48-7.** Biểu diễn các phần khác nhau của cơ thể trong vùng cảm giác thân thể ở vỏ não. (From Penfield W, Rasmussen T: Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function. New York: Hafner, 1968.)

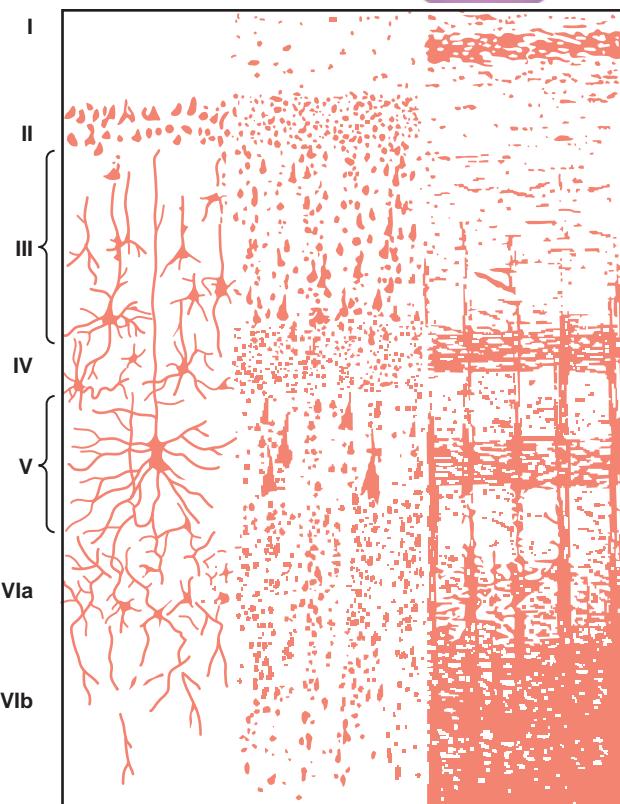
đại khái thì mặt được biểu diễn ở phần trước, tay ở giữa và chân thì ở phía sau.

Nhiều khi ít được biết về chức năng của vùng cảm giác thân thể II. Chúng ta biết rằng các tín hiệu đi vào vùng này từ thân não, dẫn truyền lên từ cả 2 phía của cơ thể. Thêm vào đó, nhiều tín hiệu đến thứ cấp từ vùng cảm giác thân thể I, cũng như từ các vùng khác của não, thậm chí cả từ vùng thị giác và thính giác. Phần đi ra khỏi vùng cảm giác thân thể I cần thiết cho chức năng của vùng cảm giác thân thể II. Tuy nhiên, việc loại bỏ các phần của vùng cảm giác thân thể II không có ảnh hưởng rõ ràng đến sự đáp ứng của các nơ-ron trong vùng cảm giác thân thể I. Do đó, nhiều thứ chúng ta biết về cảm giác thân thể có vẻ như được giải thích bởi chức năng của vùng cảm giác thân thể I.

**Sự định hướng theo không gian của các tín hiệu từ các phần khác nhau của cơ thể trong vùng cảm giác thân thể I.** Vùng cảm giác thân thể I nằm ngay sau rãnh trung tâm, trong cuộn não sau trung tâm của vỏ não người (vùng 3,1 và 2 theo Brodmann).

**Hình 48-7** minh họa thiết diện cắt ngang qua não ở mức ngang cuộn não sau trung tâm, giải thích cho sự biểu diễn các phần khác nhau của cơ thể bằng những vùng riêng biệt của vỏ não cảm giác thân thể I. Tuy nhiên, cần chú ý rằng, mỗi bên của vỏ não nhận thông tin cảm giác hầu như chỉ riêng từ phần cơ thể bên đối diện.

Một số vùng của cơ thể được biểu diễn bởi những vùng lớn hơn trong vỏ não thân thể - mỗi được biểu diễn bởi vùng lớn nhất, sau đó đến mặt và ngón tay cái - trong khi đó thân mình và phần dưới của cơ thể được biểu diễn bởi



**Hình 48-8.** Cấu trúc của vỏ não. I, lớp phân tử; II, lớp hạt bên ngoài; III, lớp tế bào tháp nhỏ; IV, lớp hạt bên trong; V, lớp tế bào tháp lớn, và VI, lớp tế bào hình thoi hoặc tế bào da hình. (From Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

những vùng tương đối nhỏ. Kích thước của các vùng này tương xứng với số lượng các receptor cảm giác chuyên biệt ở mỗi vùng ngoại vi tương ứng của cơ thể. Ví dụ, một số lượng lớn các tận cùng thần kinh được tìm thấy ở môi và ngón tay cái, trong khi đó chỉ có một lượng nhỏ được phát hiện trên da ở thân mình.

Chú ý rằng đầu được biểu diễn ở phần ngoài nhất của vùng cảm giác thân thể I, và phần dưới của cơ thể thì được biểu diễn ở giữa.

### Các lớp của vỏ não và chức năng của chúng

Vỏ não chứa 6 lớp nơ-ron, bắt đầu với lớp I liên tiếp với bề mặt não và mở rộng sâu dần vào trong đến lớp VI, minh họa trong **Hình 48-8**. Các nơ-ron trong mỗi lớp thực hiện các chức năng khác nhau. Một số chức năng trong đó là:

1. Tín hiệu cảm giác đầu vào kích thích lớp nơ-ron thứ IV đầu tiên; sau đó, tín hiệu lan truyền về phía bề mặt vỏ não đồng thời đi sâu vào các lớp bên trong.
2. Các lớp I và II nhận các tín hiệu đầu vào không đặc trưng, khuếch tán từ các trung tâm não bên dưới, thuận hóa cho các vùng đặc biệt của vỏ não; hệ thống này được mô tả trong chương 58. Những tín hiệu đầu vào này chủ yếu kiểm soát toàn bộ mức độ của tính dễ bị kích thích của các vùng kích thích tương ứng.



3. Các nơ-ron ở lớp II và III cho các sợi trục đến các phần của vỏ não bên đối diện qua *thể chiai*.

4. Các nơ-ron ở lớp V và VI cho các sợi trục đến các phần nằm sâu bên trong của hệ thần kinh. Các nơ-ron nằm trong lớp V thường có kích thước lớn và đi ra nhiều vùng ở xa, như đến hạch nền, thân não, và tuy sống, nơi chúng kiểm soát sự dẫn truyền các tín hiệu. Từ lớp VI, một số lượng đặc biệt lớn các sợi trục chạy dài đến tận đồi thị, đưa các tín hiệu từ vỏ não đến để tương tác và giúp kiểm soát các mức độ kích thích của các tín hiệu cảm giác đi vào đồi thị.

### Vỏ não cảm giác được tổ chức thành các cột nơ-ron; mỗi cột phát hiện một điểm cảm giác khác nhau trên cơ thể với một phương thức cảm giác riêng

Về mặt chức năng, các nơ-ron của vỏ não cảm giác thân thể được sắp xếp thành các cột thẳng đứng kéo dài qua suốt 6 lớp của vỏ não, với mỗi cột có kích thước từ 0.3-0.5 mm và chứa khoảng 10000 nhân tế bào nơ-ron. Mỗi cột này đảm nhiệm một phương thức cảm giác riêng; một số cột khác đáp ứng với sự căng giãn các receptor quanh các khớp, số khác đáp ứng với sự kích thích của các lông xúc giác, số khác là với các điểm áp lực nằm riêng biệt trên da, vv. Ở lớp IV, nơi các tín hiệu cảm giác hướng tâm đi vào vỏ não, các cột nơ-ron chức năng gần như tách riêng khỏi những cái khác. Ở các phân mực khác nhau của các cột nơ-ron xảy ra sự tương tác, đó là những phân tích đầu tiên về ý nghĩa của các tín hiệu cảm giác.

Trong gần hết phần phía trước rãnh sau trung tâm 5-10 mm, nằm sâu bên trong rãnh trung tâm ở vùng 3A theo Brodmann, có một phần đặc biệt lớn các cột nơ-ron thẳng đứng đáp ứng với các receptor ở cơ, gân, và receptor căng giãn ở khớp. Nhiều tín hiệu từ các cột cảm giác này sau đó lan truyền về phía trước, trực tiếp đến vỏ não vận động nằm ngay ở phía trước rãnh trung tâm. Các tín hiệu này đóng vai trò chủ yếu trong việc kiểm soát dòng tín hiệu vận động đi ra để kích thích chuỗi đáp ứng co giãn của cơ.

Khi dịch về phía sau trong vùng cảm giác thân thể I, ngày càng có nhiều cột nơ-ron đáp ứng với các receptor thích nghi chậm của da, tiếp tục dịch về phía sau là một số lượng lớn hơn các cột nơ-ron nhạy cảm với áp lực sâu.

Trong gần hết phần phía sau của vùng cảm giác thân thể I, khoảng 6% các cột nơ-ron thẳng đứng chỉ đáp ứng khi một kích thích chuyển động ngang qua da theo một hướng xác định. Như vậy, đây là cấp cao hơn trong sự phiên giải các tín hiệu cảm giác; quá trình thậm chí trở nên phức tạp hơn khi các tín hiệu lan truyền ra xa ngược về phía sau từ vùng cảm giác thân thể I đến vỏ não thùy đỉnh, một vùng gọi là *vùng liên hợp cảm giác thân thể*, như chúng ta sẽ thảo luận sau đây.

### Chức năng của vùng cảm giác thân thể I

Sự loại bỏ phần chủ yếu 2 bên của vùng cảm giác thân thể I làm mất khả năng phán đoán các loại cảm giác sau:

1. Con người không thể định khu riêng rẽ các cảm giác khác nhau từ các phần khác nhau của cơ thể. Tuy nhiên, họ có thể xác định sơ qua vị trí những cảm giác này, như là ở tay, ở phần chính của thân mình hay ở một bên chân. Như vậy, rõ ràng là thân não, đồi thị hoặc các phần của vỏ não coi như không liên quan với các cảm giác thân thể, có thể thực hiện một số mức độ của sự định khu cảm giác.
2. Con người không thể nhận định được mức độ nghiêm trọng của những áp lực đè lên cơ thể.
3. Con người không thể nhận định được trọng lượng của vật thể.
4. Con người không thể nhận định hình dạng hoặc cấu tạo của vật thể. Tình trạng này gọi là *mất nhận thức xúc giác*.
5. Con người không thể nhận định kết cấu của vật liệu vì loại nhận định này phụ thuộc vào những cảm giác có tính quyết định cao tạo ra bởi sự di chuyển của đầu ngón tay trên bề mặt vật liệu.

Chú ý rằng trong danh sách trên, không nhắc đến sự mất cảm giác đau và nhiệt. Trong những thiếu sót đặc biệt chỉ ở vùng cảm giác thân thể I, sự đánh giá về các phương thức cảm giác này vẫn được duy trì cả về tính chất và cường độ. Tuy nhiên các cảm giác khu trú kém cho thấy rằng sự định khu cảm giác đau và nhiệt phụ thuộc nhiều vào bản đồ định vị của cơ thể trong vùng cảm giác thân thể I để định vị nguồn tác động.

### CÁC VÙNG LIÊN HỢP CẢM GIÁC THÂN THỂ

Các vùng 5 và 7 của vỏ não theo Brodmann, nằm trong vỏ não thùy đỉnh, phía sau vùng cảm giác thân thể I (xem **Hình 48-5**), đóng vai trò quan trọng trong sự lý giải ý nghĩa sâu xa của thông tin cảm giác trong các vùng cảm giác thân thể. Do đó, những vùng này được gọi là *các vùng liên hợp cảm giác thân thể*.

Kích thích điện vào vùng liên hợp cảm giác bản thể có thể ngẫu nhiên khiến một người tình dậy để thí nghiệm một cảm nhận thân thể phức tạp, đôi khi, chỉ là “cảm nhận” một vật thể như một con dao hay một quả bóng. Do đó, dường như rõ ràng là vùng liên hợp cảm giác thân thể phối hợp thông tin đến từ nhiều điểm trong vùng cảm giác thân thể sơ cấp để giải mã ý nghĩa của nó. Việc này cũng phù hợp với sự sắp xếp về giải phẫu của các bó sợi thần kinh đi vào vùng liên hợp cảm giác thân thể bởi vì, chúng nhận tín hiệu từ (1) vùng cảm giác thân thể I, (2) nhân bụng nền của đồi thị, (3) các vùng khác của đồi thị, (4) vỏ não thị giác và (5) vỏ não thính giác.

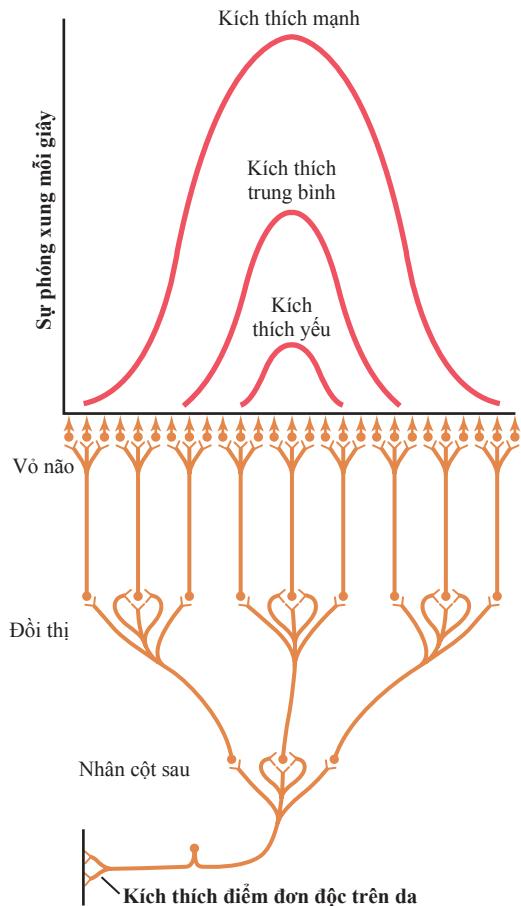
**Hậu quả của việc loại bỏ vùng liên hợp cảm giác thân thể - Sự tổng hợp vô định.** Khi vùng liên hợp cảm giác thân thể bị loại bỏ khỏi một bên của não, con người sẽ mất khả năng nhận biết các vật thể phức tạp và



những cấu trúc phức tạp cảm nhận được ở phần cơ thể bên đối diện. Thêm vào đó, họ sẽ mất hầu hết cảm giác về cấu trúc cơ thể hoặc các phần cơ thể bên đối diện của chính họ. Thực tế, con người hầu như không chú ý đến phần cơ thể bên đối diện - tức là quên mất rằng nó đang ở đó. Do đó, con người thường quên không sử dụng phần cơ thể bên đối diện cho các chức năng vận động như chúng có thể. Cũng như vậy, khi cảm nhận các vật thể, con người có xu hướng chỉ nhận biết một bên của vật thể và quên mất bên còn lại mặc dù nó tồn tại. Sự thiếu hụt cảm giác phức tạp này được gọi là *sự tổng hợp vư định*.

## TOÀN BỘ CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA SỰ DẪN TRUYỀN VÀ PHÂN TÍCH TÍN HIỆU TRONG HỆ THỐNG CỘT TUY SAU - DẢI CẢM GIÁC GIỮA

**Vòng phản xạ cơ bản trong hệ thống cột sau - dải cảm giác giữa.** Phần bên dưới của **Hình 48-9** minh họa cấu trúc cơ bản của vòng phản xạ ở con đường cột sau tủy sống, chứng minh rằng ở mỗi tầng tạo synap, lại có sự phân nhánh. Đường cong ở phần trên hình vẽ cho thấy các nơ-ron của vỏ não phóng xung trên phạm vi lớn nhất là những nơ-ron nằm ở trung tâm của “vùng” vỏ não cho mỗi receptor tương ứng. Vì vậy, một kích thích yếu hầu như chỉ làm cho các nơ-ron ở trung tâm phản ứng. Một

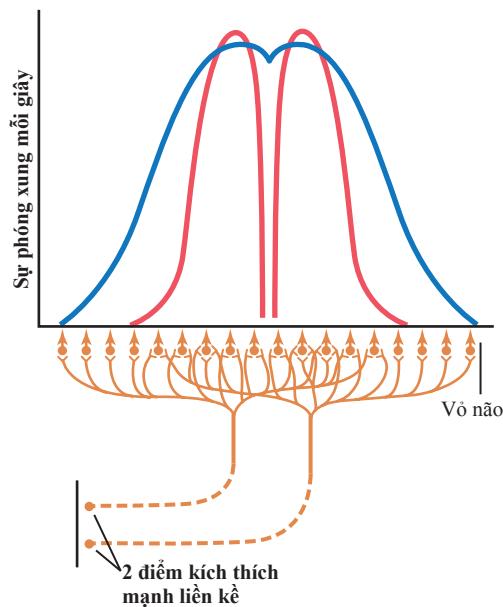


**Hình 48 - 9.** Sự dẫn truyền tín hiệu kích thích điểm đến vỏ não

kích thích mạnh hơn làm cho nhiều nơ-ron phản ứng hơn, nhưng những nơ-ron ở trung tâm phóng xung với tốc độ nhanh hơn đáng kể so với những nơ-ron ở xa trung tâm.

**Sự phân biệt 2 điểm.** Một phương pháp thường xuyên được sử dụng để đánh giá cảm giác xúc giác tinh tế là xác định khả năng phân biệt “2 điểm” của một người. Trong kiểm tra này, hai cây kim được chạm nhẹ lên da cùng một lúc, và người đó sẽ xác định xem họ cảm nhận được một điểm hay hai điểm kích thích. Trên các đầu ngón tay, một người bình thường có thể phân biệt được hai điểm riêng biệt, ngay cả khi các kim gần nhau đến 1-2 mm. Tuy nhiên, ở lưng của người đó, các kim thường phải đặt cách xa nhau 30-70 mm thì mới có thể phát hiện được 2 điểm riêng biệt. Lý do cho sự khác biệt này là sự khác nhau về số lượng receptor xúc giác chuyên biệt ở 2 vùng.

**Hình 48-10** cho thấy cơ chế mà bằng cách này con đường cột tủy sau (cũng như tất cả các con đường cảm giác khác) dẫn truyền thông tin phân biệt 2 điểm. Hình vẽ này cho thấy hai điểm liền kề trên da bị kích thích mạnh mẽ, đồng thời các vùng của vỏ não cảm giác bao phủ (mở rộng đáng kể) được kích thích bởi các tín hiệu từ hai điểm kích thích. Đường cong màu xanh biểu diễn mô hình không gian của sự kích thích vỏ não khi cả hai điểm da được kích thích cùng một lúc. Chú ý rằng khu vực tổng hợp của kích thích có hai đỉnh riêng biệt. Hai đỉnh này cách nhau bởi một khoảng trung lũng, cho phép vỏ não cảm giác để phát hiện sự có mặt của hai điểm kích thích, chứ không phải là một điểm duy nhất. Khả năng phân biệt sự có mặt của hai điểm kích thích của bộ phận nhận cảm, chịu ảnh hưởng mạnh mẽ của một cơ chế khác, *sự úc chế bên*, sẽ được giải thích trong phần tiếp theo.



**Hình 48-10.** Sự dẫn truyền các tín hiệu đến vỏ não từ 2 điểm kích thích liền kề. Đường cong màu xanh biểu diễn biểu đồ của sự kích thích vỏ não không có vùng úc chế, và 2 đường màu đỏ biểu diễn biểu đồ khi có vùng úc chế.



**Ảnh hưởng của sự ức chế bên (còn gọi là sự ức chế bao quanh) đến sự tăng mức độ tương phản trong mô hình nhận thức theo không gian.** Như đã chỉ ra trong Chương 47, hầu như mọi con đường cảm giác, khi bị kích thích, làm phát sinh đồng thời các tín hiệu *ức chế bên*; những tín hiệu ức chế lan truyền sang các bên của tín hiệu kích thích và các nơ-ron ức chế lân cận. Ví dụ, xem xét một nơ-ron bị kích thích trong một nhân cột sau. Bên cạnh những tín hiệu kích thích trung tâm, các con đường bên ngắn truyền tín hiệu ức chế đến các nơ-ron xung quanh - nghĩa là những tín hiệu này đi qua nơ-ron liên hợp phụ, loại nơ-ron tiết ra chất dẫn truyền ức chế.

Tầm quan trọng của *sự ức chế bên* là nó ngăn chặn sự lan truyền bên của các tín hiệu kích thích và do đó, làm tăng mức độ tương phản trong mô hình nhận cảm của vỏ não.

Trong trường hợp của hệ thống cột tủy sau, tín hiệu ức chế bên xảy ra tại mỗi cấp synap - ví dụ, trong (1) nhận cột sau của hành não, (2) nhân bụng nền của đồi thị và (3) trong chính vỏ não. Ở mỗi cấp này, sự ức chế bên giúp ngăn chặn sự lan truyền bên của tín hiệu kích thích. Và kết quả là, các đỉnh của kích thích nội bắt lên, nhiều kích thích khuếch tán ra xung quanh bị chặn lại. Kết quả này được thể hiện bằng hai đường cong màu đỏ trong **Hình 48-10**, cho thấy sự tách biệt hoàn toàn của các đỉnh núi khi cường độ ức chế bên cao.

**Sự dẫn truyền những cảm giác biến đổi nhanh và lặp lại.** Hệ thống cột tủy sau cũng đặc biệt quan trọng trong việc thông báo những thay đổi nhanh chóng của điều kiện ngoại cảnh. Dựa trên diện thể hoạt động ghi lại được, hệ này có thể nhận biết kích thích thay đổi trong khoảng nhô ngang mức 1/400 giây.

**Cảm giác rung.** Các tín hiệu rung lặp lại nhanh và có thể được phát hiện khi tốc độ rung lên đến 700 vòng/giây. Các tín hiệu rung có tần số cao hơn xuất phát từ tiêu thể Pacinian trong da và các mô nằm sâu, nhưng các tín hiệu tần số thấp hơn (dưới 200 vòng/giây) cũng có thể xuất phát từ các tiêu thể Meissner. Các tín hiệu này chỉ được dẫn truyền trong con đường cột tủy sau. Vì lý do này, việc áp nguồn phát rung (ví dụ từ một "âm thoa cộng hưởng") vào các phần ngoại vi khác nhau của cơ thể là một công cụ quan trọng của các nhà thần kinh học để kiểm tra tính toàn vẹn về chức năng của cột tủy sau.

#### Sự phiên giải cường độ của các kích thích cảm giác

Mục đích cuối cùng của đa số kích thích cảm giác là thông báo cho bộ não về tình trạng của cơ thể và những thứ xung quanh nó. Do đó, điều quan trọng là chúng ta đề cập ngắn gọn một số nguyên lý liên quan đến sự dẫn truyền **cường độ các kích thích** cảm giác lên các mức cao hơn của hệ thần kinh.

Làm thế nào mà hệ cảm giác dẫn truyền các thông tin cảm giác với những cường độ biến thiên lớn như vậy? Ví dụ, hệ thính giác có thể phát hiện tiếng thì thầm nhỏ nhất

nhưng cũng có thể phân biệt được ý nghĩa của những tiếng nô, mặc dù cường độ của âm thanh ở 2 trường hợp này có thể khác nhau đến hơn 10 ti lần; đôi mắt có thể nhìn thấy những hình ảnh với cường độ ánh sáng chênh nhau đến nửa triệu lần; và da có thể phát hiện các áp lực khác nhau từ 10000 đến 100000 lần.

Khi giải thích từng phần của những kết quả này, **Hình 47-4** trong chương trước biểu diễn mối liên quan của diện thể nhận cảm tạo ra bởi tiêu thể Pacinian với cường độ của các kích thích cảm giác. Ở cường độ kích thích thấp, những thay đổi nhỏ trong cường độ làm tăng diện thể lên đáng kể, trong khi đó, ở cường độ kích thích cao, diện thể nhận cảm chỉ tăng nhẹ. Như vậy, tiêu thể Pacinian có khả năng đo lường chính xác những *thay đổi* cực nhỏ của kích thích ở mức cường độ thấp, nhưng ở mức cường độ cao, sự thay đổi trong kích thích phải lớn hơn nhiều để gây ra *sự thay đổi* tương ứng trong diện thể nhận cảm.

Cơ chế dẫn truyền để phát hiện âm thanh của cơ quan óc tai cũng chứng minh một phương pháp khác giúp tách riêng các mức cường độ kích thích. Khi âm thanh kích thích vào một điểm cụ thể trên màng nền, âm thanh yêu chi kích thích những tế bào lông của màng này ở điểm rung động âm thanh lớn nhất. Tuy nhiên, khi cường độ âm thanh tăng lên, nhiều tế bào lông ở mỗi hướng cách xa điểm rung mạnh nhất cũng bị kích thích. Như vậy, các tín hiệu được truyền qua một số lượng tăng dần của các sợi thần kinh, là một cơ chế khác mà bằng cách này cường độ kích thích được truyền tới hệ thần kinh trung ương. Trong cơ chế này, cùng với ánh hưởng trực tiếp của cường độ kích thích đến tỷ lệ xung trong mỗi sợi thần kinh, cũng như một số cơ chế khác, làm cho một số hệ cảm giác hoạt động một cách hợp lý chính xác ở các mức cường độ kích thích thay đổi nhiều hàng triệu lần.

**Tầm quan trọng của dây cường độ lớn trong sự tiếp nhận cảm giác.** Nếu không có khoảng giới hạn cường độ cảm giác tiếp nhận lớn, các hệ thống giác quan khác nhau sẽ thường xuyên hoạt động trong phạm vi sai lệch. Nguyên lý này được chứng minh bằng những nỗ lực của hầu hết mọi người, khi chụp hình ảnh bằng máy ảnh, để điều chỉnh độ phơi sáng mà không sử dụng một dụng cụ đo ánh sáng. Trái với việc phán đoán cường độ ánh sáng bằng trực giác, một người hầu như luôn luôn để phim phơi sáng quá mức vào những ngày sáng sủa và quá non ánh sáng vào lúc chạng vạng. Tuy nhiên, đôi mắt của người đó lại có khả năng phân biệt các vật thể hình ảnh một cách rất chi tiết trong ánh sáng mặt trời hoặc lúc chạng vạng; máy ảnh nếu không có các thao tác đặc biệt vì sự thu hẹp của dài cường độ ánh sáng cần thiết cho sự phơi sáng chính xác của phim.

#### Sự nhận định cường độ của các kích thích

**Nguyên lý Weber-Fechner - Sự phát hiện "tỉ lệ" cường độ kích thích.** Trong khoảng giữa thế kỷ 19, đầu tiên là Weber và sau đó là Fechner đề xuất nguyên lý: *sự khác biệt trong phân mức cường độ kích thích gần như tỷ lệ với cường độ kích thích theo hàm logarit*. Nghĩa là một người đang giữ 30 g trên tay của họ có thể nhận biết khối lượng rõ ràng khi tăng thêm 1 g nữa, và khi họ đang giữ 300 g trên



tay, họ có thể phát hiện rõ ràng sự tăng thêm 10 g nữa. Như vậy, trong ví dụ này, tỉ lệ của sự thay đổi trong cường độ kích thích cần cho sự tìm ra những hăng số cần thiết còn lại, khoảng 1-30, đó là ý nghĩa của nguyên lý logarit. Biểu diễn nguyên lý này theo toán học,

$$\text{Cường độ tín hiệu phiền giải} = \log(\text{Kích thích}) + \text{hằng số}$$

Mới đây, có bằng chứng là nguyên lý Weber-Fechner chỉ chính xác về số lượng cho những cường độ cao hơn của những thí nghiệm cảm giác về thị giác, thính giác và da và kém phù hợp với đa số các loại thí nghiệm cảm giác khác. Tuy nhiên, nguyên lý Weber-Fechner vẫn đáng để ghi nhớ vì nó nhấn mạnh rằng cường độ cảm giác nền càng lớn thì những thay đổi thêm vào cũng phải càng lớn để cho bộ não phát hiện được sự thay đổi.

**Luật năng lượng.** Những cái khác được thử nghiệm bởi những nhà sinh lý học tâm thần để tìm ra sự liên quan tốt nhất về mặt toán học được thể hiện trong công thức sau, được biết đến với tên *luật năng lượng*:

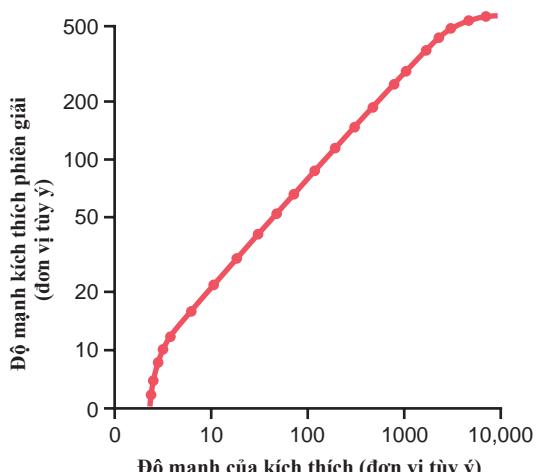
$$\text{Cường độ tín hiệu phiền giải} = K \times (\text{Kích thích} - k)^y$$

Trong công thức này, số mũ  $k$  và hằng số  $K$  và  $k$  là khác nhau với mỗi loại cảm giác.

Khi sự liên quan luật năng lượng này được đánh dấu trên một đồ thị sử dụng các tọa độ logarit kép, minh họa trong **Hình 48-11**, và khi các giá trị số lượng thích hợp của  $y$ ,  $K$ , và  $k$  được tìm ra, một mối liên quan tuyến tính có thể đạt được giữa cường độ kích thích phiền giải và loại cảm giác nhận thức.

## CÁC CẢM GIÁC TƯ THẾ

Các cảm giác tư thế thường được gọi là *các cảm giác cảm thụ bản thể*. Có thể chia chúng thành 2 dưới nhóm sau: (1) *cảm giác tư thế tĩnh*, nghĩa là nhận thức được rõ ràng sự định hướng của các phần khác nhau của cơ thể trong khi



**Hình 48-11.** Sự biểu diễn bằng đồ thị mối liên quan “luật năng lượng” giữa độ mạnh kích thích thực tế và độ mạnh mà não phiền giải thành. Chú ý rằng luật năng lượng không áp dụng với cả kích thích rất yếu lẫn kích thích rất mạnh.

đang chú ý đến một cái khác, và (2) *cảm giác về tốc độ chuyển động*, còn được gọi là *cảm giác xúc giác vận động* hay *sự nhận cảm động bản thể*.

**Các receptor cảm giác về tư thế.** Sự nhận thức về tư thế, gồm cả động và tĩnh, phụ thuộc vào nhận biết về mức độ gập góc của tất cả các khớp trong các mặt phẳng và sự thay đổi tốc độ của chúng. Dó đó, các loại receptor khác nhau giúp xác định sự gập góc của khớp và được sử dụng cùng với các cảm giác tư thế. Cả receptor xúc giác ở da lẫn các receptor ở sâu cạnh các khớp đều được sử dụng. Trong trường hợp của các ngón tay, nơi có lượng receptor da rất phong phú, có đến hơn một nửa sự nhận biết vị trí được tin rằng được thực hiện nhờ các receptor da. Trái lại, ở đa số các khớp lớn của cơ thể, các receptor sâu lại quan trọng hơn.

Để xác định sự gập góc của khớp trong các khoảng cách của chuyển động, các *suốt cơ* là các receptor quan trọng nhất. Chúng cũng cực kỳ quan trọng trong việc giúp điều khiển sự chuyển động của cơ, như chúng ta sẽ thấy trong chương 55. Khi góc gập của khớp thay đổi, một số cơ bị kéo căng trong khi những cơ khác thì được thả lỏng, và thông tin về mạng lưới căng giãn từ suốt cơ được truyền về hệ thống tính toán của tủy sống và các vùng cao hơn của cột tủy lưng để giải mã sự gập góc của khớp.

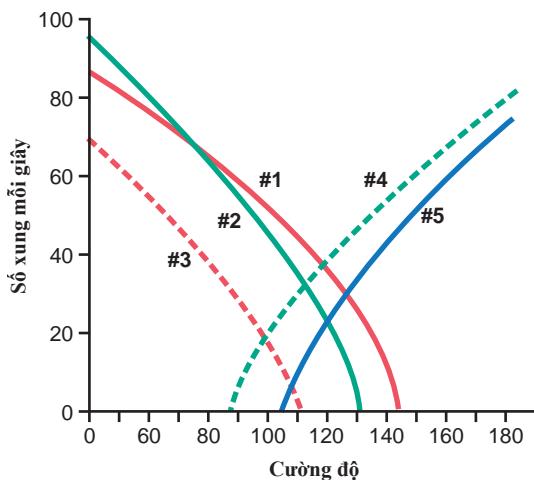
Khi sự gập góc của khớp đạt cực đại, sự căng ra của chằng và các mô ở sâu xung quanh khớp là yếu tố quan trọng thêm vào để xác định tư thế. Các loại tận cùng cảm giác sử dụng là các tiêu thể Pacinian, tận cùng Ruffini và các receptor tương tự receptor gân Golgi, tìm thấy trong các gân cơ.

Các tiêu thể Pacinian và các suốt cơ thích nghi đặc biệt với sự phát hiện những thay đổi tốc độ nhanh. Nghĩa là các receptor này đảm nhiệm hầu hết việc phát hiện tốc độ chuyển động.

**Sự xử lí thông tin cảm giác tư thế trong con đường cột tủy sau - dài cảm giác giữa.** Trong **Hình 48-12**, chúng ta thấy rằng các nơ-ron của đòi thị đáp ứng với sự quay của khớp theo 2 loại: (1) chúng kích thích cực đại khi khớp quay góc lớn nhất và (2) chúng kích thích cực đại khi khớp quay góc nhỏ nhất. Như vậy, các tín hiệu từ các receptor riêng của khớp được sử dụng để thông báo lên não góc quay của mỗi khớp là bao nhiêu.

### SỰ DẪN TRUYỀN CÁC TÍN HIỆU CẢM GIÁC ÍT QUAN TRỌNG THEO CON ĐƯỜNG TRƯỚC BÊN

Con đường trước bên dẫn truyền các tín hiệu cảm giác lên tủy sống và vào trong não, trái ngược với con đường cột tủy sau, dẫn truyền các tín hiệu cảm giác không yêu cầu sự định vị cao về nguồn tín hiệu và không yêu cầu sự phân biệt chính xác về mức cường độ. Các loại tín hiệu này bao gồm cảm giác đau, nhiệt, lạnh, xúc giác thô sơ, buồn, ngứa và cảm giác giới tính.



**Hình 48-12.** Các đáp ứng điện hình của 5 loại nơ-ron trong phức hợp nhân bụng nền của đồi thị khi khớp gối cử động hết tầm vận động của nó (Data from Mountcastle VB, Poggie GF, Werner G: The relation of thalamic cell response to peripheral stimuli varied over an intensive continuum. J Neurophysiol 26:807, 1963.)

Trong chương 49, các cảm giác đau và nhiệt độ được thảo luận riêng.

#### Giải phẫu con đường trước bên

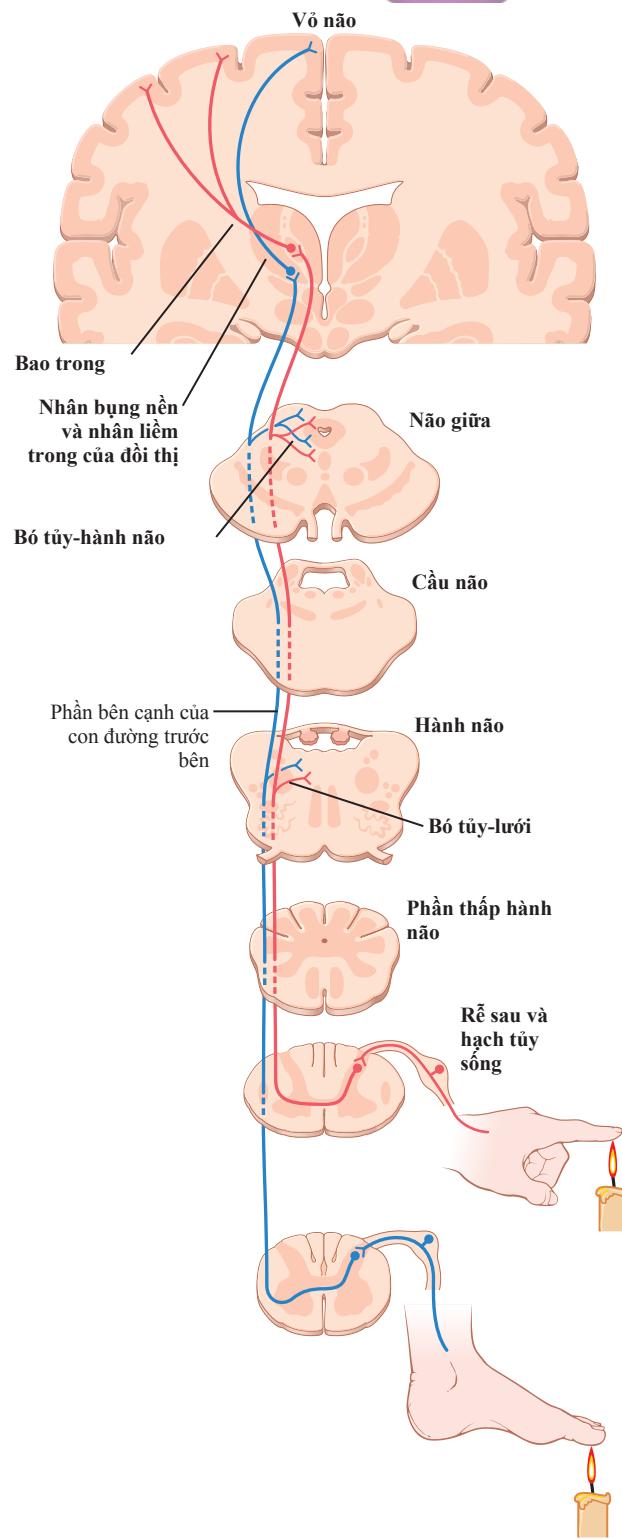
Các sợi trước tủy sống có nguồn gốc chủ yếu trong lá sừng sau I, IV, V và VI (xem **Hình 48-2**).

Các lá này là nơi nhiều sợi thần kinh cảm giác của rễ sau tận cùng sau khi đi vào tủy sống.

Như trong **Hình 48-13**, các sợi trước bên bắt chéo ngay trong *máy trước tủy sống* để sang các *cột chất trắng trước* và bên của bên đối diện, nơi chúng đi lên vào não theo con đường của *bó tủy-đồi thị trước* và *bó tủy-đồi thị sau*.

Phần tận cùng trên của các bó tủy-đồi thị chủ yếu ở 2 phần là: (1) qua *nhân lươi của thân não* và (2) trong các phức hợp nhân khác nhau của đồi thị, *phức hợp các nhân bụng nền và nhân liêm trong*. Nhìn chung, các tín hiệu xúc giác được dẫn truyền chủ yếu theo phức hợp các nhân bụng nền, tận cùng ở một số nhân tương tự của đồi thị-nơi tận cùng của các tín hiệu cảm giác cột tủy sau. Từ đây, các tín hiệu được dẫn truyền đến vỏ não cảm giác theo cùng với các tín hiệu từ cột tủy sau.

Ngược lại, chỉ một tỉ lệ nhỏ các tín hiệu đau đi thẳng đến phức hợp các nhân bụng nền của đồi thị. Thay vào đó, đa số tín hiệu đau tận cùng ở nhân lươi của thân não và từ đây, chúng được chuyển tiếp đến nhận liêm trong của đồi thị, nơi các tín hiệu đau được xử lý tiếp. Phần này sẽ được thảo luận chi tiết hơn ở chương 49.



**Hình 48-13.** Phần trước và bên của con đường cảm giác trước bên.

#### CÁC ĐẶC ĐIỂM CỦA SỰ DẪN TRUYỀN TRONG CON ĐƯỜNG TRƯỚC BÊN

Nhìn chung, các nguyên lý áp dụng cho sự dẫn truyền trong con đường trước bên cũng tương tự như trong hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa, ngoại trừ những

điểm khác sau:

- (1) tốc độ dẫn truyền chỉ bằng 1/3 - 1/2 tốc độ dẫn truyền trong hệ thống dài cảm giác trung tâm - cột tủy sau, trong khoảng từ 8-40 m/giây; (2) khả năng định vị tín hiệu cảm giác theo không gian kém; (3) mức độ nhạy cảm cũng kém chính xác nhiều, với phần lớn các cảm giác được ghi nhận



trong khoảng mức cường độ từ 10-20 chứ không nhiều như mức cường độ 100 hệ thống cột tủy sau; và (4) khả năng dẫn truyền các tín hiệu thay đổi nhanh hoặc tín hiệu lặp lại còn kém.

Như vậy, rõ ràng là hệ trước bên là hệ thống dẫn truyền chưa phát triển bằng hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa. Thậm chí, các phương thức cảm giác nhất định chỉ được dẫn truyền trong hệ thống này và không dẫn truyền trong hệ thống cột tủy sau - dài cảm giác giữa. Chúng là các cảm giác đau, nhiệt độ, buồn, ngứa, và cảm giác giới tính, bên cạnh cảm giác xúc giác thô sơ và áp lực.

### Một số khía cạnh đặc biệt của chức năng cảm giác thân thể

#### Chức năng của đồi thị trong các cảm giác thân thể

Khi vỏ não cảm giác thân thể của con người bị phá hủy, con người sẽ mất hầu hết các cảm giác xúc giác quan trọng, nhưng một mức độ nhỏ cảm giác xúc giác thô sơ vẫn hồi phục được. Do đó, cần thừa nhận rằng đồi thị (cũng như các trung tâm thấp hơn khác) có một khả năng nhỏ để phân biệt cảm giác xúc giác, mặc dù chức năng bình thường của đồi thị chủ yếu để chuyển tiếp thông tin lên vỏ não.

Trái lại, mất vỏ não cảm giác thân thể có ảnh hưởng nhỏ đến sự nhận thức cảm giác đau của con người và ảnh hưởng vừa đến sự nhận thức nhiệt độ. Do đó, phần thấp của thân não, đồi thị và các vùng nền liên hợp của não được tin rằng đóng vai trò chủ yếu trong sự phân biệt các cảm giác này. Đáng chú ý là các cảm giác này xuất hiện rất sớm trong sự phát triển của động vật, trong khi đó các cảm giác xúc giác quan trọng và vỏ não cảm giác thân thể thì phát triển muộn hơn.

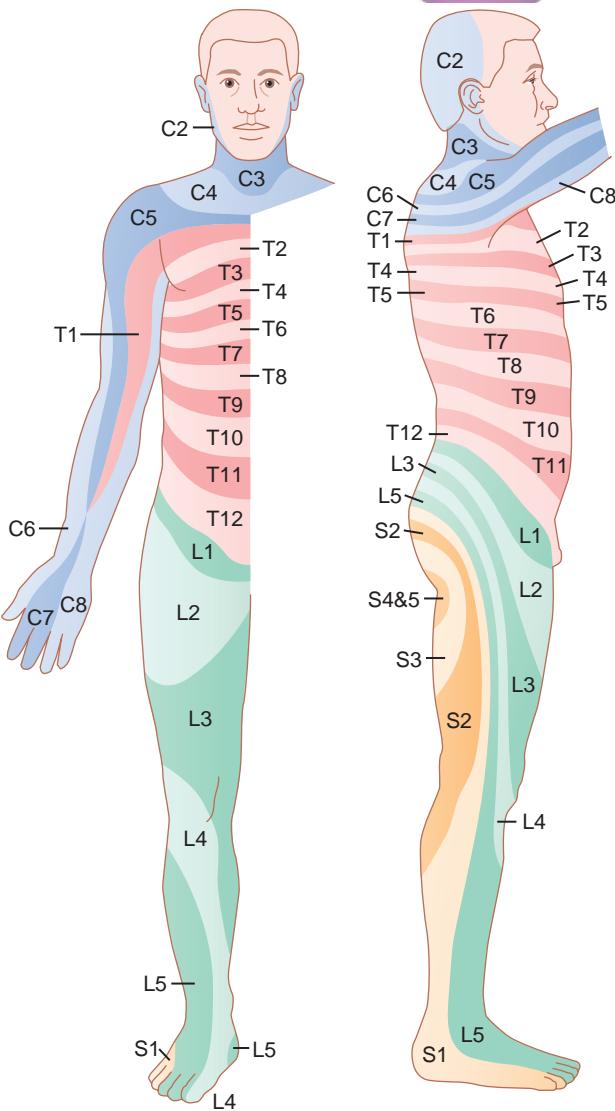
#### Sự kiểm soát của vỏ não đối với sự nhạy cảm cảm giác - Các tín hiệu "corticofugal"

Bên cạnh các tín hiệu cảm giác thân thể dẫn truyền từ ngoại vi về não, các tín hiệu *corticofugal* được dẫn truyền theo hướng ngược lại từ vỏ não đến trạm chuyển tiếp cảm giác thấp hơn của đồi thị, hành não và tủy sống; chúng kiểm soát cường độ sự nhạy cảm của bộ phận thu nhận cảm giác.

Các tín hiệu corticofugal gần như bị ức chế toàn bộ, nên khi cường độ cảm giác đầu vào trở nên quá cao, các tín hiệu corticofugal tự động giảm sự dẫn truyền trong nhân chuyển tiếp. Hiện tượng này có 2 nội dung sau: Thứ nhất, nó làm giảm sự lan truyền bên của các tín hiệu cảm giác đến các nơ-ron kế cận và do đó, làm tăng mức độ rõ ràng trong loại tín hiệu. Thứ hai, nó giữ cho hệ cảm giác hoạt động trong một khoảng nhạy cảm không quá thấp khiến các tín hiệu bị vô hiệu hóa hoặc quá cao làm cho hệ thống bị mất tác dụng do vượt quá khả năng phân biệt các loại cảm giác. Nguyên lý của sự kiểm soát cảm giác corticofugal này được sử dụng bởi tất cả hệ cảm giác, không riêng hệ cảm giác thân thể, sẽ được giải thích ở chương sau.

#### Các vùng phân đoạn cảm giác - Các đoạn da

Mỗi dây thần kinh sống chi phối một “vùng theo phân đoạn” của da được gọi là một đoạn da. Các đoạn da khác



**Hình 48-14** Các đoạn da cảm giác (Modified from Grinker RR, Sabs AL: Neurology, 6th ed. Springfield, Ill: Charles C. Thomas, 1966.)

nhau được minh họa trong **Hình 48-14**. Chúng được minh họa trong hình như trên với những ranh giới phân biệt giữa các đoạn da liền kề nhau, chúng khác nhiều với thực tế vì có nhiều chỗ phân đoạn tủy này chồng gối lên phân đoạn tủy kia.

**Hình 48-14** minh họa vùng hậu môn của cơ thể nằm trên khoanh da của phân đoạn tủy xa nhất, khoanh da S5. Trong phôi thai, đây là đoạn cuối và là phần xa trung tâm nhất của cơ thể. Hai chân có nguồn gốc phôi thai từ phân đoạn tủy thắt lưng và phần trên xương cùng (L2 đến L3), hơn là từ phân đoạn tủy cùng ở ngoại vi, thấy rõ ràng từ bán đù khoanh da. Chúng ta có thể sử dụng bán đù đoạn da trong **Hình 48-14** để xác định mức tủy sống xảy ra tổn thương khi các cảm giác ngoại biên bị rối loạn bởi tổn thương tủy.

#### Tài liệu tham khảo

Abraira VE, Ginty DD: The sensory neurons of touch. Neuron 79:618, 2013.



## Chương 48 Các cảm giác bản thể: I. Cấu tạo chung, cảm giác xúc giác và vị trí

- Bautista DM, Wilson SR, Hoon MA: Why we scratch an itch: the molecules, cells and circuits of itch. *Nat Neurosci* 17:175, 2014.
- Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci* 14:693, 2013.
- Bosco G, Poppele RE: Proprioception from a spinocerebellar perspective. *Physiol Rev* 81:539, 2001.
- Chadderton P, Schaefer AT, Williams SR, Margrie TW: Sensory-evoked synaptic integration in cerebellar and cerebral cortical neurons. *Nat Rev Neurosci* 15:71, 2014.
- Chalfie M: Neurosensory mechanotransduction. *Nat Rev Mol Cell Biol* 10:44, 2009.
- Delmas P, Hao J, Rodat-Despoix L: Molecular mechanisms of mechanotransduction in mammalian sensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 12:139, 2011.
- Fontanini A, Katz DB: Behavioral states, network states, and sensory response variability. *J Neurophysiol* 100:1160, 2008.
- Fox K: Experience-dependent plasticity mechanisms for neural rehabilitation in somatosensory cortex. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 364:369, 2009.
- Hsiao S: Central mechanisms of tactile shape perception. *Curr Opin Neurobiol* 18:418, 2008.
- Jeffry J, Kim S, Chen ZF: Itch signaling in the nervous system. *Physiology (Bethesda)* 26:286, 2011.
- Johansson RS, Flanagan JR: Coding and use of tactile signals from the fingertips in object manipulation tasks. *Nat Rev Neurosci* 10:345, 2009.
- Kaas JH: Evolution of columns, modules, and domains in the neocortex of primates. *Proc Natl Acad Sci U S A* 109(Suppl 1):10655, 2012.
- LaMotte RH, Dong X, Ringkamp M: Sensory neurons and circuits mediating itch. *Nat Rev Neurosci* 15:19, 2014.
- Pelli DG, Tillman KA: The uncrowded window of object recognition. *Nat Neurosci* 11:1129, 2008.
- Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signalling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Suga N: Tuning shifts of the auditory system by corticocortical and corticofugal projections and conditioning. *Neurosci Biobehav Rev* 36:969, 2012.
- Wolpert DM, Diedrichsen J, Flanagan JR: Principles of sensorimotor learning. *Nat Rev Neurosci* 12:739, 2011.



# Các cảm giác đau của cơ thể: Đau, Đau chậm và Cảm giác nhiệt

Nhiều bệnh của cơ thể gây đau. Hơn nữa khả năng chẩn đoán những bệnh khác nhau phụ thuộc rất lớn vào sự hiểu biết của bác sĩ lâm sàng về những đặc tính khác nhau của đau. Vì những lí do này, phần đầu tiên của chương này dành chủ yếu cho đau và những cơ sở sinh lý học của một vài hiện tượng lâm sàng liên quan.

Đau xảy ra bất cứ khi nào mô bị tổn thương và làm cho cá thể phản ứng để loại bỏ kích thích đau. Thậm chí những hoạt động đơn giản như ngồi trong một khoảng thời gian dài có thể gây hủy hoại mô vì thiếu máu chảy đến da chỗ ụ ngồi nơi bị đè ép bởi sức nặng của cơ thể. Khi da bị đau bởi thiếu máu cục bộ, con người thường thay đổi tư thế của cơ thể một cách vô thức. Tuy nhiên, một người mất cảm giác đau, như sau khi tổn thương tủy sống, mất cảm giác đau, nên không thể thay đổi vị trí tỳ đè. Tình trạng này sẽ sớm dẫn đến phá hủy hoàn và bong tróc da ở những vùng bị tỳ đè này.

## PHÂN LOẠI ĐAU VÀ ĐẶC ĐIỂM CỦA CHÚNG: ĐAU NHANH VÀ ĐAU CHẬM

Đau được phân thành hai loại chính: *đau nhanh* và *đau chậm*. Đau nhanh được cảm nhận thấy trong vòng khoảng 0.1 giây sau khi một kích thích đau được gây ra, trong khi mà đau chậm bắt đầu chỉ sau 1 giây hoặc hơn và sau đó tăng từ từ trong vài giây và đôi khi trong vài phút. Trong chương này, chúng ta sẽ thấy quá trình hình thành hai loại đau này là khác nhau và mỗi loại lại có những đặc tính đặc biệt.

Đau nhanh cũng được miêu tả bằng nhiều tên khác, như đau buốt (sharp pain), đau nhói (pricking pain), đau cấp tính (acute pain) và đau dữ dội (electric pain). Loại đau này được cảm thấy khi một cây kim đâm vào da, khi da bị cắt bởi dao, hoặc khi da bị bong đột ngột. Nó cũng được cảm thấy khi da chịu một cú điện giật. Đau nhói nhanh không thể cảm nhận được trong hầu hết các mô sâu của cơ thể.

Đau chậm cũng được gọi bởi nhiều tên khác, như đau nóng rát (slow burning pain), đau âm ỉ (aching pain), đau nhức (throbbing pain), đau quặn (nauseous pain), và đau dai dẳng (chronic pain). Loại đau này thường liên quan đến sự hủy hoại mô. Nó có thể dẫn đến kéo dài, hầu hết đau

không thể chịu nổi. Đau chậm có thể xảy ra trên da và trong hầu hết bất kỳ mô hay cơ quan sâu nào.

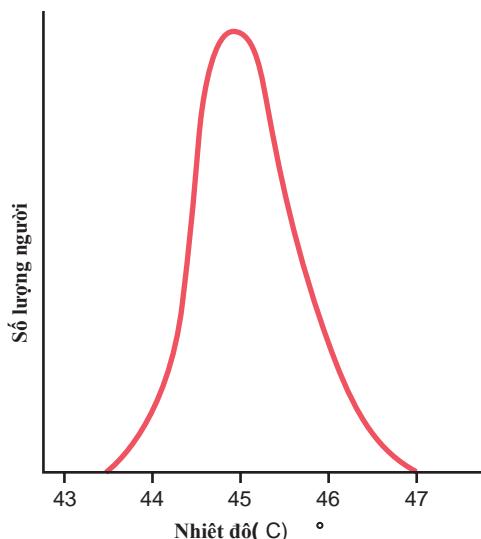
## NHỮNG RECEPTOR ĐAU VÀ SỰ KÍCH THÍCH CỦA CHÚNG

**Receptor đau là đầu tận tự do của dây thần kinh.** Các receptor đau trong da và trong các mô khác là các đầu tận cùng tự do của các dây thần kinh. Chúng có nhiều trên bề mặt da cũng như trong các nội tạng, như *màng xương, thành động mạch, màng khớp, liềm đại não và lều tiểu não* trong vòm sọ. Hầu hết mô sâu khác trong cơ thể chỉ có rải rác các đầu mút tận cùng đau, tuy nhiên tổn thương mô lan rộng ở đây có thể tổng hợp lại gây lên đau chậm, âm ỉ, kéo dài ở hầu hết các vùng này.

**Ba loại receptor (thụ thể) nhận cảm đau là: cơ học, nhiệt và hóa học.** Đau có thể được tạo ra bởi nhiều loại kích thích được phân ra như: *kích thích cơ, nhiệt, hóa học*. Thông thường, đau nhanh được gây ra bởi loại kích thích cơ và nhiệt, trong khi đau chậm có thể được gây ra bởi cả ba loại kích thích.

Một vài chất hóa học gây ra đau theo cơ chế hóa học là *bradykinin, serotonin, histamine, potassium ions, acids, acetyl-choline, và proteolytic enzymes*.Thêm vào đó, *prostaglandins* và *chất P* làm tăng sự nhạy cảm của đầu tận gây đau nhưng nó không trực tiếp kích thích chúng. Các chất hóa học là đặc biệt quan trọng trong kích thích đau chậm, loại đau mà xảy ra sau khi mô bị tổn thương.

**Tính trơ của các receptor đau.** Trái ngược lại với hầu hết với các receptor cảm giác khác của cơ thể, các receptor đau thích ứng rất ít và thậm chí không thích ứng. Trong thực tế, trong một vài trường hợp, sự hưng phấn của các sợi dẫn truyền cảm giác đau tăng dần một cách từ từ khi mà kích thích đau vẫn tiếp tục, đặc biệt là loại đau chậm, âm ỉ, quặn thắt. Sự tăng nhạy cảm của các receptor đau như này được gọi là *chứng tăng cảm đau (hyperalgesia)*. Có thể dễ dàng hiểu được tầm quan trọng của sự trơ của receptor đau là vì nó để cho đau tiếp tục báo cho con người biết kích thích phá hủy mô vẫn còn.



**Sơ đồ 49-1.** Đường cong phân bố đạt được từ một lượng lớn người diễn tả nhiệt độ tối thiểu trên da gây đau (Modified from Hardy JD: Nature of pain. J Clin Epidemiol 4:22, 1956.)

### MỨC PHÁ HỦY MÔ ĐẾN MỨC NHƯ MỘT KÍCH THÍCH GÂY ĐAU

Trung bình một người bắt đầu cảm thấy đau khi da bị nóng trên 45 độ C, như được diễn tả trong **Sơ đồ 49-1**. Đây cũng là nhiệt độ mà mô bắt đầu bị phá hủy bởi tác nhân nhiệt; thực tế là, mô thậm chí bị hủy hoại nếu nhiệt độ duy trì trên mức này. Do đó, rõ ràng rằng đau do nhiệt có liên quan một cách chặt chẽ với tỷ lệ hủy hoại mô đang diễn ra và không liên quan với tỷ lệ mô đã bị tổn thương hoàn toàn.

Cường độ đau cũng liên quan chặt chẽ với *tỷ lệ phá hủy mô* do nguyên nhân khác ngoài nhiệt, như nhiễm khuẩn, thiếu máu cục bộ mô, đụng giập mô, vv...

**Tầm quan trọng đặc biệt của kích thích đau bằng các chất hóa học trong suốt quá trình phá hủy mô.** Những phần triết từ mô bị phá hủy có thể gây đau một cách dữ dội khi được tiêm ở dưới da lành. Hầu hết những chất hóa học được giải phóng ra trong giai đoạn sớm kích thích receptor đau bằng con đường hóa học được tìm ra trong những phần triết này. Một chất hóa học mà đường như gây đau nhiều hơn các chất hóa học khác là bradykinin. Các nhà khoa học cho rằng bradykinin có lẽ là tác nhân gây đau nhiều nhất sau khi mô tổn thương. Ngoài ra, mức độ đau được thấy có liên quan sự tăng nồng độ ion Na hoặc sự tăng enzym ly giả protein (proteolytic), bằng cách tấn công trực tiếp đầu mứt tận cùng dây thần kinh và kích thích đau nhờ vào việc làm màng dây thần kinh thấm ion nhiều hơn.

**Thiếu máu cục bộ là một nguyên nhân gây đau.** Khi máu chảy tới một mô bị hạn chế, mô thường trở nên rất đau trong vòng vài phút. Tốc độ chuyển hóa của mô càng lớn, đau xuất hiện càng dữ dội hơn. Ví dụ, khi băng đo

huyết áp quấn quanh phần cánh tay trên và bơm căng cho tới khi động mạch ngừng đập, cử động cơ cánh tay thường có thể gây đau cơ trong vòng 15-20 giây. Trong khi không co cơ, đau có lẽ sẽ trì hoãn trong 3 đến 4 phút mặc dù cơ không có máu chảy đến.

Một trong những gọi ý nguyên nhân gây đau được đưa ra trong quá trình thiếu máu cục bộ là sự tích tụ lượng lớn acid lactic trong mô, acid lactic được tạo thành của quá trình chuyển hóa yếm khí (chuyển hóa không có oxy). Nó cũng có khả năng rằng, các tác nhân hóa học khác, như bradykinin và enzyme proteolytic, được hình thành từ trong mô vì sự phá hủy tế bào và những tác nhân này, trong đó có acid lactic, kích thích đầu tận cùng dây thần kinh dẫn truyền đau.

**Sự co thắt cơ là một nguyên nhân gây đau.** Sự co thắt cơ cũng là một nguyên nhân thường gây đau và là cơ sở của nhiều hội chứng đau lâm sàng. Dạng đau này là kết quả của sự kích thích trực tiếp lên thụ thể cơ học khi cơ co thắt, nhưng cảm giác đau cũng có thể là hệ quả gián tiếp của co cơ vì co cơ đè ép vào mạch máu và gây nên thiếu máu cục bộ. Trong khi đó, công co thắt còn làm tăng mức độ chuyển hóa tại mô cơ. Vì thế, sự thiếu máu nuôi dưỡng mô lại càng là điều kiện thúc đẩy cơn đau thêm nặng nề, thông qua giải phóng các chất dẫn truyền tại thụ thể nhận cảm hóa học.

### CON ĐƯỜNG KÉP CHO DẪN TRUYỀN ĐAU TRONG HỆ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG.

Mặc dù tất cả những receptor đau là các đầu mứt tận cùng tự do, nhưng các đầu tận cùng này sử dụng hai đường để dẫn truyền các dấu hiệu đau trong hệ thần kinh trung ương. Hai đường tương đương với hai kiểu đau: *đường đau nhanh-cấp tính* và *đường đau chậm-mãnh tính*.

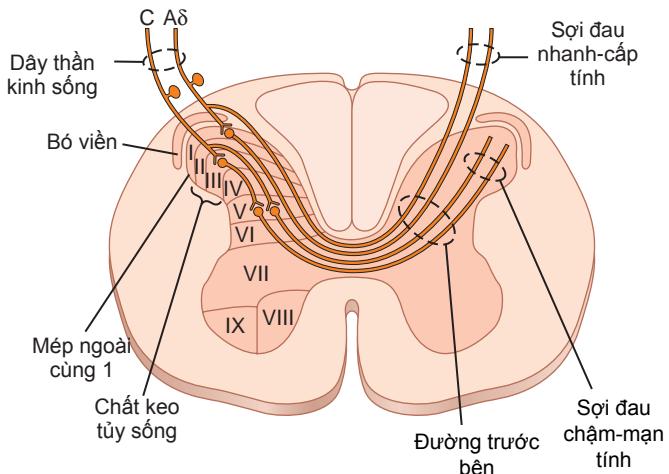
#### Các sợi đau ngoại biên: sợi “nhanh” và sợi “chậm”

Những tín hiệu đau nhanh được tạo ra bởi các kích thích đau bằng cơ học hắc nhiệt học. Chúng được dẫn truyền trong những dây thần kinh trung ương đến tủy sống bằng các sợi nhỏ loại A delta với tốc độ 6-30 m/s. Ngược lại, loại đau chậm được tạo ra hầu hết bởi kích thích đau hóa học nhưng đôi khi vẫn bằng kích thích cơ và nhiệt học. Loại đau chậm này được dẫn truyền đến tủy sống bằng sợi C với tốc độ 0.5-2 m/s.

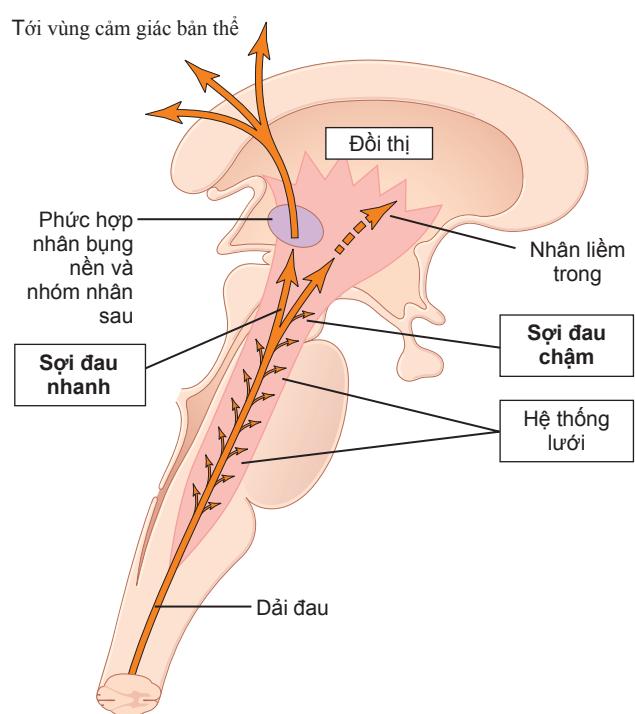
Nhờ vào hệ thống kép của kích thích đau này, một kích thích đau đột ngột thường gửi đến hai cảm giác đồng thời: đau nhanh-cấp tính được dẫn truyền đến não bằng sợi A delta, theo sau đó là sợi đau chậm-mãnh tính được dẫn truyền bằng sợi C. Đau nhanh báo cho con người biết một cách nhanh chóng về ảnh hưởng có hại và do đó đóng một vai trò quan trọng khiếu cho con người phản ứng ngay lập tức để tránh kích thích. Đau chậm có xu

hướng tăng lên theo thời gian. Cảm giác này cuối cùng gây nên đau không thể chịu nổi và khiến cho con người tiếp tục cố gắng để giảm bớt nguyên nhân tận cùng của đau.

Khi vào túy sống từ rễ sau, sợi dẫn truyền đau tận cùng ở neuron tiếp hợp ở sừng sau. Ở đây, một lần nữa, có hai hệ thống dẫn truyền đau cùng đến não, như được diễn tả trong **Sơ đồ 49.2** và **49.3**.



**Sơ đồ 49-2.** Sơ dẫn truyền tín hiệu đau nhanh và đau chậm qua tủy sống đến não. sợi A delta dẫn truyền đau nhanh, và sợi C dẫn truyền đau chậm.



**Sơ đồ 49-3.** Sơ dẫn truyền tín hiệu đau trong thân não, đồi thị và vỏ não bằng con đường đau nhanh và đau chậm.

# HAI CON ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN ĐAU TRONG TỦY SỐNG VÀ THÂN NÃO: BÓ GAI ĐÒI THỊ MỚI VÀ BÓ GAI ĐÒI THỊ CŨ.

Khi vào tuy sóng, tín hiệu đau có hai con đường đến não, qua (1) *bó gai đồi thi mới* và (2) *bó gai đồi thi cũ*.

**Bó gai đồi thị mới dẫn truyền đau nhanh.** Sợi thần kinh A delta chủ yếu dẫn truyền cảm giác đau do cơ học và đau cấp tính do nhiệt độ. Chúng phân lớn sẽ tận cùng tại mép ngoài cùng I (lamina marginalis) ở sừng sau. Tại đây, chúng sẽ kích thích neuron tiếp theo của bó gai đồi thị mới. Những neuron thứ hai, là những sợi trực dài, bắt chéo ngay lập tức sang nửa bên đối diện của tủy sống qua mép trước và sau đó chạy hướng lên não trong cột bên trước.

**Tận cùng của bó gai đồi thị mới trong thân não và đồi thị.** Chỉ một vài sợi thần kinh trong bó gai đồi thị mới tận cùng tại vùng lưới của thân não trong khi phần lớn đã đi đến đồi thị mà không bị gián đoạn, và tận cùng tại *phức hợp nhân bụng nền* (ventrobasal complex) cùng với bó cột sau (bó thon và bó chêm hoặc bó Goll và bó Burdach) dẫn truyền cảm giác sâu ở cột sau tủy sống. Cũng chỉ có một số ít các sợi trực tận cùng tại nhóm nhân sau của đồi thị. Ngoài ra, từ các vùng khác nhau trong đồi thị, những tín hiệu sẽ tiếp tục truyền tới các vùng vỏ não cơ sở khác nhau, cũng như vùng vỏ não cảm giác bản thể.

**Khả năng xác định vị trí đau nhanh của hệ thần kinh trong cơ thể.** Loại đau nhanh có thể xác định vị trí các phần khác nhau của cơ thể chính xác hơn đau chậm. Tuy nhiên, khi mà chỉ có các receptor đau bị kích thích mà không kích thích đồng thời các receptor xúc giác, khi đó đau nhanh có lẽ khó xác định được vị trí, thường chỉ nhận biết là một vùng rộng 10 cm hoặc lớn hơn thế. Hơn nữa, khi receptor xúc giác và bó thon và bó chêm được kích thích đồng thời thì khả năng xác định vị trí sẽ chính xác hơn.

**Glutamat, có khả năng là chất dẫn truyền thần kinh của sợi đau nhanh A delta.** Người ta tin rằng glutamate là chất dẫn truyền thần kinh được tiết ra trong tuy sống ở đầu mút sợi dây thần kinh đau loại A delta. Glutamate là một trong những chất được sử dụng một cách rộng rãi nhất kích thích dẫn truyền trong hệ thần kinh trung ương, thường có khoảng thời gian hoạt động kéo dài chỉ trong vài mini giây.

Bó gai đồi thị cũ dẫn truyền cảm giác đau chậm-mãnh tính.Bó gai đồi thị cũ thuộc hệ thống thần kinh cổ điện, là con đường dẫn truyền đau man tính chủ yếu từ sợi



ngoại biên của dây thần kinh C, mặc dù cũng có tham gia dẫn truyền một số tín hiệu từ dây AΔ nữa. Trên con đường này, sợi trực ngoại biên tận cùng tại toàn bộ mép II và mép III của sừng sau tủy sống, cùng với nhau gọi là chất keo tủy sống (substantia gelatinosa). Đa số tín hiệu sẽ xuyên qua một hay nhiều sợi neuron ngắn nội bộ trong sừng sau trước khi vào đến mép V, vẫn còn nằm trong sừng sau. Đây là những neuron cuối cùng cho sợi trực dài mà phần lớn sẽ tham gia cùng với những sợi thần kinh từ con đường dẫn truyền cảm giác đau nhanh. Chúng sẽ bắt chéo qua mép trước đến nửa phần tủy sống đối bên, sau đó cũng đi lên não trong cột trước bên.

**Chất P, chất dẫn truyền cảm giác đau chậm-mạn tính của đầu tận dây thần kinh loại C.** Nghiên chỉ ra rằng cúc tận cùng sợi đau loại C vào tủy sống giải phóng ra cả chất dẫn truyền glutamate và cả chất P. Chất dẫn truyền glutamate hoạt động một cách tức thời và kéo dài chỉ khoảng vài mili giây. Chất P được giải phóng chậm hơn nhiều, nhưng lại có thể duy trì nồng độ trong khoảng thời gian vài giây hay đến vài phút. Thực tế cũng đã cho thấy điều này: cảm giác đau hai lần mà một cá thể cảm nhận được sau một lần châm kim; theo đó, cảm giác đau đầu tiên là hệ quả của sự hoạt hóa nhanh chóng glutamate, lần sau là của chất P, đau xảy ra muộn hơn nhưng kéo dài hơn. Dù những cơ chế chi tiết cụ thể vẫn chưa giải thích được, glutamate vẫn được khẳng định rõ ràng là chất dẫn truyền chính yếu cảm giác đau cấp tính lên đến hệ thần kinh trung ương và chất P thì có vai trò trong đau chậm mạn tính.

**Sự tiếp nối của bó gai đồi thị cũ với thân não và đồi thị.** Con đường dẫn truyền cảm giác đau chậm trong bó gai đồi thị cũ phần lớn sẽ tận cùng trong thân não, trong vùng rộng đã được tô đậm trong sơ đồ 9-3. Chỉ từ 1/10 đến 1/4 số sợi thần kinh đó đi đến đồi thị. Ba vùng tận cùng nhiều nhất là (1) *nhân lưỡi* (*reticular nuclei*) của hành não, cầu não và cuống não, (2) *vùng mái* (*tectal area*) gian não sâu đến lồi não trên và lồi não dưới hoặc (3) *vùng chất xám quanh rãnh Sylvius* (*periaqueductal gray region*). Những vùng não thấp hơn này được cho rằng đóng vai trò trong cảm nhận trải nghiệm về nhiều dạng đau, bởi bộ não của loài động vật đã có sự phân vùng ra phần não phía trên trung não, nhằm ngăn chặn các tín hiệu đau khỏi sự dẫn truyền lên đến bán cầu đại não, và vẫn chưa có đủ bằng chứng phủ nhận được những trải nghiệm đó khi cơ thể gặp chấn thương. Từ vùng thân não nhận tín hiệu đau, những neuron có nhiều nhánh sẽ tiếp nối dẫn truyền lên đến liêm trong (intralaminar), nhân bụng bên (ventrolateral) thuộc đồi thị cũng như những phần khác của vùng hạ đồi và những vùng khác của não.

**Hạn chế của hệ thần kinh trong định vị chính xác nguồn đau chậm-mạn tính.** Khả năng định vị vị trí đau

theo con đường bó gai đồi thị cũ là không chính xác. Ví dụ, đau chậm, mẫn tính chỉ có thể xác định vị trí trong khoảng một phần chính lớn của cơ thể, như một cẳng tay, một cẳng chân chứ không thể là một điểm riêng biệt trên tay hay chân. Con đường này hoạt động trên cơ chế khuếch tán tín hiệu qua sự gắn kết rất nhiều synapse. Điều này giải thích vì sao bệnh nhân thường gặp khó khăn trong xác định vị trí đau chậm-mạn.

**Chức năng của cấu trúc lưới, đồi thị, và vỏ não trong sự nhận thức đau.** Cắt bỏ hoàn toàn những vùng cảm giác bản thể của vỏ não không thể ngăn cản được sự nhận thức đau. Do đó, đường như con đường kích thích đau đi vào cấu trúc lưới thân não, đồi thị và những trung tâm não dưới vỏ khác gây lên nhận thức đau. Điều này không có nghĩa rằng vỏ não không có vai trò gì trong nhận thức đau thông thường. Những hưng phấn điện ở những vùng cảm giác bản thể vỏ não làm cho con người nhận thức được đau nhẹ từ khoảng 3% của những điểm bị kích thích. Tuy nhiên, người ta tin rằng vỏ não đóng một vai trò đặc biệt quan trọng trong việc phân tích đặc tính của đau, cho dù nhận thức đau đó có lẽ là chức năng cơ bản của những trung tâm bên dưới.

**Khả năng đặc biệt của những tín hiệu đau trong việc thúc đẩy sự hung phấn toàn não bộ.** Sự kích thích điện trong vùng lưới của thân não và trong nhân mảnh của đồi thị, những vùng là nơi tận cùng của đường dẫn truyền cảm giác đau chậm, có tác động kích thích mạnh mẽ đến các hoạt động hệ thần kinh của toàn bộ não. Trong thực tế, hai vùng này trở thành một phần của hệ thống đánh thức cơ bản của não, điều này được thảo luận trong chương 60. Điều này giải thích tại sao hầu hết mọi người không thể ngủ khi mà người ấy đang bị đau khung khiếp.

#### Phẫu thuật cắt đứt ường dẫn truyền cảm giác đau.

Khi một người bị đau khung khiếp và không có cách nào để thuỷ giảm (thường là hậu quả của khối u tiền triển nhanh), lúc đó thực sự cần thiết để giảm đau. Để thực hiện giảm đau, đường dẫn truyền thần kinh đau cần được cắt đứt ở bất kỳ một vị trí nào. Nếu đau ở trong những phần thấp hơn của cơ thể, phẫu thuật tách *bó gai đồi thị bên* (*cordotomy*) ở đoạn tủy sống ngực có thể giúp giảm đau trong vài tuần đến vài tháng; cụ thể là cắt đi phần tư trước bên tủy sống của bên đối diện với bên tổn thương để giàn đoạn đường truyền cảm giác trước bên.

Tuy nhiên, phương pháp trên không phải lúc nào cũng giúp giảm đau thành công, vì hai lý do: đầu tiên là một số sợi thần kinh từ phần trên cơ thể không bắt chéo sang nửa bên tủy đối diện trước khi lên đến não và thứ hai là cảm giác đau vẫn quay trở lại sau vài tháng, phần lớn là nhờ vào “cảm giác hóa” các con đường dẫn truyền các tín hiệu khác, như cột tủy lưng bên. Ngoài ra, còn có những phẫu thuật thực nghiệm khác nhằm giảm đau bằng cách tiêu hủy những vị trí đau xác định trong nhân trong mảnh của đồi thị. Phương pháp này là một cơ chế bảo vệ quan

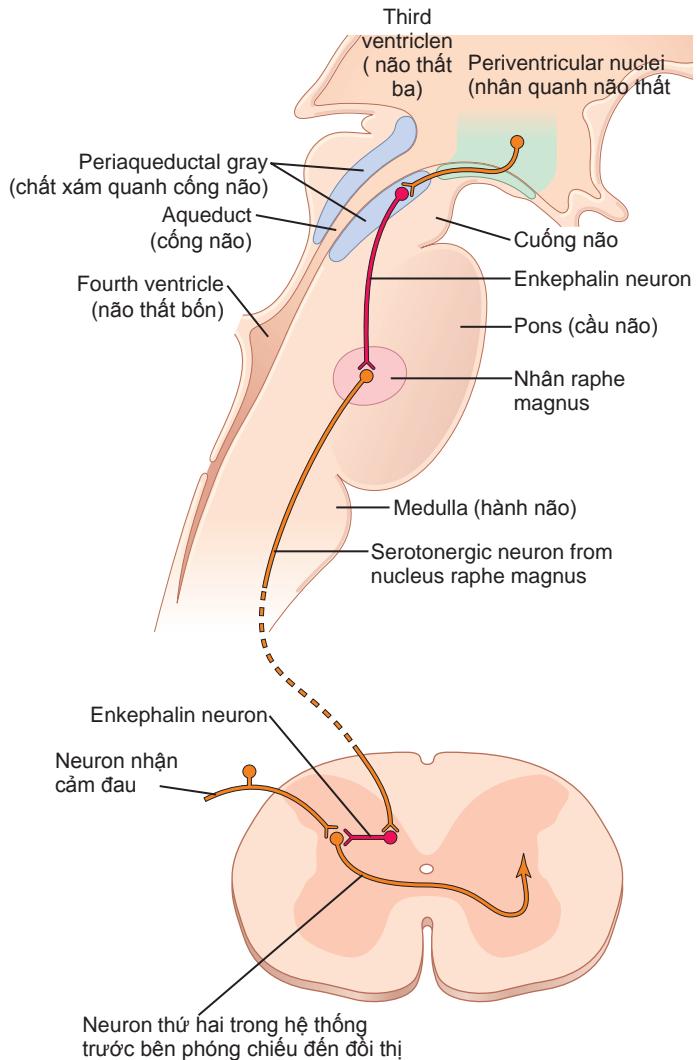


trọng, giúp vượt qua nhiều loại cảm giác đau đớn mà vẫn bảo tồn được khả năng phân tích cảm giác đau cấp.

## HỆ THỐNG ÚC CHẾ (VÔ CẢM) ĐAU TRONG NÃO VÀ TỦY SỐNG

Mức độ mà con người phản ứng với cơn đau thì vô cùng đa dạng. Đây chủ yếu là kết quả của khả năng tự thân kiểm soát tín hiệu đau trong hệ thần kinh bằng cách hoạt hóa hệ thống úc chế đau, gọi là *hệ thống vô cảm* (analgesia system)

Hệ thống vô cảm này được biểu diễn trong Sơ đồ 49-4, gồm ba thành phần chính: (1) *chất xám quanh cổng não* (periaqueductal gray) và *những vùng quanh não thát* (periventricular areas) của cuống não và phần trên cầu não bao quanh cổng não (Sylvius) cũng như não thát ba, não thát bốn. Các neuron từ những vùng này gửi tín hiệu tới (2) *nhân raphe magnus*, một nhân mỏng ở đường giữa phần thấp cầu não và



**Sơ đồ 49-4.** Hệ thống vô cảm của não và tủy sống, diễn tả (1) úc chế sự vào của tín hiệu đau ở mức tủy sống và (2) sự có mặt của neuron bí mật enkephalin mà úc chế tín hiệu đau trong cả não và tủy sống

phần trên hành não, và *nhân lưới cạnh não thát* (nucleus reticularis paragigantocellularis), nằm về phía bên hành não. Từ các nhân này, những tín hiệu thứ hai sẽ được truyền xuống cột sống bên tủy sống, đến (3) *phức hợp úc chế đau ở sừng sau tủy sống*. Tại điểm này, những tín hiệu vô cảm có thể khóa cảm giác đau trước khi chúng tiếp tục lên não.

Những hưng phấn điện học trong chất xám vùng quanh cổng não hay trong nhân raphe magnus có thể úc chế những tín hiệu đau dữ dội đi vào qua rễ sau tủy sống. Hơn nữa, các kích thích của những vùng não cao phía trên gây kích thích chất xám quanh cổng não sẽ úc chế đau. Các vùng não đó là (1) *nhân quanh não thát* (periventricular nuclei) ở dưới đồi, nằm sát não thát ba và (2) *bó trán trước giữa* (medial forebrain bundle), cũng ở hạ đồi nhưng nằm gần não thát ba hơn.

Có một số chất dẫn truyền trong hệ thống vô cảm, đặc biệt nhất là *encephalin* và *serotonin*. Những sợi thần kinh từ các nhân quanh não thát và chất xám quanh cổng não tiết ra encephalin ở đầu tận cùng của chúng. Do vậy như đã được diễn tả trong Sơ đồ 49-4, đầu tận của nhiều sợi thần kinh trong nhân raphe magnus giải phóng ra encephalin khi bị kích thích.

Những sợi bắt đầu ở những vùng này gửi những tín hiệu đến sừng sau tủy sống tiết ra serotonin ở đầu tận của chúng. Serotonin cũng có khả năng kích thích những neuron tại chỗ giải phóng encephalin. Ngoài ra, encephalin được cho rằng có thể úc chế trước synapse cũng như sau synapse những sợi C và A delta khi chúng tiếp hợp ở sừng sau.

Vì thế, hệ thống vô cảm có thể ngăn chặn tín hiệu đau tại điểm khởi đầu đến tủy sống. Tóm lại, nó có khả năng khóa những phản xạ tủy tại chỗ có nguyên nhân do đau, đặc biệt những phản xạ rút lui được miêu tả trong chương 55.

## HỆ THỐNG OPIATE CỦA NÃO BỘ- ENDORPHINS VÀ ENKEPHALINS

Cách đây hơn 45 năm, người ta đã khám phá ra rằng tiêm một lượng nhỏ morphine vào nhân quanh não thát ba hay vào chất xám quanh cổng não có thể tạo ra sự vô cảm cực độ. Trong các nghiên cứu gần đây, những chất giống morphine, chủ yếu là opiates, cũng có khả năng tương tự tại những điểm khác nhau trong hệ thống vô cảm, gồm cả sừng sau tủy sống. Vì đa số thuốc có tính làm thay đổi sự hưng phấn của neuron cũng có thể hoạt động trên những thụ thể tiếp hợp, những thụ thể morphine trong hệ thống vô cảm đã được thừa nhận là thụ thể cho vài chất dẫn truyền thần kinh giống morphine được bài tiết bình thường trong não. Do đó, đã có một sự nghiên cứu rộng rãi đã được làm về chất opiate tự nhiên của não. Khoảng một tá các chất giống opiate đã được tìm thấy tại những vị trí khác nhau trong hệ thần kinh trung ương. Tất cả đều là sản phẩm phân nhô của ba phân tử protein lớn là: *pro-opiomelanocortin*,



*proenkephalin* và *prodynorphin*. Trong đó những chất giống opiate quan trọng hơn cả là  $\beta$ -endorphin, met-enkephalin, leuencephalin và dynorphin

Hai encephalin được tìm thấy trong não bộ và tủy sống, trong những phần thuộc hệ thống vô cảm đã mô tả trên đây, và  $\beta$ -endorphin có hiện diện trong cả vùng dưới đồi tuyến yên. Dynorphin được tìm thấy phân lớn trong những vùng giống với encephalin nhưng với một lượng thấp hơn.

Vì vậy, dù hệ thống opiate của não vẫn chưa được hiểu biết thấu đáo, hoạt động của *hệ thống vô cảm* thông qua tín hiệu thần kinh vào chất xám quanh cống não và vùng quanh não thất, hay *con đường ức chế đau* bằng thuốc giống morphine, có thể ức chế hoàn toàn tín hiệu đau truyền qua sợi thần kinh ngoại biên.

**Ức chế dẫn truyền đau bằng các tín hiệu cảm giác xúc giác cùng lúc.** Một sự kiện quan trọng khác về thành công trong kiểm soát đau là việc khám phá ra rằng: kích thích sợi thần kinh cảm giác A $\beta$  lớn từ những thụ thể xúc giác ngoại biên có thể ức chế dẫn truyền tín hiệu đau từ cùng một vùng cơ thể. Kết luận này dựa trên sự ức chế tại chỗ của tủy sống. Điều đó giải thích vì sao những tác động cơ học nhẹ, như gãi trên da gần vùng tổn thương thường có hiệu quả giảm đau, và cũng giải thích tại sao việc sử dụng dầu xoa bóp giảm đau lại hữu dụng đến vậy.

Ngoài ra, cơ chế này đồng thời kết hợp với sự hưng phấn tâm lý của trung tâm hệ thống vô cảm là nền tảng của phương pháp giảm đau bằng châm cứu.

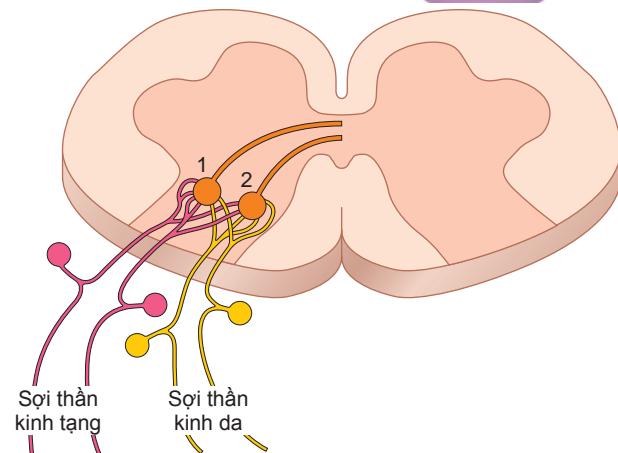
#### Điều trị đau bằng kích thích điện.

Một vài thủ thuật lâm sàng đã được phát triển và ứng dụng nhằm giảm đau bằng hưng phấn điện học. Kích thích những điện cực đã được đặt dưới vùng da lựa chọn, hay có khi cấy vào tủy sống, có thể làm kích thích cột sống dẫn truyền cảm giác.

Ở nhiều bệnh nhân, điện cực được đặt cố định vào nhân trong mảnh thích hợp của đồi thị hoặc vùng cạnh não thất hay vùng quanh cống não của não trung gian. Họ có thể tự mình kiểm soát mức độ kích thích. Sự giảm đau đột ngột đã được ghi nhận trong vài trường hợp đặc biệt. Hơn nữa, sự giảm đau đã được ghi nhận là kéo dài trong 24 giờ sau khi chỉ cần vài phút kích thích.

## ĐAU QUY CHIẾU

Thông thường, một người cảm nhận đau trong một phần cơ thể thì cảm giác áy náu xuất phát từ mô gây đau. Đây được gọi là *đau quy chiếu*. Ví dụ, cảm giác đau xuất phát từ một tạng trong cơ thể thường sẽ tương ứng với một vùng nào đó trên bề mặt da. Kiến thức về những dạng đau quy chiếu khác nhau vô cùng có ý nghĩa trong chẩn đoán lâm sàng, bởi vì có nhiều bất thường tại các cơ quan mà



**Figure 49-5.** Cơ chế đau phóng chiếu và chứng tăng cảm giác đau phóng chiếu. Neuron 1 và 2 nhận những tín hiệu đau từ da cũng như từ tạng

lại chỉ có mỗi một triệu chứng lâm sàng là cơn đau quy chiếu.

**Cơ chế đau quy chiếu.** **Sơ đồ 49-5** diễn tả cơ chế phóng chiếu của đau. Những sợi thần kinh dẫn truyền cảm giác đau từ các tạng có vị trí tiếp nối synapse trong tủy sống trên cùng một neuron thứ 2 (1 và 2) mà cũng nhận tín hiệu đau từ da. Cụ thể là, khi kích thích đau sợi cảm giác tạng, những tín hiệu đau từ tạng được dẫn truyền qua ít nhất một vài neuron cùng với neuron

## ĐAU TẠNG

Cơn đau từ các tạng khác nhau trong lồng ngực và ổ bụng được xem là một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán tình trạng viêm, nhiễm trùng hay các bệnh lý khác tại các tạng đó. Thông thường, các thụ thể cảm giác của tạng không nhận cảm giác khác ngoài cảm giác đau. Vì thế, đó cơn đau của tạng vẫn có vài đặc điểm phân biệt với cơn đau từ bề mặt da.

Một trong những điểm khác biệt lớn nhất giữa hai dạng đau này là: nếu làm tổn thương nặng nề lên tạng cũng ít khi gây ra cơn đau dữ dội. Ví dụ, phẫu thuật viên có thể cắt đứt ruột một bệnh nhân còn tỉnh táo mà hiếm khi khiến họ có dấu hiệu đau nào. Trong khi đó, bất cứ hưng phấn nào gây ra *nhiều kích thích mo hò trên những điểm mút sợi dẫn truyền đau* trong tạng đều có thể trở nên trầm trọng. Dẫn chứng là thiếu máu nuôi đến một đoạn ruột lớn kích thích nhiều sợi dẫn truyền đau và kết quả sẽ là một cơn đau dữ dội.

#### Nguyên nhân của đau tạng

Bất kỳ kích thích nào gây hưng phấn những dây tần sợi dẫn truyền đau trong vùng mo hò của tạng cũng có thể tạo ra một cơn đau tạng. Những kích thích bao gồm thiếu máu mô tạng, tổn thương hóa học trên bề mặt tạng, sự co thắt cơ trơn hoặc phù nề quá mức của các tạng rỗng, và sự căng



giản của các mô xung quanh và chính trong tạng. Về cơ bản, tất cả những đau tạng có nguồn gốc trong ngực và trong ổ bụng được truyền qua những sợi dẫn truyền đau loại C, do đó chỉ có thể truyền đau mạn.

**Thiếu máu.** Cơ chế thiếu máu gây nên cơn đau tại tạng cũng giống như ở những mô khác, dựa trên tổng hợp các sản phẩm acid chuyển hóa cuối cùng hay từ mô thương tổn, như bradykinin, enzymes ly giải protein hay những chất dẫn truyền khác tại các điểm mứt thần kinh.

**Kích thích hóa học.** Có một ví dụ là rò rỉ dịch tiêu hóa từ dạ dày, ruột vào khoang phúc mạc. Thực tế, acid phân giải protein thường rò qua lỗ thủng dạ dày, hoặc loét tá tràng. Dịch này có thể làm tiêu hủy cả phúc mạc tạng; do đó, một loạt kích thích đau sẽ bùng phát. Cơn đau dữ dội sẽ xảy ra.

**Sự co thắt tạng rỗng.** Sự co thắt một đoạn ruột, túi mật, óng mật, niệu quản hay những tạng rỗng khác đều gây đau, thông qua kích thích thụ thể cơ học của dây mứt sợi thần kinh. Đồng thời, co thắt cũng làm giảm máu tươi mỏ, kết hợp với sự tăng chuyển hóa trong cơ càng làm mức độ đau nặng thêm.

Cảm giác đau từ các tạng co cứng có dạng như bị bóp nghẹt, cường độ tăng dần tới cực đại rồi giảm dần. Quá trình này diễn ra từng cơn, cách nhau khoảng vài phút. Đây là kết quả của những đợt co thắt cơ trơn. Ví dụ, mỗi khi có một đợt sóng nhu động qua đoạn ruột bị kích thích co cứng, cảm giác bóp nghẹt lại xuất hiện. Kiểu đau này dễ gặp trong bệnh cảnh viêm ruột thừa, viêm dạ dày ruột, táo bón, đau bụng kinh, chuyển dạ, bệnh lý túi mật hay tắc nghẽn niệu quản.

**Căng giãn quá mức của tạng rỗng.** Nếu một tạng rỗng đang phải chứa căng thì có thể sẽ gây đau bởi sự kéo căng các mô. Đồng thời, nó còn làm nứt hay vỡ thành mạch máu mà bao quanh cơ quan đó, do đó thúc đẩy cơn đau do thiếu máu tươi mỏ.

**Tạng vô cảm.** Có một số các cơ quan hoàn toàn không có cảm giác đau, như là nhu mô gan và các phế nang trong phổi. Trong khi đó, bao gan lại cực kỳ nhạy cảm với cảm giác đau trực tiếp lẫn kéo căng. Tương tự, óng mật, phế quản và màng phổi cũng rất nhạy với đau.

## “ĐAU THÀNH” ĐƯỢC TẠO RA BỞI BỆNH LÝ TẠNG

Khi một bệnh lý xảy ra tại một cơ quan, nó sẽ lan dần đến phúc mạc thành, màng phổi hay màng ngoài tim. Những lá mạc này, giống như da, đều đáp ứng với những kích thích đau dữ dội từ các dây thần kinh ngoại biên. Chính vì thế, cơn đau từ các bao quanh tạng luôn có dạng đau nhói. Một ví dụ minh chứng cho sự khác nhau giữa dạng đau này và dạng đau từ bản thân tạng là: một nhát dao xuyên qua phúc mạc

cắt xuyên qua phúc mạc thành thì đau mãnh liệt, trong khi cũng một vết thương tương tự vào phúc mạc tạng hay qua thành ruột lại không gây đau nhiều.

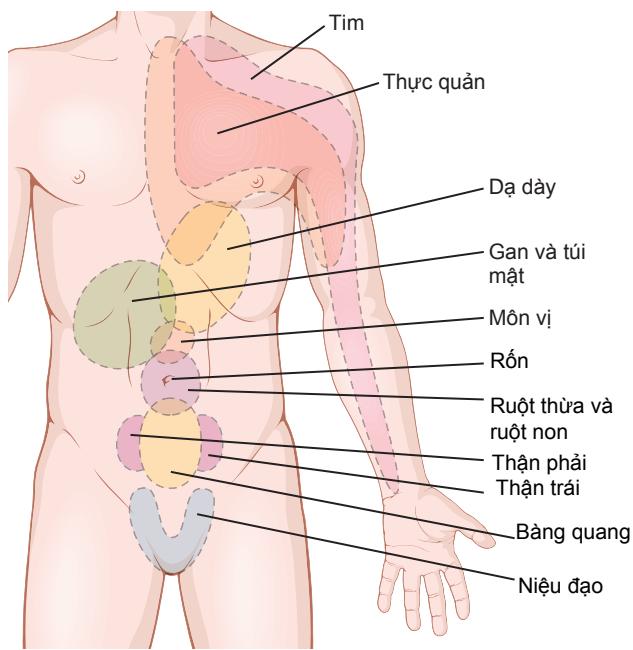
## ĐỊNH VỊ ĐAU TẠNG: ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN ĐAU “TẠNG” VÀ ĐAU “THÀNH”.

Cảm giác đau từ các tạng khác nhau thường khó xác định rõ vị trí bởi vì nhiều lý do. Thứ nhất, não không nhận thức được ngay từ đâu về sự hiện diện của các cơ quan khác nhau trong cơ thể; do đó, khi cơn đau xuất hiện, nó chỉ có thể định vị mơ hồ. Thứ hai, cảm giác từ ổ bụng và lồng ngực được dẫn truyền lên hệ thần kinh trung ương qua hai con đường: *Đường thực sự từ tạng và đường từ thành*. Con đường cảm giác từ tạng được truyền qua sợi cảm giác đau trong bó thần kinh tự chủ và luôn phản ánh lên một vùng bề mặt cơ thể mà vùng đó đôi khi lại nằm xa cơ quan đang chịu tổn thương. Trái lại, cảm giác thành phải chịu kiểm soát trực tiếp qua thần kinh gai sống tại chỗ, qua phúc mạc, màng phổi và màng ngoài tim và chúng luôn chỉ điểm được vùng thương tổn.

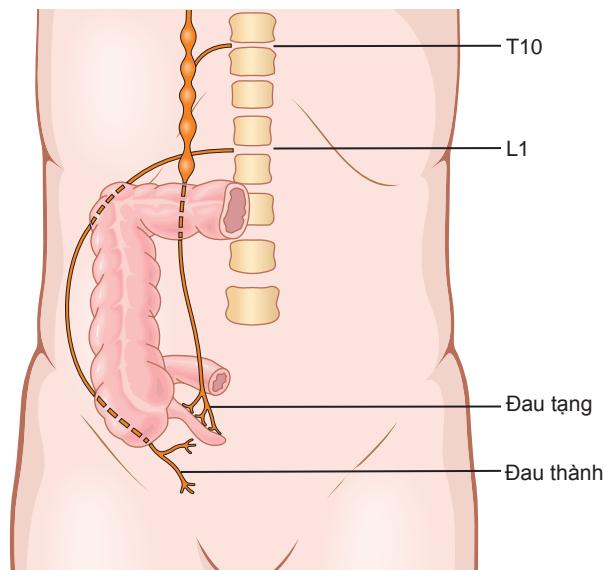
**Định vị trí đau quy chiếu trong con đường đau tạng.** Khi một cơn đau tạng quy chiếu lên bề mặt cơ thể, con người chỉ xác định được vị trí của nó trên vùng da nguyên ủi trong giai đoạn phôi thai, không phải vị trí hiện tại mà tạng đó đang nằm. Ví dụ, tim có vị trí ban đầu từ cổ và phần ngực trên; vì thế, các sợi cảm giác đau tạng của tim đi lên song hành cùng các dây thần kinh cảm giác giao cảm và đi vào tủy sống trong đoạn giữa C3 và T5. Do đó, sơ đồ 49-6 đã giải thích vì sao cơn đau tim lại lan lên một bên cổ, trên vai và các cơ ngực, xuống cánh tay rồi xuống vùng dưới xương ức. Có những vùng của bề mặt cơ thể cũng gửi những sợi thần kinh cảm giác bản thể vào trong khoanh túy C3 đến T5. Ngoài ra, cơn đau hay nằm ở bên trái hơn là bên phải vì bên trái của tim có vẻ như gặp nhiều bệnh lý mạch vành hơn.

Dạ dày có nguyên ủi từ khoang đoạn ngực thứ bảy đến thứ chín trong thời kỳ phôi bào. Vì vậy, cảm giác đau từ dạ dày quy chiếu lên vùng thượng vị phía trên rốn, là vùng bề mặt cơ thể kiểm soát bởi tủy ngực 7 đến 9. Sơ đồ 49-6 diễn tả vài vùng khác nhau của cơ thể mà đau tạng phóng chiếu đến từ một cơ quan khác, tương ứng với vùng của nó trong thời kỳ phôi thai.

**Con đường đau thành trong dẫn truyền đau của bụng và ngực.** Cơn đau từ tạng thường quy chiếu chủ yếu lên hai bề mặt cơ thể cùng một lúc, do có hai con đường dẫn truyền đau là đường truyền tín hiệu đau tạng quy chiếu và con đường đau thành trực tiếp. Ví dụ, hình dưới minh họa cho cơ chế đau trong bệnh cảnh viêm ruột thừa.



Sơ đồ 49-6. Những vùng trên bề mặt da của đau phóng chiếu của những tăng khác nhau.



Sơ đồ 49-7. Sự dẫn truyền đau tạng và đau thành của ruột thừa

Sơ đồ 49-7 diễn tả đường dẫn truyền đau kép từ ruột thừa bị viêm. Theo đó, cơn đau đầu tiên xuất phát từ ruột thừa qua sợi cảm giác đau tạng thuộc bó thần kinh gi-ao cảm, sau đó đi vào tủy sống khoảng đoạn T10 hay T1 rồi quy chiếu lên vùng quanh rốn với kiểu đau quặn âm i. Bên cạnh đó, cơn đau cũng đồng thời khởi phát từ phúc mạc thành hay thành bụng, nơi ruột thừa bị viêm chạm vào hoặc dính chặt với thành bụng. Những xung động này gây ra cảm giác đau nhói trực tiếp trên phúc mạc bị

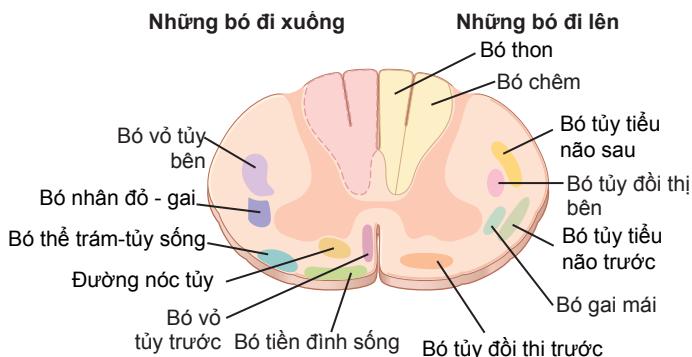
### MỘT SỐ CƠN ĐAU KHÁC THƯỜNG TRÊN LÂM SÀNG VÀ NHỮNG CẢM GIÁC BẢN THỂ KHÁC

**Hyperalgesia-chứng tăng cảm giác đau.** Đường dẫn truyền đau đôi khi trở nên hưng phấn quá mức, dẫn tới *chứng tăng cảm đau (hyperalgesia)*, nghĩa là tăng nhạy cảm với đau. Nguyên nhân có thể do (1) các thụ thể đau tự tăng tính nhạy cảm, gọi là *Chứng tăng cảm đau nguyên phát (primary hyperalgesia)* và (2) sự thuận tiện trong dẫn truyền cảm giác, được gọi *Chứng tăng cảm đau thứ phát (secondary hyperalgesia)*.

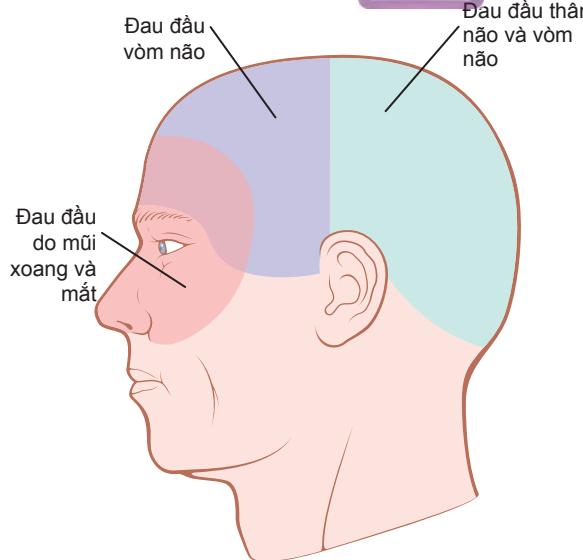
Một ví dụ của chứng tăng cảm đau nguyên phát là tăng nhạy cảm trong da bị bỏng nắng, do tăng các sản phẩm của dầu tận thần kinh cảm giác tại một vùng da khu trú sau bỏng, có thể là histamine hay prostaglandins hay những chất khác. Còn chứng tăng cảm đau thứ phát lại là kết quả tại tổn thương tủy sống hoặc đồi thị.

**Herpes Zoster (Shingle - bệnh zona)** Thỉnh thoảng, herpesvirus xâm nhập vào hạch thần kinh rễ sau gai sống, gây ra cơn đau dữ dội tại vùng da chi phối bởi hạch ấy, tạo nên vùng đau quanh chi một nửa thân mình. Đây được gọi là bệnh herpes zoster hay “giòi leo”, vì sự phát ban da thường xảy ra. Nguyên nhân của bệnh lý này có lẽ là do nhiễm siêu vi vào tế bào thần kinh nhận cảm đau trong hạch rễ sau.Thêm vào đó, siêu vi cũng có thể theo bào tương té bào thần kinh ra ngoài, xuyên qua sợi trục thần kinh ngoại biên đến vùng da tương ứng. Tại đây, siêu vi sẽ kích thích da hình thành ban đỏ rồi phồng lên thành bong nước trong vài ngày, và vài ngày sau đó, bong nước sẽ vỡ ra, đóng vảy cứng. Tất cả biểu hiện này đều khu trú trong vùng da chịu chi phối của rễ sau tủy sống đã bị nhiễm siêu vi.

**Cơn giật đau chói.** Cơn đau chói đôi khi xảy ra ở một bên mặt thuộc vùng chi phối cảm giác của dây thần kinh số số V hay số IX. Hiện tượng này gọi là *cơn giật đau chói (tic doulooureux)* hay *đau dây thần kinh sinh ba (trigeminal neuralgia)* hoặc *dây thần kinh thiệt hầu (glossopharyngeal neuralgia)*. Cảm giác đau này giống như đột ngột bị điện giật, có thể xuất hiện trong vài giây lúc áy hay kéo dài. Thông thường, nó tăng lên khi ở các vùng có kích thích cảm giác quá mức trên mặt, như trong miệng hay bên trong họng; luôn chịu tác động từ thụ thể nhận cảm cơ học thay vì thụ thể đau. Ví dụ, khi bệnh nhân nuốt một khối thức ăn, chạm vào vòm họng gây ra cảm giác đau nhói cấp tính, thuộc vùng chi phối của nhánh hàm dưới dây số V. Cơn đau trên có thể ngăn chặn bằng phẫu thuật cắt nhánh thần kinh ngoại biên từ vùng tăng nhạy cảm quá mức. Phản cảm giác của dây V thường bắt đầu từ trong hộp sọ, nơi rễ vận động và rễ cảm giác tách rời nhau. Do đó, chức năng vận động cần trong cử động hàm vẫn bảo tồn trong khi phản cảm giác đã bị phá hủy. Phẫu thuật này gây vô cảm một bên mặt nên nó dễ khiến cảm giác khó chịu. Ngoài ra, cũng có khi phẫu thuật không hiệu quả, cho thấy rằng tổn thương gây đau là nằm ở trong nhân cảm giác thay vì sợi thần kinh ngoại biên.



Sơ đồ 49-8. Phản ứng của tủy sống, diễn tả những bó đi lên chủ yếu bên phải và bó đi xuống chủ yếu ở bên trái



Sơ đồ 49-9. Những vùng của đau đầu do những nguyên nhân khác nhau.

### HỘI CHỨNG BROWN - SÉQUARD

Nếu tủy sống bị cắt đứt hoàn toàn, toàn bộ chức năng vận động và cảm giác bên dưới đó sẽ mất đi. Tuy nhiên, nếu tủy sống chỉ bị cắt đứt một bên, hội chứng Brown - Séquard (Brown-Séquard syndrome) sẽ xảy ra, gây những hệ quả có thể dự đoán được nhờ vào kiến thức về chức năng các bó trong tủy sống. Theo đó, toàn bộ chức năng vận động đều bị ngăn chặn ở bên cùng phía với tổn thương. Tuy vậy, chỉ vài dạng cảm giác bị mất cùng bên đó, trong khi các dạng cảm giác khác lại mất trong nửa người đối bên. Cảm giác đau, thống nhiệt thuộc đường dẫn truyền của bó gai đồi thị bị mất trong tất cả các vật da thuộc nửa người đối bên từ phía dưới tổn thương. Ngược lại, cảm giác sâu được dẫn truyền chỉ trong cột lưng và cột lưng bên như cảm giác về vị trí các bộ phận cơ thể khi cử động, vị trí, rung, định vị và phân biệt hai điểm lại bị mất ở phần cơ thể cùng bên. Khả năng cảm giác sờ tinh vi bị suy giảm ở phần cơ thể cùng bên tổn thương do con đường dẫn truyền chủ yếu của cảm giác này trong cột lưng bị cắt đứt. Điều đó được giải thích là do các sợi thần kinh không bắt chéo sang đối bên trước khi chúng lên đến hành não. Trong khi đó, cảm giác sờ thô thì kém định vị được vị trí nhưng lại bảo tồn vì những sợi dẫn truyền của nó có bắt chéo sang bó gai đồi thị đối bên.

## ĐAU ĐẦU

Đau đầu là một loại đau phóng chiếu đến bì mặt của đầu từ những cấu trúc sau trong đầu. Một vài đau đầu là do kích thích đau phát sinh từ bên trong sọ não, nhưng những đau đầu khác là do các sợi dây thần kinh số như viêm xoang mũi.

### Đau đầu nguồn gốc trong sọ.

**Những vùng nhạy cảm đau trong vòm não.** Mô não hầu như hoàn toàn không nhạy cảm với đau. Thậm chí khi cắt hoặc khi kích thích điện những vùng nhạy cảm của vỏ não chỉ thỉnh thoảng gây đau; thay vào đó, nó gây ra loại dị cảm có cảm giác kim châm trên những vùng của cơ thể tương ứng với phần vỏ não cảm giác nào đó bị kích thích. Do đó, dù như nhiều hoặc hầu hết đau đầu là không phải do tổn thương tại đầu.

Ngược lại, kéo mạnh vào xoang tĩnh mạch xung quanh não, tổn thương lèu não (tentorium), hoặc sự căng của màng cứng đáy não có thể gây đau dữ dội mà được cảm nhận rằng là đau đầu. Hơn nữa, hầu như bất kỳ loại chấn thương, và đặc biệt hoặc kéo giãn nào kích thích đến những tĩnh mạch của não cũng có thể gây đau đầu. Một cấu trúc nhạy cảm đặc biệt là động mạch não giữa, và nhà phẫu thuật thần kinh thường rất thận trọng để làm mất cảm giác động mạch này khi mà phẫu thuật não sử dụng loại gây mê vùng.

**Những vùng của đầu mà đau đầu trong sọ phóng chiếu đến.** Hung phấn của receptor đau trong vòm sọ trên lèu, bao gồm mặt trên của chính lèu não, khởi đầu đau ở phần của não của dây thần kinh số năm, và do đó gây đau đầu ở phần trước của đầu ở vùng bì mặt, được cảm nhận bởi phần cảm giác bản thể của dây thần kinh số số năm như được diễn tả trong Sơ đồ 49-9.

Ngược lại, những xung động đau từ dưới lèu vào hệ thần kinh trung ương chủ yếu qua dây thần kinh lưỡi hầu, dây thần kinh phế vị và dây thần kinh cổ 2, những dây này chi phối cho da đầu ở vùng trên, sau và vùng mông phía dưới tai. Kích thích đau dưới lèu gây ra “đau châm” phóng chiếu đến phần sau của đầu.

### Các thể đau đầu trong sọ

**Đau đầu trong viêm màng não.** Một trong những đau đầu dữ dội nhất trong tất cả là đau đầu do viêm màng não, nó gây viêm nhiễm tất cả màng não, bao gồm những vùng nhạy cảm của màng cứng và những vùng nhạy cảm quanh các xoang tĩnh mạch. Tổn thương dữ dội như vậy có thể gây đau đầu kinh khủng phóng chiếu đến toàn bộ đầu.

**Đau đầu do áp lực dịch não tủy thấp.** Rút ra tầm 20ml dịch não tủy từ ống sống, đặc biệt nếu bệnh nhân tiếp tục đứng thẳng, thường gây đau đầu nội sọ dữ dội. Rút ra số lượng như vậy dịch não tủy làm di chuyển phần nội của não, phần nội đó được tạo ra bởi dịch não tủy. Trọng lượng của não đè ép và làm méo mó những bì mặt khác nhau của màng cứng và do đó kích thích đau và gây đau đầu.



của não đè ép và làm méo mó những bề mặt khác nhau của màng cứng và do đó kích thích đau và gây đau đầu.

**Đau nửa đầu.** Đau nửa đầu là một loại đau đầu đặc biệt mà do hiện tượng mạch không bình thường, mặc dù cơ chế chính xác chưa được biết. Đau nửa đầu thường bắt đầu với những cảm giác tiền triệu khác nhau, nhu nôn, mất thi giác, tiền triệu về thị giác, và các loại cảm giác ảo giác khác. Thông thường, các triệu chứng tiền triệu bắt đầu 30 phút đến 1 giờ trước khi bắt đầu đau đầu. Bất kì thuyết nào giải thích đau nửa đầu cũng phải giải thích được các triệu chứng tiền triệu.

Một thuyết đau nửa đầu chi ra là do căng thẳng và xúc động kéo dài gây nên phản xạ co thắt một vài động mạch của đầu, bao gồm động mạch nuôi dưỡng não. Sự co thắt theo lý thuyết sẽ dẫn đến thiếu máu cục bộ một phần nào đó của não, điều này là nguyên do của các triệu chứng tiền triệu. Sau đó, do thiếu máu cục bộ dữ dội, một vài thứ xảy ra đối với thành mạch, có lẽ sự mỏi cơ cho phép mạch máu trở nên nhão và không thể duy trì áp lực mạch bình thường trong 24 đến 48 giờ. Áp lực máu trong mạch làm mạch giãn nở và đậm một cách dữ dội, và đó là nguyên lý cơ bản mà làm căng thành động mạch quá mức - bao gồm một vài động mạch ngoài sọ, chấn hàn như động mạch thái dương - gây đau đầu thực sự. Những thuyết khác về đau nửa đầu bao gồm sự căng giãn của vỏ não, sự không bình thường của tâm lý, và sự co thắt bị gây ra bởi lượng Kali trong dịch ngoài tế bào não vượt quá mức.

Có lẽ có một yếu tố bẩm sinh di truyền đau nửa đầu bởi vì tiền sử gia đình dương tính đau nửa đầu được thông báo trong 65 đến 90% các trường hợp. Đau nửa đầu cũng thường xảy ra ở phụ nữ gấp hai lần ở nam giới.

**Đau đầu do rượu.** Như nhiều người đã trải qua, đau đầu thường xảy ra khi uống một lượng rượu quá mức. Đường như là rượu độc với các mô, trực tiếp kích thích não và gây ra đau nội sọ. Sự mất nước có lẽ đóng vai trò trong tàn tích của những cuộc chè chén say xưa; sự hydrat hóa thường làm yếu đi nhưng không thể triệt tiêu hết đau đầu và các triệu chứng tàn tích khác của say rượu.

### Đau đầu ngoài sọ

**Đau đầu do co cơ.** Sự căng thẳng cảm xúc thường làm co nhiều cơ của đầu, đặc biệt là cơ gắn vào da đầu và cơ cổ gắn với chẩm, trở nên co cứng, và nó được cho rằng cơ chế này là một trong những nguyên nhân thông thường của đau đầu. Đau do co cứng cơ được cho là phóng chiếu phủ lên toàn bộ đầu và gây nên đau đầu như thế tốn thương trong sọ.

**Đau đầu do kích thích của mũi và cấu trúc phụ của mũi.** Màng nhầy của mũi và các xoang mũi nhạy cảm với đau, nhưng không nhạy cảm quá mức. Tuy nhiên, viêm nhiễm hoặc quá trình kích thích khác rải rác các vùng của cấu trúc mũi

thường cộng gộp và gây đau đầu phóng chiếu sau mắt hoặc trong trường hợp viêm nhiễm xoang trán, đến bờ mặt của da đầu và trán, như trong Sơ đồ 49-9. đau ở những xoang thấp hơn như xoang hàm trên có thể cảm thấy đau trên mặt.

**Đau đầu do rối loạn mắt.** Sự khó khăn trong hội tụ mắt cso lẽ gây co quá mức cơ thể mi để cố gắng nhìn rõ hơn. Mặc dù các cơ này cực kì nhỏ, nhưng người ta tin rằng sự co cứng của chúng có thể gây đau đầu sau ô mắt. Hơn nữa, sự cố gắng quá mức để hội tụ mắt có thể dẫn đến co theo phản xạ của các cơ ở mặt và cơ vòng mắt, điều này gây đau đầu.

Một loại đau đầu thứ hai mà bắt đầu trong mắt xảy ra khi mắt bị soi sáng quá mức bởi những tia sáng, đặc biệt là tia cực tím. khi nhìn mặt trời trong thậm chí vài giây có thể dẫn đến đau đầu trong 24 đến 48 giờ. Đau đầu thường do kích thích "actinic" của kết mạc, và đau được phóng chiếu đến bờ mặt của đầu hoặc đến sau ô mắt. Tuy nhiên, hội tụ ánh sáng mạnh từ mặt trời trên võng mạc có thể đốt cháy võng mạc, điều này có thể gây đau đầu.

## CẢM GIÁC NHIỆT

### RECEPTOR NHIỆT VÀ SỰ HƯNG PHÂN CỦA CHÚNG

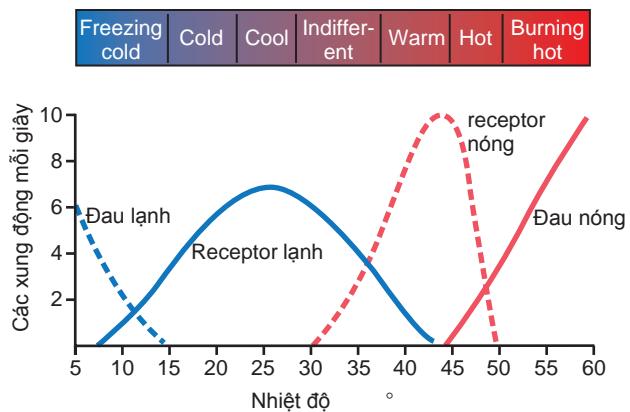
Con người có thể nhận thức sự thay đổi khác nhau của lạnh và nóng, từ lạnh băng đến lạnh, đến trung bình, đến ấm, đến nóng đến nóng cháy.

Sự thay đổi nhiệt độ được phân biệt bởi ít nhất ba loại receptor cảm giác: receptor lạnh, receptor nóng và receptor đau. Những receptor đau chỉ được kích thích bởi nóng hoặc lạnh quá mức

Những receptor nóng và lạnh nằm ngay dưới da ở những điểm tách biệt riêng rẽ. Hầu hết các vùng của cơ thể, các điểm lạnh gấp 3 đến 10 lần điểm nóng, và những vùng khác nhau thì có số điểm khác nhau: từ 15 đến 25 điểm lạnh trong một cm<sup>2</sup> ở môi, từ 3 đến 5 điểm lạnh trong một cm<sup>2</sup> ở ngón tay, ít hơn một điểm lạnh trong mỗi cm<sup>2</sup> ở bì rộng của thân.

Mặc dù, những kiểm tra tâm lý diễn tả rằng sự tồn tại của đầu mút thần kinh nóng đặc biệt là khá chắc chắn, nhưng chúng không được nhận dạng trong nghiên cứu. Chúng được cho là đầu tận cùng tự do vì tín hiệu nóng được truyền chủ yếu qua sợi dây thần kinh loại C với tốc độ truyền chỉ 0.4 đến 2 m/s.

Một receptor lạnh cuối cùng đã được nhận ra. nó là một đầu mút thần kinh có myelin nhỏ đặc biệt loại A delta, mà nõ chai nhánh vài lần, Đầu mút của chúng nhô vào trong bờ mặt cuối cùng của những tế bào da gốc. Những tín hiệu được truyền từ những receptor này theo đường những sợi thần kinh loại A delta với tốc độ khoảng 20m/s. Một vài cảm giác lạnh người ta tin rằng cũng được truyền trong sợi



Sơ đồ 49-10. Tần số xuất hiện thường xuyên của sợi đau lạnh, sợi lạnh, sợi nóng, sợi đau nóng ở nhiệt độ da khác nhau.

thần kinh loại C nữa, điều đó chỉ ra rằng một vài đầu mút thần kinh tự do có lẽ cũng có chức năng như receptor lạnh.

**Sự kích thích của receptor nhiệt: cảm giác lạnh, mát, trung tính, ấm và nóng.** Sơ đồ 49-10 chỉ ra rằng ảnh hưởng của nhiệt độ khác nhau lên sự đáp ứng của bốn loại sợi dây thần kinh: (1) sợi đau được kích thích bởi lạnh, (2) sợi lạnh, (3) sợi ấm, (4) sợi đau được kích thích bởi nóng. Lưu ý đặc biệt rằng những sợi này đáp ứng một cách khác nhau ở mức khác nhau của nhiệt độ. Chẳng hạn như, trong vùng rất lạnh, chỉ có những sợi đau lạnh bị kích thích (nếu da thậm chí trở nên lạnh hơn đến mức gần như đóng băng hoặc đóng băng thực sự, các sợi này không thể bị kích thích). Khi nhiệt độ tăng đến +10 đến 15 độ C, xung động đau lạnh dừng lại, nhưng receptor lạnh bắt đầu được kích thích, lên đến đỉnh kích thích ở khoảng 24 độ C và giảm dần ở trên 40 độ C. Trên khoảng 30 độ C, những receptor ấm bắt đầu bắt đầu bị kích thích, nhưng chúng cũng giảm dần ở 49 độ C. Cuối cùng, ở quanh 45 độ C, những sợi đau nóng bắt đầu bị kích thích bởi nhiệt một lần nữa, có thể vì phá hủy những đầu tận cùng lạnh đã được gây ra trước sự nóng quá mức.

Qua sơ đồ 49-10 có thể hiểu rằng một người cảm nhận sự thay đổi khác nhau của cảm giác nhiệt bởi độ kích thích tương ứng của các đầu mút thần kinh khác nhau. Chúng ta cũng có thể hiểu tại sao lạnh và nóng quá mức có thể gây đau và tại sao cả hai cảm giác này, khi mà đủ dữ dội, nó sẽ có cảm giác như nhau - cảm giác lạnh băng và nóng cháy hầu như là tương tự nhau.

**Liệu pháp kích thích ảnh hưởng bởi sự tăng và giảm nhiệt độ - sự thích nghi của receptor nhiệt.** Khi một receptor lạnh chịu một cú giảm nhiệt độ đột ngột, nó trở nên được kích thích mạnh mẽ lần đầu tiên, nhưng những kích thích này giảm xuống một cách nhanh chóng trong những giây đầu tiên và tăng dần lên một cách chậm

rãi trong suốt 30 phút tiếp theo và sau đó. Trong một từ khác, receptor thích nghi với một khoảng rộng lớn, nhưng không bao giờ 100%. Do đó, hiển nhiên rằng cảm giác nhiệt phản ứng lại một cách rõ ràng với sự thay đổi nhiệt độ, thêm vào đó có thể được phản ứng lại với những trạng thái cố định của nhiệt độ. Điều này có nghĩa rằng khi nhiệt độ của da đang giảm nhanh, một người có thể cảm thấy lạnh hơn nhiều so với khi nhiệt độ duy trì lạnh ở cùng một mức. Ngược lại, nếu nhiệt độ đang tăng một cách nhanh, con người sẽ cảm thấy ấm hơn so với khi mà nhiệt độ được giữ cố định. Phản ứng với sự thay đổi nhiệt độ giải thích tại sao một người cảm thấy cực kì nóng khi bước vào một bồn nước nóng và cảm thấy cực kì lạnh khi bước ra khỏi cửa của một phòng ấm vào những ngày lạnh.

## CƠ CHẾ KÍCH THÍCH CỦA RECEPTOR NHIỆT

Người ta tin rằng receptor lạnh và nóng bị kích thích bằng cách thay đổi trong tốc độ trao đổi vật chất của chúng và sự thay đổi này dẫn đến một thực tế rằng nhiệt độ thay đổi, tăng lên 10 độ C thì tốc độ chuyên hóa trong tế bào tăng lên gấp đôi. Một cách hiểu khác, nhiệt độ không chỉ có ảnh hưởng vật trực tiếp về nóng và lạnh trên đầu tận cùng thần kinh mà còn có sự kích thích hóa học ở đầu mút tận cùng thần kinh.

**Vùng cảm nhận của cảm giác nhiệt.** Vì lượng đầu mút tận cùng lạnh và nóng trong bất kỳ vùng bề mặt nào của cơ thể là không đáng kể, rất khó để đánh giá sự thay đổi nhiệt độ khi một vùng da nhỏ bị kích thích. Tuy nhiên, khi một vùng da rộng bị kích thích cùng một lúc, nhiệt báo hiệu từ toàn bộ các vùng. Chẳng hạn như, sự thay đổi nhiệt độ nhanh chóng ít nhất 0,01 độ C có thể được cảm nhận nếu sự thay đổi này cùng làm ảnh hưởng tới toàn bộ bề mặt cơ thể. Nhiệt độ thay đổi 100 lần sẽ không thể nhận thấy khi những vùng da bị ảnh hưởng chỉ trong cỡ 1 cm<sup>2</sup>.

## SỰ TRUYỀN TÍN HIỆU NHIỆT TRONG HỆ THẦN KINH

Thông thường, những tín hiệu nhiệt được truyền song song với tín hiệu đau. Khi vào tủy sống, những tín hiệu đi lên hoặc xuống một đoạn, trong dải Lissauer, và sau đó tận cùng chủ yếu ở lát 1, 2 3 của sừng sau - tương tự như đau. Sau khi truyền qua một lượng nhỏ một hoặc nhiều dây thần kinh, tín hiệu đau vào sợi nhiệt dài, lên cao, bắt chéo sang bên đối diện ở dài trước bên và tận cùng ở cả hai chỗ: (1) vùng lưới của thân não và (2) phức hợp bụng nền của đồi thị.

Một vài tín hiệu nhiệt cũng được chuyển đến vỏ não cảm giác bản thể từ phức hợp bụng nền. Thỉnh thoảng một noron ở vùng 1 của vỏ não cảm giác bản thể đã được tìm

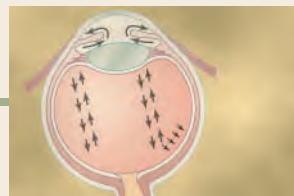


thấy bởi nghiên cứu vi điện tử đập ứng trực tiếp với kích thích lạnh hoặc nóng ở những vùng đặc biệt của da. Tuy nhiên, sự cắt đứt toàn bộ hòn sau trung tâm của vỏ não ở người làm giảm nhưng không thu tiêu khả năng phân biệt sự thay đổi nhiệt độ.

## Bibliography

- Akerman S, Holland PR, Goadsby PJ: Diencephalic and brainstem mechanisms in migraine. *Nat Rev Neurosci* 12:570, 2011.
- Bingel U, Tracey I: Imaging CNS modulation of pain in humans. *Physiology (Bethesda)* 23:371, 2008.
- Bourinet E, Altier C, Hildebrand ME, et al: Calcium-permeable ion channels in pain signaling. *Physiol Rev* 94:81, 2014.
- Denk F, McMahon SB, Tracey I: Pain vulnerability: a neurobiological perspective. *Nat Neurosci* 17:192, 2014.
- McCoy DD, Knowlton WM, McKemy DD: Scraping through the ice: uncovering the role of TRPM8 in cold transduction. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 300:R1278, 2011.
- McKemy DD: Temperature sensing across species. *Pflugers Arch* 454:777, 2007.

- Petho G, Reeh PW: Sensory and signaling mechanisms of bradykinin, eicosanoids, platelet-activating factor, and nitric oxide in peripheral nociceptors. *Physiol Rev* 92:1699, 2012.
- Piomelli D, Sasso O: Peripheral gating of pain signals by endogenous lipid mediators. *Nat Neurosci* 17:164, 2014.
- Prescott SA, Ma Q, De Koninck Y: Normal and abnormal coding of somatosensory stimuli causing pain. *Nat Neurosci* 17:183, 2014.
- Sandkühler J: Models and mechanisms of hyperalgesia and allodynia. *Physiol Rev* 89:707, 2009.
- Schepers RJ, Ringkamp M: Thermoreceptors and thermosensitive afferents. *Neurosci Biobehav Rev* 34:177, 2010.
- Silberstein SD: Recent developments in migraine. *Lancet* 372:1369, 2008.
- Stein BE, Stanford TR: Multisensory integration: current issues from the perspective of the single neuron. *Nat Rev Neurosci* 9:255, 2008.
- Steinhoff MS, von Mentzer B, Geppetti P, et al: Tachykinins and their receptors: contributions to physiological control and the mechanisms of disease. *Physiol Rev* 94:265, 2014.
- von Hehn CA, Baron R, Woolf CJ: Deconstructing the neuropathic pain phenotype to reveal neural mechanisms. *Neuron* 73:638, 2012.
- Waxman SG, Zamponi GW: Regulating excitability of peripheral afferents: emerging ion channel targets. *Nat Neurosci* 17:153, 2014.
- Wemmie JA, Taicher RJ, Kreple CJ: Acid-sensing ion channels in pain and disease. *Nat Rev Neurosci* 14:461, 2013.
- Zeilhofer HU, Wildner H, Yévenes GE: Fast synaptic inhibition in spinal sensory processing and pain control. *Physiol Rev* 92:193, 2012.



# Mắt: I. Cơ chế quang học của sự nhìn

## CÁC NGUYÊN LÝ QUANG HỌC

Để hiểu được hệ thống quang học của mắt, chúng ta cần nắm được những nguyên tắc cơ bản của quang học, bao gồm vật lí về khúc xạ ánh sáng, tiêu điểm, tiêu cự, vv... Đầu tiên những nguyên tắc vật lý sẽ được trình bày một cách ngắn gọn, sau đó chúng ta sẽ thảo luận về quang học của mắt.

### **Khúc xạ ánh sáng.**

**Chỉ số khúc xạ của một môi trường trong suốt.** Ánh sáng đi trong không khí với tốc độ khoảng 300,000km/s, nhưng nó sẽ chậm hơn nhiều khi đi trong các môi trường trong suốt khác. Chỉ số khúc xạ của một môi trường trong suốt là *tỉ số giữa tốc độ ánh sáng khi đi trong không khí và khi đi trong môi trường trong suốt đó*. Chỉ số khúc xạ của không khí là 1.00. Do đó, nếu ánh sáng đi trong một loại thủy tinh với tốc độ là 200,000km/s thì chỉ số khúc xạ của loại thủy tinh này 300,000 chia cho 200,000, hay 1.50.

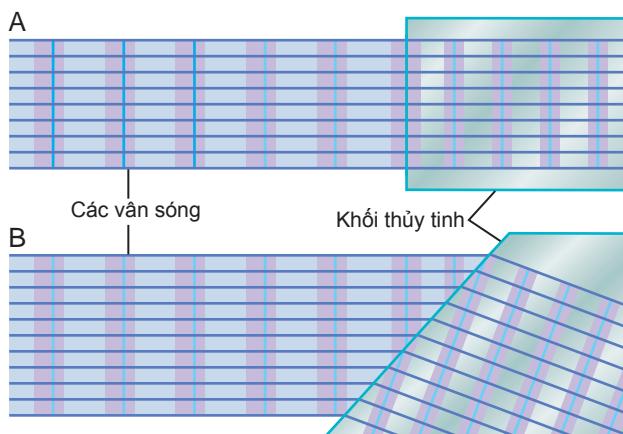
**Hiện tượng khúc xạ những tia sáng ở bề mặt giữa hai môi trường có chỉ số khúc xạ khác nhau.** Khi những tia sáng của một chùm ánh sáng (như Hình 50-1A) đi tới gặp một bề mặt phân cách vuông góc với hướng đi của chùm ánh sáng, những tia sáng sẽ đi vào môi trường thứ hai mà không bị thay đổi hướng cũ của nó. Tác động duy nhất xảy ra là tốc độ truyền giảm đi và bước sóng ngắn hơn, như trên hình vẽ mô tả khoảng cách giữa các vân sóng bị ngắn hơn.

Nếu những tia sáng đi tới một môi trường tạo thành góc với nó, như mô tả trên Hình 50-1B, những tia sáng sẽ bị gấp khúc nếu chỉ số khúc xạ của hai môi trường là khác nhau. Trong hình vẽ, những tia sáng đang đi từ không khí, nơi có chỉ số khúc xạ là 1.00, và đi vào một khối thủy tinh có chỉ số khúc xạ là 1.50. Khi chùm tia sáng đầu tiên đến gặp bề mặt chéo góc, bờ dưới của chùm tia sẽ đi vào khối kính trước bờ trên của chùm tia. Các vân sóng của phần trên chùm tia sáng vẫn tiếp tục đi với vận tốc 300,000km/s, trong khi tốc độ của nó khi đi vào khối kính là 200,000km/s. Sự khác nhau về tốc độ này là nguyên nhân khiến cho phần trên chùm tia đi ra trước phần dưới vì thế làm cho các đỉnh sóng không đi thẳng nữa mà gấp khúc sang bên phải. Bởi vì hướng đi của tia sáng luôn vuông góc với đường vân sáng, nên chiều của chùm sáng bị bẻ cong xuống dưới.

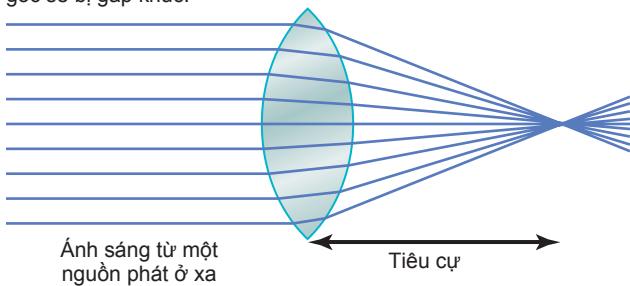
Sự gấp khúc của những tia sáng tại mặt phẳng chéo góc chính là sự khúc xạ. Chú ý đặc biệt là mức độ khúc xạ tăng lên như một hàm số của (1) tỉ lệ chỉ số khúc xạ của hai môi trường và (2) góc tạo bởi bề mặt kính và hướng đi vào của vân sáng.

### **Áp dụng nguyên lý khúc xạ cho các thấu kính.**

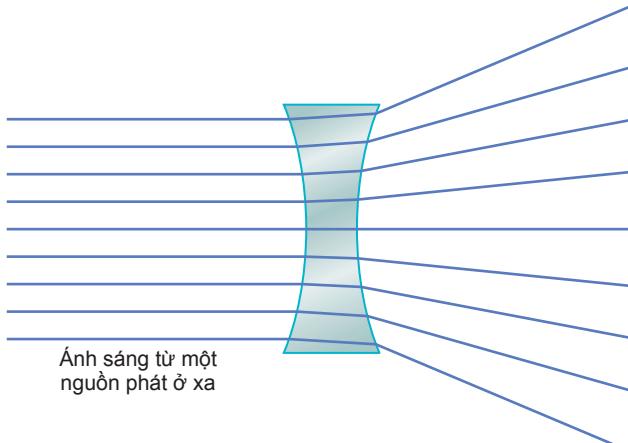
**Thấu kính lồi làm hội tụ các tia sáng.** Hình 50-2 thể hiện các tia sáng song song đang đi vào một thấu kính lồi. Các tia sáng đi xuyên qua đúng điểm trung tâm của thấu kính sẽ vuông góc với bề mặt kính, nên vì thế, nó xuyên qua thấu kính mà không bị đổi hướng. Các tia sáng khác sẽ dần đi về phía bờ của thấu kính, vì thế, những tia sáng sẽ tạo ra góc càng lớn với bề mặt kính.



**Hình 50-1.** Các tia sáng đi vào khối kính có bề mặt khói kính với các tia sáng (**A**) và khói kính có bề mặt tạo chéo góc với các tia sáng (**B**). Trong hình, khoảng cách giữa các sóng sau khi đi vào khói kính đã ngắn đi khoảng hai phần ba so với trong không khí. Nó cũng cho thấy khi các tia sáng đi tới gặp bề mặt khói kính chéo góc sẽ bị gấp khúc.



**Hình 50-2.** Sự gấp khúc của các tia sáng ở mỗi bề mặt của thấu kính lồi hình cầu, đồng thời các tia sáng song song đã hội tụ tại tiêu điểm.



**Hình 50-3.** Sự gấp khúc của các tia sáng tại mỗi bề mặt của một thấu kính lõm hình cầu, cho thấy các tia sáng song song sẽ bị phân ki.

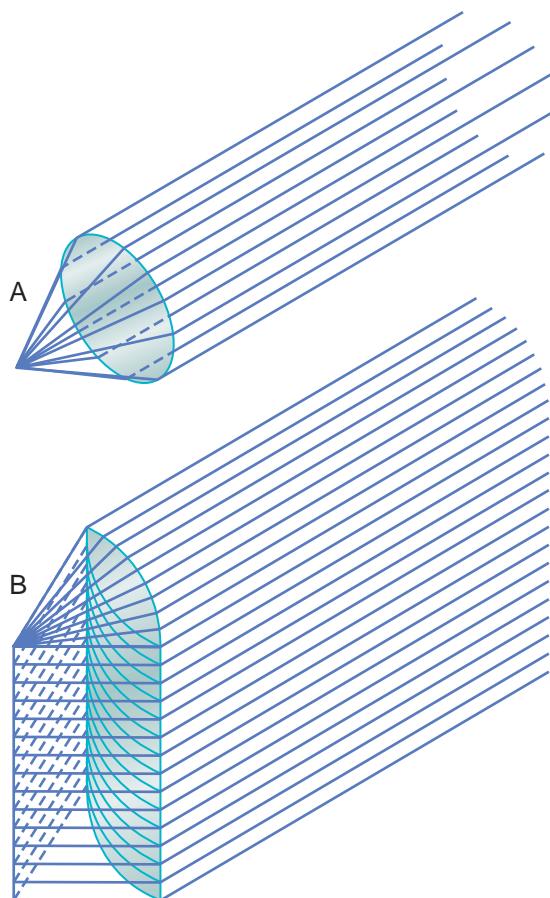
Các tia sáng càng ở phía ngoài thì càng bị hướng vào trung tâm, đó chính là *sự hội tụ* của các tia sáng. Một nửa sự gấp khúc xảy ra khi những tia sáng đi vào thấu kính, và nửa kia sẽ xảy ra khi các tia sáng đi ra ở mặt kia của thấu kính. Nếu thấu kính có các mặt cong cân bằng nhau, những tia sáng song song khi xuyên qua các phần thấu kính sẽ bị gấp khúc đủ chính xác để tất cả các tia sáng sẽ đi qua một điểm duy nhất, điểm đó gọi là *tiêu cự*.

Thấu kính lõm phân ki các tia sáng. Hình 50-3 biểu diễn tác dụng của thấu kính lõm lên các tia sáng. Các tia sáng đi qua điểm trung tâm của thấu kính sẽ gấp bè mặt kính vuông góc với chùm tia, vì thế, sẽ không bị khích xạ. Các tia sáng ở bờ của thấu kính đi vào thấu kính trước các tia ở trung tâm. Tác dụng này ngược lại so với ác dụng của thấu kính lồi, và đó chính là nguyên nhân làm các tia sáng ở ngoại biên bị phân ki so với tia sáng đi qua trung tâm của thấu kính. Như vậy, thấu kính lõm sẽ phân ki các tia sáng, nhưng thấu kính lồi sẽ hội tụ các tia sáng.

Thấu kính hình hình trụ bẻ cong các tia sáng trong một mặt phẳng duy nhất - so với thấu kính hình cầu. Hình 50-4 mô tả một thấu kính lồi hình cầu và một thấu kính lồi hình trụ. Lưu ý rằng thấu kính hình trụ bẻ cong các tia sáng ở cả 2 mặt của thấu kính nhưng không phải ở phía trên hay phía dưới của nó, sự gấp khúc chỉ xảy ra trong một mặt phẳng mà không xảy ra ở các mặt phẳng khác. Như vậy, các tia sáng song song sẽ bị gấp khúc tạo thành một đường tiêu diệt. Ngược lại, các tia sáng đi qua thấu kính hình cầu sẽ bị khích xạ ở mọi bờ của thấu kính (ở cả 2 mặt) để hướng về phía tia trung tâm, và tất cả các tia sẽ hội tụ tại tiêu diệt.

Thấu kính trụ có thể được hình dung như một cái ống đựng đầy nước. Nếu thử đặt ống ở nơi có chùm ánh sáng mặt trời hướng đến và đặt một mảnh giấy ở phía bên kia rồi dần đưa lại gần ống, ở một khoảng cách phù hợp sẽ tìm thấy nơi các tia sáng hướng đến đó là đường tiêu diệt. Thấu kính cầu có thể hình dung như một cái kính lúp thông thường. Nếu cũng đặt kính ở nơi có chùm ánh sáng mặt trời chiếu đến và dùng tờ giấy đưa dần lại gần thấu kính thì các tia sáng sẽ tập trung tại tiêu diệt chung ở một khoảng cách phù hợp.

Thấu kính lõm hình trụ sẽ phân ki các tia sáng trên một mặt phẳng duy nhất cũng giống như cách mà thấu kính lồi hình trụ hội tụ các tia sáng trên một mặt phẳng.



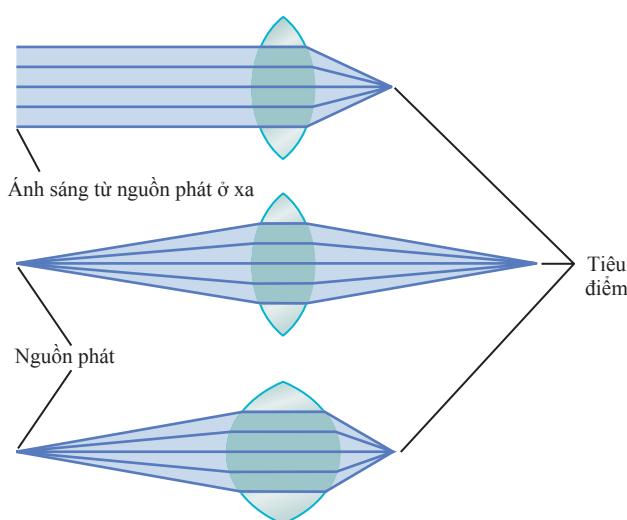
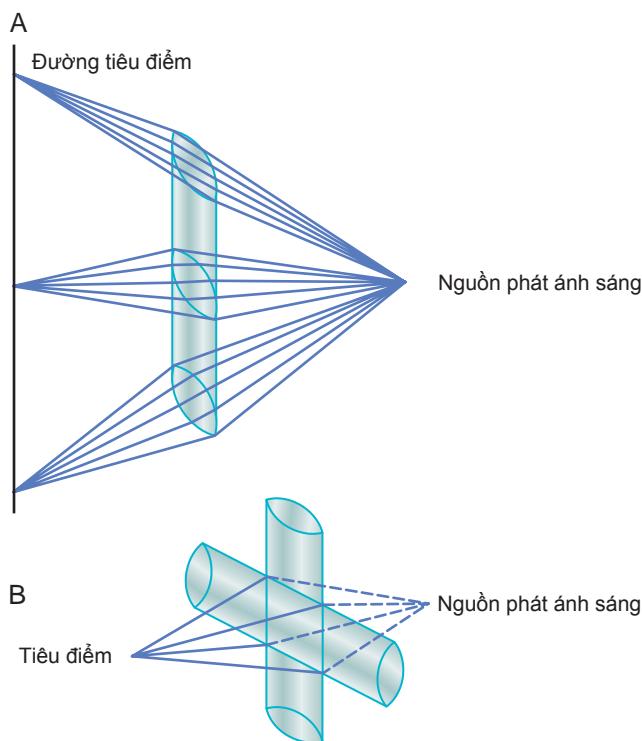
**Hình 50-4.** A, Điểm hội tụ của các tia sáng song song tạo bởi một thấu kính lõm hình cầu. B, Đường hội tụ của các tia sáng song song tạo bởi một thấu kính lồi hình trụ.

**Kết hợp hai thấu kính hình trụ đặt vuông góc sẽ như một thấu kính hình cầu.** Hình 50-5B mô tả hai thấu kính lồi hình trụ đặt vuông góc với nhau. Thấu kính hình trụ đứng sẽ hội tụ các tia sáng ở hai bên, và thấu kính hình trụ ngang sẽ hội tụ các tia sáng ở trên và dưới. Do đó, tất cả các tia sáng sẽ đi tới một điểm duy nhất - tiêu diệt. Nói cách khác, hai thấu kính hình trụ đặt vuông góc với nhau sẽ có tác dụng giống như một thấu kính hình cầu với cùng độ hội tụ.

### Tiêu cự của thấu kính.

Khoảng cách từ một thấu kính hội tụ đến nơi mà các tia sáng song song hội tụ tại một điểm được gọi là tiêu cự của thấu kính đó. Hình vẽ trên cùng trong Hình 50-6 thể hiện sự hội tụ của các tia sáng song song.

Ở hình vẽ giữa, các tia sáng đi đến thấu kính hội tụ không phải là một chùm tia song song mà là phân ki bởi vì nguồn phát các tia sáng không đặt xa thấu kính đó. Chính vì các tia sáng phân ki từ một nguồn phát, như trong hình vẽ nên nó không hội tụ tại nơi như của chùm tia song song. Hay nói cách khác, các tia sáng phân ki đi qua thấu kính hội tụ, thì khoảng cách từ điểm hội tụ đến thấu kính là xa hơn so với tiêu cự của thấu kính.



Hình vẽ dưới cùng trong **Hình 50-6** mô tả các tia sáng phân kì đi đến một thấu kính hội tụ có độ cong nhiều hơn so với hai thấu kính kia. Trong hình vẽ này, khoảng cách từ thấu kính cho tới nơi mà các tia sáng hội tụ đúng bằng khoảng cách đó trong hình vẽ đầu tiên, hình mà thấu kính có độ hội tụ ít hon nhưng chùm tia chiếu đến là song song. Điều này chứng tỏ rằng cả chùm tia song song và chùm tia phân kì đều có thể được hội tụ tại cùng một khoảng cách so với thấu kính, miễn là thấu kính thay đổi độ lồi thích hợp.

Mối liên quan giữa tiêu cự của thấu kính, khoảng cách so với nguồn sáng, và khoảng cách đến điểm hội tụ của thấu kính được mô tả trong công thức sau:

$$\frac{1}{f} = \frac{1}{a} + \frac{1}{b}$$

trong đó  $f$  là tiêu cự của thấu kính,  $a$  là khoảng cách từ nguồn sáng đến thấu kính, và  $b$  là khoảng cách từ điểm hội tụ ở mặt kia đến thấu kính.

### Sự tạo thành ảnh của thấu kính hội tụ

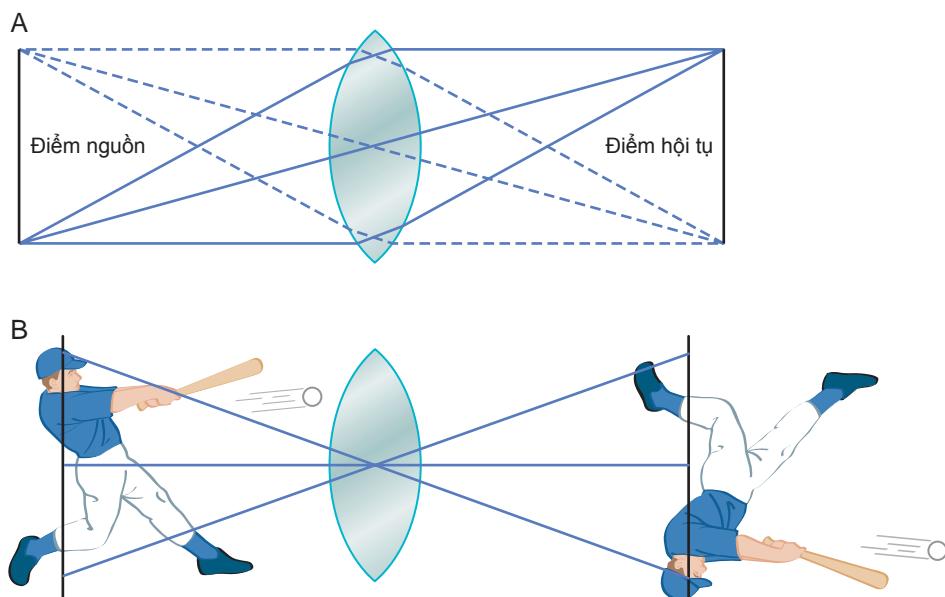
**Hình 50-7A** mô tả một thấu kính hội tụ với hai nguồn phát sáng bên trái. Bởi vì các tia sáng đi qua điểm trung tâm của thấu kính không bị khúc xạ trên mọi hướng, nên các tia sáng từ mỗi nguồn phát sáng sẽ đi đến một điểm hội tụ ở phía bên kia của thấu kính nằm trên đường thẳng đi qua nguồn sáng và điểm trung tâm của thấu kính.

Trong thực tế, bất cứ đồ vật gì đặt ở trước thấu kính, đều có thể xem như một nguồn phát ánh sáng. Một vài điểm sáng mạnh và một vài điểm sáng yếu với rất nhiều màu sắc. Mỗi điểm phát sáng trên đồ vật sẽ đi đến hội tụ tại một điểm riêng ở phía bên kia của thấu kính nằm trên đường thẳng đi qua trung tâm thấu kính. Nếu đặt một tờ giấy trắng ở điểm hội tụ thì sẽ có được một hình ảnh của vật, như mô tả trên **Hình 50-7B**. Tuy nhiên, hình ảnh này lộn ngược lại so với đồ vật gốc, và hai bên mặt của nó cũng bị đảo ngược. Thấu kính của một chiếc máy ảnh hội tụ hình ảnh trên phim theo cách thức này.

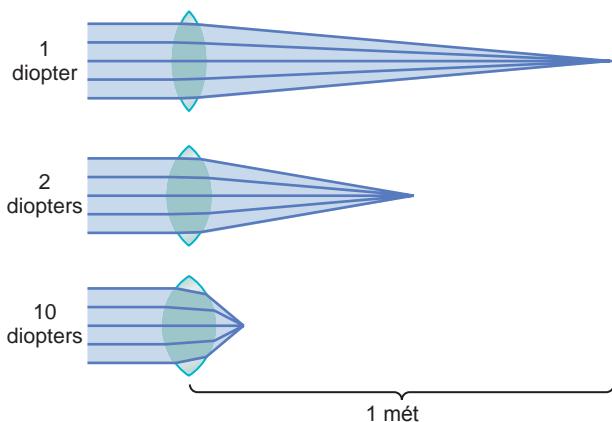
### Đơn vị đo độ khúc xạ của một thấu kính —“Diopter”

Mức độ bẻ cong các tia sáng của thấu kính được gọi là “độ khúc xạ”. Độ khúc xạ có đơn vị là diopter. Độ khúc xạ của một thấu kính bằng 1m chia cho tiêu cự của nó. Do đó, nếu một thấu kính hình cầu hội tụ chùm tia song song tại một điểm cách thấu kính 1m thì thấu kính đó có độ hội tụ +1 diopter, như trong **Hình 50-8**. Nếu thấu kính khả năng hội tụ chùm tia song song gấp hai lần so với thấu kính có độ hội tụ +1 diopter, thì nó có độ hội tụ là +2 diopter, các tia sáng sẽ hội tụ tại điểm cách thấu kính 0.5m. Một thấu kính có khả năng hội tụ chùm tia song song tại điểm cách thấu kính 10cm (0.1 mét) thì độ hội tụ của nó là +10 diopter.

Độ hội tụ của một thấu kính phân kì không được định nghĩa bằng khoảng cách từ thấu kính đến điểm hội tụ phía bên kia bởi vì chùm tia sẽ bị phân kì thay vì hội tụ tại một điểm. Tuy nhiên, nếu một thấu kính phân kì các tia sáng với một mức độ như một thấu kính hội tụ +1 diopter hội tụ chúng, thì có thể nói thấu kính phân kì đó có độ hội tụ -1 diopter.



**Hình 50-7.** A, Hai điểm nguồn phát sáng đã cho ảnh hội tụ ở hai điểm riêng ở phía bên kia thấu kính. B, Sự tạo thành một hình ảnh của thấu kính hội tụ hình cầu.

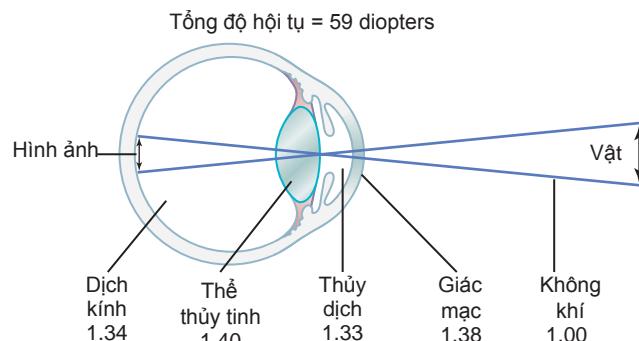


Hình 50-8. Ảnh hưởng của độ hội tụ lên khoảng hội tụ.

Cũng như vậy, nếu thấu kính phân ki chùm tia với mức độ như một thấu kính hội tụ +10 diopter hội tụ chúng, thì thấu kính phân ki đó có độ hội tụ -10 diopter.

Thấu kính phân ki “vô hiệu hóa” độ hội tụ của thấu kính hội tụ. Do đó, khi đặt một thấu kính phân ki -1 diopter ngay trước một thấu kính hội tụ +1 diopter thì hiệu quả của các thấu kính là độ hội tụ bằng không.

Độ hội tụ của các thấu kính hình trụ được tính theo độ hội tụ của thấu kính hình cầu. ngoài ra còn phải tính đến trực của thấu kính hội tụ hình trụ. Nếu một thấu kính hình trụ hội tụ các tia sáng song song tại một đường tiêu điểm cách thấu kính 1mét, thấu kính đó có độ hội tụ là +1 diopter. Ngược lại, nếu một thấu kính phân ki hình trụ phân ki các tia sáng với cùng một tỉ lệ như một thấu kính hội tụ hình trụ hội tụ chúng, thì thấu kính đó có độ hội tụ -1 diopter. Nếu đường tiêu điểm nằm ngang thì trực của thấu kính hội tụ hình trụ đó là 0 độ. Nếu đường đó thẳng đứng thì trực của nó là 90 độ.



Hình 50-9. Mắt như một máy ảnh. Các con số là chỉ số khúc xạ

## CƠ CHẾ QUANG HỌC CỦA MẮT

### MẮT NHƯ MỘT CÁI MÁY ẢNH

Như trong Hình 50-9, về phương diện quang học, mắt tương đương như một cái máy chụp ảnh thông thường. Nó có hệ thống các thấu kính, hệ thống ống kính có thể điều chỉnh (lỗ đồng tử), và võng mạc vai trò như một cuộn phim. Các thấu kính của mắt bao gồm bốn bề mặt khúc xạ: (1) bề mặt giữa không khí và mặt trước giác mạc, (2) bề mặt giữa mặt sau giác mạc và thủy dịch, (3) bề mặt giữa thủy dịch và mặt trước thể thủy tinh, and (4) bề mặt giữa mặt sau thể thủy tinh và dịch kính. Chỉ số khúc xạ của các môi trường: của không khí là 1; của giác mạc 1.38; của thủy dịch là 1.33; của thể thủy tinh (trung bình) là 1.40; và của dịch kính là 1.34.

Nghiên cứu tất cả các bề mặt khúc xạ của mắt như một thấu kính duy nhất — làm “đơn giản” mắt đi. Nếu các bề mặt khúc xạ của mắt được tổng hợp lại theo phương diện đại số và sau đó xem nó như một thấu kính duy nhất, thì cơ chế

quang học của con mắt thông thường được đơn giản hóa và có thể tượng trưng nó bằng một “con mắt rút gọn”. Sự tượng trưng này rất hữu ích trong những tính toán đơn giản. Trong con mắt rút gọn, nó có một bờ mặt khúc xạ duy nhất với điểm trung tâm nằm cách giác mạc 17 mm và tổng độ hội tụ là 59 diopter khi mắt điều tiết để nhìn những vật ở rất xa.

Khoảng hai phần ba độ khúc xạ trong 59 diopter là do bờ mặt phía trước của giác mạc tạo nên (không phải bởi thể thủy tinh). Nguyên nhân của sự kì lạ này bởi vì có sự chênh lệch lớn về độ hội tụ giữa giác mạc và không khí, trái lại, chỉ số khúc xạ của thể thủy tinh không có sự khác biệt nhiều so với thủy dịch hay dịch kính.

Tổng độ hội tụ của thể thủy tinh, thường nằm trong mắt và được bao quanh bởi các chất lỏng mọi hướng, chỉ khoảng 20 diopter, khoảng một phần ba tổng độ hội tụ của mắt. Tuy nhiên, nó có vai trò rất quan trọng, đó là đáp ứng với kích thích của xung thần kinh từ não bộ và có thể *thay đổi độ cong* đáng kể để đưa về “trạng thái nghỉ ngoi”, điều này sẽ được nói rõ tròn chương sau.

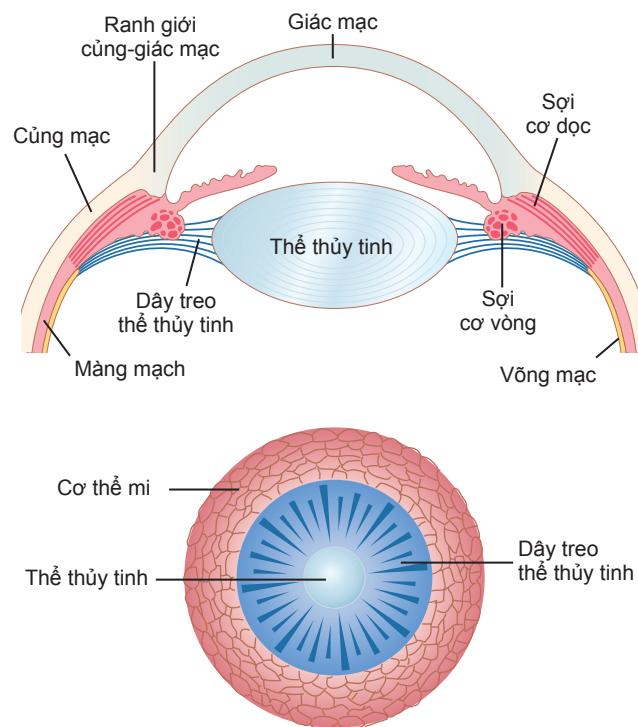
**Sự tạo thành ảnh trên võng mạc.** Cùng với cách mà thấu kính máy ảnh làm hội tụ hình ảnh trên tấm phim, hệ thấu kính của mắt cũng làm hội tụ ảnh trên võng mạc. Hình ảnh này sẽ bị đảo ngược và đổi bên so với vật thực. Tuy nhiên, não bộ có thể hiểu được đồ vật ở vị trí thực dù nó bị đảo ngược vì não bộ đã được rèn luyện để làm điều đó.

## CƠ CHẾ SỰ ĐIỀU TIẾT

Ở trẻ em, độ hội tụ của mắt có thể tùy ý tăng từ 20 diopter lên đến 34 diopter, nghĩa là đã “điều tiết” 14 diopter. Để điều tiết như vậy, hình dáng của thể thủy tinh phải thay đổi từ mức độ lồi vừa phải sang lồi rất nhiều.

Ở người trẻ, thể thủy tinh giống như một bao đàn hồi chứa đầy nhót, protein nhưng vẫn trong suốt. Khi thể thủy tinh ở trạng thái nghỉ ngoi thì nó gần giống như một hình cầu chính nhò sờ đàn hồi của bao xơ đó. Tuy vậy, như trong Hình 50-10 mô tả, có khoảng 70 dây treo thấu kính gắn xung quanh thể thủy tinh hình nan hoa, nối từ bờ viền xung quanh thể thủy tinh tới bám ở thể mi (phần trước của màng mạch) của nhãn cầu. Dây treo thấu kính luôn căng do vậy thể thủy tinh có hình dạng khá dẹt trong điều kiện bình thường của mắt.

Cùng gắn với dây treo ở phía nhãn cầu là *cơ thể mi*, nó bao gồm hai thành phần cơ trơn riêng rẽ - *cơ doc* và *cơ vòng*. Các cơ doc nối từ ngoại vi dây treo ra đến chỗ nối cùng-giác mạc. Khi những sợi cơ này co, nó sẽ kéo các đầu ngoại vi dây treo thể thủy tinh này về phía rìa giác mạc, qua đó làm giảm độ căng dây treo thể thủy tinh. Các cơ vòng được xếp thành vòng tròn bao quanh các nơi bám đầu ngoại vi của dây treo nên khi nó co, hoạt động như một cơ thắt, làm giảm đường kính của vòng tròn nơi gắn các dây treo; do đó cũng cho phép làm giảm độ căng dây treo thể thủy tinh.



Hình 50-10. Cơ chế điều tiết của mắt.

Do đó, sự co một trong hai loại cơ thể mi này đều làm giảm độ căng của dây treo, giảm lực kéo dây treo tác dụng vào bao thấu kính và làm thấu kính trở thành hình cầu - như trạng thái tự nhiên của bao xơ đàn hồi.

## Sự điều tiết được điều khiển bởi hệ thần kinh phó giao cảm.

Các sợi cơ thể mi được điều khiển gần như hoàn toàn bởi thần kinh phó giao cảm. Các tín hiệu được truyền đến mắt thông qua dây thần kinh sọ ba đi từ nhân thần kinh ba nằm ở thân não, điều này sẽ được giải thích cụ thể trong Chương 52. Sự kích thích của hệ phó giao cảm làm co các cơ thể mi, qua đó làm chùng các dây treo, vì vậy thể thủy tinh sẽ căng mập hơn và tăng độ hội tụ. Với việc tăng độ hội tụ, mắt sẽ có thể hội tụ ảnh của vật gần hơn, so với khi mắt có độ hội tụ thấp. Do vậy, khi một vật ở xa tiến gần lại mắt, hệ phó giao cảm sẽ phát ra nhiều xung thần kinh tới các cơ thể mi để mắt luôn giữ được hình ảnh của vật ở tiêu điểm. (Các xung thần kinh giao cảm có thể làm giãn các cơ mi, nhưng tác dụng này rất yếu nên gần như không có vai trò gì nhiều trong cơ chế điều tiết của mắt. Cơ chế này sẽ được nói rõ trong Chương 52)

## Lão thị - mắt mờ sự điều tiết.

Giống như sự già đi của con người, thể thủy tinh cũng phát triển ngày càng lớn hơn, dày hơn và kém đàn hồi hơn, một phần bởi sự biến đổi của protein trong thể thủy tinh. Khả năng thay đổi hình dạng của thể thủy tinh giảm dần đi theo tuổi. Khả năng điều tiết giảm từ 14 diopters ở trẻ em đến dưới 2 diopters ở người lớn 45-50 tuổi và gần như bằng 0 diopter ở người 70 tuổi. Từ đó về sau, mắt gần như mắt hoàn toàn không có khả năng điều tiết, đó chính là *lão thị*.

Khi một người đã bị lão thị thì mắt của người đó chỉ có một tiêu điểm cố định và gần như không thể thay đổi được tiêu cự; khoảng này tùy thuộc vào cấu tạo vật lí riêng của mỗi mắt. Mắt sẽ không thể điều tiết để nhìn gần hay nhìn xa được. Để có thể nhìn rõ được cả hai, người già đó buộc phải đeo kính hai tròng, với nửa trên dành cho nhìn xa và nửa dưới dành cho nhìn gần (ví dụ như đọc sách).

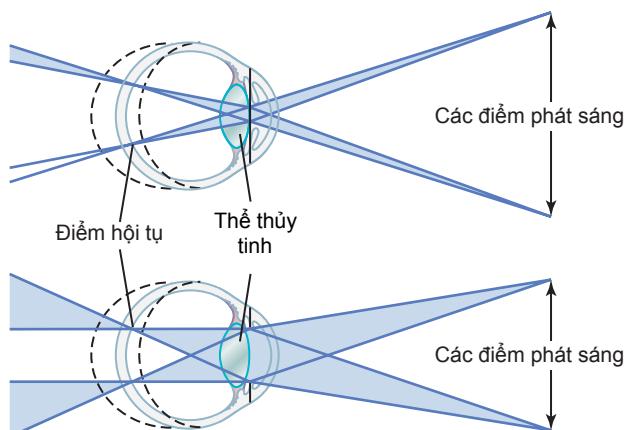
## ĐƯỜNG KÍNH ĐỒNG TỬ

Chức năng chính của móng mắt là tăng lượng ánh sáng đi vào mắt trong ban đêm và giảm lượng ánh sáng đi vào mắt ở ban ngày. Sự điều chỉnh này sẽ được nói rõ trong Chương 52.

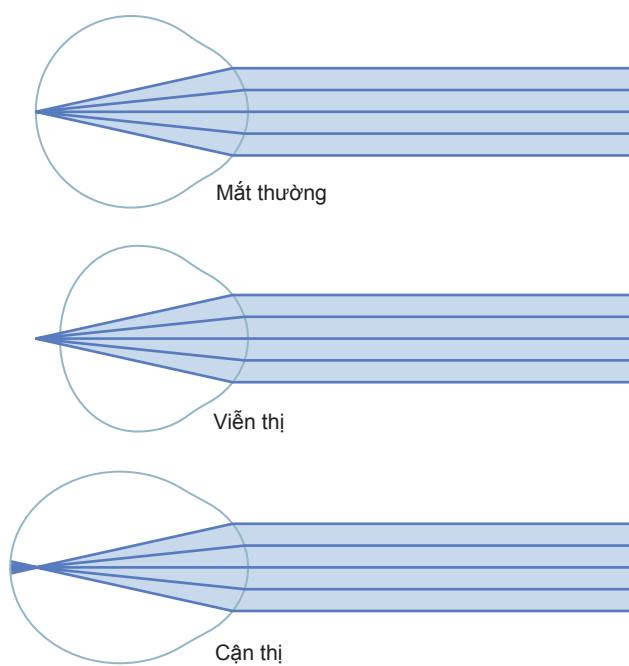
Lượng ánh sáng đi vào phía trong mắt thông qua lỗ đồng tử phụ thuộc vào độ rộng của đồng tử hay đường kính của nó. Đường kính đồng tử mắt người có thể nhỏ đến khoảng 1.5 mm và lớn đến khoảng 8mm. Lượng ánh sáng đi vào mắt có thể được điều chỉnh 30 lần như sự thay đổi độ lớn của lỗ đồng tử.

## “Khả năng hội tụ” của hệ thấu kính tăng khi giảm đường kính đồng tử.

Hình 50-11 mô tả hai mắt giống nhau hoàn toàn ngoại trừ đường kính của lỗ đồng tử. Mắt phía trên có lỗ đồng tử nhỏ, mắt phía dưới có lỗ đồng tử lớn. Phía trước mỗi mắt có hai điểm phát sáng; ánh sáng từ mỗi nguồn đi qua lỗ đồng tử và hội tụ trên võng mạc. Do đó, ở cả hai mắt, võng mạc đều thu nhận được hai điểm ảnh khi ở chính xác tiêu điểm. Điều đó được mô tả đúng như trên hình vẽ, tuy nhiên, nếu võng mạc được di chuyển ra trước hoặc ra sau lệch ra khỏi vị trí tiêu điểm, kích thước mỗi điểm ảnh sẽ không thay đổi nhiều ở mắt phía trên, nhưng ở mắt phía dưới thì kích thước điểm ảnh sẽ lớn hơn và trở thành “điểm mờ”. Nói cách khác, hệ thấu kính của mắt ở trên có khả năng hội tụ cao hơn so với hệ thấu kính của mắt dưới. Khi một hệ thấu kính của một mắt có khả năng hội tụ cao, võng mạc có thể được di dời đáng kể từ mặt phẳng tiêu điểm hay khả năng của thấu kính có thể được thay đổi đáng kể so với bình thường mà ảnh vẫn hiện lên rõ ràng, ngược lại với một hệ thấu kính của mắt có khả năng hội tụ kém, thì khi dịch chuyển võng mạc một ít thôi từ mặt phẳng tiêu điểm thì hình ảnh đã mờ đi nhiều.



**Hình 50-11.** Tác dụng của lỗ đồng tử nhỏ (ảnh trên) và lỗ đồng tử lớn (ảnh dưới) đối với khả năng hội tụ.



**Hình 50-12.** Các tia sáng song song hội tụ trên võng mạc ở mắt bình thường, phía sau võng mạc ở người viễn thị, và ở trước võng mạc với người cận thị.

Khả năng hội tụ tốt nhất có thể đạt được là khi lỗ đồng tử co nhỏ tối đa. Lí giải cho điều đó, với một lỗ đồng tử rất nhỏ, gần như tất cả các tia sáng đi qua trung tâm của hệ thấu kính của mắt, cái chính là - đa số các tia sáng sẽ luôn luôn nằm ở tiêu điểm.

### Tật khúc xạ.

**Mắt thường (khả năng nhìn bình thường).** Như trong Hình 50-12, con mắt đó được coi như bình thường, hay “mắt thường”, nếu chùm tia sáng song song từ một vật ở xa hiện rõ ảnh ở tiêu điểm

ở xa hiện rõ trên võng mạc *khi các cơ mi hoàn toàn được nghỉ ngoại*. Điều đó có nghĩa là mắt thường có thể nhìn thấy rõ được tất cả các vật ở xa mà cơ mi của nó được thả lỏng. Tuy nhiên, để nhìn rõ được những vật ở khoảng gần, mắt phải co các cơ mi của nó lại và do đó sẽ tìm được mức độ điều tiết thích hợp.

**Viễn thị (Tật viễn thị).** Viễn thị, hay được biết đến như “tật viễn thị” thường là hệ quả của việc hoặc do trực nhãn cầu quá ngắn, hoặc đôi khi do hệ thấu kính của mắt quá yếu. Trong điều kiện như hình vẽ ở giữa của Hình 50-12, các tia sáng song song không được bẻ cong đủ để hội tụ cùng lúc tại võng mạc bởi hệ thấu kính của mắt yếu đi. Để khắc phục sự bất thường này, các cơ thể mi phải tăng co để tăng khả năng của thể thủy tinh. Bằng cách sử dụng cơ chế điều tiết này, người cận thị có thể hội tụ được ánh của vật ở xa trên võng mạc. Nếu người này chỉ dùng một lượng ít khả năng của cơ thể mi để điều tiết nhìn vật ở xa, thì người đó vẫn còn nhiều khả năng điều tiết nữa, và khi vật dần lại gần mắt hơn thì mắt vẫn có thể hội tụ ánh rõ nét cho tới khi cơ thể mi co tối đa. Ở người già, khi thể thủy tinh trở nên “lão thị”, người viễn thị thường không thể điều tiết được thấu kính đủ để hội tụ ngay cả những vật ở xa, những vật ở gần thì càng ít hơn.

**Cận thị (Tật cận thị).** Ở người cận thị, khi cơ thể mi giãn hoàn toàn, các tia sáng đi đến từ vật ở xa sẽ được hội tụ ở trước võng mạc, như Hình 50-12. Tình trạng này thường do trực nhãn cầu quá dài, nhưng cũng có thể là hậu quả của việc hệ thấu kính của mắt hội tụ quá mạnh.

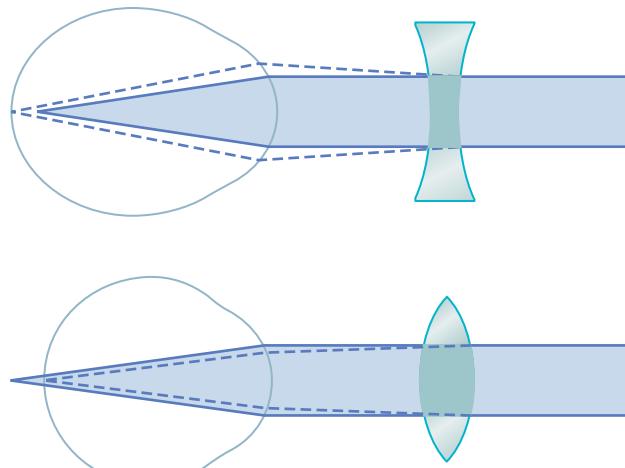
Cách tốt nhất để mắt làm giảm độ hội tụ của thể thủy tinh là để cơ thể mi giãn hoàn toàn. Một người cận thị không thể hội tụ rõ ánh của vật ở xa trên võng mạc. Tuy nhiên, Khi vật di chuyển dần lại gần mắt đến lúc đủ gần, ánh của nó sẽ được hội tụ trên võng mạc. Khi đó, nếu vật vẫn tiếp tục di chuyển lại gần mắt thì người đó có thể dùng cơ chế điều tiết để luôn giữ ánh hội tụ rõ trên võng mạc. Người cận thị có một giới hạn là “điểm cực viễn” cho tầm nhìn rõ.

**Điều chỉnh cận thị và viễn thị bằng cách dùng thấu kính.** Nếu mắt một người có độ hội tụ quá lớn, như trong cận thị, phần độ hội tụ dư ra đó có thể được vô hiệu bằng cách đeo một kính cầu phân kí (làm phân kí tia sáng) ngay trước mắt đó. Sự điều chỉnh này được miêu tả cụ thể trong hình vẽ trên ở Hình 50-13.

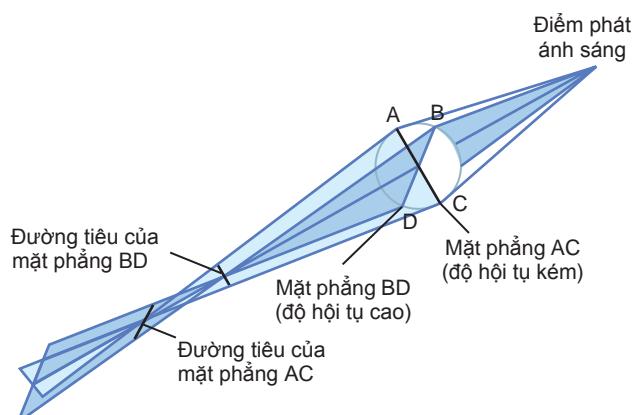
Ngược lại, người viễn thị - người có hệ thấu kính mắt quá yếu - sự bất thường có thể được khắc phục bằng cách tăng thêm độ hội tụ khi sử dụng một kính cầu hội tụ. Sự điều chỉnh này được miêu tả cụ thể trong hình vẽ dưới ở Hình 50-13.

Một người thường chọn độ hội tụ của kính phân kí hay kính hội tụ cần thiết bằng “phương pháp thử” - đó là, đầu tiên, thử một kính có độ hội tụ bất kí sau đó tiếp tục thử kính khác mạnh hơn hoặc yếu hơn cho tới khi tìm được kính cho khả năng nhìn sắc nét nhất.

**Loạn thị.** Loạn thị là tình trạng độ hội tụ của mắt bị rối loạn gây nên sự khác nhau về khả năng hội tụ của mắt trên các mặt phẳng vuông góc với nhau.



Hình 50-13. Sự điều chỉnh của kính cầu phân kí (trên) với mắt cận thị và kính cầu hội tụ (dưới) với mắt viễn thị.



Hình 50-14. Loạn thị, giải thích cho việc các tia sáng hội tụ trên một tiêu điểm ở trên mặt phẳng AC và hội tụ trên một tiêu điểm khác trên mặt phẳng BD.

Loạn thị thường là do tăng độ cong của một trong những mặt phẳng của giác mạc. Ví dụ như mắt bị loạn thị có thể có bề mặt giác mạc giống như mặt bên của quả trứng. Độ cong của mặt phẳng dọc theo trực dài quả trứng khác so với độ cong của mặt phẳng theo trực ngắn của quả trứng.

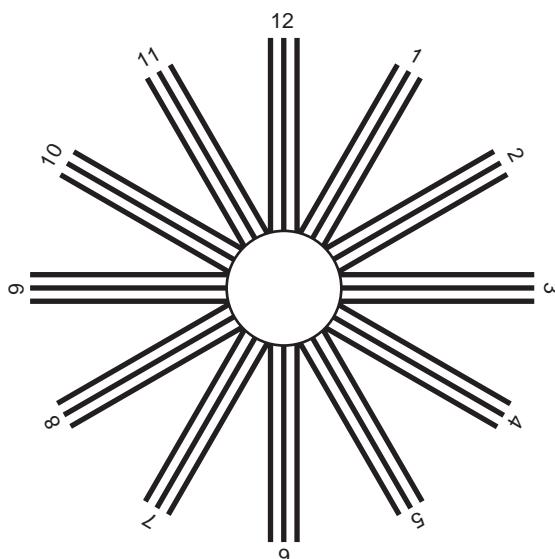
Bởi vì mắt loạn thị có độ cong của trực này khác so với trực kia nên ánh sáng ở phía ngoài biên đi theo mỗi trực sẽ có hướng đi khác nhau. Như mô tả trên Hình 50-14, các tia sáng đều được phát ra từ một nguồn, đi qua một hệ thấu kính của mắt loạn thị. Các tia sáng đi theo trực đứng, biểu thị bằng trực BD, được hội tụ mạnh hơn các tia sáng đi theo trực nằm ngang, biểu thị bằng trực AC bởi vì độ hội tụ của trực đứng mạnh hơn trực nằm ngang. Điều đó làm cho các tia sáng khi đi qua thấu kính không hội tụ tại một vị trí chung vì tia sáng đi theo trực đứng hội tụ ở điểm nằm trước điểm hội tụ của các tia sáng đi theo trực ngang.

Mắt thường không thể dùng khả năng điều tiết để điều chỉnh sự loạn thị bởi vì mắt chỉ có thể điều chỉnh độ cong của hai trực đồng thời với nhau, mà mỗi trực lại cần một sự điều chỉnh độ cong khác nhau. Do đó, nếu không có kính điều chỉnh phù hợp thì mắt người loạn thị không thể nhìn rõ vật được.

#### Hiệu chỉnh loạn thị bằng kính trụ.

Người bị loạn thị có thể được hiệu chỉnh bằng cách sử dụng hai kính trụ với độ hội tụ khác nhau đặt vuông góc với nhau. Để làm được điều đó, người ta thường tìm kính cầu với độ hội tụ phù hợp với một trực của mắt bằng phương pháp thử. Sau đó tìm kính trụ được dùng để điều chỉnh độ hội tụ ở trực còn lại. Để làm được như vậy, ta cần xác định được trực và độ hội tụ cần được hiệu chỉnh một cách chính xác.

Có một vài phương pháp dùng để xác định trực bất thường của hệ thấu kính của một mắt. Một trong số đó là sử dụng các thanh đèn song song như được mô tả trong Hình 50-15. Một số thanh song song nằm ngang, một số thẳng đứng và một số nằm ở các phương khác nhau. Sau khi thử vài thấu kính cầu khác nhau trước mắt loạn thị, mỗi độ hội tụ của thấu kính làm hội tụ rõ nét một vài các thanh song song nhau nhưng sẽ không rõ một vài các thanh khác vuông góc với các thanh sắc nét đó. Điều này đã được mô tả nguyên lý quang học đã trình bày trước đó trong chương này đó là *trục lệch tiêu điểm* (một trong hai trực trong Hình 50-14) của hệ thống quang học sẽ song song với các thanh bị mờ. Khi trực mờ này được tìm thấy, người khám sẽ lần lượt thử các mức độ của thấu kính trụ cho tới khi bệnh nhân thấy được tất cả các thanh đèn rõ ràng gần như nhau. Khi hoàn thành mục tiêu đó, người khám sẽ giúp kỹ thuật viên cắt một thấu kính đặc biệt kết hợp cả hai kính cầu tại trực thích hợp. Ta sẽ có được kính trụ phù hợp cho bệnh nhân.



Hình 50-15. Biểu đồ bao gồm các thanh đèn song song với những hướng khác nhau để xác định được trực bất thường của bệnh nhân loạn thị.

642

**Điều chỉnh tật khúc xạ bằng kính áp tròng.** Kính hay kính cao su áp tròng được lắp áp vừa khít vào mặt ở trước của giác mạc. Những thấu kính loại này được giữ tại chỗ bằng một lớp nước mắt mỏng lắp đầy khoảng giữa kính và mặt trước giác mạc.

Một điểm đặc biệt của kính áp tròng là nó vô hiệu gần như hoàn toàn sự khúc xạ thường có ở mặt trước giác mạc. Lý do là bởi lớp nước mắt giữa kính áp tròng và mặt trước giác mạc có hệ số khúc xạ xấp xỉ giác mạc, vì thế mặt trước của giác mạc không còn đóng vai trò chính trong hệ quang học của mắt. Thay vào đó, mặt phía trước của kính áp tròng sẽ đóng vai trò chính. Do đó, sự khúc xạ tại mặt trước kính áp tròng sẽ thay thế cho sự khúc xạ thường có ở giác mạc. Một yếu tố đặc biệt quan trọng ở người có tật khúc xạ là bị gây ra bởi giác mạc có hình dáng bất thường như giác mạc lồi - một tình trạng được gọi là keratoconus. Nếu không có kính áp tròng, giác mạc lồi sẽ gây ra sự bất thường lớn về tầm nhìn cái mà không loại kính nào khác có thể điều chỉnh lại được tầm nhìn bình thường; khi sử dụng kính áp tròng, sự khúc xạ được điều chỉnh và trở lại bình thường bằng bề mặt phía trước kính áp tròng.

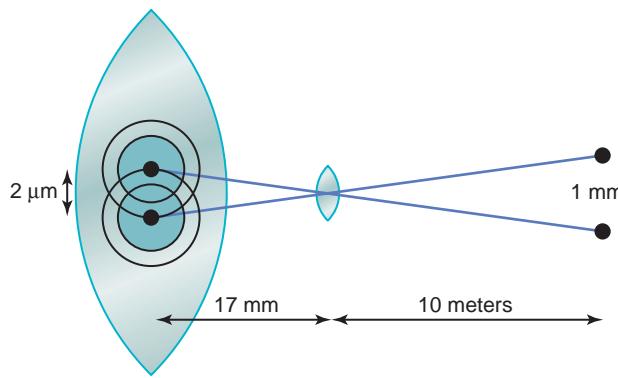
Kính áp tròng có một vài ưu điểm và ngoài ra còn có đặc điểm như (1) kính chuyển động đồng thời với mắt và sẽ đem lại tầm nhìn rõ rộng hơn kính thường, (2) kính áp tròng sẽ ảnh hưởng một ít đến kích thước thật của vật khi nhìn qua kính, bởi vì kính này đã thêm 1cm vào hệ thống quang học của mắt và ảnh hưởng đến sự hội tụ ánh.

**Đục thê thủy tinh — Đục bề mặt thê thủy tinh.** “Đục thê thủy tinh” là một bất thường ở mắt thường gặp ở nhãn cầu. Đục thủy tinh thê là tình trạng vẫn đục hoặc mờ đục một phần hoặc nhiều phần thê thủy tinh. Trong giai đoạn đầu hình thành bệnh, các protein trong thủy tinh thê bắt đầu biến đổi, sau đó chúng đông lại làm mờ dần phần thủy tinh thê chúa chúng.

Khi người bị đục thê thủy tinh toàn bộ cần trở sự truyền qua của ánh sáng thì sẽ ảnh hưởng nghiêm trọng đến khả năng nhìn, tình trạng này có thể được chữa trị bằng cách phẫu thuật thay thê thủy tinh. Khi thê thủy tinh bị lấy ra, mắt mất đi một phần lớn khả năng khúc xạ của nó, vì thế nó cần được thay bằng một thấu kính hội tụ trước mắt và thường thì họ sẽ dùng một thủy tinh thê nhân tạo.

## THỊ LỰC

Theo lý thuyết thì ánh sáng phát ra từ một nguồn sáng điểm ở xa, khi được hội tụ trên võng mạc thì điểm ánh là một điểm vô cùng nhỏ. Tuy nhiên, vì hệ thấu kính mắt không bao giờ là hoàn hảo nên mỗi điểm ánh trên võng mạc sẽ có đường kính khoảng 11 micrometre, thậm chí với độ phân giải tối đa của hệ quang học của mắt.



**Hình 50-16.** Vùng thị lực tối đa đối với hai nguồn sáng điểm.

Điểm ảnh ở giữa là sáng nhất và tối dần ra ngoại biên, như mô tả hai điểm ảnh trong Hình 50-16

Trung bình đường kính của một tế bào nón - ở trung tâm võng mạc, nơi có khả năng nhìn tốt nhất - là khoảng 1.5 micrometers, bằng khoảng 1 phần 70 lần диаметр sáng. Tuy nhiên, bởi vì điểm ảnh có điểm sáng trung tâm và vòng mờ ngoại vi nên một người bình thường có thể phân biệt được hai điểm sáng riêng biệt nếu điểm ảnh của chúng cách nhau tối thiểu 2 micrometers trên võng mạc (lớn hơn chiều ngang tế bào nón). Sự tách biệt giữa các điểm trong Hình 50-16.

Thị lực người thường có thể phân biệt được 2 điểm các nhau khoảng 25 giây cung. Nghĩa là khi các tia sáng đi từ hai nguồn riêng đi đến mắt tạo một góc giữa chúng tối thiểu là 25 giây, chúng sẽ được xem là hai điểm riêng biệt. Cụ thể, một người có thị lực bình thường có thể phân biệt được hai điểm sáng ở cách xa 10m khi khoảng cách giữa hai điểm đó là 1.5 đến 2 milimeters.

Điểm vàng có đường kính nhỏ hơn 0.5 millimetre (500 micrometers), đồng nghĩa với vùng thị lực rõ nhất trong thị trường là dưới 2 độ. Ngoài vùng điểm vàng thì thị lực giảm dần và giảm hơn 10 lần khi ra đến sát ngoại biên. Điều này được lý giải bởi sự kết nối giữa các tế bào que và tế bào nón với mỗi tế bào thần kinh thị giác ở ngoài điểm vàng, nhiều phần ngoại vi của võng mạc, điều này sẽ được đề cập đến trong Chương 52.

**Phương pháp lâm sàng đánh giá thị lực.** Biểu đồ thường dùng để kiểm tra thị lực bao gồm các chữ cái với các kích thước khác nhau đặt cách bệnh nhân 20 feet. Nếu bệnh nhân có thể thấy được các chữ cái mà người đó đáng lẽ phải đọc được ở 20 feet thì bệnh nhân đó có thị lực 20/20 - đó là thị lực bình thường. Nếu bệnh nhân chỉ đọc được các chữ mà đáng lẽ phải đọc được nó ở 200 feet thì bệnh nhân có thị lực 20/200. Nói cách khác, trên lâm sàng để biểu diễn thị lực, người ta dùng phân số toán học biểu diễn tỉ lệ của hai loại khoảng cách, cũng là tỉ số giữa thị lực của một bệnh nhân và thị lực bình thường.

## XÁC ĐỊNH KHOẢNG CÁCH TỪ VẬT TỚI MẮT — “CHIỀU SÂU”

Một người bình thường có thể xác định được khoảng cách bằng ba yếu tố chính là: (1) kích thước của vật đã biết trên võng mạc; (2) hiện tượng thị sai; và (3) kết hợp hình ảnh hai mắt. Khả năng xác định khoảng cách từ vật tới mắt được gọi là nhận thức chiều sâu

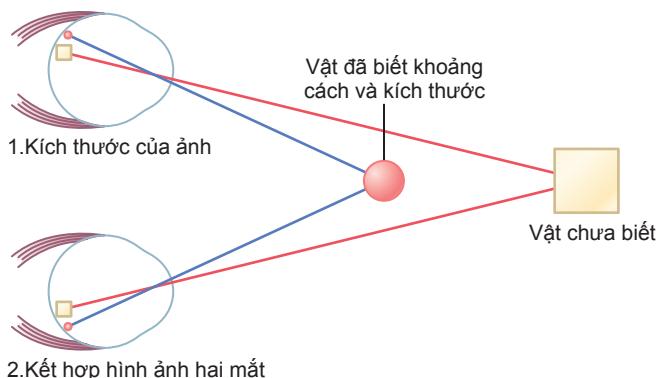
**Xác định chiều sâu bằng kích thước của vật đã biết trên võng mạc.** Nếu ta đã biết một người nào đó cao 6 feet, ta có thể biết được người đó cách ta bao xa thông qua kích thước ảnh của người đó trên võng mạc. Chúng ta không cố ý nghĩ về nó nhưng não chúng ta đã được học để tự động tính toán khoảng cách đến vật dựa vào kích thước vật đã biết.

### Xác định chiều sâu bằng thị sai.

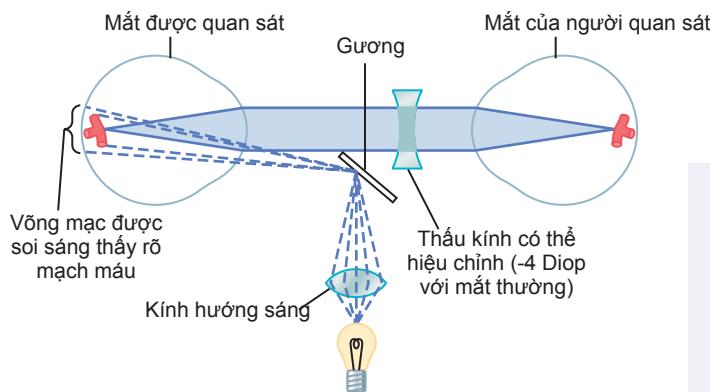
Một yếu tố quan trọng giúp mắt xác định độ sâu đó là thị sai. Khi một người nhìn đứng yên nhìn vào các vật thì không có thị sai. Khi người đó nghiêng đầu sang một bên thì ảnh các vật ở gần sẽ di chuyển nhanh chóng trên võng mạc, trong khi ảnh của các vật ở xa thì hầu như không thay đổi. Ví dụ, khi di chuyển đầu 1 inch sang một bên thì ảnh của vật ở gần - ngay trước mắt 1 inch - sẽ gần như thay đổi góc nhìn hoàn toàn trên võng mạc, nhưng ảnh của vật cách đó 200 feet thì gần như không thay đổi gì trên võng mạc. Từ đó ta sẽ xác định được chiều sâu của vật, thậm chí chỉ bằng 1 mắt.

### Xác định chiều sâu bằng kết hợp hình ảnh hai mắt.

Khác với thị sai, yếu tố này cần sử dụng hình ảnh của cả hai mắt. Hai mắt cách nhau gần 2 inch nên hình ảnh trên võng mạc của hai mắt cũng có sự khác nhau. Ví dụ, một vật đặt cách mũi 1 inch thì sẽ có ảnh trên võng mạc mắt trái là mặt bên trái của nó, và có ảnh trên võng mạc mắt phải là mặt bên phải của nó. Tuy nhiên, nếu đặt một vật nhỏ cách xa 20 feet trước mũi thì ảnh trên hai võng mạc là gần như nhau. Nguyên lý của thị sai được mô tả trong Hình 50-17, trong hình, hình tròn màu đỏ và hình vuông màu vàng tạo ảnh ngược nhau trên võng mạc hai mắt bởi vì khoảng cách hai vật này đến mắt là khác nhau. Thực tế thì cách kết hợp hình ảnh hai mắt gần như không thể xác định chiều sâu những vật cách xa 50 đến 200 feet.



**Hình 50-17.** Cách nhận biết khoảng cách bằng kích thước của ảnh trên võng mạc (1) và kết hợp hình ảnh hai mắt (2)



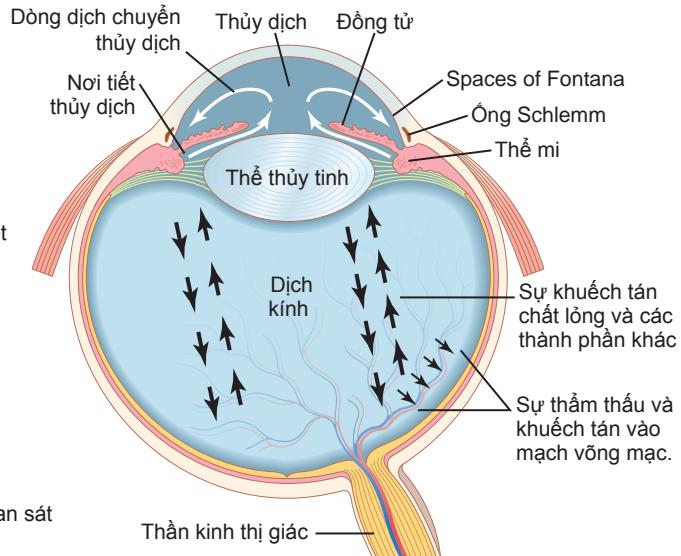
**Hình 50-18.** Hệ thống quang học của kính soi đáy mắt.

### Soi đáy mắt.

Kính soi đáy mắt là một dụng cụ giúp cho người quan sát có thể nhìn vào phía trong mắt người khác và thấy rõ được võng mạc. Kính soi đáy mắt là dụng cụ có cấu tạo phức tạp nhưng nguyên lý của nó rất đơn giản. Cấu tạo của nó được mô tả trong Hình 50-18 và có thể được giải thích như sau.

Với một điểm ảnh của ánh sáng trên võng mạc của một mắt bình thường, các tia sáng từ điểm này sẽ phân kí ra tới hệ thống thấu kính của mắt. Sau khi đi qua hệ thống thấu kính thì chúng song song với nhau vì võng mạc nằm tiêu điểm phía sau hệ thống thấu kính. Sau đó, khi các tia song song đi vào mắt bình thường khác của người thứ hai (người quan sát), chúng hội tụ lại thành một điểm trên võng mạc, bởi vì võng mạc của người quan sát cũng nằm ở tiêu điểm phía sau hệ thấu kính. Bất kỳ điểm sáng trên võng mạc của mắt người được quan sát đều cho một điểm hội tụ trên võng mạc của mắt người quan sát. Như vậy, nếu võng mạc của một người được chiếu sáng, hình ảnh võng mạc của người đó sẽ được hội tụ vào võng mạc của người kia, làm cho hai mắt bình thường đó nhìn vào lẫn nhau.

Nếu độ hội tụ của một trong hai mắt (người được quan sát hoặc người quan sát) là bất thường thì cần phải điều chỉnh độ hội tụ giữa hai mắt để người quan sát có thể thấy rõ được hình ảnh võng mạc của mắt người kia. Kính soi đáy mắt thông thường có một dãy các thấu kính rất nhỏ đặt trong một ống kính, nó có thể tùy chọn các kính khác nhau để tìm cái có độ hội tụ phù hợp với mắt bất thường.



**Figure 50-19.** Formation and flow of fluid in the eye.

Với người trưởng thành bình thường, phản ứng điều tiết xảy ra tự nhiên, làm tăng độ hội tụ mỗi mắt xấp xỉ +2 Diop. Để điều chỉnh điều đó, cần một thấu kính đặt ở giữa có độ hội tụ -4 Diop.

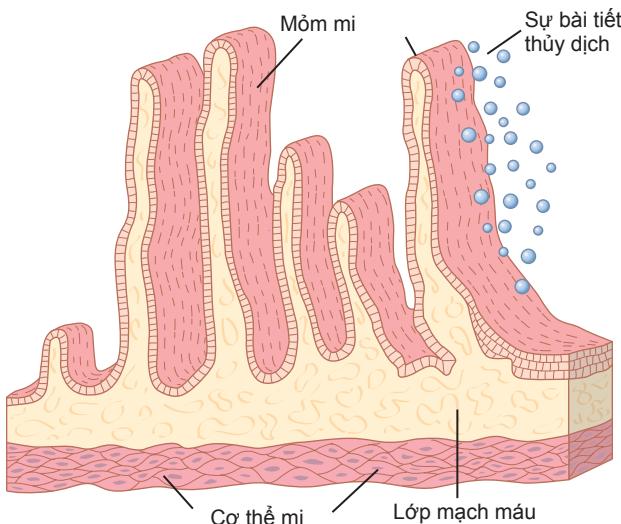
### CÁC DỊCH LỎNG CỦA MẮT

Mắt chứa đầy các chất lỏng nội nhãn, nó tạo áp suất giúp cho nhãn cầu luôn giữ được hình dáng căng phòng. Hình 50-19 mô tả hai phần của chất lỏng nội nhãn - thủy dịch, nằm trước thể thủy tinh và dịch kính, nằm giữa mặt sau thể thủy tinh và võng mạc. Thủy dịch là một chất lỏng luôn dịch chuyển trong khi dịch kính là một khối chất keo được giữ bằng hệ mạng lưới sợi nhão mịn, chủ yếu là các phân tử proteoglycan dài. Cả chất lỏng và các chất hòa tan đều có thể khuếch tán vào dịch kính nhưng rất ít.

Thủy dịch luôn được tiết ra và tái hấp thu. Sự cân bằng giữa sự tiết ra và sự hấp thu quyết định thể tích của thủy dịch và áp suất nội nhãn cầu.

### SỰ HÌNH THÀNH THỦY DỊCH TỪ THỂ MI

Thủy dịch được tạo thành với tốc độ trung bình khoảng 2 -3 microlit mỗi phút. Về cơ bản tất cả chúng được tạo ra ở móng mi, nó xếp thành vòng nhô ra từ thể mi vào khoảng phía sau móng mắt, nơi cơ thể mi và dây treo thấu kính nối vào nhãn cầu.



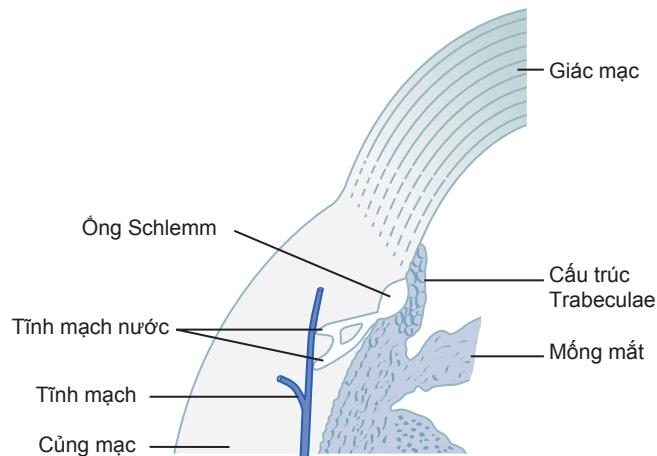
**Hình 50-20.** Giải phẫu môm mi. Thủy dịch được tiết ra từ lớp biểu mô.

Hình 50-20 là mặt cắt ngang qua các môm mi và Hình 50-19 mô tả mối quan hệ của nó với các buồng chất lỏng. Bởi vì các môm mi gấp nếp nhiều nên tổng diện tích của nó là khoảng  $6 \text{ cm}^2$  mỗi mắt - khá lớn so với kích thước nhỏ bé của thể mi. Bên dưới của các môm mi là một lớp tế bào biểu mô, ngay dưới nó là lớp mạch máu.

Thủy dịch được tạo ra hầu hết nhờ hoạt động bài tiết của các tế bào biểu mô ở môm mi. Quá trình bài tiết bắt đầu bằng việc các ion  $\text{Na}^+$  được vận chuyển vào khoảng gian bào giữa các tế bào biểu mô, nó sẽ kéo các ion  $\text{Cl}^-$  và  $\text{HCO}_3^-$  ra cùng với nó để duy trì sự cân bằng điện tích. Các ion này làm nước thẩm thấu ra từ các mao mạch nằm ngay dưới lớp biểu mô, và kết quả là chúng rót trôi tất cả các khoáng ở môm mi và đi ra hậu phòng. Ngoài ra, một số chất dinh dưỡng cũng được vận chuyển qua màng biểu mô nhờ hoạt động vận chuyển và khuếch tán thụ động; nó bao gồm các amino acid, ascorbic acid, và glucose.

## SỰ HẤP THU THỦY DỊCH

Sau khi thủy dịch được hình thành từ các môm mi, nó sẽ lưu thông như mô tả trong Hình 50-19, thông qua lỗ đồng tử đi vào tiền phòng của mắt sau đó chảy vào góc giữa giác mạc và móng mắt, đi vào cấu trúc Trabeculae, cuối cùng chảy vào kẽm Schlemm, nơi sẽ đổ vào tĩnh mạch nước rồi đi ra ngoài mắt. Hình 50-21 cho thấy các cấu trúc giải phẫu ở góc tiền phòng và cấu trúc trabeculae và ống Schlemm. Ống Schlemm là một tĩnh mạch móng trải dài xung quanh tiền phòng. Vách của nó có nhiều lỗ thủng có thể cho các phân tử protein cho tới các hòng cầu có thể đi từ góc tiền phòng vào ống Schlemm. Mặc dù ống Schlemm là một tĩnh mạch nhưng nó thường chứa thủy dịch hơn là chứa máu. Các tĩnh mạch nhỏ dẫn từ ống Schlemm đi tới các tĩnh mạch khác lớn hơn của mắt đều chỉ chứa thủy dịch, các tĩnh mạch đó được gọi là tĩnh mạch nước.



**Hình 50-21.** Giải phẫu góc tiền phòng và đường thoát thủy dịch từ nhăn cầu vào tĩnh mạch.

## NHÃN ÁP

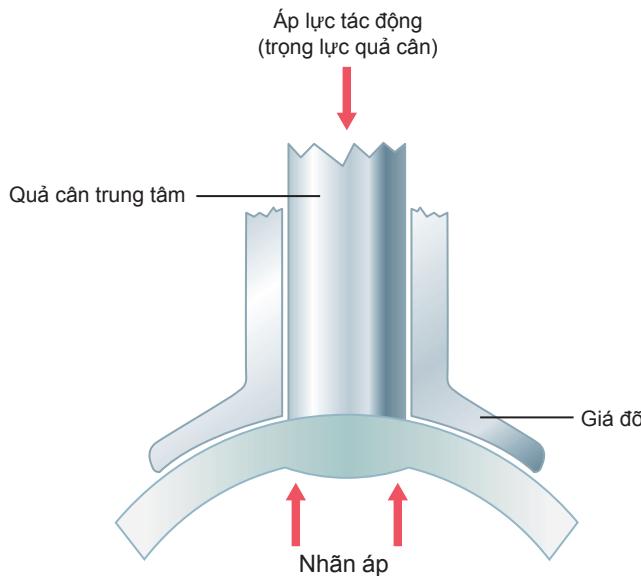
Nhãn áp bình thường nằm trong khoảng từ 12 đến 20 mmHg, trung bình khoảng 15 mmHg.

### Đo nhãn áp bằng nhãn áp kế.

Bởi vì không thể đo nhãn áp trực tiếp bằng cách đưa một cây kim vào trong nhãn cầu nên ta thường đo nhãn áp thông qua “nhãn áp kế”, nguyên tắc của nó được miêu tả trong Hình 50-22. Giác mạc của mắt sẽ được gây tê bằng một thuốc tê tại chỗ, đặt quả cân của nhãn áp kế lên bề mặt giác mạc. Hạ cần quả cân sao cho trọng lượng quả cân đặt hoàn toàn lên nhãn cầu. Phần giác mạc ở dưới quả cân áp vào quả cân tạo thành một dấu hình tròn. Bằng việc đo đường kính dấu hình tròn đó có thể tính được nhãn áp cần đo.

### Sự điều tiết nhãn áp.

Nhãn áp thường không thay đổi ở mắt thường. Nếu thay đổi trong vòng  $15 \pm 2 \text{ mmHg}$  vẫn được coi là bình thường. Mức độ nhãn áp chủ yếu được quyết định bởi sức cản khi thủy dịch đi từ góc tiền



Hình 50-22. Nguyên lý của nhän áp kế.

phòng vào ống Schlemm. Yếu tố tạo nên sức cản khi thoát thủy dịch là mạng lưới các lỗ của cấu trúc trabeculae, nơi mà chúng phải xuyên qua khi đi từ góc tiền phòng tới các ống Schlemm. Các trabeculae chỉ mở khoảng 2 đến 3 micrometers. Lượng chất lỏng chảy vào ống tăng rõ ràng khi áp suất tăng. Ở khoảng 15mmHg ở mắt người bình thường, lượng thủy dịch đi ra khỏi mắt bằng ống Cshlemm trung bình khoảng  $2.5 \mu\text{l}/\text{min}$  và bằng với lượng được thải miết ra, nhän áp vẫn được duy trì ở mức 15mmHg.

**Cơ chế làm sạch khoang trabecular và dịch nội nhän.** Khi có một lượng lớn các mảnh vụn xuất hiện trong thủy dịch, như sau khi xảy ra xuất huyết nội nhän hoặc quá trình nhiễm trùng nội nhän, các mảnh vỡ có khả năng lắng đọng trong khoang trabecular khi dẫn thủy dịch từ góc tiền phòng vào ống Schlemm; các mảnh vỡ này có thể ngăn chặn sự tái hấp thu thủy dịch ở tiền phòng, đôi khi gây ra “bệnh tăng nhän áp” theo cơ chế như trên. Tuy nhiên trên bề mặt cấu trúc trabecular có một số lượng lớn các tế bào thực bào. Khoảng gian bào ngay bên ngoài ống Schlemm có chứa một số lượng lớn các tế bào vồng nội mô có khả năng cho nuốt các mảnh vỡ và phân giải nó thành chất phân tử nhỏ hơn để sau đó có thể được hấp thụ nó. Chính hệ thống các tế bào này giữ cho khoang trabecular luôn sạch sẽ. Bề mặt của móng mắt và các bề mặt khác phía sau móng mắt được bao phủ bằng một lớp biểu mô có khả năng thực bào protein và các hạt nhỏ trong thủy dịch, qua đó giúp duy trì sự trong suốt của nó.

#### “Glocom” gây tăng nhän áp và là nguyên nhân chính gây mù lòa.

Glocom là một trong những nguyên nhân gây mù lòa, bệnh xuất hiện khi nhän áp tăng không kiểm soát, đôi khi có thể lên đến 60 - 70 mmHg. Khi nhän áp duy trì ở mức 25 - 30 mmHg trong một thời gian dài đã có thể gây nhìn mờ, và khi nó đạt cực đại thì có thể gây ra mù lòa trong vòng vài ngày hoặc thậm chí vài giờ.

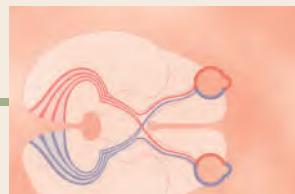
Nhän áp tăng gây nên chèn ép vào đĩa thị - nơi có thần kinh thị giác đi ra và động mạch nhän cầu đi vào. Từ đó ngăn dòng chảy của bào tương sợi trực các tế bào thị giác và ngăn tưới máu cho võng mạc. Hậu quả là làm thiếu sự nuôi dưỡng võng mạc và có thể gây hoại tử.

Trong hầu hết các trường hợp của bệnh tăng nhän áp, nguyên nhân chính gây nhän áp cao bất thường là do tăng sức cản khi thoát thủy dịch qua khoang trabecular vào kênh của Schlemm. Ví dụ, trong viêm mắt cấp, các bạch cầu và các mô chết có thể ứ đọng làm nghẽn khoang trabecular và gây ra tăng nhän áp cấp tính. Trong tăng nhän áp mạn, đặc biệt là ở người già, có thể bít tắc do chính các sợi của cấu trúc trabecular.

Điều trị Glocom bằng cách nhô thuốc vào mắt nhằm làm giảm sự bài tiết hoặc tăng sự hấp thu thủy dịch. Khi dùng thuốc không hiệu quả, có thể xem xét đến phương pháp phẫu thuật mở khoang trabeculae hoặc nối thông trực tiếp từ khoang chứa thủy dịch ra ngoài nhän cầu có thể làm giảm nhän áp hiệu quả.

## Tham khảo

- Buisseret P: Influence of extraocular muscle proprioception on vision. *Physiol Rev* 75:323, 1995.
- Candia OA, Alvarez LJ: Fluid transport phenomena in ocular epithelia. *Prog Retin Eye Res* 27:197, 2008.
- Congdon NG, Friedman DS, Lietman T: Important causes of visual impairment in the world today. *JAMA* 290:2057, 2003.
- De Groef L, Van Hove I, Dekeyester E, et al: MMPs in the trabecular meshwork: promising targets for future glaucoma therapies? *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:7756, 2013.
- Grossniklaus HE, Nickerson JM, Edelhauser HF, et al: Anatomic alterations in aging and age-related diseases of the eye. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54(14):ORSF23, 2013.
- Krag S, Andreassen TT: Mechanical properties of the human lens capsule. *Prog Retin Eye Res* 22:749, 2003.
- Kwon YH, Fingert JH, Kuehn MH, Alward WL: Primary open-angle glaucoma. *N Engl J Med* 360:1113, 2009.
- Lichtinger A, Rootman DS: Intraocular lenses for presbyopia correction: past, present, and future. *Curr Opin Ophthalmol* 23:40, 2012.
- Mathias RT, Rae JL, Baldo GJ: Physiological properties of the normal lens. *Physiol Rev* 77:21, 1997.
- Petrash JM: Aging and age-related diseases of the ocular lens and vitreous body. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:ORSF54, 2013.
- Quigley HA: Glaucoma. *Lancet* 377:1367, 2011.
- Vazirani J, Basu S: Keratoconus: current perspectives. *Clin Ophthalmol* 7:2019, 2013.
- Weinreb RN, Aung T, Medeiros FA: The pathophysiology and treatment of glaucoma: a review. *JAMA* 311:1901, 2014.



## MẮT: III. SINH LÝ THẦN KINH TRUNG ƯƠNG THỊ GIÁC

UNIT X

### ĐƯỜNG DẪN TRUYỀN THỊ GIÁC

Hình 52 - 1 mô tả đường dẫn truyền thị giác cơ bản từ hai võng mạc đến vỏ não thị giác. Các tín hiệu thần kinh thị giác rời võng mạc qua dây thần kinh thị. Ở giao thoa thị giác, các sợi thần kinh thị từ thị trường phía mũi của võng mạc bắt chéo sang bên đối diện, nơi chúng được gia nhập thêm những sợi từ võng mạc thái dương bên đối diện để tạo nên dây thị giác. Các sợi từ mỗi dây thị giác sau đó tạo synap ở nhân gối bên sau cửa đồi thị, và từ đó, các sợi gối cựa đi theo đường đi của tia thị (còn gọi là bó gối cựa) đến vỏ não thị giác sơ cấp ở khe cựa của trung tâm thùy chẩm.

Các sợi thần kinh thị cũng đi qua một số khu vực cổ hơn ở não:

(1) từ dây thị giác đến nhân suprachiasmatic của vùng dưới đồi, có lẽ để kiểm soát nhịp sinh học cân bằng nhịp nhàng sự thay đổi sinh lý của cơ thể giữa ngày và đêm; (2) tới nhân trước má ở trung não, chi phối vận động phản xạ của mắt để tập trung vào các đối tượng quan trọng và phản xạ ánh sáng của đồng tử; (3) tới gó trên, để kiểm soát chuyển động định hướng nhanh của hai mắt; và (4) tới nhân gối bên trước của đồi thị và xung quanh các nhân nền não, có lẽ để giúp kiểm soát một số chức năng hành vi của cơ thể.

Như vậy, đường dẫn thị giác có thể được chia sơ bộ thành một hệ thống cũ tới trung não và nền não trước và một hệ thống mới để truyền trực tiếp tín hiệu hình ảnh về vỏ não thị giác ở thùy chẩm. Ở người, hệ thống mới có vai trò cảm thụ hầu như tất cả các mặt của cảm giác thị giác, màu sắc, và hoạt động nhìn có ý thức khác. Ngược lại, ở nhiều loài động vật nguyên thủy, cảm giác thị giác được phát hiện ngay ở các hệ thống cũ, bằng cách sử dụng gó trên theo cách thức tương tự mà vỏ não thị giác được sử dụng trong các động vật có vú.

### CHỨC NĂNG CỦA NHÂN GỐI BÊN SAU CỦA ĐỒI THỊ

Các sợi thần kinh thị giác của hệ thống thị giác mới dừng ở nhân gối bên sau của đồi thị, nằm ở tận cùng sau của đồi thị và còn được gọi là thể

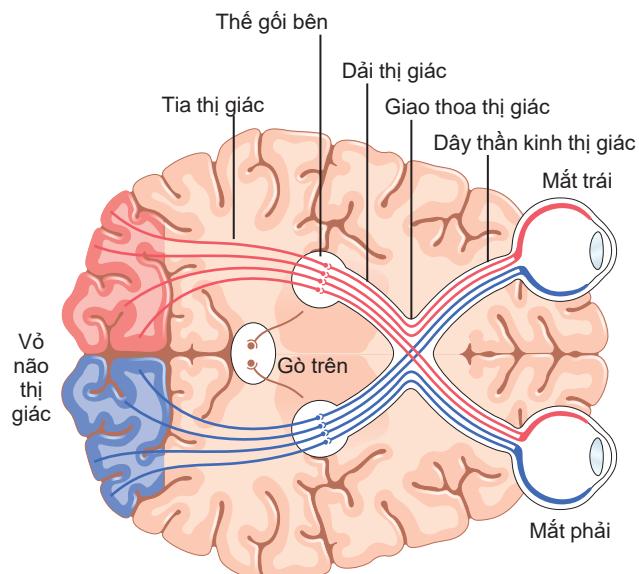
gối bên, như được mô tả như Hình 52 - 1. Nhân gối bên sau đảm nhận hai chức năng chính: Đầu tiên, nó chuyển tiếp thông tin thị giác từ dây thị đến vỏ não thị giác thông qua tia thị (còn được gọi là bó gối cựa). Chức năng chuyển tiếp này rất chính xác do sự dẫn truyền điểm - điểm với mức độ chính xác cao theo không gian ở mọi con đường từ võng mạc đến vỏ não thị giác.

Một nửa các sợi trong mỗi dây thị sau khi qua giao thoa thị giác bắt nguồn từ một bên mắt và một nửa có nguồn gốc từ bên mắt còn lại, cảm thụ các điểm tương ứng trên hai võng mạc. Tuy nhiên, các tín hiệu từ hai mắt được ghi nhận trong nhân gối bên sau. Nhân này gồm sáu lớp. Lớp II, III và V (từ trước ra sau) nhận được tín hiệu từ nửa bên của võng mạc cùng bên, trong khi lớp I, IV và VI nhận được tín hiệu từ nửa giữa của võng mạc bên đối diện. Các vùng võng mạc tương ứng của hai mắt liên kết với tế bào thần kinh được chồng lên nhau trong các lớp kết nối và sự dẫn truyền song song giống nhau sẽ được bảo tồn hoàn toàn đến vỏ não thị giác.

Chức năng chính thứ hai của nhân gối bên sau là "cổng" dẫn truyền tín hiệu tới vỏ não thị giác, tức là để kiểm soát xem có bao nhiêu tín hiệu được phép đi tới vỏ não. Nhân nhận được tín hiệu kiểm soát cổng từ hai nguồn (1) các sợi vỏ - cầu trở về theo hướng ngược lại từ vỏ não thị giác sơ cấp đến nhân gối bên sau, và (2) hệ lưới ở trung não. Cả hai nguồn này đều tác dụng ức chế và, khi bị kích thích, có thể phong bế dẫn truyền thông qua việc chọn lọc từng phần của nhân gối bên sau. Chúng cũng hỗ trợ nhân mạnh các thông tin hình ảnh đã cho đi qua.

Cuối cùng, nhân gối bên sau được phân chia theo một cách khác:

1. Lớp I và II được gọi là lớp tế bào lớn (magnocellular) vì chúng chứa những neuron lớn. Những neuron nhận được tín hiệu đầu vào gần như hoàn toàn từ các tế bào hạch võng mạc lớn type M. Hệ thống tế bào magno này cho một đường dẫn truyền nhanh chóng đến vỏ não thị giác. Tuy nhiên, hệ thống này là màu mù, chỉ dẫn truyền tín hiệu duy nhất hai màu đen và trắng.



Hình 52-1. Đường dẫn truyền thị giác cơ bản từ hai mắt đến vỏ não thị giác (Trích dẫn từ Polyak SL: The Retina. Chicago: University of Chicago, 1941.)

Ngoài ra, sự dẫn truyền điểm - điểm khá là ít ỏi bởi vì không có nhiều tế bào hạch M, và các nhánh của chúng tỏa rộng trong võng mạc.

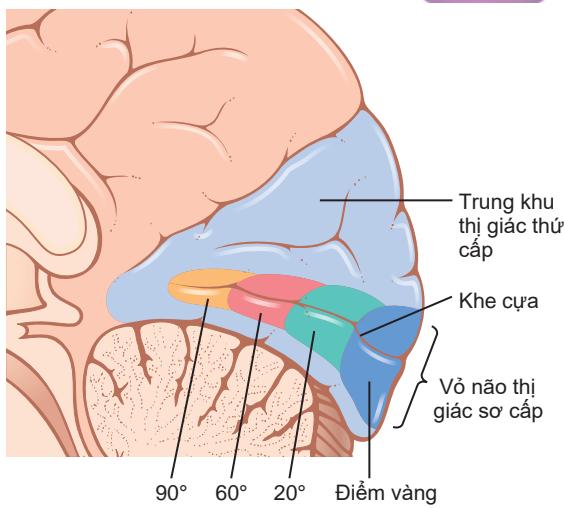
2. Lớp III đến VI được gọi là lớp tế bào nhỏ (parvocellular) vì chúng có chứa số lượng lớn các tế bào thần kinh nhỏ đến vừa. Những tế bào thần kinh nhận được tín hiệu đầu vào gần như hoàn toàn từ các tế bào hạch võng mạc type P dẫn truyền cảm thụ màu sắc và truyền đạt thông tin không gian điểm - điểm chính xác, nhưng chỉ dẫn truyền ở một vận tốc vừa phải hơn là cao.

### NGUỒN GỐC VÀ CHỨC NĂNG CỦA VỎ NÃO THỊ GIÁC

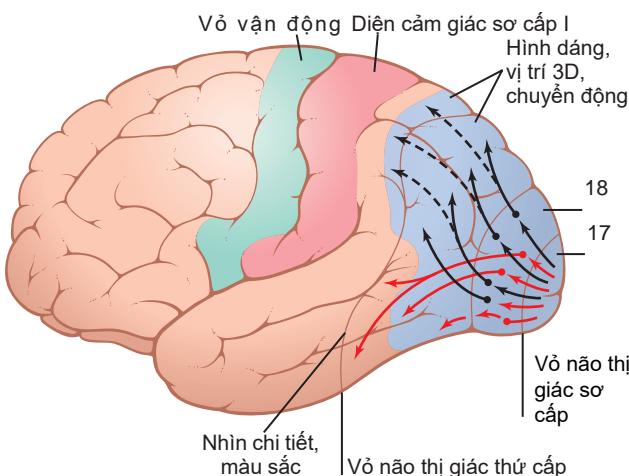
Hình 52-2 và 52-3 mô tả vỏ não thị giác, nằm chủ yếu trên vùng trung tâm của thùy chẩm. Giống như các vùng chi phối khác trên vỏ não của các hệ thống giác quan khác, vỏ não thị giác được chia thành một vỏ não thị giác sơ cấp và các vùng vỏ não thị giác thứ cấp.

**Vỏ não thị giác sơ cấp.** Vỏ não thị giác sơ cấp (xem hình 52-2) nằm trong diện khe cựa, mở rộng về phía trước từ cực chẩm trên vùng giữa của mỗi thùy. Khu vực này là nơi dừng của các tín hiệu hình ảnh trực tiếp từ mắt đến. Tín hiệu từ các khu vực điểm vàng của võng mạc dừng ở gần cực chẩm, như mô tả trong hình 52-2, trong khi tín hiệu từ võng mạc ngoại vi hơn chấm dứt tại hoặc trong tâm võng tròn từ nửa trước đến cực nhưng vẫn đi cùng khe cựa ở trung tâm thùy chẩm. Phần trên của võng mạc được hiện diện ở phía trên, và phần dưới được hiện diện ở phía dưới.

Lưu ý trong hình các khu vực rộng đại diện cho điểm vàng. Tín hiệu được truyền đến khu vực này



Hình 52-2. Vỏ não thị giác ở vùng khe cựa của trung tâm thùy chẩm



Hình 52-3. Dẫn truyền tín hiệu hình ảnh từ vỏ não thị giác sơ cấp đến vỏ não thứ cấp trên mặt bên của thùy chẩm và thùy đỉnh. Lưu ý rằng các tín hiệu cảm thụ cho hình thức, vị trí 3D, và chuyển động được truyền chủ yếu vào phần trước của thùy chẩm và phần sau của thùy đỉnh. Ngược lại, các tín hiệu cảm thụ nhìn chi tiết thị giác và màu sắc được dẫn truyền chủ yếu vào phần trước dưới của thùy chẩm và phần trước của thùy thái dương sau.

từ hố võng mạc. Hố có sự nhạy cảm cao nhất về thị lực. Tùy thuộc vào các khu vực trên võng mạc, hố có nhiều sự hiện diện trên vỏ não thị giác sơ cấp gấp hàng trăm lần khu vực ngoại vi nhất của võng mạc.

Vỏ não thị giác sơ cấp còn được gọi là vùng thi giác I hoặc vỏ vân vì khu vực này có sự xuất hiện các vân thô.

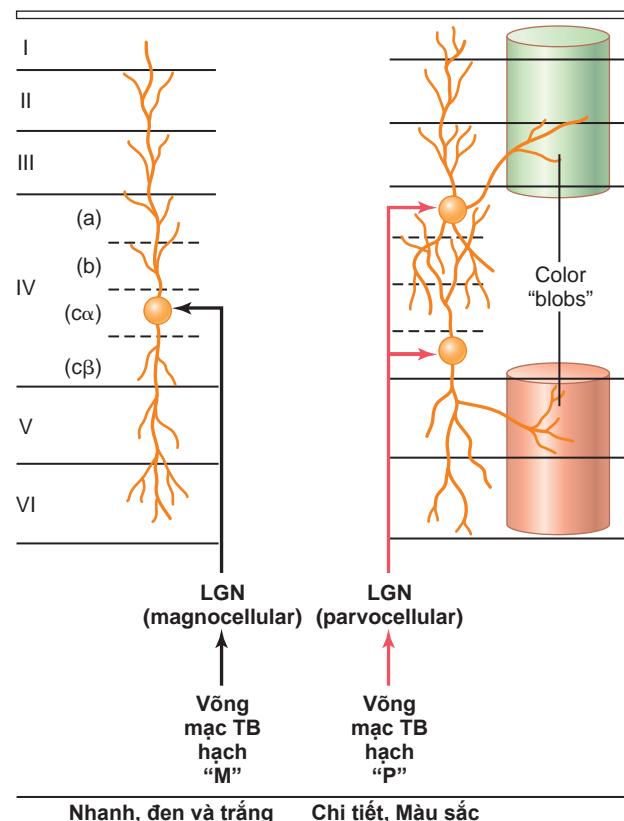
**Vùng vỏ não thị giác thứ cấp.** Vùng vỏ não thị giác thứ cấp còn gọi là vùng vỏ não thị giác liên hợp, nằm phía bên, trước, trên, và dưới hơn so với vỏ não thị giác sơ cấp. Hầu hết các vùng này cũng gấp ra ngoài qua mặt bên của thùy chẩm và thùy đỉnh vỏ não, như mô tả trong hình 52-3. Tín hiệu thứ cấp được truyền đến các



khu vực này để phân tích ý nghĩa của hình ảnh. Ví dụ, trên tất cả bề mặt của vỏ não thị giác sơ cấp là diện 18 của Brod-mann (xem hình 52-3), đó là nơi mà hầu như tất cả các tín hiệu từ vỏ não thị giác sơ cấp đi tới. Do đó, diện 18 của Brodmann được gọi là diện thị giác II, hoặc chỉ đơn giản là V-2. Các khu vực khác, xa hơn khu vực thị giác thứ cấp có định danh cụ thể -V-3, V-4, ... lên đến hơn chục khu vực. Tầm quan trọng của tất cả các khu vực này chính là các mặt khác nhau của hình ảnh quan sát dần dần được chia cắt ra và phân tích.

### VỎ NÃO THỊ GIÁC SƠ CẤP CÓ SÁU LỚP

Giống như hầu hết các vùng khác của vỏ đại não, vỏ não thị giác cũng có sáu lớp như được mô tả ở Hình 52-4. Ngoài ra, cũng giống với các hệ thống cảm giác khác, các sợi gối cưa tận hết chủ yếu ở lớp IV, nhưng lớp này cũng được tổ chức thành các phân khu. Các tín hiệu kết nối nhanh từ các tế bào hạch M ở võng mạc tận hết ở lớp IVcα, và từ đây chúng được chuyển tiếp theo chiều dọc cả ra ngoài về phía bề mặt vỏ não và vào bên trong ở mức độ sâu hơn.



**Hình 52-4.** Sáu lớp vỏ não thị giác sơ cấp. Các kết nối được mô tả ở bên trái bắt nguồn từ các lớp magnocellular của nhân gối bên (LGN) và dẫn truyền nhanh chóng thay đổi tín hiệu hình ảnh hai màu đen và trắng. Các con đường bên phải bắt nguồn từ các lớp parvocellular (lớp III đến VI) của LGN; chúng dẫn truyền tín hiệu mô tả chi tiết không gian một cách chính xác về chi tiết, cũng như màu sắc. Đặc biệt lưu ý các vùng của vỏ não thị giác được gọi là các đốm màu (color blobs), cần thiết để phát hiện màu sắc.

Các tín hiệu hình ảnh từ các sợi thần kinh thị giác cõi vừa, bắt nguồn từ tế bào hạch P ở võng mạc, cũng tận hết ở lớp IV, nhưng ở những điểm khác so với tín hiệu M. Chúng tận hết ở lớp IVa và IVcβ, vị trí nông nhất và sâu nhất của lớp IV, được mô tả ở bên phải của Hình 52-4. Từ đây, các tín hiệu được dẫn truyền theo chiều dọc cho cả bề mặt của vỏ và đến các lớp sâu hơn. Con đường hạch P dẫn truyền thị giác kiểu điểm-điểm chính xác, cũng như cảm thụ về màu sắc.

#### Các cột neuron theo chiều dọc ở vỏ não thị giác.

Vỏ não thị giác được tổ chức cấu trúc thành hàng triệu cột dọc của tế bào thần kinh, mỗi cột có đường kính từ 30 đến 50 micromet. Tổ chức cột dọc tương tự cũng được tìm thấy trên khắp vỏ não chỉ phôi các giác quan khác (và cũng thấy trên vùng vỏ não vận động và phân tích). Mỗi cột đảm nhiệm một đơn vị chức năng. Người ta tính rằng trên mỗi cột thị giác có lẽ có ít nhất 1000 neuron.

Sau khi các tín hiệu thị giác tận hết ở lớp IV, chúng được xử lý tiếp bằng cách lan truyền ra cả bên ngoài và bên trong dọc theo mỗi đơn vị cột dọc. Quá trình này được cho là giải mã bit riêng biệt của thông tin hình ảnh tại các trạm tiếp dọc theo con đường. Những tín hiệu đi ra ngoài đến lớp I, II, III và cuối cùng truyền tín hiệu qua một khoảng ngắn sang bên ở vỏ não. Ngược lại, các tín hiệu đi vào trong đến lớp V và VI kích thích tế bào thần kinh truyền tín hiệu ở khoảng cách lớn hơn nhiều.

**“Color Blobs”** ở vỏ não thị giác. Xen giữa các cột thị giác sơ cấp, cũng như giữa các cột của một số vùng thứ cấp là khu vực cột đặc biệt gọi là *color blobs*. Chúng nhận được tín hiệu từ bên cột thị giác liền kề và được kích hoạt chuyên biệt bởi các tín hiệu màu sắc. Do đó, color blobs có lẽ là các vùng sơ cấp cho việc giải mã màu.

**Tương tác của tín hiệu thị giác giữa hai mắt.** Nhờ lại rằng các tín hiệu thị giác từ hai mắt riêng biệt được chuyển tiếp qua các lớp tế bào thần kinh riêng biệt ở nhân gối bên. Những tín hiệu phân biệt nhau cho đến khi chúng đi đến lớp IV của vỏ não thị giác sơ cấp. Trên thực tế, lớp IV được xen kẽ với các dải cột tế bào thần kinh, với mỗi dải khoảng 0,5 mm chiều rộng; các tín hiệu từ một mắt vào các cột của mỗi dải khác, xen kẽ với các tín hiệu từ mắt thứ hai. Vùng vỏ não này giải mã, hoặc là các vùng tương ứng của hai hình ảnh thị giác từ hai mắt riêng biệt khi cùng được “ghi” với nhau, hoặc là các điểm tương ứng giữa hai võng mạc thích hợp với nhau. Lần lượt, các thông tin đã giải mã được sử dụng để điều chỉnh hướng của hai mắt riêng biệt để chúng kết hợp được với nhau (ví dụ, được “ghi” lại đồng thời). Các thông tin được quan sát về mức độ của ghi nhận các hình



ảnh từ hai mắt cũng cho phép một người phân biệt khoảng cách của đối tượng do cơ chế nhìn trong không gian 3 chiều - thị giác lập phương (stereopsis).

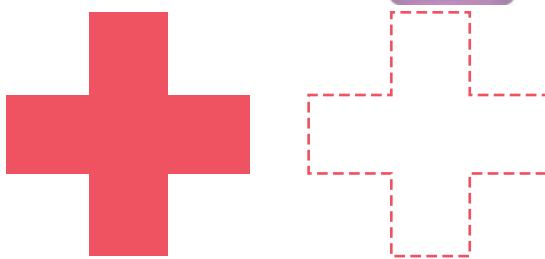
## HAI CON ĐƯỜNG CHỦ YẾU ĐỂ PHÂN TÍCH THÔNG TIN THỊ GIÁC: (1) CON ĐƯỜNG “VỊ TRÍ” NHANH VÀ “CHUYỂN ĐỘNG” VÀ (2) CON ĐƯỜNG MÀU SẮC VÀ CHI TIẾT

Hình 52-3 chỉ ra rằng sau khi rời vỏ não thị giác sơ cấp, các thông tin hình ảnh được phân tích trong hai con đường chính của vùng thị giác thứ cấp.

- Phân tích vị trí không gian 3 chiều (3D), hình thể thô và chuyển động của đối tượng.** Một trong những con đường phân tích, được mô tả trên hình 52-3 bằng những mũi tên màu đen, phân tích vị trí trong không gian xung quanh của đối tượng quan sát. Con đường này cũng phân tích hình thể vật lý thô sơ của hình ảnh quan sát, và chuyển động của nó. Nói cách khác, con đường này cho biết mọi đối tượng được đặt ở đâu và đang trong trạng thái chuyển động nào. Sau khi rời vỏ não thị giác sơ cấp, tín hiệu dẫn truyền đến vùng thái dương giữa sau và đi lên vùng rộng của vỏ não đỉnh chẩm. Ở ranh giới trước của vỏ não thùy đỉnh, các tín hiệu hòa trộn với các tín hiệu từ phần sau của khu liên hợp thân thể, nơi phân tích các thông tin vị trí không gian của tín hiệu cảm giác thân thể. Các tín hiệu được dẫn truyền trong đường vị trí-hình dạng-chuyển động chủ yếu đến từ các sợi thần kinh thị giác lớn M từ các tế bào hạch võng mạc type M, dẫn truyền tín hiệu nhanh chóng nhưng chỉ cho thông tin với hai màu đen trắng.
- Phân tích chi tiết và màu sắc.** Các mũi tên màu đỏ trên Hình 52-3, đi từ vỏ não thị giác sơ cấp đến các vùng thị giác thứ cấp ở vùng trước, sau và giữa của vỏ não thùy chẩm và thùy thái dương, mô tả con đường chính để phân tích thông tin thị giác chi tiết. Các thành phần của con đường này cũng đặc biệt dẫn truyền thông tin về màu sắc. Do đó, con đường này liên quan đến các quan sát tinh tế như nhận lá thư, đọc và xác định mặt chữ, xác định màu sắc chi tiết của đối tượng, và giải mã tất cả các thông tin này để biết đối tượng là gì và nó có ý nghĩa gì.

### CÁC TRUNG KHU THẦN KINH CỦA SỰ KÍCH THÍCH TRONG QUÁ TRÌNH PHÂN TÍCH HÌNH ẢNH QUAN SÁT

Phân tích tương phản trong hình ảnh quan sát. Nếu một người nhìn vào một bức tường trống, chỉ có một vài tế bào thần kinh ở vỏ não thị giác sơ cấp được kích thích, bắt kể sự chiếu sáng của bức tường là sáng hay yếu. Thế thì, vỏ não thị giác sơ cấp phát hiện cái gì? Để trả



Ảnh võng mạc

Kích thích trên vỏ não

Hình 52-5. Minh họa kích thích xảy ra ở vỏ não thị giác khi đáp ứng với ảnh võng mạc của một hình chữ thập đậm.

Iời câu hỏi này, chúng ta hãy đặt lên bức tường một hình chữ thập đậm. Lưu ý rằng những khu vực bị kích thích lớn nhất xảy ra xung quanh ranh giới của đối tượng quan sát. Vì vậy, tín hiệu thị giác ở vỏ não thị giác sơ cấp được quyết định chủ yếu nhờ sự tương phản hình ảnh quan sát hơn là các khu vực không tương phản. Chúng ta đã nhắc tới ở chương 51 rằng điều này cũng đúng với hầu hết các tế bào hạch võng mạc vì kích thích các thụ thể liền kề trên võng mạc ức chế hỗ trợ một cái khác. Tuy nhiên, nhiều ranh giới trong hình ảnh quan sát nơi có sự thay đổi từ tối sang sáng hoặc từ sáng sang tối, ức chế hỗ trợ không diễn ra, và cường độ của sự kích thích hầu hết neuron tỉ lệ với gradient tương phản - nghĩa là, ranh giới tương phản và sự khác biệt cường độ giữa khu vực sáng và tối càng lớn thì sự giảm thiểu kích thích càng lớn.

**Vỏ não thị giác phát hiện hướng của tia và ranh giới - "simple" cells (các tế bào giản đơn).** Vỏ não thị giác phát hiện không những sự hiện diện của các tia và ranh giới ở những vùng khác nhau của hình ảnh võng mạc mà còn định hướng của mỗi tia và ranh giới - nghĩa là, cho dù là đường thẳng đứng hay nằm ngang hoặc nằm nghiêng. Khả năng này được cho là kết quả của sự tổ chức tuyến tính của các tế bào ức chế lẫn nhau kích thích neuron bậc hai khi sự kích thích diễn ra tất cả trên một dãy các tế bào nơi có sự tương phản hình ảnh. Do đó, với mỗi hướng của tia, các tế bào thần kinh đặc hiệu được kích thích. Một tia được định hướng ở một hướng khác kích thích một thiết lập khác của tế bào. Các tế bào thần kinh này được gọi là các tế bào giản đơn. Chúng được tìm thấy chủ yếu ở lớp IV của vỏ não thị giác sơ cấp.

**Phát hiện hướng tia.** Khi một tia bị dời sang hai bên hoặc theo chiều dọc trên thị trường - "complex" cells (các tế bào phức tạp). Vì các tín hiệu thị giác tiến xa trong lớp IV, một số neuron đáp ứng với tia bằng cách định hướng ở các hướng giống nhau nhưng không tại các vị trí đặc hiệu. Do vậy, ngay cả khi một dòng được di dời một khoảng vừa phải theo chiều ngang hoặc dọc trên thị trường, những tế bào thần kinh vẫn sẽ được kích thích nếu dòng có hướng tương tự. Những tế bào được gọi là tế bào phức tạp.



**Phát hiện đường dài, góc, hoặc hình dạng đặc biệt khác.** Một số tế bào thần kinh ở các lớp ngoài của các cột thị giác sơ cấp, cũng như tế bào thần kinh ở một số vùng thị giác thứ cấp, được kích thích chỉ bởi các đường thẳng hay đường ranh giới với độ dài đặc hiệu, hình cong đặc hiệu, hoặc bằng hình ảnh có đặc điểm khác. Đó là, các tế bào thần kinh phát hiện mệnh lệnh vẫn cao hơn các thông tin từ hình ảnh quan sát. Vì vậy, một tia khi đi sâu hơn vào con đường phân tích của vỏ não thị giác, dần dần nhiều tính chất của mỗi hình ảnh thị giác được giải mã.

## PHÁT HIỆN MÀU SẮC

Màu sắc được phát hiện bằng nhiều cách giống như phát hiện tia: bằng tương phản màu sắc. Ví dụ, một vùng màu đỏ thường đối lập với vùng màu lục, một vùng màu lam đối lập với vùng màu đỏ, hay là một vùng màu lục đối lập với một vùng màu vàng. Tất cả những màu sắc này cũng có thể đối lập với một vùng màu trắng trên hình ảnh quan sát. Thực tế là, sự tương phản màu trắng được cho rằng chủ yếu phụ trách cho hiện tượng được gọi là "màu sắc kiên định" - nghĩa là, khi màu sắc của một ánh sáng chiếu thay đổi, màu "trắng" cũng thay đổi với ánh sáng, và sự tính toán thích hợp trên não theo màu đỏ để được diễn giải với màu đỏ mặc dù ánh sáng chiếu đã thay đổi màu sắc khi vào mắt.

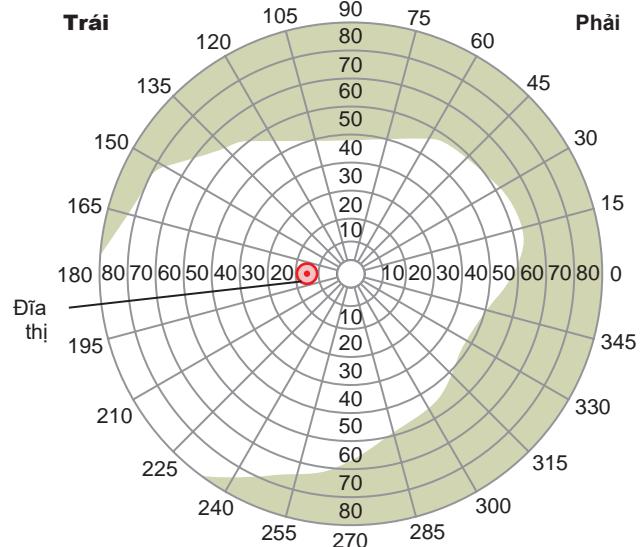
Cơ chế của phân tích phát hiện màu sắc phụ thuộc vào sự tương phản màu sắc, gọi là "đối thủ màu sắc", kích thích các tế bào thần kinh đặc hiệu. Điều này được giả thiết rằng chi tiết ban đầu của tương phản màu sắc được phát hiện bởi các tế bào giản đơn, trong khi các tương phản phức tạp hơn được phát hiện bởi các tế bào phức tạp và rất phức tạp.

### Hậu quả của sự loại bỏ vỏ não thị giác sơ cấp

Loại bỏ vỏ não thị giác sơ cấp ở người gây mất của khả năng nhìn có ý thức tức là, mù. Tuy nhiên, các nghiên cứu tâm lý chứng minh rằng những người "mù" có thể vẫn còn, có những lúc, phản ứng vô thức để thay đổi cường độ ánh sáng, để di chuyển trong trường nhìn, hoặc hiếm hơn, ngay cả với một số mô hình tổng quát của trường nhìn. Những phản ứng này bao gồm quay mắt, quay đầu, và tránh né. Điều này được cho là để phục vụ những con đường thần kinh đi từ dải thị chủ yếu đến ụ trên và các thành phần khác của hệ thống thị giác cũ.

**Thị trường; Đo thị trường.** Thị trường là tầm quan sát thấy bằng mắt tại một thời điểm nhất định. Các khu vực nhìn thấy ở phía mũi được gọi thị trường mũi, và khu vực nhìn thấy ở phía bên được gọi là thị trường thái dương.

Để chẩn đoán mù ở các vị trí cụ thể của võng mạc, một bảng ghi lại sự đánh giá thị trường của mỗi mắt bằng một quá trình gọi là đo thị trường (perimetry). Biểu đồ này được thực hiện bằng cách chủ thể nhìn với một mắt hướng tới một vị trí trung tâm trực tiếp ở phía trước của mắt; mắt kia nhắm lại. Một chấm nhỏ của ánh sáng hoặc



Hình 52-6. Một bảng đo thị trường mô tả thị trường mắt trái. Vòng tròn màu đỏ biểu thị điểm mù.

một vật nhỏ chuyển qua lại trong tất cả các khu vực của trường nhìn, và đối tượng ra hiệu khi đốm sáng/vật nhỏ còn có thể hay không thể nhìn thấy nữa. Thị lực của mắt trái được minh họa như trong hình 52-6. Trong mọi bảng đo thị trường, một điểm mù do thiếu hụt các tế bào que và nón ở võng mạc trên đĩa thị được tìm thấy ở khoảng 15 độ phía bên điểm trung tâm của trường nhìn, được mô tả trong hình vẽ.

**Các bất thường trong thị trường.** Đôi khi, các điểm mù được tìm thấy trong các phần của thị trường thay vì khu vực đĩa thị. Điểm mù như vậy, gọi là ám điểm (scotomata), thường gây ra bởi tổn thương thần kinh thị giác do bệnh tăng nhãn áp (tăng quá mức áp lực dịch thể trong nhãn cầu), các phản ứng dị ứng ở võng mạc, hoặc ở điều kiện độc hại như nhiễm độc chì hoặc hút nhiều thuốc lá.

Một tình trạng có thể được chẩn đoán bằng việc đo thị trường là viêm võng mạc sắc tố. Trong bệnh này, các thành phần của võng mạc bị thoái hóa, và tăng quá mức sắc tố melanin lắng đọng vào các khu vực bị thoái hóa. Viêm võng mạc sắc tố thường gây mù lòa ở thị trường ngoại vi trước tiên và sau đó dần dần lấn vào khu vực trung tâm.

**Hậu quả của tổn thương con đường thị giác trong thị trường.** Tổn thương toàn bộ thần kinh thị giác gây mù một bên mắt bị ảnh hưởng.

Tổn thương giao thoa thị ngăn cản sự giao thoa của các xung động từ nửa mũi của mỗi võng mạc đến dải thị đối diện. Do đó, nửa mũi của mỗi võng mạc bị tối, có nghĩa là người đó bị mù trong thị trường thái dương của mỗi bên mắt vì hình ảnh của thị trường bị đảo ngược trên võng mạc của hệ thống thị giác của mắt; tình trạng này được gọi là bán manh hai thái dương. Tổn thương này thường do ảnh hưởng của các khối u tuyến yên, chèn ép lên trên từ hố yên vào phần thấp của giao thoa.

Cắt bỏ dải thị tương ứng của mỗi nửa võng mạc cùng bên với tổn thương; kết quả, mắt không thể nhìn thấy đối tượng ở phía đối diện với đầu. Tình trạng này được gọi là bán manh cùng tên



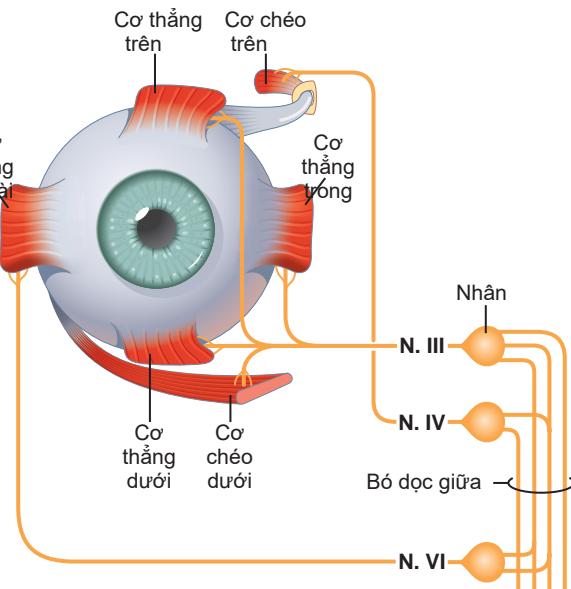
## CÁC CỦ ĐỘNG VẬN NHÃN VÀ THẦN KINH CHI PHỐI

Để sử dụng đầy đủ các khả năng nhìn của mắt, người ta nhận thấy sự quan trọng không kém của việc phân tích các tín hiệu hình ảnh từ mắt bằng hệ thống điều khiển ở não để vận động mắt về phía đối tượng đích.

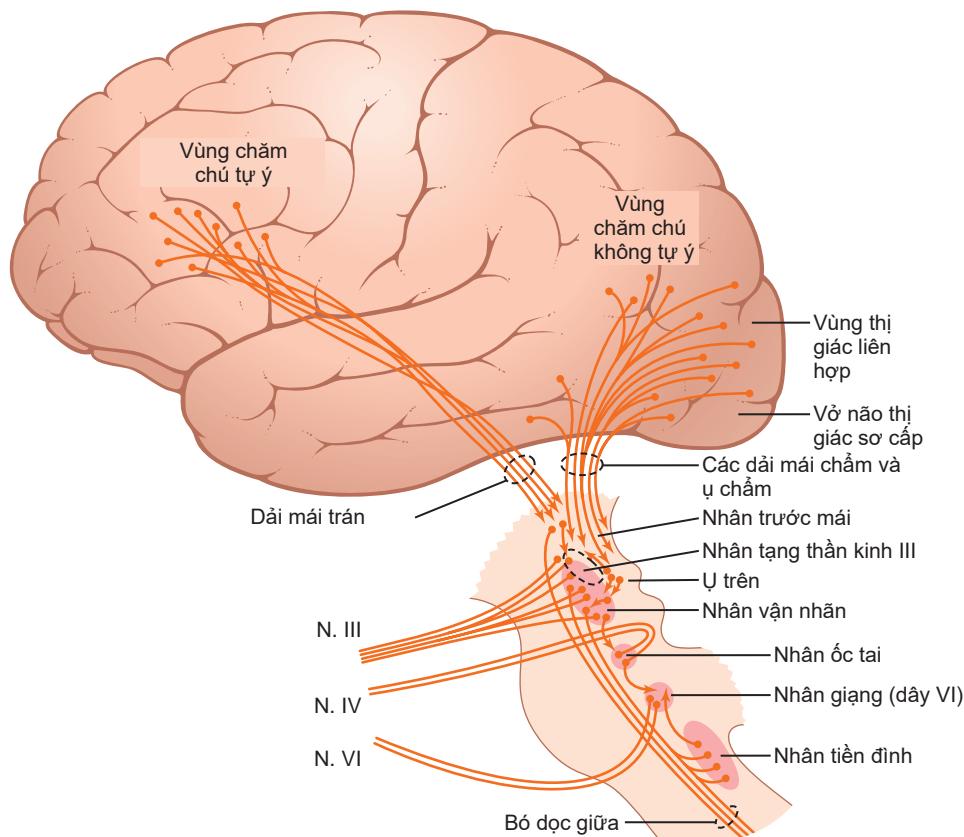
**Chi phối cử động của mắt.** Các cử động của mắt được phụ trách bởi ba nhóm cơ, minh họa trong Hình 52-7: (1) cơ thẳng ngoài và cơ thẳng trong, (2) cơ thẳng trên và cơ thẳng dưới, và (3) cơ chéo trên và cơ chéo dưới. Ba cơ thẳng ngoài và cơ thẳng trong để vận động mắt từ một bên sang bên kia. Ba cơ thẳng trên và thẳng dưới để vận động mắt hướng lên hoặc xuống. Các cơ chéo có chức năng chủ yếu xoay nhãn cầu giúp giữ thị trường ở vị trí thẳng đứng.

**Các đường thần kinh điều hòa vận nhãn.** Hình 52-7 cũng mô tả các nhân dây thần kinh vận nhãn III, IV và VI ở thân não và sự tiếp nối của chúng với các dây thần kinh ở ngoại vi đến chi phối cho các cơ vận nhãn. Hình vẽ cũng mô tả tương quan giữa các nhân trên thông qua một dải thần kinh gọi là bó dọc giữa. Mỗi ba nhóm cơ ở mỗi mắt được phân bố thần kinh để tương hỗ phù hợp, trong khi cơ này giãn thì cơ kia co (và ngược lại).

Hình 52-8 mô tả sự điều hòa vỏ não của bộ máy vận nhãn, chỉ ra sự lan truyền tín hiệu từ vỏ não thị giác ở thùy chẩm qua các dải máí chẩm và ụ chẩm đến các vùng trước máí và ụ trên ở thân não. Từ cả hai vùng



Hình 52-7. Nhìn từ trước mắt phải cho thấy cơ ngoài nhãn cầu và chi phối thần kinh của chúng.



Hình 52-8. Các đường thần kinh điều hòa chuyển động phối hợp của mắt



trước mai và ụ trên, các tín hiệu kiểm soát vận nhãn đi đến nhân ở thân não của các dây thần kinh vận nhãn. Các tín hiệu mạnh cũng được truyền đến từ các trung tâm điều hòa thăng bằng của cơ thể ở thân não đến hệ thống vận nhãn (từ nhân tiền đình thông qua bó dọc giữa).

## CỬ ĐỘNG ĐỊNH HÌNH CỦA MẮT

Có lẽ những cử động quan trọng nhất của mắt làm cho mắt “tập trung” sự chú ý vào những phần rời rạc của thị trường. Các vận động cố định được điều hòa bởi hai cơ chế thần kinh. Đầu tiên là cơ chế theo đó một người cử động mắt tự ý để tìm kiếm đối tượng mà người đó muốn tập trung quan sát, điều này được gọi là chú ý tự ý. Thứ hai là một cơ chế không tự ý, được gọi là cơ chế chú ý không tự ý, giữ cho mắt nguyên tại vị trí đối tượng đã tìm được.

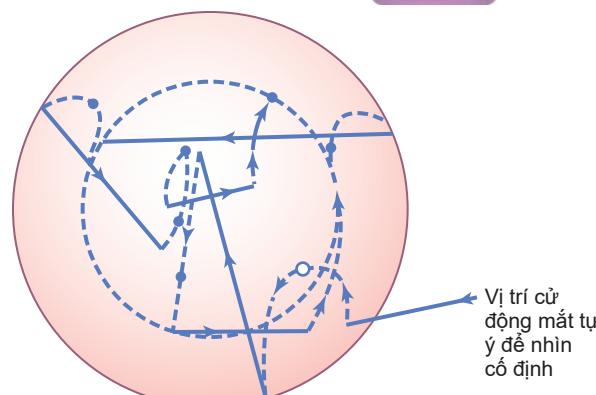
Vận động chú ý tự ý được điều hòa bởi một vùng vỏ não ở hai bên vùng tiền vận động của thùy trán, được mô tả trên hình 52-8. Mắt chức năng hai bên hoặc tồn thương vùng này gây khó khăn cho việc “unlock” (mở khóa) mắt từ một điểm đang chú ý di chuyển đến một điểm khác. Đó là trung khu cần thiết để chớp mắt hoặc là đặt một tay lên trên mắt trong một thời gian ngắn, sau đó theo dõi mắt di chuyển.

Ngược lại, cơ chế chú ý làm cho mắt “lock” trước đối tượng cần tập trung ngay lập tức được nghiên cứu là được kiểm soát bởi vùng thị giác thứ cấp ở vỏ não thùy chẩm, nằm chủ yếu ở trước vỏ não thị giác sơ cấp. Khi vùng chú ý này bị tổn thương hai bên ở động vật, chúng sẽ khó giữ mắt phát hiện theo hướng một điểm cần tập trung hoặc có thể trở thành không có khả năng tổng quát để làm như vậy.

Tóm lại, thị trường vỏ não thùy chẩm “không tự ý” vùng sau tự động “lock” mắt một điểm thu nhận được trên thị trường và từ đó bảo tồn sự chuyển động của mắt qua võng mạc. Để unlock sự chú ý thị giác này, các tín hiệu tự ý phải được lan truyền từ vỏ não thị trường “tự ý” nằm trên vỏ não thùy trán.

Cơ chế của chú ý không tự ý - vai trò của ụ trên. Chú ý không tự ý được thảo luận trong phần trước là kết quả của một cơ chế feedback âm tính ngăn đối tượng của sự chú ý khỏi việc rời khỏi thị giác ở võng mạc. Mắt bình thường có 3 loại cử động liên tục nhưng hầu hết là các cử động không nhận thấy: (1) Run liên tục với tần số 30 đến 80 chu kỳ một giây do sự co liên tiếp của các đơn vị vận động của cơ mắt; (2) Cử động trôi chậm của nhãn cầu theo một hướng khác; (3) chuyển động đột ngột giật lại được kiểm soát bởi cơ chế chú ý không tự ý.

Khi một điểm sáng được cố định trên hố thị giác, các động tác run gây ra ra sự chuyển động qua lại với một tốc độ nhanh trên khắp tế bào nón, và các chuyển động trôi làm cho một điểm trôi chậm qua các tế bào nón Mỗi lần điểm trôi xa đến các cạnh của hố mắt, một phản ứng đột ngột lại xảy ra, tạo nên một chuyển



Hình 52-9. Chuyển động của một điểm sáng trên hố mắt, cho thấy đột ngột cử động “giật” mắt để di chuyển trở lại về phía trung tâm của hố mắt bất cứ khi nào nó trôi sang cạnh hố. Các đường đứt nét thể hiện chuyển động trôi chậm, và những dòng liền thể hiện chuyển động đột ngột giật mắt. (Trích dẫn từ Whitteridge D: Central control of the eye movements. In: Field J, Magoun HW, Hall VE [eds]: Handbook of Physiology, vol. 2, sec. 1. Washington, DC: American Physiological Society, 1960.)

động giật di chuyển điểm đi từ mép này trở lại về phía trung tâm của hố mắt. Do đó, một phản ứng tự động di chuyển các hình ảnh trở lại về điểm trung tâm quan sát.

Những chuyển động trôi và giật được mô tả trong hình 52-9. Các đường đứt nét mô tả sự trôi chậm trên hố mắt, và những nét liền mô tả chuyển động giật làm cho hình ảnh rời khỏi hố mắt. Khả năng chú ý không tự ý này thường bị mất đi khi tổn thương ụ trên.

**Vận động chuyển động mắt đột ngột - Một cơ chế của sự kế tiếp các điểm chú ý.** Khi một hình ảnh thị giác chuyển động liên tục trước mắt, chẳng hạn như khi một người đang ngồi trong một chiếc xe hơi, mắt tập trung trên một điểm nhán khác sau đó trên thị trường, nhảy từ một đèn điện tiếp theo với tốc độ hai đèn ba nhảy mỗi giây. Các bước nhảy được gọi là rung giật, và các chuyển động được gọi là động mắt. Các rung giật mắt xảy ra rất nhanh, không quá 10% tổng thời gian để dành cho di chuyển mắt, 90% thời gian được phân bổ cho các vị trí chú ý. Ngoài ra, não sẽ triệt tiêu các hình ảnh quan sát khi giật mắt, vì thế người ta không có ý thức trong chuyển động từ điểm đến điểm.

**Chuyển động mắt đột ngột trong khi đọc.** Trong quá trình đọc, một người thường làm một số chuyển động giật mắt ở mỗi dòng. Trong trường hợp này, hình ảnh quan sát không được chuyển qua mắt, nhưng mắt được huấn luyện để chuyển động bằng một vài cử động giật mắt qua hình ảnh quan sát để lấy ra các thông tin quan trọng. Giật mắt cũng tương tự xảy ra khi một người quan sát một bức tranh, ngoại trừ việc giật mắt xảy ra khi hướng lên, xuống, và gập góc tiếp khác từ một điểm về tới điểm khác, vv.



### Chú ý các đối tượng chuyển động- “Chuyển động theo đuổi”

Mắt cũng có thể cố định trên một đối tượng chuyển động, được gọi là chuyển động theo đuổi. Một cơ chế vỏ não tiến hóa cao tự động phát hiện quá trình chuyển động của một đối tượng và sau đó nhanh chóng truyền xuống một quá trình tương tự các chuyển động của mắt. Ví dụ, nếu một đối tượng chuyển động lén xuống kiểu sóng với tốc độ vài lần mỗi giây, mắt đầu tiên có thể không chú ý vào nó. Tuy nhiên, sau một giây hoặc lâu hơn, mắt bắt đầu cử động bằng cách giật gần giống với chuyển động sóng như chuyển động của đối tượng. Sau đó, sau một vài giây, mắt chuyển động điều luyện hơn và cuối cùng theo sóng gần như chính xác. Điều này thể hiện một mức độ cao cấp của khả năng tính toán tự động vô thức của hệ thống theo đuổi để kiểm soát chuyển động của mắt.

### Ụ trên chủ yếu phụ trách cho cử động quay mắt quay đầu hướng về một rối loạn thị giác.

Ngay cả sau khi vỏ não thị giác đã bị phá hủy, một rối loạn thị giác đột ngột ở một vùng bên của thị giác thường gây quay mắt lập tức theo hướng đó. Cử động quay này không xảy ra nếu ụ trên cũng bị tổn thương. Để hỗ trợ cho chức năng này, những điểm khác nhau của võng mạc có đại diện vị trí ở ụ trên theo cùng một cách như vỏ não thị giác sơ cấp, mặc dù với độ chính xác ít hơn. Dù vậy, phát hiện chủ yếu một tia sáng trong một thị trường võng mạc ngoại vi được ánh xạ bởi các ụ, và tín hiệu thứ cấp được truyền đến các nhân vật nhẫn để quay mắt. Để hỗ trợ chuyển động này của mắt, ụ trên cũng có bản đồ cảm giác thân thể từ cơ thể và tín hiệu âm thanh từ tai.

Các sợi thần kinh thị giác từ mắt đến ụ, phụ trách cử động quay nhanh, phân nhánh từ các sợi M chi phối cử động nhanh, với một nhánh đi đến vỏ não thị giác và nhánh khác đi tới ụ trên. Ngoài việc gây quay mắt hướng tới một rối loạn thị giác, các tín hiệu truyền tiếp từ ụ trên qua bó dọc giữa đến các khu vực cấp cao khác của thân não để quay cả đầu và thậm chí cả cơ thể theo hướng phát hiện bất thường. Các dạng khác của rối loạn không có thị giác, như âm thanh lớn hoặc đột ngột ở một phần cơ thể, gây hiện tượng giống quay mắt, đầu và cơ thể, nhưng chỉ khi ụ trên không bị tổn thương. Do đó, ụ trên hoạt động một vai trò toàn thể trong việc định hướng mắt, đầu và cơ thể chú ý đến các bất thường bên ngoài, có thể là hình ảnh, âm thanh hoặc xúc giác.

### “HỢP NHẤT” CÁC HÌNH ẢNH THỊ GIÁC TỪ HAI MẮT

Để làm cho các thành phần thị giác trở nên có thể hiểu được, các hình ảnh quan sát trên hai mắt bình thường hợp nhất với mắt kia ở “các điểm tương tự” trên hai võng mạc. Vỏ não thị giác có một vai trò quan trọng trong sự hợp nhất. Điều này đã được làm rõ ở đầu chương với các điểm tương tự trên hai võng mạc dẫn truyền các tín hiệu thị giác đến các lớp khác nhau của thể gối bên, và các tín hiệu này trở lại các neuron tương tự ở vỏ não thị giác. Sự tương tác diễn ra giữa các neuron ở vỏ não để kích thích can thiệp vào các neuron đặc hiệu khi hai hình ảnh thị giác không được “ghi nhận” - nghĩa là, không “hợp nhất” rõ ràng. Sự kích thích này có lẽ đưa đến các tín hiệu được dẫn truyền đến bộ máy thị giác để gây hội tụ hoặc phân kỳ hoặc xoay mắt làm cho việc hợp nhất được tái thiết lập. Một khi các điểm tương tự của hai võng mạc được ghi nhận, sự kích thích can thiệp đặc hiệu vào vỏ não thị giác biến mất.

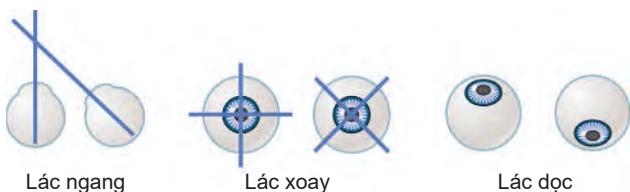
### Cơ chế thần kinh của sự nhận biết trong không gian 3 chiều để đánh giá khoảng cách đến đối tượng quan sát

Do hai mắt cách nhau hơn 2 inch, nên hình ảnh trên hai võng mạc không giống nhau hoàn toàn. Nghĩa là, mắt phải nhìn đối tượng nhiều hơn một chút ở bên tay phải, mắt trái nhìn nhiều hơn một chút ở bên tay trái; đối tượng càng gần, chênh lệch càng lớn. Vì vậy, ngay cả khi hai mắt được hợp nhất với nhau, cũng vẫn không thể đối với tất cả các điểm tương ứng ở hai hình ảnh quan sát để có được ghi nhận chính xác cùng một thời điểm. Hơn nữa, đối tượng càng gần mắt, mức độ ghi nhận càng ít. Mức độ không ghi nhận được giải thích cơ chế thần kinh cho sự nhìn trong không gian 3 chiều, một cơ chế quan trọng để đánh giá khoảng cách của hình ảnh đối tượng lên đến khoảng 200 feet (60 mét).

Cơ chế tế bào thần kinh cho nhìn trong không gian 3 chiều dựa trên thực tế là một vài con đường từ võng mạc đến vỏ não thị giác cách 1-2 độ ở mỗi bên so với con đường trung tâm. Do đó, một số con đường thị giác từ hai mắt được ghi nhận chính xác cho các đối tượng cách 2 mét; vẫn còn một tập hợp các con đường được ghi nhận cho các đối tượng cách 25 mét. Như vậy, khoảng cách được xác định bằng cách thiết lập con đường được kích thích bằng cách ghi nhận hoặc không ghi nhận. Hiện tượng này được gọi là nhận thức sâu sắc, đó là tên gọi khác thị giác lập phương.

### Lác - Tổn thương điều hợp của mắt

Lác (strabismus), còn được gọi là squint hay cross-eye, được định nghĩa là sự mắt điều hợp của mắt trong một hay nhiều tọa độ khác nhau: dọc, ngang và xoay. Ba dạng chính của lác được minh họa trong hình 52-10: (1) lác ngang (2) lác xoay, và (3) lác dọc. Sự phối hợp hai hoặc thậm chí là ba dạng thường xảy ra.



Hình 52-10. Các dạng cơ bản của lác.

Lác thường xảy ra do sự bất thường thiết lập hợp nhất của thị giác. Theo đó, một hiện tượng sớm ở trẻ nhỏ để tập trung hai mắt vào cùng một đối tượng, một mắt sẽ tập trung hết mức trong khi mắt còn lại không làm vậy, hoặc là chúng tập trung hết mức nhưng không bao giờ đồng thời. Trừ khi một thành phần của hoạt động vận nhãn trở nên bất thường thiết lập trên con đường kiểm soát thần kinh, mắt không bao giờ tập trung được.

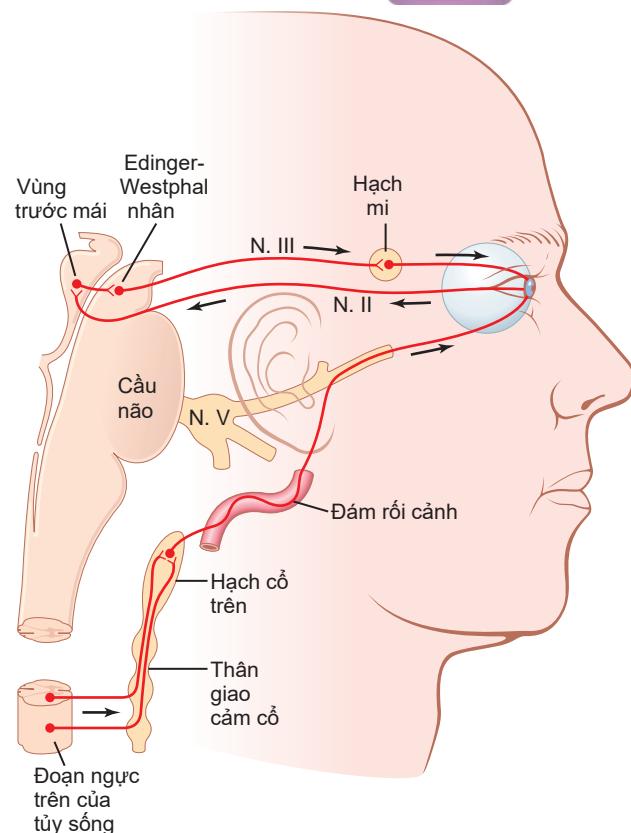
**Triết tiêu hình ảnh thị giác từ một mắt bị ép.** Ở một số bệnh nhân lác, mắt thay thế trong việc chú ý đến đối tượng. Ở những bệnh nhân khác, một mắt đơn độc được sử dụng mọi lúc, và mắt kia trở nên bị ép và không bao giờ được sử dụng để nhìn chính xác. Thị lực của mắt bị ép chỉ phát triển đôi chút, đôi khi còn lại 20/400 hoặc ít hơn. Nếu mắt chi phối sau đó bị mù, tầm nhìn của mắt bị ép có thể chỉ phát triển một ít ở người lớn nhưng nhiều hơn ở trẻ nhỏ. Điều đó chứng tỏ thị lực phụ thuộc nhiều vào sự phát triển phù hợp các kết nối trong hệ thống synap thần kinh trung ương từ mắt. Trong thực tế, không như giải phẫu học, số lượng các kết nối thần kinh bị giảm ở các vùng vỏ não thị giác mà thông thường sẽ nhận được tín hiệu từ mắt bị ép.

## ĐIỀU HÒA TỰ ĐỘNG CỦA VIỆC ĐIỀU TIẾT VÀ ĐỘ MỞ ĐỒNG TỬ

### THẦN KINH TỰ ĐỘNG CỦA MẮT

Mắt được chi phối bởi cả các sợi thần kinh giao cảm và phó giao cảm, được minh họa trên hình 52-11. Các sợi phó giao cảm trước hạch xuất phát từ nhân Edinger-Westphal (nhân tặng của dây số III) và sau đó theo dây III đến hạch mi, nằm ngay bên dưới mắt. Từ đó, các sợi trước sạch xi náp với các neuron phó giao cảm sau hạch, gửi các sợi qua thần kinh mi đến mắt. Dây thần kinh kích thích (1) cơ thể mi điều chỉnh tập trung thấu kính và (2) cơ co đồng tử làm co nhô đồng tử.

Hệ giao cảm phân phối cho mắt bắt nguồn từ các tế bào sừng bên giữa trước ở đốt tủy ngực đầu tiên. Từ đó, các sợi giao cảm đi đến chuỗi hạch giao cảm và đi lên hạch cổ trên, nơi chúng xi náp với các neuron sau hạch. Các sợi giao cảm sau hạch từ đây dẫn truyền một đoạn dài trên bề mặt động mạch cảnh và các động mạch tiếp có kích thước nhỏ hơn cho đến khi chúng tới mắt.



Hình 52-11. Chi phối thần kinh tự chủ của mắt, trên hình cũng mô tả phản xạ ánh sáng. (Trích dẫn từ Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System: Its Development and Function, 10th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

Từ đó, các sợi giao cảm phân phối đến các sợi vòng của móng mắt (làm mở đồng tử), và nhiều cơ ngoài nhãn cầu, điều này sẽ được thảo luận sau khi nhắc đến hội chứng Horner.

### ĐIỀU HÒA ĐIỀU TIẾT (TẬP TRUNG MẮT)

Cơ chế điều tiết - đó là, cơ chế tập trung hệ thống thấu kính của mắt - yếu tố rất cần thiết của sự thuận thực thị giác. Điều tiết là kết quả của sự co giãn cơ thể mi. Co gây tăng khả năng khúc xạ của thấu kính, đã được trình bày ở chương 50, giãn gây giảm khả năng đó. Làm thế nào mà một người có thể điều chỉnh khả năng điều tiết để giữ mắt tập trung mọi lúc?

Điều tiết thấu kính mắt được điều hòa thông qua cơ chế feedback âm tính bằng cách tự động điều chỉnh khả năng khúc xạ của thấu kính để nhận được mức độ cao nhất sự nhạy bén. Khi mắt tập trung vào một đối tượng ở xa và sau đó phải đột ngột tập trung vào một đối tượng ở gần, thấu kính thường điều tiết với sự nhạy bén thị giác tốt nhất trong thời gian ít hơn 1 giây. Mặc dù cơ chế kiểm soát tỉ mỉ gây tập trung mắt nhanh và chính xác không được rõ ràng, những điểm đặc trưng sau đây đã được hiểu đầy đủ.



Đầu tiên, khi mắt đột ngột thay đổi khoảng cách đến điểm chú ý, thấu kính thay đổi độ dài thích hợp để có một trạng thái mới, chú ý trong vài phần giây. Thứ hai, các nguyên nhân khác làm thay đổi độ dài thấu kính một cách thích hợp:

- Sai lệch màu có hay không rất quan trọng. Nghĩa là, ánh sáng màu đỏ chiếu tập trung không đáng kể so với ánh sáng màu lam chiếu do thấu kính cong về phía màu lam hơn màu đỏ. Mắt trở nên có khả năng phát hiện hai loại tia chiếu với sự tập trung tốt hơn, và gợi ý này cũng cung cấp thêm thông tin cho rằng cơ chế điều tiết có liên quan đến việc làm cho thấu kính thay đổi độ dài mạnh hơn hoặc yếu hơn.

- Khi chú ý vào một đối tượng ở gần, mắt sẽ cử động hội tụ. Cơ chế thần kinh cho cử động hội tụ là một tín hiệu kích thích đến làm tăng độ dài thấu kính.

- Do hổ thị giác nằm ở một chỗ trũng tức là một chỗ lõm sâu hơn nền võng mạc, sự tập trung rõ ràng ở hổ khác với sự tập trung rõ ràng ở bờ võng mạc. Sự khác biệt này có thể cung cấp gợi ý về cách mà thấu kính thay đổi độ dài.

- Mức độ điều tiết của thấu kính dao động nhẹ ở mọi thời điểm theo chu kỳ lên đến 2 lần mỗi giây. Hình ảnh quan sát trở nên rõ ràng hơn khi sự dao động độ dài thấu kính thay đổi phù hợp và bị mờ hơn khi độ dài thấu kính thay đổi không phù hợp. Điều này có thể đưa đến một gợi ý nhanh về cách thay đổi độ dài thấu kính cho phù hợp để tập trung vào đối tượng.

Các vùng vỏ não nơi điều hòa hoạt động điều tiết có tương quan chặt chẽ với việc điều hòa các cử động chú ý. Phân tích các tín hiệu quan sát ở điện 18 và 19 của Brodmann và dẫn truyền các tín hiệu vận động đến cơ thể mi thông qua vùng trước má ở thân não, sau đó qua nhân Edinger-Westphal, tận hết bằng các sợi thần kinh phó giao cảm đến mắt.

## ĐIỀU SOÁT ĐƯỜNG KÍNH ĐỒNG TỬ

Hoạt hóa thần kinh phó giao cảm cũng kích thích cơ co đồng tử, từ đó làm giảm độ mở đồng tử; quá trình này được gọi là co nhỏ đồng tử (miosis). Ngược lại, hoạt hóa giao cảm gây kích thích các sợi vòng của móng mắt gây giãn đồng tử (mydriasis). Phản xạ đồng tử với ánh sáng. Khi ánh sáng đến mắt, đồng tử co lại (phản xạ ánh sáng). Con đường thần kinh của phản xạ này được mô tả bằng hai mũi tên đen phía trên ở hình 52-11.

Khi ánh sáng tác động lên võng mạc, số ít xung đi qua thần kinh thị giác đến nhân trước má. Từ đây, các xung thứ phát đi tới nhân Edinger-Westphal

cuối cùng trở về qua thần kinh phó giao cảm để co cơ thắt ở móng mắt. Ngược lại, trong bóng tối, phản xạ bị ức chế, kết quả là giãn đồng tử.

Vai trò của phản xạ ánh sáng là để giúp cho mắt đáp ứng ngay lập tức với sự thay đổi cường độ ánh sáng, đã được nhắc tới ở chương 51. Giới hạn của đường kính đồng tử vào khoảng 1.5 milimet ở trạng thái co nhỏ nhất và 8 milimet ở trạng thái giãn rộng nhất. Do vậy, vì ánh sáng tỏa rộng tới võng mạc làm tăng phù hợp với đường kính của đồng tử, sự tăng giảm thích nghi với ánh sáng tối có thể đáp ứng bằng phản xạ ánh sáng khoảng 30 đến 1, tức là sự thay đổi cường độ ánh sáng thay đổi tới 30 lần để đến mắt.

Phản xạ/phản ứng đồng tử trong bệnh lý hệ thần kinh trung ương. Một số bệnh lý thần kinh trung ương tồn thương dây thần kinh truyền tín hiệu thị giác từ võng mạc đến nhân Edinger-Westphal, do vậy đôi khi mất phản xạ đồng tử. Sự mất phản xạ này có thể xảy ra như một hậu quả của giang mai thần kinh, nghiện rượu, bệnh lý não, ... Hiện tượng này thường xảy ra ở nhân trước má của thân não, mặc dù nó có thể là hậu quả của sự phá hủy các sợi thần kinh nhỏ của dây thị.

Các sợi thần kinh cuối cùng trên dẫn truyền qua khu vực trước má đến nhân Edinger-Westphal hầu hết thuộc loại ức chế. Khi hiệu quả ức chế của chúng bị mất đi, nhân trở nên hoạt động lâu dài, làm cho đồng tử co duy trì, thêm vào đó giảm đáp ứng với ánh sáng.

Đồng tử vẫn có thể co lại một chút nếu nhân Edinger-Westphal bị kích thích thông qua các con đường khác. Ví dụ, khi mắt tập trung vào một đối tượng gần, tín hiệu tạo ra sự điều tiết của thấu kính và từ đó gây hội tụ hai mắt dẫn đến giảm nhẹ sự co đồng tử ở cùng thời điểm. Hiện tượng này được gọi là phản ứng đồng tử để điều tiết. Một đồng tử mất phản xạ ánh sáng nhưng còn phản xạ điều tiết và rất nhỏ (đồng tử Argyll Robertson) là một dấu hiệu quan trọng để chẩn đoán bệnh giang mai thần kinh.

**Hội chứng Horner.** Thần kinh giao cảm đến mắt bị ngưng trệ một cách không thường xuyên. Sự ngưng trệ thường xảy ra ở chuỗi hạch giao cảm cổ, gây nên tập hợp các triệu chứng lâm sàng gọi là hội chứng Horner. Hội chứng này bao gồm: đầu tiên, do sự ngưng trệ của các sợi thần kinh giao cảm đến cơ co đồng tử, đồng tử sẽ duy trì co nhỏ dai dẳng hơn đồng tử mắt bên kia. Thứ hai, sụp mi trên do bình thường mắt duy trì trạng thái mở trong vài giờ tiệc tùng bởi sự co cơ trơn ở mi trên và phân bố nhờ thần kinh giao cảm. Do đó, tồn thương thần kinh giao cảm làm mắt mắt khả năng nâng mi trên như bình thường. Thứ ba, mạch máu ở các khu vực tương ứng ở mặt và đầu trở nên giãn cẳng dai dẳng. Thứ tư, tiết mồ hôi (nhận điều phổi của thần kinh giao cảm) không diễn ra ở mặt và đầu do hậu quả của hội chứng Horner.



## Tài liệu tham khảo

- Bridge H, Cumming BG: Representation of binocular surfaces by cortical neurons. *Curr Opin Neurobiol* 18:425, 2008.
- Calkins DJ: Age-related changes in the visual pathways: blame it on the axon. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 54:ORSF37, 2013.
- Espinosa JS, Stryker MP: Development and plasticity of the primary visual cortex. *Neuron* 75:230, 2012.
- Gilbert CD, Li W: Top-down influences on visual processing. *Nat Rev Neurosci* 14:350, 2013.
- Harris KD, Mrsic-Flogel TD: Cortical connectivity and sensory coding. *Nature* 503:51, 2013.
- Hikosaka O, Takikawa Y, Kawagoe R: Role of the basal ganglia in the control of purposive saccadic eye movements. *Physiol Rev* 80:953, 2000.
- Ibbotson M, Krekelberg B: Visual perception and saccadic eye movements. *Curr Opin Neurobiol* 21:553, 2011.
- Katzner S, Weigelt S: Visual cortical networks: of mice and men. *Curr Opin Neurobiol* 23:202, 2013.
- Kingdom FA: Perceiving light versus material. *Vision Res* 48:2090, 2008.
- Krauzlis RJ, Lovejoy LP, Zénon A: Superior colliculus and visual spatial attention. *Annu Rev Neurosci* 36:165, 2013.
- Martinez-Conde S, Macknik SL, Hubel DH: The role of fixational eye movements in visual perception. *Nat Rev Neurosci* 5:229, 2004.
- Martinez-Conde S, Otero-Millan J, Macknik SL: The impact of micro-saccades on vision: towards a unified theory of saccadic function. *Nat Rev Neurosci* 14:83, 2013.
- Munoz DP, Everling S: Look away: the anti-saccade task and the voluntary control of eye movement. *Nat Rev Neurosci* 5:218, 2004.
- Nassi JJ, Callaway EM: Parallel processing strategies of the primate visual system. *Nat Rev Neurosci* 10:360, 2009.
- Parker AJ: Binocular depth perception and the cerebral cortex. *Nat Rev Neurosci* 8:379, 2007.
- Peelen MV, Downing PE: The neural basis of visual body perception. *Nat Rev Neurosci* 8:636, 2007.



# Thính Giác

Chương này mô tả những cơ chế giúp tai nghe được các sóng âm, phân biệt được các tần số âm thanh, và truyền thông tin thính giác vào trong hệ thống thần kinh trung ương, nơi ý nghĩa của chúng được giải mã.

## MÀNG NHĨ VÀ HỆ THỐNG XƯƠNG CON

### SỰ DẪN TRUYỀN ÂM THANH TỪ MÀNG NHĨ TỚI ỐC TAI

**Hình 53-1** thể hiện *màng nhĩ* (thường gọi là *eardrum*) và các xương con, các xương này dẫn truyền âm thanh từ *màng nhĩ* qua tai giữa đến *ốc tai* (tai trong). *Cánh xương búa* gắn vào *màng nhĩ*. *Xương búa* được nối với *xương đe* bởi một dây chằng rất nhỏ, vì vậy khi *xương búa* chuyển động thì *xương đe* cũng chuyển động theo. Mõm của *xương đe* khớp nối với thân *xương bàn đạp*, và nền *xương bàn đạp* nằm đối diện với mõm *đạo màng* của *ốc tai* trên đường vào của *cửa sổ bầu dục*.

Đầu của *cánh xương búa* được gắn vào rốn *màng nhĩ*, và điểm này luôn được kéo bởi *cơ căng màng nhĩ* - cơ này giữ cho *màng nhĩ* luôn được căng. Điều này cho phép những rung động âm thanh trên bất cứ phần nào của *màng nhĩ* cũng được truyền tới các *xương con*, điều này không xảy ra nếu *màng nhĩ* trùng.

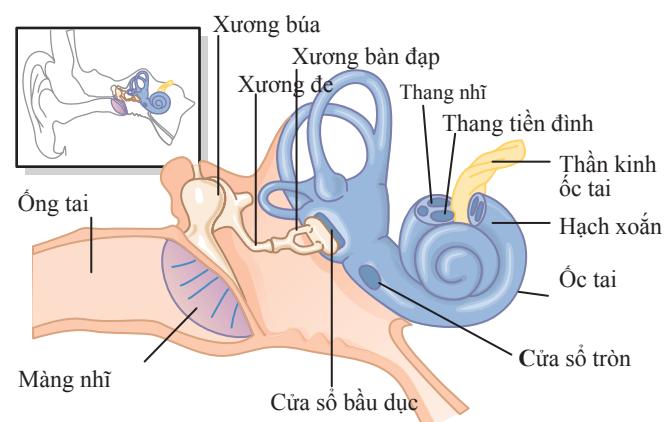
Các *xương con* của tai giữa được treo bởi các dây chằng trong đó *xương búa* và *xương đe* kết hợp để hoạt động như một dòn bẩy, điểm tựa của nó ở ranh giới của *màng nhĩ*.

Khớp nối giữa *xương đe* và *xương bàn đạp* khiến *xương bàn đạp* (1) đẩy về phía trước trên *cửa sổ bầu dục* và dịch trong *ốc tai* ở trong *cửa sổ* mỗi khi *màng nhĩ* di chuyển vào trong và (2) kéo ngược lại khi *xương búa* di chuyển ra phía ngoài.

□ **Sự Phối Hợp Trở Kháng bởi Hệ Thống Xương Con.** Biên độ vận động của nền *xương bàn đạp* với mỗi rung động âm thanh chỉ bằng ba phần tư biên độ của *cánh xương búa*. Do đó hệ thống dòn bẩy *xương con* không

làm tăng khoảng vận động của *xương búa* như trước đây vẫn nghĩ. Thay vào đó, hệ thống này làm giảm khoảng cách nhưng làm tăng lực lên 1.3 lần. Thêm nữa diện tích *màng nhĩ* vào khoảng  $55 \text{ mm}^2$ , trong khi diện tích của *xương bàn đạp* trung bình là  $3.2 \text{ mm}^2$ . Sự khác biệt 17 lần về diện tích và 1.3 lần về lực của hệ thống dòn bẩy làm *tổng lực* tác dụng lên dịch của *ốc tai* gấp 22 lần so với tổng lực mà sóng âm tác dụng lên *màng nhĩ*. Bởi vì dịch trong *ốc tai* có quán tính lớn hơn nhiều so với không khí nên việc tăng lực tác động là cần thiết để có thể tạo được sự chuyển động của dịch. Vì vậy, *màng nhĩ* và *hệ thống xương con* mang lại sự *phối hợp trở kháng* (*impedance matching*) giữa sóng âm trong không khí và rung động âm thanh trong dịch của *ốc tai*. Thực vậy, sự phối hợp trở kháng vào khoảng 50 - 75% cho âm thanh có tần số từ 300 đến 3000 chu kỳ/giây, điều này cho phép sử dụng được gần như toàn bộ năng lượng của sóng âm truyền tới.

Trong trường hợp không có *hệ thống xương con* và *màng nhĩ*, sóng âm vẫn có thể đi qua trực tiếp qua không khí của tai giữa và đi vào *ốc tai* tại *cửa sổ bầu dục*. Tuy nhiên độ nhạy của thính giác sẽ giảm 15-20% so với việc truyền âm qua *xương con* - tương đương với việc giảm từ mức trung bình đến mức gần như không cảm nhận được.



**Hình 53-1.** *Màng nhĩ*, *hệ thống xương con* của tai giữa và tai trong.

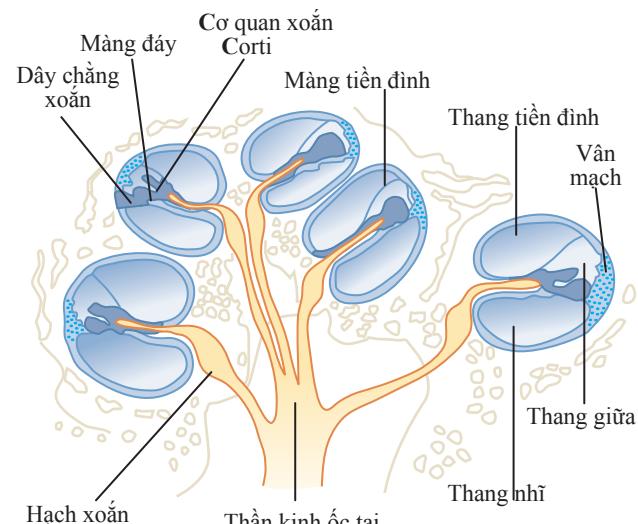
**Sự giảm âm bởi sự co cơ căng màng nhĩ và cơ bàn đạp.** Khi âm thanh lớn được truyền qua hệ thống xương con và từ đó truyền vào hệ thần kinh trung ương, một phản xạ xảy ra sau một thời gian tiềm ẩn chỉ có 40-80 ms để gây co cơ bàn đạp và cơ căng màng nhĩ ở một mức độ thấp hơn. Cơ căng màng nhĩ kéo cán xương bùa vào trong trong khi cơ bàn đạp kéo xương bàn đạp ra ngoài. Hai lực này đối kháng nhau và nhờ đó làm cho toàn bộ hệ thống xương con trở nên tăng độ cứng, vì vậy làm giảm đáng kể sự dẫn truyền qua xương con của các âm thanh tần số thấp, chủ yếu là tần số dưới 1000 chu kì/giây.

Phản xạ giảm âm (*attenuation reflex*) có thể làm giảm cường độ của âm thanh dẫn truyền có tần số thấp hơn từ 30 đến 40 decibel, điều này làm nên sự khác biệt tương tự như giữa một giọng nói to và một lời thì thầm. Cơ chế này được tin rằng có 2 chức năng: bảo vệ ốc tai khỏi những rung động gây hại bởi những âm thanh quá lớn và lọc những âm thanh tần số thấp trong môi trường ồn ào. Việc lọc âm giúp loại bỏ đa số những âm thanh ồn ào từ môi trường giúp con người có thể tập trung vào những âm thanh trên 1000 chu kì/giây, đó là dải tần chứa hầu hết các thông tin thích hợp khi giao tiếp.

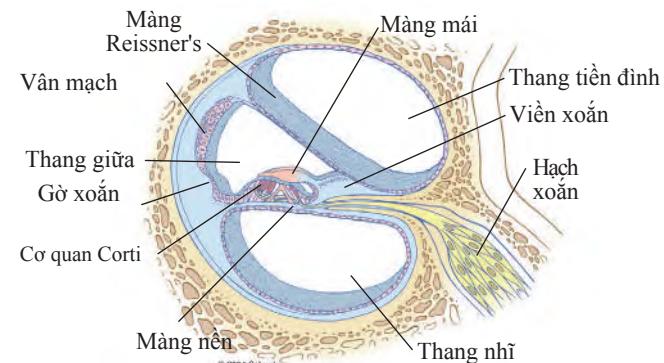
Một chức năng khác của cơ căng màng nhĩ và cơ bàn đạp là giảm sự nhạy cảm thính giác với chính giọng nói của mình. Tác dụng này chịu sự chi phối của tín hiệu thần kinh thứ hai được truyền tới các cơ này cùng lúc với não kích hoạt cơ chế giọng nói.

## SỰ TRUYỀN ÂM QUA XƯƠNG

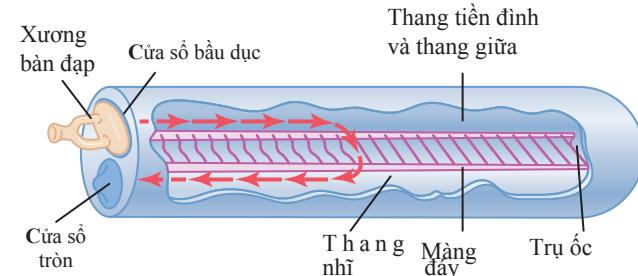
Bởi vì tai trong, hay ốc tai, nằm trong một khoang của xương thái dương, gọi là *mê đạo xương*, nên khi hộp sọ rung có thể làm chuyển động các dịch trong ốc tai. Vì vậy, trong điều kiện thích hợp, một âm thoả hay một máy điện rung được đặt vào bất cứ ụ nhô nào của xương sọ, mà đặc biệt là mõm chũm ở gần tai, ta đều nghe được âm thanh. Tuy nhiên, năng lượng có sẵn thậm chí ở âm thanh lớn trong không khí cũng không đủ để nghe thấy qua sự dẫn truyền qua xương, trừ khi có một thiết bị khuếch đại âm thanh được đặt trong xương.



Hình 53-2 Ốc tai (Modified from Drake RL, Vogl AW, Mitchell AWM: Gray's Anatomy for Students, ed 2, Philadelphia, 2010, El-sevier.)



Hình 53-3 Thiết diện qua ốc tai



Hình 53-4. Chuyển động của dịch ốc tai sau lực đẩy của xương bàn đạp.

Nhĩ và thang giữa được ngăn bởi *màng nền*. Trên bề mặt màng đáy có cơ quan Corti, nó chứa nhiều tế bào cảm thụ thính giác và tế bào lông. Chúng là cơ quan nhận cảm cuối cùng tạo ra các xung động thần kinh để đáp ứng với rung động âm thanh.

Hình 53-4 sơ đồ các bộ phận chức năng của óc tai trong truyền âm. Chú ý rằng màng Reissner's không có trên hình. Màng này rất mỏng và có thể bỏ đi mà không làm cản trở sự dẫn truyền của âm thanh từ thang tiền đình đến vào thang giữa. Vì vậy, về mặt dẫn truyền qua dịch

của âm thanh, thang tiền đình và thang giữa được coi là một buồng. (Tầm quan trọng của màng Reissner's là duy trì một dạng đặc biệt của dịch trong thang giữa, cần thiết để tế bào cảm thụ thính giác có lông đàm bảo chức năng bình thường, điều này được thảo luận trong chương sau.)

Rung động âm thanh đến thang tiền đình từ nền xương bàn đạp ở cửa sổ bầu dục. Nền che bì mặt cửa sổ và được gắn với bờ của cửa sổ bằng một vòng sợi lỏng lẻo, vì vậy nó có thể chuyển động vào trong và ra ngoài cùng với sóng âm. Khi di chuyển vào trong nó làm dịch di chuyển về phía trước trong thang tiền đình và thang giữa, ngược lại làm dịch di chuyển về phía sau.

### Màng nền và sự cộng hưởng trong óc tai.

Màng nền là màng sợi ngăn cách thang giữa và thang nhĩ. Nó bao gồm 20,000 đến 30,000 sợi nền, nó xuất phát từ trung tâm xương của óc tai, gọi là *trụ óc*, đến thành ngoài. Các sợi xơ cứng, đàn hồi, mảnh, nó gắn một đầu vào cấu trúc xương trung tâm của óc tai (các trụ óc) các đầu xa thì không, trừ khi đầu xa được gắn vào màng nền lỏng lẻo. Bởi vì các sợi này cứng và tự do ở một đầu nên chúng có thể rung như lưỡi gà của kèn harmonica.

*Chiều dài* của màng nền *tăng dần* từ cửa sổ bầu dục và đi từ nền của óc tai đến đỉnh (khe tận xoắn óc), chiều dài tăng từ 0.04 mm ở gần cửa sổ bầu dục và 0.5 mm ở cửa sổ tròn, chiều dài tăng 12 lần.

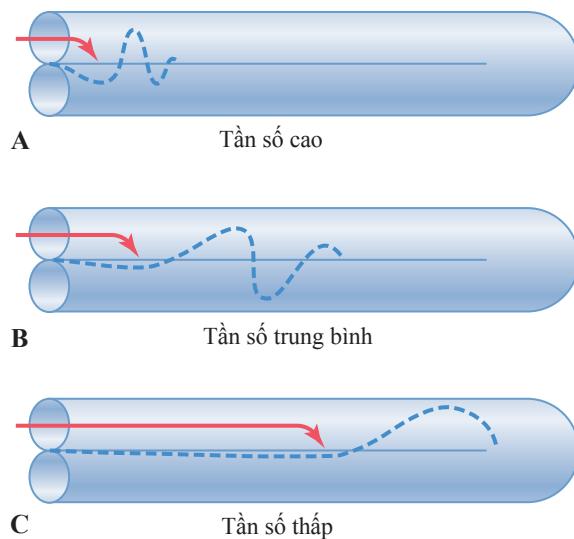
*Đường kính* của sợi giảm từ cửa sổ bầu dục tới khe tận xoắn óc nên toàn bộ độ cứng của chúng giảm hơn 100 lần. Kết quả là các sợi cứng và ngắn ở gần cửa sổ bầu dục của óc tai rung tốt nhất ở tần số rất cao, trong khi các sợi dài và mềm ở gần đỉnh óc tai rung tốt nhất ở tần số rất thấp.

Vì vậy, *sự cộng hưởng tần số cao* của màng nền diễn ra ở gần nền óc tai, nơi sóng âm đến óc tai qua cửa sổ bầu dục. Tuy nhiên, *sự cộng hưởng tần số thấp* diễn ra gần khe tận xoắn óc, chủ yếu do các sợi mềm và còn vì phải làm khôi lượng dịch rung lên dọc theo ống óc tai.

### SỰ DẪN TRUYỀN CỦA SÓNG ÂM TRONG ÓC TAI - "SÓNG CHẠY"

Khi nền xương bàn đạp đầy *cửa sổ bầu dục* vào trong, *cửa sổ tròn* phải phồng ra ngoài bởi vì óc tai được giới hạn mọi phía bởi các thành xương. Lúc đầu sóng âm tác động đến màng nền tại nền của óc tai để uốn cong theo phuong của cửa sổ tròn. Tuy nhiên, sức căng đàn hồi được tạo nên từ các sợi nền khi chúng uốn cong về phía cửa sổ tròn và nó tạo nên một làn sóng chất dịch "chạy" dọc theo màng nền đến khe tận xoắn óc.

**Hình 53-5A** chỉ ra sự di chuyển của sóng có tần số cao xuống màng nền, **Hình 53-5B** chỉ ra sóng có tần số trung bình, hình



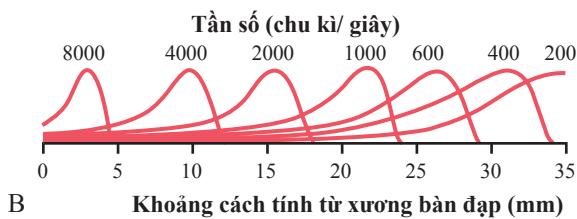
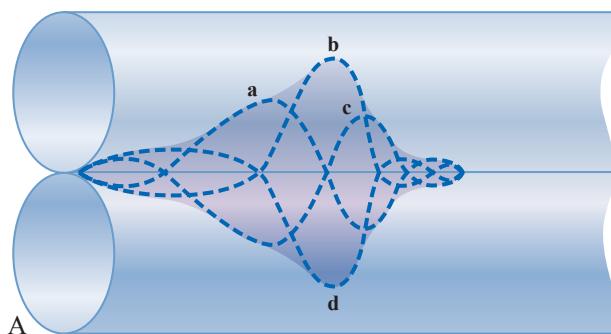
**Hình 53-5.** "Sóng chạy" dọc theo màng nền với các tần số cao, trung bình và thấp.

**Hình 53-5C** chỉ ra sóng có tần số rất thấp. Sự di chuyển của sóng dọc theo màng nền có thể so sánh với sóng áp lực dọc theo thành động mạch, điều này đã được thảo luận trong Chương 15, nó cũng có thể so sánh giống với sóng chạy trên mặt nước.

### CÁC KIỂU RUNG CỦA MÀNG NỀN ĐỐI VỚI CÁC TẦN SỐ ÂM THANH KHÁC NHAU.

Chú ý trong **Hình 53-5** là các kiểu dẫn truyền khác nhau của sóng âm với các tần số khác nhau. Mỗi sóng ít kết hợp ở điểm bắt đầu nhưng trở nên kết hợp mạnh mẽ khi chúng tới được màng nền, nơi có sự cộng hưởng tự nhiên tần số bằng với tần số của các sóng riêng phần. Tại điểm này, màng nền có thể rung ngược trở lại và về phía trước một cách thoái mái khi năng lượng của sóng đã hết. Vì vậy, sóng đã hết tại điểm này và không tiếp tục chạy dọc màng nền. Vì vậy, một sóng tần số cao chỉ có thể đi một quãng ngắn dọc theo màng nền trước khi nó tới điểm cộng hưởng của nó và dừng lại, một sóng âm có tần số trung bình đi được nửa quãng đường và dừng lại, và một sóng âm có tần số rất thấp đi hết quãng đường dọc theo màng nền.

Một đặc tính khác của sóng chạy là nó chạy nhanh dọc đoạn đầu của màng nền nhưng trở nên chậm dần khi nó đi vào sâu trong óc tai. Nguyên nhân của sự khác biệt này là hệ số đàn hồi cao của sợi nền gần cửa sổ bầu dục và giảm dần hệ số khi đi xa hơn trong óc tai. Tốc độ dẫn truyền nhanh lúc đầu của sóng âm cho các sóng có tần số cao có thể đi đủ xa trong óc tai để lan tỏa và phân biệt với sóng khác trên màng nền. Nếu không, tất cả các sóng tần số cao sẽ bị hòa lẫn vào nhau chỉ trong 1 mm đầu tiên và không thể phân biệt tần số của chúng.



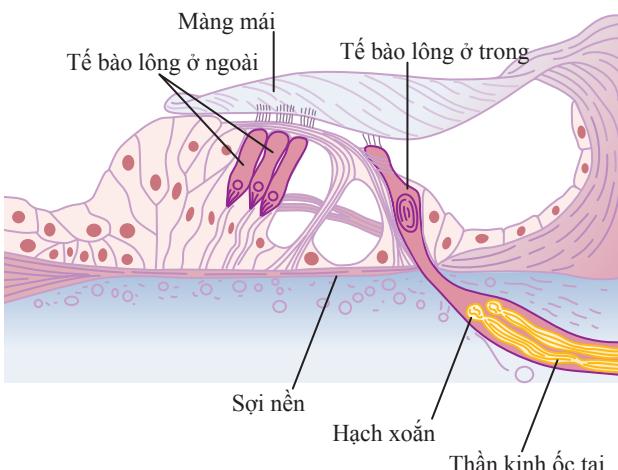
**Hình 53-6.** A, Dạng biên độ rung của màng nền cho âm thanh có tần số trung bình. B, Biên độ rung của màng nền cho âm thanh có tần số từ 200 đến 8000 chu kì/ giây, cho thấy điểm cực đại của biên độ của màng nền cho những tần số khác nhau.

### Dạng biên độ rung của màng nền.

Đường vẽ cong trên **Hình 53-6A** cho thấy vị trí của sóng âm trên màng nền khi xương bàn đạp (a) đẩy vào trong, (b) bị đẩy trở lại điểm cân bằng, (c) đẩy ra ngoài, và (d) bị đẩy trở lại điểm cân bằng nhưng đang chuyển động vào trong. Vùng bóng in mờ xung quanh các sóng khác nhau này cho thấy độ rộng của sự rung màng nền trong suốt một chu kì rung hoàn chỉnh. Đây là *dạng biên độ rung* của màng nền cho tần số âm thanh cụ thể.

**Hình 53-6B** cho thấy dạng biên độ rung của các tần số khác nhau, chứng minh rằng biên độ cực đại của âm thanh ở tần số 8000 chu kì/ giây xảy ra ở gần nền của ốc tai, trong khi âm thanh có tần số thấp hơn 200 chu kì/ giây đạt cực đại ở đỉnh của màng nền, nơi thang tiền đình mở vào thang nhĩ.

Cách thức chính để các tần số âm thanh có thể phân biệt được với nhau là dựa trên *vùng kích thích cực đại* của sợi thần kinh của cơ quan Corti nằm trên màng nền, được chứng minh trên hình tiếp theo.



**Hình 53-7.** Cơ quan Corti, cho thấy tế bào lông và màngまい nằm đè lên các lông nhô lên.

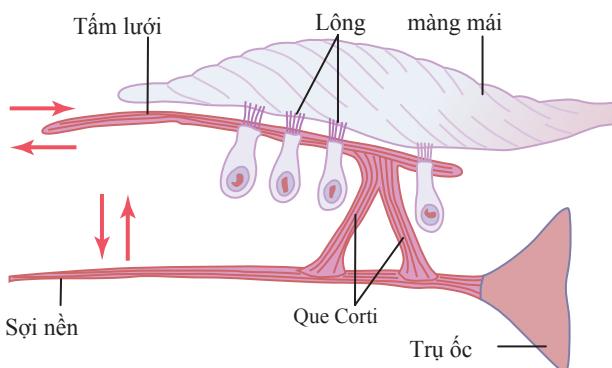
### CHỨC NĂNG CỦA CƠ QUAN CORTI

Cơ quan Corti được thể hiện trong **Hình 53-3** và **53-7**, là cơ quan nhận cảm phát ra xung thần kinh khi đáp ứng với sự rung của màng nền. Chú ý rằng cơ quan Corti nằm trên bề mặt của sợi nền và màng nền. Các thụ thể nhận cảm trong cơ quan Corti gồm 2 loại tế bào thần kinh được gọi là *tế bào lông*- một hàng tế bào lông ở trong, gồm 3500 tế bào có đường kính khoảng 12 micro mét, và 3 đến 4 hàng tế bào lông ở bên ngoài, gồm 12,000 tế bào có đường kính chỉ khoảng 8 micro mét. Đây và các mặt bên của tế bào lông synap với mạng lưới đầu tận cùng của thần kinh ốc tai. Khoảng 90-95% các đầu tận này tiếp xúc với tế bào lông ở trong, điều này nhấn mạnh tầm quan trọng của chúng trong việc thu nhận âm thanh.

Sợi thần kinh được kích thích bởi tế bào lông được dẫn tới *hạch xoắn* của cơ quan Corti, nó nằm trong trung tâm của ốc tai. Các tế bào thần kinh hạch xoắn có các sợi trực - khoảng 30,000 sợi - đi đến thần kinh ốc tai sau đó đi vào hệ thần kinh trung ương ở mức tủy sống cao hơn. Mọi quan hệ của cơ quan Corti với hạch xoắn và với thần kinh ốc tai được thể hiện trên **Hình 53-2**.

**Sự kích thích của tế bào lông.** Chú ý rằng trong **Hình 53-7** các lông nhô - các *stereocilia*, nhô lên trên từ các tế bào lông chạm vào hoặc được nhúng vào chất keo phủ trên bề mặt *màngまい*, nó nằm trên lông mao của thang giữa. Những tế bào lông này giống với tế bào lông tim thấy trong vết, mao của bong trong bộ máy tiền đình, điều này được thảo luận trong Chương 56. Khi uốn cong tế bào lông theo một hướng thì khử cực, uốn theo chiều ngược lại thì ưu phân cực. Nó lần lượt kích thích các sợi thần kinh thính giác synap với đáy của chúng.

**Hình 53-8** chỉ ra cơ chế kích thích đầu tận sợi lông khi màng nền rung.



**Hình 53-8.** Sự kích thích của tế bào lông bởi sự vận động qua lại của các lồng nhô lên trong lớp phủ chất keo của màng máu.

Đầu ngoại của tế bào lông được gắn chặt với một cấu trúc rắn chắc là một tấmdet, gọi là *tâm lưới*, được nâng đỡ bởi 3 *que Corti*, nó được gắn chặt với các sợi nền. Các sợi nền, que Corti và tấm lưới chuyển động như một đơn vị thống nhất.

Sự di chuyển lên trên của sợi nền làm rung tấm lưới lên trên và vào trong theo hướng trục óc. Sau đó, màng nền di chuyển xuống dưới, tấm lưới du đưa xuống dưới và ra ngoài. Sự chuyển động vào trong và ra ngoài khiến lồng của tế bào lông cắt qua cắt lại với màng máu. Vì vậy, tế bào lông được kích thích khi màng nền rung.

### Tín hiệu thính giác được truyền chủ yếu nhờ các tế bào lông bên trong.

Mặc dù tế bào lông ở ngoài nhiều gấp 3 đến 4 lần tế bào lông ở trong nhưng khoảng 90% các sợi thần kinh thính giác được kích thích bởi tế bào lông ở trong. Tuy nhiên, nếu tế bào lông ở ngoài bị phá hủy trong khi tế bào lông ở trong vẫn đầy đủ chức năng thì thính lực vẫn bị giảm rất nhiều. Vì vậy, người ta cho rằng tế bào lông bên ngoài chỉ phối sự nhạy cảm của tế bào lông bên trong ở những cao độ khác nhau, hiện tượng này gọi là “tính nhịp điệu” của hệ thống receptor. Để ủng hộ nhận định này, có một lượng lớn các sợi thần kinh ly tâm chạy từ não tới vùng xung quanh các tế bào lông bên ngoài. Sự kích thích các sợi thần kinh này có thể làm các tế bào lông bên ngoài ngắn lại và thay đổi độ cứng của chúng. Những tác dụng này gợi ý một cơ chế thần kinh ly tâm trong sự chi phối sự nhạy cảm của tai với các cao độ âm thanh khác nhau, được kích hoạt qua các tế bào lông bên ngoài.

**Điện thế receptor tế bào lông và sự kích thích của các sợi thần kinh thính giác.** Các stereocilia (nó là các lồng nhô ra từ đuôi tế bào lông) là những cấu trúc cứng bởi vì chúng có một khung protein rắn chắc. Mỗi tế bào lông có khoảng 100 stereocilia trên đỉnh tế bào. Những stereocilia này trở nên dài dần về phía bên tế bào khi càng xa trục óc, và ngọn của stereocilia ngắn được gắn với mặt sau của stereocilia liền kề nó bởi các

sợi mảnh. Vì vậy, mỗi khi lồng nhô uốn cong về hướng các stereocilia dài thì ngọn các stereocilia ngắn sẽ được kéo ra ngoài khỏi bề mặt của tế bào lông. Điều này tạo ra một cơ chế mở ra 200 đến 300 cation- kênh dẫn, cho phép sự hoạt động nhanh chóng của sự vận chuyển tích cực các ion Kali từ dịch ở quanh thang giữa vào trong stereocilia, tạo nên sự khử cực màng tế bào lông.

Vì vậy, khi sợi nền uốn cong về hướng thang tiền đình, các tế bào lông sẽ khử cực và ngược lại khi cong về phía đối diện các tế bào sẽ ưu phân cực, bằng cách ấy sẽ tạo ra một điện thế receptor của tế bào lông nó sẽ làn lượt kích thích các đầu tận của dây thần kinh óc tai synap với đáy tế bào lông. Được cho rằng các chất dẫn truyền thần kinh tác dụng nhanh được giải phóng bởi các tế bào lông ở các synap trong quá trình khử cực. Có thể chất dẫn truyền là glutamate nhưng không chắc chắn.

**Điện thế tai trong.** Để giải thích đầy đủ hơn về điện thế được sinh ra bởi tế bào lông, chúng ta cần giải thích một hiện tượng khác gọi là *điện thế tai trong* (*endocochlear potential*). Thang giữa được đỗ đầy bởi một chất lỏng gọi là *nội dịch*, khác với *ngoại dịch* có mặt ở thang tiền đình và thang nhĩ. Thang nhĩ và thang tiền đình thông trực tiếp với khoang dưới nhện quanh não bộ, vì vậy ngoại dịch gần như đồng nhất với dịch não tủy. Ngược lại, nội dịch ở trong thang giữa là một dịch hoàn toàn khác, được tiết ra bởi *vân mạch* (*stria vascularis*), một vùng mạch máu gồ cao trên thành ngoài của thang giữa. Nội dịch chứa nồng độ cao kali và nồng độ thấp natri, nó trái ngược hoàn toàn với ngoại dịch.

Một điện thế khoáng +80 millivon được duy trì liên tục giữa nội dịch và ngoại dịch, với bán dương bên trong và bán âm bên ngoài thang giữa. Nó được gọi là *điện thế tai trong*, và nó được phát sinh bởi sự bài tiết liên tục ion dương Kali vào trong thang giữa bởi vân mạch.

Tầm quan trọng của điện thế tai trong là định của tế bào lông nhô qua màng lưới và được tắm trong dịch nội bào của thang giữa, trong khi ngoại dịch ngâm phần dưới của tế bào lông. Hơn nữa, tế bào lông có một điện thế âm nội bào khoáng -70 millivon đối với dịch ngoại bào nhưng với dịch nội bào vào khoáng -150 millivon ở mặt trên nơi các lồng xuyên qua màng lưới vào trong nội dịch. Người ta tin rằng điện thế cao ở đầu các stereocilia này làm tăng thêm sự nhạy cảm của các tế bào, do đó làm tăng khả năng đáp ứng với các âm thanh yếu nhất.

### ĐỊNH NGHĨA CỦA TẦN SỐ ÂM THANH—NGUYÊN LÝ “VỊ TRÍ”

Từ những bàn luận trước trong chương này, rõ ràng rằng âm thanh tần số thấp gây ra sự vận động tối đa của màng nền ở gần đỉnh óc tai và **YhocData.com**

làm vận động màng nền gần nền ốc tai. Âm thanh có tần số trung bình tác động lên màng nền ở khoảng giữa của hai đầu tận cùng. Hơn nữa, có một cấu trúc không gian của sợi thần kinh trong ốc tai, dọc theo từ ốc tai lên vỏ não. Sự ghi nhận tín hiệu trong bộ máy thính giác của thân não và trong vùng thu nhận thính giác của vỏ não cho thấy rằng mỗi neutron của não được kích hoạt bởi một tần số âm thanh của riêng nó. Vì vậy, phương pháp *chủ yếu* để hệ thần kinh phát hiện ra các tần số âm thanh khác nhau là xác định vị trí trên màng nền nơi mà nó được kích thích nhiều nhất, nó được gọi là *nguyên lý vị trí* trong xác định tần số âm thanh.

Trở lại **Hình 53-6**, ta có thể thấy rằng đầu cuối của màng nền ở trụ ốc được kích thích bởi tất cả âm thanh có tần số dưới 200 chu kì/giây. Vì vậy, sẽ trở nên khó hiểu từ nguyên lý vị trí làm sao ta có thể phân biệt giữa các âm thanh có tần số thấp từ 200 trở xuống 20. Những âm thanh tần số thấp này được thừa nhận rằng được phân biệt chủ yếu bởi *thuyết volley* hoặc *nguyên tắc tần số*. Đó là những âm thanh tần số thấp, từ 20 đến 1500 và đến 2000 chu kì/giây, có thể gây ra một loạt xung thần kinh xảy ra đồng thời với cùng tần số, và những xung này này được truyền vào trong nhân ốc tai của não bằng thần kinh ốc tai. Người ta tiếp tục giả thuyết rằng nhân ốc tai có thể phân biệt được các tần số âm thanh khác nhau của chuỗi các xung. Thực tế rằng sự phá hủy toàn bộ nửa đỉnh ốc tai, phá hủy màng nền nơi các âm thanh tần số thấp thường được nhận biết cũng không làm mất đi hoàn toàn khả năng phân biệt các âm thanh tần số thấp.

## ĐỊNH NGHĨA CỦA CƯỜNG ĐỘ

Cường độ được xác định bởi hệ thính giác bằng ít nhất ba cách.

Một là khi âm thanh lớn hơn, biên độ rung của màng nền và tế bào lông cũng tăng theo vì vậy tế bào lông kích thích đầu thần kinh tận cùng với tốc độ nhanh hơn.

Hai là, khi biên độ rung tăng lên, nó làm cho càng nhiều tế bào lông trên rìa của phần cộng hưởng của màng nền được kích thích, vì vậy gây ra sự *cộng kích thích theo không gian*—đó là sự dẫn truyền qua nhiều sợi thần kinh hơn.

Ba là, tế bào lông bên ngoài không được kích thích đáng kể cho đến khi màng nền rung đạt tới cường độ cao, và sự kích thích của các tế bào có thể báo cho hệ thần kinh biết âm thanh lớn.

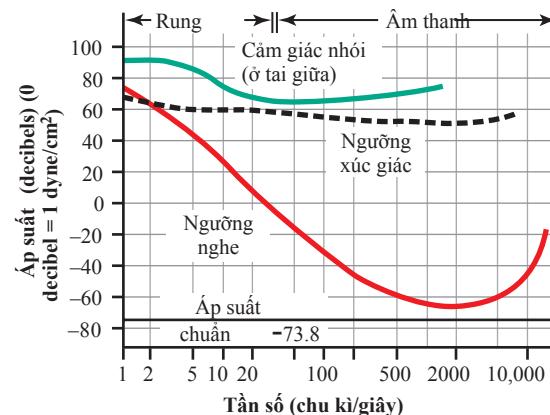
**Nhận biết sự thay đổi cường độ—Quy luật năng lượng.** Như đã được làm rõ trong Chương 47, người ta diễn giải sự thay đổi về cường độ của kích thích

cảm giác là tương quan với một hàm nghịch đảo lũy thừa của cường độ thực tế. Còn đối với âm thanh, cảm giác nhận được tương đương với căn bậc ba của cường độ âm thanh thực tế. Để diễn giải khái niệm này bằng cách khác, tai có thể phân biệt sự khác nhau về cường độ âm thanh từ tiếng thì thào nhẹ nhất cho đến những tiếng ồn lớn nhất có thể, tương ứng với tăng *một tỷ* ( $10^6$ ) về năng lượng âm thanh hoặc *một triệu lần* về biên độ vận động của màng nền. Chưa hết, tai nhận thấy nhiều khác biệt hơn về mức âm thanh như thay đổi xấp xỉ 10,000 lần. Vì vậy, cường độ âm thanh đã được “nén” rất nhiều bởi hoạt động tri giác âm thanh của hệ thính giác, điều này cho phép một người có thể phân biệt được sự khác nhau về cường độ âm thanh trong một phạm vi rộng hơn nhiều nếu như cường độ âm thanh không được nén xuống.

**Đơn vị decibel.** Bởi vì sự thay đổi trong cường độ âm thanh mà tai có thể nghe và phân biệt được, cường độ âm thanh thường được thể hiện bằng hàm logarit của cường độ thực tế của chúng. Tăng 10 lần năng lượng âm thanh được gọi là 1 *bel* và 0.1 bel gọi là 1 *decibel*. Một decibel tương ứng với tăng 1.26 lần về năng lượng âm thanh.

Một lý do khác để sử dụng hệ đơn vị decibel để thể hiện sự thay đổi về độ lớn, trong phạm vi cường độ âm thanh bình thường trong giao tiếp, tai có thể phân biệt được sự thay đổi khoảng 1 decibel về cường độ âm thanh.

**Ngưỡng nghe âm thanh tại những tần số khác nhau.** **Hình 53-9** cho thấy ngưỡng áp suất mà tại đó âm thanh có tần số khác nhau chỉ có thể vừa đủ nghe bằng tai. Hình này chứng minh rằng một âm thanh có tần số 3000 chu kì/giây có thể được nghe thậm chí khi cường độ của nó thấp bằng 70 decibel dưới 1 dyne/cm<sup>2</sup> mức áp suất âm, bằng 10 phần triệu microwatt mỗi centimet vuông. Ngược lại, một âm thanh có tần số 100 chu kì/giây có thể được phát hiện khi cường độ của nó lớn gấp 10,000 lần như này.



**Hình 53-9.** Mối liên hệ giữa ngưỡng nghe và cảm giác bản thể (đau nhói và ngưỡng xúc giác) với mức năng lượng âm thanh ở mỗi tần số khác nhau.

**Phạm vi tần số của thính giác.** Tần số âm thanh mà một người trẻ tuổi có thể nghe là từ 20 đến 20,000 chu kí/giây. Mặc dù vậy, trở lại **Hình 53-9**, ta có thể thấy rằng phạm vi tần số âm thanh phụ thuộc nhiều vào độ lớn âm thanh. Nếu độ lớn là 60 decibel dưới 1 dyne/cm<sup>2</sup> mức áp suất âm thanh, thì phạm vi âm thanh vào khoảng 500 đến 5000 chu kí; chỉ âm thanh có cường độ lớn mới đạt được phạm vi toàn bộ từ 20 đến 20,000 chu kí. Ở tuổi cao, phạm vi tần số này thường thu hẹp hơn vào khoảng từ 50 đến 8000 chu kí/giây hoặc ít hơn, điều này được thảo luận sau trong chương này.

## CƠ CHẾ THÍNH GIÁC TRUNG ƯƠNG

### ĐƯỜNG TRUYỀN THẦN KINH THÍNH GIÁC

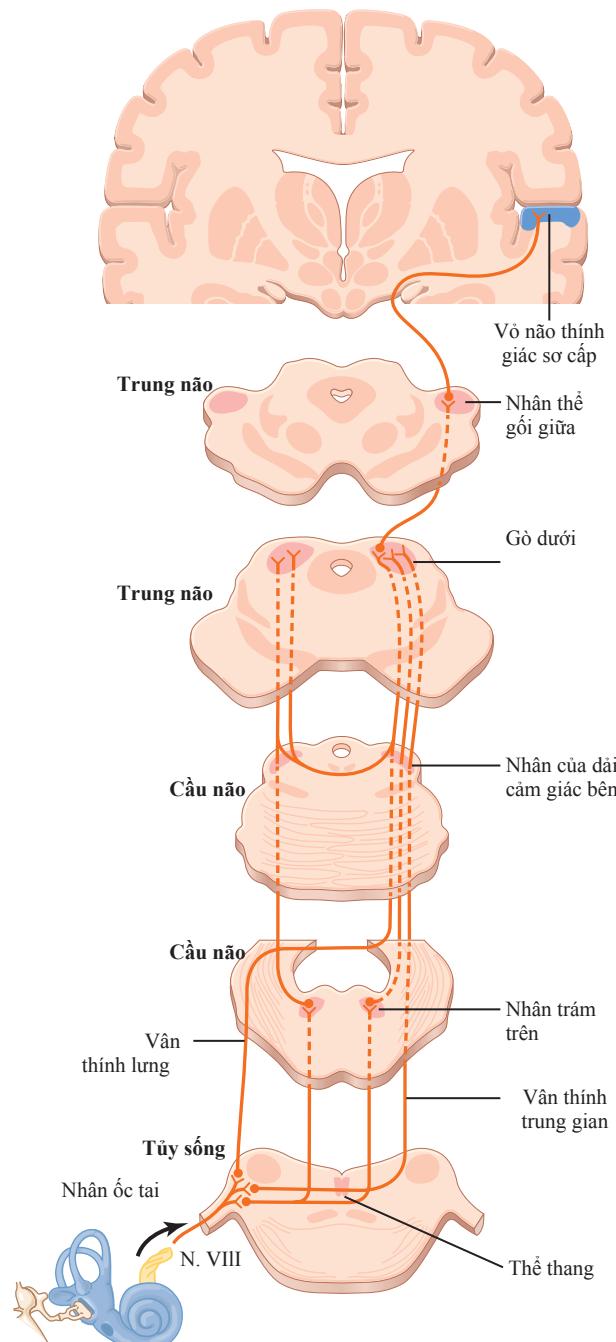
**Hình 53-10** cho thấy đường truyền thần kinh thính giác. Sợi thần kinh từ *hạch xoắn* của Corti dẫn đến nhân óc lưng và nhân óc bụng nằm trong phần trên tủy sống. Tại đây, tất cả các sợi synap với neuron thứ hai và chúng chủ yếu bắt chéo qua bên đối diện của thân não để kết thúc ở *nhân trám trên*. Một vài sợi thứ hai cũng đi qua nhân trám trên ở cùng bên.

Từ nhân trám trên, đường thính đi qua *dải cảm giác bên*. Một vài sợi tận cùng tại *nhân của dải cảm giác bên*, nhưng nhiều sợi đi vòng qua nhân này và chạy tới gò dưới, nơi hầu như tất cả các sợi thính giác đều synap. Từ đây, đường thính đi tới *nhân thê gói*, nơi tất cả các sợi đều synap. Cuối cùng đường thính đi lên qua *tia thính giác* tới *vỏ não thính giác*, nằm chủ yếu ở hồi trên thùy thái dương.

Một vài điểm quan trọng cần chú ý. Một là, tín hiệu đến từ hai tai được dẫn truyền qua đường thính của cả hai bên não, với sự dẫn truyền ưu thế hơn ở đường thính đối bên. Ở ít nhất ba vị trí trên thân não xảy ra sự bắt chéo giữa hai đường thính: (1) trong thê thang, (2) ở mép giữa hai nhân của dải cảm giác bên, và (3) ở mép nối hai gò dưới.

Thứ hai, nhiều sợi bên từ bộ máy thính giác đi trực tiếp đến *hệ lưới hoạt hóa của thân não*. Hệ này hoạt hóa lên thân não và hoạt hóa xuống vào tủy sống và hoạt hóa toàn bộ hệ thần kinh để đáp ứng với các âm thanh lớn. Các sợi bên khác đi tới *thùy nhộng tiểu não*, nơi sẽ được hoạt hóa ngay lập tức trong trường hợp có tiếng ồn đột ngột.

Thứ ba, sự định hướng không gian cao độ được duy trì trong bộ máy các sợi từ ốc tai cho đến vỏ não. Thực tế rằng có *ba cấu trúc không gian* nơi tận cùng của các âm thanh có tần số khác nhau trong nhân óc, *hai cấu trúc* trong gò dưới, *một cấu trúc* cho các âm thanh có tần số riêng trong vỏ não thính giác, và *ít nhất năm cấu trúc chưa xác định khác* trong vỏ não thính giác và vùng kết hợp thính giác.



Hình 53-10. Đường truyền thần kinh thính giác

**Tốc độ kích thích tại các mức khác nhau của đường thính.** Một tế bào thần kinh đi vào nhân óc tai có thể kích thích ở tốc độ lên tới ít nhất 1000 lần mỗi giây, với tốc độ được quyết định chủ yếu bởi độ lớn của âm thanh. Ở mỗi tần số âm thanh từ 2000 đến 4000 chu kí/giây, các xung thần kinh thính giác thường xảy ra cùng lúc với các sóng âm, nhưng điều này không cần thiết với mọi sóng âm.

Trong trung tâm thính giác của thân não, sự kích thích thường không còn đồng bộ với tần số âm thanh trừ khi với âm thanh có tần số dưới 200 chu kí/giây. Trên mức của gò

dưới, thậm chí sự đồng bộ này đã mất. Sự phát hiện này cho thấy tín hiệu âm thanh không phải được truyền không đối trực tiếp từ tai đến các mức cao hơn của não; thay vào đó, thông tin từ tín hiệu âm thanh bắt đầu được phân tích từ sự dẫn truyền các xung ở mức thấp như nhân ốc tai. Chúng ta sẽ nói nhiều hơn vấn đề này sau, đặc biệt trong mối quan hệ với sự tri giác về hướng âm thanh đến.

## CHỨC NĂNG THÍNH GIÁC CỦA VỎ NÃO

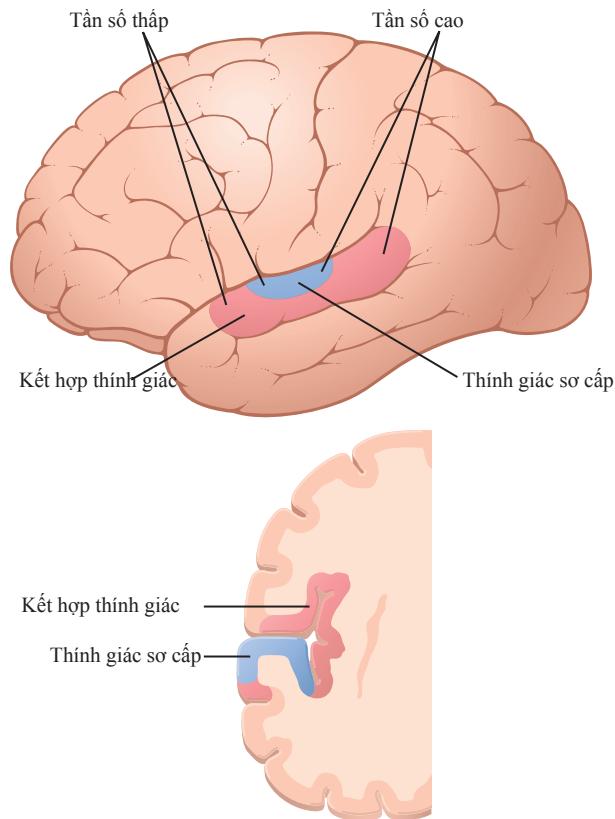
Khu vực đối chiếu của tín hiệu thính giác trên vỏ não được thể hiện trên **Hình 53-11**, chứng minh rằng vỏ não thính giác nắm chủ yếu trên *hồi thái dương* và còn trải rộng ra cả *mặt bên của thùy thái dương*, trùm lên *thùy đảo*, và thậm chí còn phủ lên phần bên của *nắp*.

Hai phần riêng được thể hiện trong **Hình 53-11**: *vỏ não thính giác sơ cấp* và *vỏ não kết hợp thính giác* (còn được gọi là *vỏ não thính giác thứ cấp*). Vỏ não thính giác sơ cấp được kích thích trực tiếp bởi các xung từ *thân ốc tai*, trong khi vùng kết hợp thính giác được kích thích sau đó bởi các xung từ vỏ não thính giác sơ cấp, cũng như bởi một vài xung từ vùng kết hợp đối thị liền kề *thân ốc tai*.

**Sự nhận thức tần số âm thanh trong vỏ não thính giác sơ cấp.** Ít nhất sáu *bản đồ tần số* đã được mô tả trong vỏ não thính giác sơ cấp và vùng kết hợp thính giác. Trong mỗi bản đồ, âm thanh tần số cao kích thích neuron ở một đầu của bản đồ trong khi âm thanh tần số thấp kích thích các neuron ở đầu đối diện. Trong hầu hết các bản đồ, vùng âm thanh tần số thấp nằm ở phía trước như được thể hiện trong **Hình 53-11**, và vùng âm thanh tần số cao nằm ở phía sau. Tuy nhiên điều này không hoàn toàn đúng với tất cả các bản đồ.

Tại sao vỏ não thính giác có nhiều bản đồ tần số khác nhau? Câu trả lời có lẽ là mỗi vùng riêng biệt này phân tích các đặc tính riêng biệt của âm thanh. Ví dụ như một trong những bản đồ lớn trong vỏ não thính giác sơ cấp gần như phân biệt một cách chắc chắn về tần số âm thanh và cho ta cảm nhận về cao độ âm thanh. Bản đồ khác có thể để phát hiện hướng âm thanh đến. Các vùng vỏ não thính giác khác phát hiện âm sắc đặc biệt, ví dụ như sự phát ra âm thanh đột ngột, hoặc có thể phát hiện sự thay đổi trầm bổng của âm thanh, ví dụ như phân biệt tiếng ồn ào với một âm thanh có tần số thuần nhất.

Phạm vi tần số mà mỗi neuron riêng lẻ trong vỏ não thính giác đáp ứng hẹp hơn nhiều so với neuron trong *ốc tai* và *nhân chuyển tiếp* ở *thân não*. Trở lại **Hình 53-6B**, chú ý rằng màng nền gần nền *ốc tai* được kích thích bởi mọi tần số âm thanh, và trong *nhân ốc tai* dài âm



**Hình 53-11.** Vỏ não thính giác.

thanh giống vậy được tìm thấy. Chưa hết, khi mà sự kích thích đi tới vỏ não, phần lớn neuron đáp ứng âm thanh đáp lại các tần số dài hẹp hơn là các tần số dài rộng. Vì vậy, đọc theo đường thính sự xử lý đã làm cho tần số âm thanh trở nên “sắc nét” hơn. Người ta tin rằng tác dụng làm rõ nét âm thanh chủ yếu được gây nên bởi hiện tượng *ức chế* bên, điều này đã được thảo luận trong Chương 47 về mối quan hệ với cơ chế truyền tin trong các dây thần kinh. Đó là sự kích thích của *ốc tai* tại một tần số sẽ *ức chế* các tần số âm thanh ở hai bên tai của tần số sơ cấp, sự *ức chế* này gây nên bởi các sợi bên đi chéo ra khỏi đường truyền thính giác và gây *ức chế* trên đường thính giác liền kề. Một tác dụng tương tự đã được chứng minh trong việc làm rõ nét hình ảnh bản thể, hình ảnh thị giác, và các loại cảm giác khác.

Nhiều neuron trong vỏ não thính giác, *đặc biệt trong vỏ não kết hợp thính giác*, không chỉ đáp ứng với các âm thanh có tần số riêng biệt ở tai. Người ta tin rằng các neuron này “kết hợp” các tần số âm thanh khác nhau với một tần số khác hoặc kết hợp thông tin âm thanh với thông tin từ các vùng giác quan khác của vỏ não. Thực vậy, vùng định của vỏ não thính giác phản nòng chồng lấp với vùng cảm giác thân thể II, điều này tạo cơ hội thuận lợi cho việc kết hợp thông tin thính giác với thông tin cảm giác thân thể.

**Sự phân biệt các “dạng” âm thanh của vỏ não thính giác.** Cắt hoàn toàn hai bên vỏ não thính giác không thể ngăn cản một con mèo hay một con khỉ phát hiện được âm thanh hoặc phản ứng lại theo cách thô lỗ với âm thanh. Tuy nhiên, nó làm giảm đáng kể hoặc đôi khi làm mất đi khả năng phân biệt các cao độ âm thanh khác nhau của con vật, đặc biệt là các *dạng âm thanh*. Ví dụ như, một con vật được huấn luyện để nhận ra sự kết hợp hay chuỗi các âm thanh sẽ bắt chước theo một dạng cụ thể, nhưng nó sẽ mất khả năng đó khi vỏ não thính giác bị phá hủy; hơn nữa, con vật không thể học lại kiểu đáp ứng này. Vì vậy, vỏ não thính giác đặc biệt quan trọng trong việc phân biệt các *dạng âm điệu và âm thanh nối tiếp*.

Sự phá hủy cả hai vỏ não thính giác làm giảm rất lớn sự nhạy cảm thính giác. Sự phá hủy một bên chỉ làm giảm nhẹ khả năng nghe ở tai đối diện, nó không gây điếc bởi vì có nhiều sợi nối từ bên này sang bên kia trong đường dẫn truyền thính giác. Mặc dù vậy, nó làm ảnh hưởng đến khả năng của con người trong xác định vị trí của âm thanh, bởi vì tín hiệu so sánh ở hai bên vỏ não là yếu cầu cần thiết trong chức năng xác định vị trí.

Tổn thương vùng kết hợp thính giác mà không phải vùng vỏ não sơ cấp không làm giảm khả năng nghe và phân biệt âm thanh, hoặc thậm chí có thể phân tích được ít nhất là các dạng âm thanh đơn giản. Mặc dù vậy, con người thường không thể hiểu ý nghĩa của âm thanh nghe được. Ví dụ như khi tổn thương ở phần sau của hồi thái dương trên, vị trí này gọi là vùng Wernicke và là một phần của vỏ não kết hợp thính giác, thường làm mất khả năng hiểu ý nghĩa của lời nói mặc dù chức năng nghe vẫn hoàn hảo và thậm chí có thể nhắc lại chúng. Những chức năng này của vùng kết hợp thính giác và mối quan hệ của chúng với toàn bộ chức năng khác của não sẽ được thảo luận chi tiết hơn trong Chương 58.

## SỰ XÁC ĐỊNH HƯỚNG ĐẾN CỦA ÂM THANH

Một người xác định phương ngang mà âm thanh đến bởi hai cách chính: (1) thời gian trễ giữa sự tiếp nhận âm thanh vào tai này với sự tiếp nhận ở tai kia, và (2) sự khác biệt giữa cường độ âm thanh ở hai tai.

Cơ chế đầu tiên hoạt động tốt nhất ở tần số dưới 3000 chu kỳ/giây, và cơ chế thứ hai hoạt động tốt nhất ở các tần số cao hơn bởi vì đầu là chướng ngại lớn cho âm thanh ở những tần số này. Cơ chế thời gian trễ phân biệt hướng chính xác hơn nhiều so với cơ chế về cường độ âm bởi vì nó không phụ thuộc vào các yếu tố ngoại lai mà chỉ phụ thuộc vào khoảng thời gian chính xác giữa hai tín hiệu âm thanh. Nếu một người đang nhìn về phía trước hướng tới nguồn âm, âm thanh sẽ đến cả hai tai cùng lúc, trong khi nếu tai phải gần nguồn âm hơn tai trái, tín hiệu âm thanh từ tai phải truyền đến não trước tai trái.

Hai cơ chế trên không thể giúp ta biết được liệu âm thanh được phát ra từ đằng trước hay phía sau hoặc ở trên hay ở dưới. Sự phân biệt này có được chủ yếu nhờ hai *loa tai*. Hình dáng của loa tai làm thay đổi đặc tính của âm thanh đi vào tai, nó phụ thuộc vào hướng của âm thanh đến. Nó thay đổi đặc tính bằng cách nhấn mạnh các tần số âm thanh riêng biệt đến từ các hướng khác nhau.

## Cơ chế thần kinh trong việc phát hiện hướng đến của âm thanh.

Sự phá hủy vỏ não thính giác ở cả hai bán cầu não, kể cả con người và các động vật có vú cấp thấp cũng gần như mất hết khả năng phát hiện hướng đến của âm thanh. Chưa hết, các neuron thần kinh phân tích sự định hướng này bắt đầu từ *nhân trám trên* trong thân não, mặc dù con đường thần kinh dọc từ những nhân này cho tới vỏ não cũng đòi hỏi phải hiểu được các tín hiệu âm thanh.

Nhân trám trên được chia thành hai phần: (1) nhân trám trên giữa và (2) nhân trám trên bên. Nhân bên liên quan với sự phát hiện hướng mà âm thanh đến, có lẽ là bởi sự so sánh đơn giản giữa *sự khác nhau về cường độ của âm thanh* khi tới hai tai và gửi một tín hiệu phù hợp tới vỏ não thính giác để có thể ước đoán hướng của nó.

Mặc dù vậy, *nhân trám trên giữa* có một cơ chế đặc biệt trong việc *phát hiện thời gian trễ giữa các tín hiệu âm thanh khi đến hai tai*. Nhân này bao gồm rất nhiều các neuron, mỗi neuron có hai sợi nhánh lớn, một sợi hướng về phía bên phải và một sợi hướng về phía bên trái. Tín hiệu âm thanh từ tai phải đập vào nhánh phải, và tín hiệu từ tai trái đập vào nhánh trái. Cường độ kích thích của mỗi neuron có độ nhạy cao với thời gian trễ đặc hiệu giữa hai tín hiệu âm thanh từ hai tai. Các neuron gần một viền của nhân thì đáp ứng tối đa với một thời gian trễ ngắn, trong khi nếu gần bên đối diện sẽ đáp ứng với thời gian trễ dài, còn những neuron ở giữa sẽ đáp ứng với thời gian trễ trung bình.

Vì vậy, một mô hình không gian của sự kích thích thần kinh được hình thành trong nhân trám trên giữa, với âm thanh đến trực tiếp từ phía trước của đầu sẽ kích thích tối đa một tập hợp các tế bào thần kinh trám và âm thanh từ các góc bên sẽ kích thích các neuron ở bên đối diện. Sự định hướng không gian này của các tín hiệu sau đó sẽ được truyền tới vỏ não thính giác, nơi mà hướng của âm thanh được xác định bởi vị trí các tế bào thần kinh bị kích thích tối đa. Người ta tin rằng những tất cả tín hiệu để xác định hướng của âm thanh này được truyền qua một con đường khác và kích thích một vị trí khác trên vỏ não so với đường dẫn truyền và vị trí cuối cùng của dạng âm điệu.

Cơ chế nhận biết hướng của âm thanh này lần nữa cho thấy cách thức mà các thông tin cụ thể của các tín hiệu cảm giác được phân tích khi các tín hiệu truyền qua các mức khác nhau trong hoạt động thần kinh. Trong trường hợp này, đặc tính của hướng âm thanh là riêng rẽ với đặc tính của âm sắc tại ngang mức của nhân trám trên.

### Các tín hiệu ly tâm từ hệ thần kinh trung ương tới các trung tâm thính giác thấp hơn

Con đường ly tâm đã được chứng minh tại mỗi mức của hệ thần kinh thính giác từ vỏ não tới ốc tai. Chặng đường cuối chủ yếu là từ nhân trám trên tới receptor cảm nhận âm trong tế bào lông của Corti.

Những sợi ly tâm này là các sợi ức chế. Thật vậy, sự kích thích trực tiếp các điểm riêng biệt trong nhân trám trên đã được chứng minh sẽ ức chế các vùng cụ thể của cơ quan Corti, làm giảm độ nhạy âm thanh của chúng từ 15 đến 20 decibel. Ta có thể hiểu một cách đơn giản là cơ chế này cho phép một người hướng sự chú ý tới các âm thanh đặc biệt trong khi loại ra những âm thanh khác. Đặc điểm này giống như khi một người nghe một nhạc cụ độc đáo trong một dàn nhạc giao hưởng.

### Các bất thường về thính giác

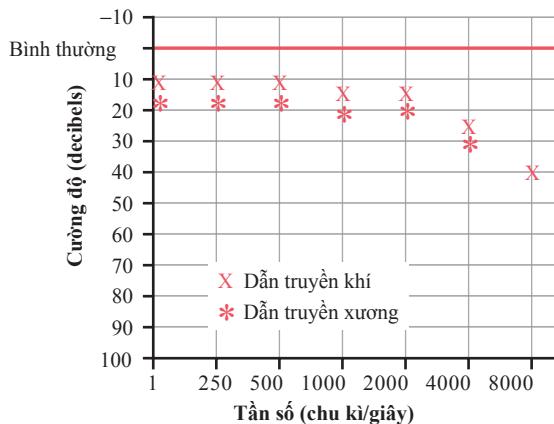
#### Phân loại điếc

Điếc thường được chia ra làm hai loại: (1) điếc gây ra bởi các tổn thương của ốc tai, thần kinh thính giác hoặc hệ thần kinh trung ương quanh tai, thường được phân vào nhóm “điếc thần kinh”, và (2) điếc gây ra bởi sự tổn thương các cấu trúc vật lý dẫn truyền âm thanh vào ốc tai của tai, loại này thường gọi là “điếc dẫn truyền”.

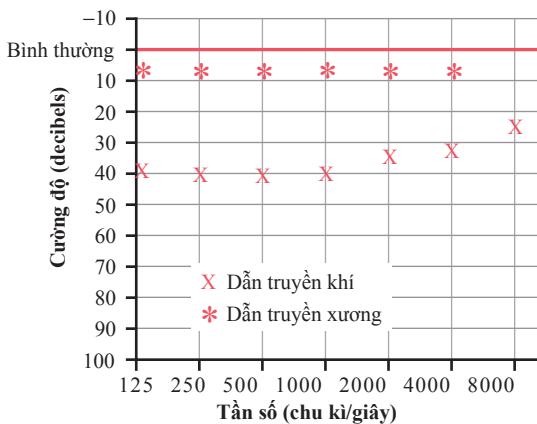
Nếu ốc tai hoặc thần kinh thính giác bị phá hủy thì sẽ bị điếc vĩnh viễn. Tuy nhiên, nếu ốc tai và thần kinh thính giác vẫn còn nguyên vẹn mà hệ màng nhĩ - xương con bị phá hủy hoặc bị cứng khớp (“đóng băng” bởi sự xơ hóa và vôi hóa), sóng âm vẫn có thể truyền đến ốc tai bằng phương tiện dẫn truyền qua xương từ máy phát ra âm thanh được gắn vào xương sọ phía trên của tai.

**Âm kế.** Để xác định bản chất của khuyết tật thính giác ta cần sử dụng “âm kế”. Khí cụ này là một ống nghe được kết nối với một hệ xương con điện tử có khả năng phát ra các âm thanh thuần khiết với phạm vi từ tần số thấp đến tần số cao, và nó được định cỡ sao cho âm thanh có mức cường độ bằng không tại mỗi tần số là âm lượng mà có thể vừa đủ nghe bằng tai thường. Một điều khiển âm lượng có thể tăng âm lượng trên mức 0. Nếu âm lượng phải được tăng tới 30 decibel hơn bình thường mới có thể nghe được thì đó được gọi là *mất thính lực 30 decibel* ở tần số đó.

Thực hiện thử thính lực cần sử dụng một âm kế, một lần thử 8 đến 10 tần số bao phủ được phổ thính giác và mất thính lực được xác định tại mỗi tần số. Sau đó nó được ghi ra thành *thính lực đồ*, **Hình 53-12** và **53-13**, mô tả mất thính lực ở mỗi tần số của phổ thính giác. Một âm kế



Hình 53-12. Thính lực đồ của loại điếc thần kinh ở tuổi già.



Hình 53-13. Thính lực đồ của điếc dẫn truyền khí do xơ cứng tai giữa.

ngoài việc được trang bị một ống nghe để thử dẫn truyền khí của tai còn được trang bị một máy rung cơ học để thử dẫn truyền xương từ quá trình chũm của hộp sọ vào trong ốc tai.

**Thính lực đồ của điếc thần kinh.** Trong điếc thần kinh, bao gồm những tổn hại về ốc tai, thần kinh thính giác hoặc hệ thần kinh trung ương, sẽ khiến mất khả năng nghe âm thanh khi được thử bởi cả dẫn truyền khí và dẫn truyền xương. Một thính lực đồ mô tả điếc thần kinh một phần được thể hiện trên **Hình 53-12**. Trong hình này, điếc chủ yếu xảy ra ở âm thanh tần số cao. Loại điếc này có thể gây ra bởi sự phá hủy nền ốc tai. Loại này xảy ra với hầu hết người cao tuổi.

Các dạng khác của điếc thần kinh thường xuyên xảy ra như sau: (1) điếc với âm thanh tần số thấp gây ra bởi việc chịu đựng với âm thanh lớn quá mức trong thời gian dài (ví dụ một ban nhạc rock hoặc động cơ máy bay phản lực), bởi vì âm thanh tần số thấp luôn lớn hơn và phá hủy nhiều hơn tới cơ quan Corti, và (2) điếc với tất cả các tần số gây ra bởi các thuốc nhạy cảm của cơ quan Corti — đặc biệt là nhạy cảm với một số kháng sinh như streptomycin, gentamicin, kanamycin và chloramphenicol.

**Thính lực đồ của điếc dẫn truyền tai giữa.** Loại điếc thông thường gây ra bởi xơ hóa tai giữa sau khi nhiễm trùng tái phát nhiều lần hoặc bởi sự xơ hóa xảy ra

trong bệnh di truyền có tên là *bệnh xóp xoáy tai* (otosclerosis) Cả hai trường hợp sóng âm đều không thể truyền đi một cách dễ dàng từ màng nhĩ qua các xương con để đến cửa sổ bầu dục. **Hình 53-13** cho thấy một thính lực đồ của một người bị “diếc dần truyền tai giữa”. Trong trường hợp này, dẫn truyền xương về cơ bản là bình thường, nhưng sự dẫn truyền qua hệ thống xương con lại giảm nghiêm trọng ở mọi tần số, giảm nhiều hơn nữa ở các tần số thấp. Trong một số ví dụ về diếc dần truyền, nền của xương bàn đạp trở nên “akylosed” bởi xương vượt ra quá ranh giới của cửa sổ bầu dục. Trong trường hợp này, bệnh nhân sẽ diếc hoàn toàn khi âm thanh dẫn truyền qua xương con nhưng có thể phục hồi chức năng nghe gần như bình thường sau khi phẫu thuật lấy bỏ xương bàn đạp và thay thế nó bằng một trụ dẫn nhân tạo Teflon hoặc bằng một bǎn kim loại và nó có thể truyền âm thanh từ xương đe tới cửa sổ bầu dục.

## Mục lục

- Avan P, Büki B, Petit C: Auditory distortions: origins and functions. *Physiol Rev* 93:1563, 2013.
- Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory object perception. *Nat Rev Neurosci* 14:693, 2013.
- Bulankina AV, Moser T: Neural circuit development in the mammalian cochlea. *Physiology (Bethesda)* 27:100, 2012.
- Dallos P: Cochlear amplification, outer hair cells and prestin. *Curr Opin Neurobiol* 18:370, 2008.
- Defourny J, Lallemend F, Malgrange B: Structure and development of cochlear afferent innervation in mammals. *Am J Physiol Cell Physiol* 301:C750, 2011.
- Gélécoc GS, Holt JR: Sound strategies for hearing restoration. *Science* 344:1241062, 2014.
- Glowatzki E, Grant L, Fuchs P: Hair cell afferent synapses. *Curr Opin Neurobiol* 18:389, 2008.

- Grothe B, Pecka M, McAlpine D: Mechanisms of sound localization in mammals. *Physiol Rev* 90:983, 2010.
- Hudspeth AJ: Making an effort to listen: mechanical amplification in the ear. *Neuron* 59:530, 2008.
- Joris PX, Schreiner CE, Rees A: Neural processing of amplitude modulated sounds. *Physiol Rev* 84:541, 2004.
- Kandler K, Clause A, Noh J: Tonotopic reorganization of developing auditory brainstem circuits. *Nat Neurosci* 12:711, 2009.
- King AJ, Dahmen JC, Keating P, et al: Neural circuits underlying adaptation and learning in the perception of auditory space. *Neurosci Biobehav Rev* 35:2129, 2011.
- King AJ, Nelken I: Unraveling the principles of auditory cortical processing: can we learn from the visual system? *Nat Neurosci* 12:698, 2009.
- Mizrahi A, Shalev A, Nelken I: Single neuron and population coding of natural sounds in auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 24:103, 2014.
- Nelken I: Processing of complex sounds in the auditory system. *Curr Opin Neurobiol* 18:413, 2008.
- Papsin BC, Gordon KA: Cochlear implants for children with severo-profound hearing loss. *N Engl J Med* 357:2380, 2007.
- Rauschecker JP, Shannon RV: Sending sound to the brain. *Science* 295:1025, 2002.
- Read HL, Winer JA, Schreiner CE: Functional architecture of auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 12:433, 2002.
- Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Sajjadi H, Paparella MM: Meniere's disease. *Lancet* 372:406, 2008.
- Schreiner CE, Polley DB: Auditory map plasticity: diversity in causes and consequences. *Curr Opin Neurobiol* 24:143, 2014.
- Sharpee TO, Atencio CA, Schreiner CE: Hierarchical representations in the auditory cortex. *Curr Opin Neurobiol* 21:761, 2011.
- Syka J: Plastic changes in the central auditory system after hearing loss, restoration of function, and during learning. *Physiol Rev* 82:601, 2002.
- Weinberger NM: Specific long-term memory traces in primary auditory cortex. *Nat Rev Neurosci* 5:279, 2004.



# CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG VÀ CÁC PHẢN XẠ CỦA TỦY SỐNG

Các thông tin về cảm giác được thu nhận ở tất cả các mức độ của hệ thần kinh trung ương để từ đó sinh ra các phản xạ phù hợp, từ đơn giản như các phản xạ tuy đến các phản xạ ở thân não, cuối cùng là ở vỏ não, nơi điều khiển hầu hết các vận động phức tạp và tinh vi nhất.

Tại chương này, chúng ta sẽ thảo luận về chức năng vận động của tuy sống. Nếu thiếu tuy sống, thì ngay cả những trung khu vận động phức tạp nhất trên não bộ cũng không thể thực hiện được một hành động có chủ ý nào. Ví dụ, không có một bộ phận nào của não bộ có thể chỉ huy thực hiện được động tác to-and-for movement (các hành động nối tiếp nhau), điều cần thiết để có thể đi lại được. Thay vào đó, chức năng này được đảm nhiệm bởi tuy sống, và não bộ chỉ đơn giản là gửi các tín hiệu mệnh lệnh đến tuy sống để khởi động quá trình đi lại.

Tuy nhiên không vì thế mà chúng ta xem nhẹ vai trò của não bộ. Não bộ đưa ra các mệnh lệnh trực tiếp điều khiển các hành động nối tiếp của tuy sống - ví dụ, để đổi hướng của chuyển động như hướng thân mình về phía trước khi bắt đầu tăng tốc, hay chuyển từ đi bộ sang đậm nhảy khi cần thiết, hoặc điều hòa sự thăng bằng của cơ thể một cách liên tục. Tất cả những việc này được thực hiện thông qua khả năng xử lý và gửi tín hiệu của não bộ, cũng như các mạng lưới thần kinh ở tuy mà nó chi phối.

## TỔ CHỨC HOẠT ĐỘNG CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG CỦA TỦY SỐNG

Chất xám tuy sống là vùng trung tâm của các phản xạ tuy. Hình 5.11 cho chúng ta thấy một cách tổ chức của chất xám ở một đốt tuy. Các thông tin cảm giác được truyền vào tuy sống thông qua dây thần kinh cảm giác, hay rễ sau của thần kinh sống. Sau khi vào tuy sống, Thông tin được truyền đi theo 2 đường: một đường dừng lại ở chất xám tuy sống và

gây nên các phản xạ do đốt tuy đó chi phối, một đường tiếp tục đi lên các trung tâm cao hơn của hệ thần kinh, lên các đốt sống tuy cao hơn hoặc thân não, hay thậm chí là vỏ não, đã được bàn luận ở phần trước.

Mỗi đốt tuy có hàng triệu neurons trong chất xám. Đặt sang một bên các neuron trung gian chuyên tín hiệu cảm giác sẽ được bàn luận tại chương 48-49, chúng ta có 2 loại neurons còn lại: neurons vận động tại sừng trước tuy sống và các neurons liên hợp.

**Neurons vận động:** Nằm ở sừng trước tuy sống, có kích thước lớn gấp 1,5 đến 2 lần các loại neuron khác. Chúng gửi các xung động vận động ra khỏi tuy sống qua rễ trước dây thần kinh sống và tác động trực tiếp

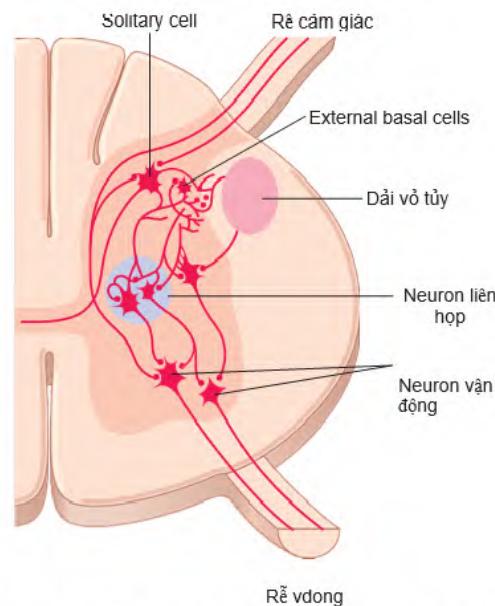


Figure 55-1. liên kết giữa dây thần kinh cảm giác ngoại vi và dải vỏ tuy với neuron liên hợp và neuron vận động sừng trước tuy sống.

ccc

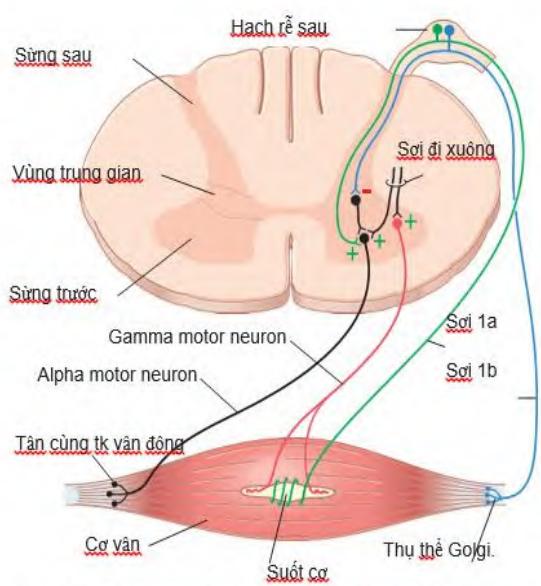


Figure 55-2. Chi phối thần kinh cảm giác và vận động đến cơ vân

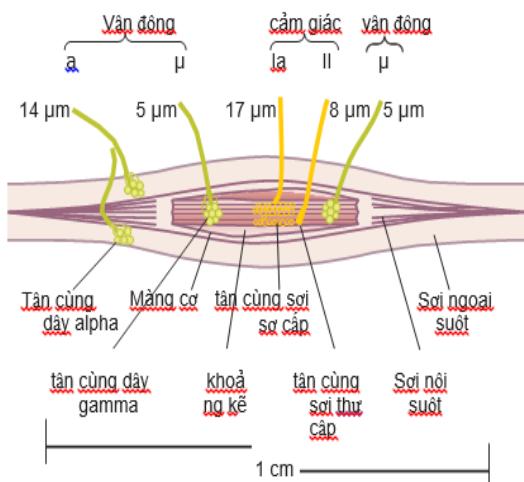


Figure 55-3. Thoi cơ và các sợi cơ ngoại suối: chi phối cảm giác và vận động.

lên cơ vân. Các neurons vận động lại được chia làm 2 loại: neurons vận động alpha và neurons vận động gamma.

**Neurons vận động alpha:** gửi các xung thần kinh qua các sợi thần kinh vận động lớn type A (A $\alpha$ ), đường kính trung bình khoảng 14 micromet, phân chia nhiều nhánh sau khi đi vào cơ vân, chi phối các sợi cơ vân lớn. Kích thích 1 sợi thần kinh A $\alpha$  gây co từ vài ba đến hàng trăm sợi cơ vân. Sợi A $\alpha$  và các sợi cơ vân n chi phối tạo thành một *đơn vị vận động*. Sự kích thích co cơ và hoạt động của các đơn vị vận động đã được bàn luận tại chương 6-7.

**Neuron vận động gamma:** nhỏ hơn, nằm gần neurons alpha, số lượng bằng 1 nửa neurons alpha. Neurons gamma gửi xung động thần kinh qua các sợi thần kinh A $\gamma$  (nhỏ hơn nhiều so với A $\alpha$ , đường kính khoảng 5  $\mu\text{m}$ ), đi tới chi phối các sợi cơ nhỏ chuyên biệt gọi là *suốt cơ*. Neurons này hoạt động thường xuyên ở các mức độ khác nhau để duy trì trương lực cơ.

**Neuron liên hợp:** các neuron liên hợp xuất hiện trong tất cả các vùng của chất xám tuy sống, sừng trước, sừng sau, vùng trung gian như được trình bày ở hình 55.1, số lượng gấp khoảng 30 lần số neuron vận động tại sừng trước tuy sống, có kích thước nhỏ, dễ kích thích, thường xuyên hoạt động một cách tự nhiên và có khả năng gửi đến 1500 xung động 1 giây. Chúng kết nối với nhiều tế bào khác, và phần nhiều trong số chúng có synap trực tiếp với các tế bào thần kinh vận động sừng trước tuy sống (hình 55.1). Các liên kết giữa các neuron liên hợp và neuron vận động chịu trách nhiệm cho phần lớn cho chức năng phân tích và xử lý thông tin của tuy sống.

Về cơ bản tất cả các type của các liên kết thần kinh được mô tả ở chapter 47 đều được tìm thấy ở các neuron liên hợp tuy sống, bao gồm phân kì, hội tụ và giải phóng- lặp lại, và một vài dạng liên kết khác. Ở chương này chúng ta sẽ đánh giá về vai trò của các liên kết khác nhau này trong việc thực hiện các phản xạ tuy.

Chỉ rất ít xung động cảm giác từ dây thần kinh sống hoặc các xung động thần kinh từ vỏ não tác động trực tiếp lên neuron vận động sừng trước tuy. Thay vào đó, hầu hết tất cả các xung động này được truyền đầu tiên tới các neuron liên hợp, nơi chúng được xử lý một cách thích hợp. Như vậy, ở hình 55-1, dải vỏ tuy từ vỏ não đều tận cùng ở các neuron liên hợp tại tuy sống, nơi các xung động được tổng hợp cùng với các xung động từ các dải khác hoặc từ dây thần kinh sống trước khi được truyền đến các neuron vận động để điều khiển chức năng vận động.

**Tế bào Renshaw:** nằm ở sừng trước tuy sống, gần các neuron vận động, bao gồm một số lượng lớn các tế bào có kích thước nhỏ. Sau khi sợi trực của neuron vận động rời khỏi thân tế bào, ngay lập tức các nhánh bên của sợi trực đi đến kích thích tế bào Renshaw liền kề, sau đó tế bào Renshaw lại truyền các tín hiệu úc chế đến các neuron xung quanh neuron vận động đó. Như vậy, khi một neuron được kích thích thì các neuron xung quanh nó sẽ bị úc chế, gọi là úc chế bên. Điều này là rất quan trọng vì: hệ thống thần kinh vận động sử dụng úc chế bên để tập trung, hoặc tinh

chinh các tín hiệu của nó, cũng giống như cách mà hệ thần kinh cảm giác sử dụng để duy trì việc truyền các tín hiệu cơ bản cần thiết và hạn chế lan truyền tín hiệu ra xung quanh.

**Liên kết liên đốt tuy:** Hơn một nửa các sợi thần kinh đi lên và đi xuống trong tuy là các sợi thần kinh liên đốt tuy. Các sợi thần kinh này chạy từ đốt tuy này sang đốt tuy khác. Thêm vào đó, sau khi các sợi thần kinh cảm giác đi vào tuy sống qua rẽ sau thần kinh sống, chúng lại chia nhánh chạy lên trên và xuống dưới trong tuy sống, một vài sợi chỉ truyền tín hiệu đến 1 hoặc 2 đốt tuy, trong khi các sợi khác truyền tín hiệu đến nhiều đốt. Các sợi liên đốt tuy này là đường dẫn truyền của các phản xạ liên đốt tuy sẽ được mô tả ở chương sau, trong đó có phản xạ phối hợp vận động của mặt trước và mặt sau chi.

## THỦ THÊ CẢM GIÁC CO- SUỐT CƠ VÀ THỦ CẢM THỂ GOLGI- VAI TRÒ TRONG ĐIỀU HÒA VẬN ĐỘNG

Để điều hòa vận động một cách thích hợp không chỉ cần sự kích thích cơ vân đến từ các neuron vận động, mà còn cần sự phản hồi liên tục thông tin cảm giác từ cơ vân lên tuy sống, từ đó ngay lập tức điều chỉnh trạng thái của mỗi sợi cơ một cách phù hợp. Điều này phụ thuộc vào chiều dài và trương lực tức thời của cơ vân cũng như tốc độ thay đổi của chúng. Để thực hiện chức năng này, trên cơ vân có rất nhiều receptor được chia làm 2 loại: (1) *suốt cơ* (hình 55.2) được phân bố ở phần bụng cơ và gửi các thông tin về chiều dài hoặc mức độ thay đổi chiều dài của cơ lên tuy sống. (2) *thủ cảm thể golgi* (hình 55-2 và 55-8) được phân bố ở vùng gân cơ, dận truyền thông tin về trương lực hoặc mức độ thay đổi trương lực.

Các thông tin từ 2 loại receptor này hầu như được phân tích một cách không ý thức (dưới vỏ), dùng để điều hòa độ dài và trương lực cơ. Ngay cả khi như thế, chúng cũng truyền một lượng lớn thông tin không chỉ tới tuy sống mà còn tới tiểu não và ngay cả vỏ não, để mỗi cơ quan này lại góp phần điều hòa sự co cơ.

### SUỐT CƠ

**Cấu trúc và chi phối thần kinh vận động của suối cơ:** Cấu trúc của suối cơ được trình bày ở hình 55-3. Mỗi suối cơ dài từ 3-10 mm. Chúng được tạo thành

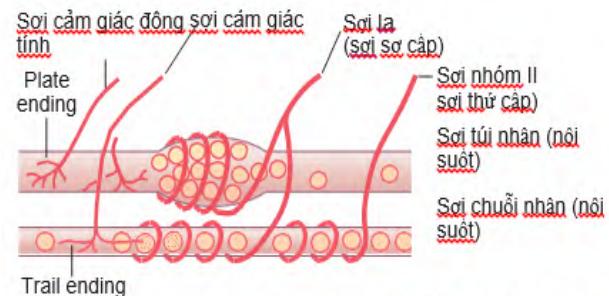


Figure 55-4. chi tiết về sợi túi nhân và chuỗi nhân và sự chi phối thần kinh của chúng :

từ khoảng 3-12 các sợi cơ vân rất mảnh gọi là sợi nội suối, nhọn ở 2 đầu và được gắn vào lưới polysaccarid ở quanh các sợi lớn hơn gọi là sợi ngoại suối.

Phản giứa của mỗi sợi nội suối không có hoặc rất ít xo myosin và actin nên chỉ có 2 đầu sợi là có khả năng co rút, phản giứa không co rút được mà thay vào đó, chúng có chức năng như là các receptor cảm giác, sẽ được trình bày ở sau. Phản tận cùng của sợi nội suối được chi phối bởi các sợi thần kinh vận động kích thước nhỏ gamma xuất phát từ neuron vận động Gamma ở sừng trước tuy sống. Chúng còn, được gọi là sợi li tâm gamma, để phân biệt với các sợi li tâm alpha chi phối các sợi cơ ngoại suối.

**Chi phối thần kinh cảm giác của suối cơ:** vùng nhận cảm cảm giác của suối cơ nằm ở trung tâm của suối. Ở vùng này, các sợi nội suối không chứa xo myosin và actin. Như hình 55-3 và 55-4, các sợi thần kinh cảm giác ở vùng này được kích thích bởi sự căng ra của phần trung tâm suối cơ, theo 2 con đường

1. Cả khói cơ bị kéo dài dẫn đến trung tâm suối cơ bị giãn ra, từ đó kích thích receptor cảm giác.
2. Ké cả khi cả khói cơ không bị kéo dài, sự co rút ở 2 đầu sợi nội suối cũng kéo giãn phần trung tâm của suối cơ, từ đó kích thích receptor.

Có 2 loại sợi cảm giác xuất phát từ suối cơ, *sợi sơ cấp* và *sợi thứ cấp*, được tìm thấy ở vùng trung tâm cảm giác của suối cơ.

**Các sợi cảm giác sơ cấp:** sợi to, tận cùng ở vùng trung tâm suối cơ, bao quanh vùng trung tâm của mỗi sợi nội suối. Sợi sơ cấp thuộc nhóm Ia, đường kính trung bình 17μm, truyền các thông tin cảm giác vào tuy sống với tốc độ từ 70-120m/s, nhanh hơn tất cả các type sợi thần kinh khác.

**Các sợi cảm giác thứ cấp:** thuộc nhóm II, đường kính trung bình  $8\mu$ , thông thường chỉ 1, hiếm khi 2 sợi thứ cấp chi phối ở 1 hoặc cả 2 phía của sợi thứ cấp, như hình 55-3 và 55-4. Đôi khi chúng bao quanh các sợi nội suốt như sợi sơ cấp, nhưng phần chúng thường phân nhánh như bụi rậm đến để chi phối các sợi nội suốt.

**Sợi chuỗi nhân và sợi túi nhân- Phản xạ động và tĩnh của suốt cơ:** Các sợi nội suốt được chia thành 2 loại: (1) *sợi túi nhân*, có phần trung tâm phình to như 1 chiếc túi, chứa nhân của một vài sợi cơ tập hợp lại với nhau, như sợi trên cùng ở hình 55-4, và (2) *sợi chuỗi nhân*, có chiều dài và chiều rộng chỉ bằng nửa sợi túi nhân, chứa một chuỗi nhân xếp thành hàng ở vùng nhận cảm (hình 55-4). Các sợi thần kinh cảm giác sơ cấp chi phối cả 2 loại sợi túi nhân và sợi chuỗi nhân, ngược lại các sợi thứ cấp chỉ chi phối cho sợi có chuỗi nhân. Mỗi liên hệ này được trình bày ở hình 55-4.

**Phản xạ của cả sợi cảm giác sơ cấp và thứ cấp lên chiều dài của suốt cơ- đáp ứng “tĩnh”.** Khi vùng nhận cảm cảm giác của suốt cơ bị căng ra từ từ, các xung động truyền qua cả sợi sơ cấp và sợi thứ cấp sẽ đồng thời tăng lên để giảm sự giãn căng này, khi kết thúc các xung động này sẽ còn được tiếp tục truyền trong vài phút. Quá trình này được gọi là *đáp ứng tĩnh* của suốt cơ, có nghĩa là cả sợi sơ cấp và thứ cấp sẽ tiếp tục truyền xung động ít nhất vài phút nữa nếu suốt cơ vẫn bị giãn căng.

**Phản xạ của sợi sơ cấp đối với mức độ thay đổi chiều dài suốt cơ- đáp ứng “động”.** Khi chiều dài của suốt cơ tăng lên một cách đột ngột, sợi cảm giác sơ cấp bị kích thích mạnh mẽ. Các kích thích này được gọi là *đáp ứng động*, nghĩa là các sợi sơ cấp phản xạ mạnh mẽ ngay lập tức với sự thay đổi chiều dài của suốt cơ. Ngay cả khi chiều dài suốt cơ chỉ tăng  $1\% \mu\text{m}$  trong  $1\% \text{ giây}$ , số xung động truyền đi qua các sợi sơ cấp sẽ tăng đột biến, nhưng chỉ khi chiều dài suốt cơ thực sự tăng. Ngay khi chiều dài suốt cơ không tăng nữa, lượng xung động truyền đi sẽ trở về mức bình thường ở trạng thái tĩnh.

Ngoài ra, khi suốt cơ bị ngắn lại, các quá trình ngược lại sẽ diễn ra. Như vậy, các sợi sơ cấp truyền đi các tín hiệu rất mạnh mẽ, cả dương tính và âm tính, đến tủy sống để thông báo về bất cứ sự thay đổi chiều dài nào của suốt cơ.

**Điều hòa cường độ của đáp ứng tĩnh và động- dây thần kinh vận động gamma.** Các sợi thần kinh vận động gamma đến suốt cơ được chia làm 2 type:

Gamma động (gamma d) và gamma tĩnh (gamma s). Các sợi gamma d kích thích chủ yếu là các sợi túi nhân, trong khi đó các sợi gamma s chủ yếu kích thích sợi chuỗi nhân. Khi các sợi gamma d kích thích các sợi túi nhân, đáp ứng động của suốt cơ tăng lên mạnh mẽ, trong khi đó các đáp ứng tĩnh ít khi bị ảnh hưởng. Ngược lại, khi kích thích sợi gamma s, các đáp ứng tĩnh mạnh lên trong khi rất ít tác động đến đáp ứng động. Đoạn sau sẽ chứng minh cho chúng ta tầm quan trọng của 2 loại chi phối này đến 2 đáp ứng của suốt cơ.

**Sự điều hòa liên tục của suốt cơ ở trạng thái bình thường:** bình thường, khi chỉ một vài sợi gamma được kích thích, suốt cơ liên tục gửi ra các xung động cảm giác. Sự căng ra của các suốt cơ làm tăng số xung động, trong khi sự co ngắn lại làm giảm số xung động. Như vậy, suốt cơ có thể gửi đến tủy sống cả tín hiệu dương tính (thông báo về sự căng cơ) và âm tính (thông báo sự co cơ thông qua giảm số xung động).

## PHẢN XẠ CĂNG CO

Chức năng quan trọng nhất của suốt cơ là tham gia phản xạ căng cơ. Bất cứ khi nào các sợi cơ bị căng ra một cách đột ngột, các suốt cơ được kích thích sẽ sinh ra phản xạ co lại của các sợi cơ vân lớn không chỉ của cơ đó mà đồng thời trên cả các cơ đồng vận.

**Cung phản xạ căng cơ.** Hình 55-5 cho chúng ta thấy thành phần cơ bản của cung phản xạ căng cơ. Các sợi thần kinh nhóm Ia xuất phát từ suốt cơ đi đến rễ sau thần kinh sống. Một nhánh của sợi này đi trực tiếp vào sừng trước tủy sống và synapse với neuron vận động sừng trước tủy sống, neuron này lại gửi tín hiệu trở lại chính sợi cơ đó. Như vậy, cung phản xạ đơn synapse này cho phép các tín hiệu phản xạ quay trở lại trong thời gian ngắn nhất. Phần lớn các sợi thần kinh Type II (sợi thứ cấp) xuất phát từ suốt cơ và tận cùng ở các neuron liên hợp, sau đó các neuron này lại truyền tín hiệu lên neuron vận động sừng trước tủy sống hoặc các cơ quan chức năng khác.

## Phản xạ căng cơ động và phản xạ căng cơ tĩnh.

Phản xạ căng cơ có thể chia làm 2 loại: động và tĩnh. *Phản xạ động* là phản xạ sinh ra từ đáp ứng động của suốt cơ, gây ra bởi sự căng ra hay co lại một cách nhanh chóng. Khi cơ đột ngột kéo dài ra hay co lại, một tín hiệu mạnh mẽ được truyền đến tủy sống gây

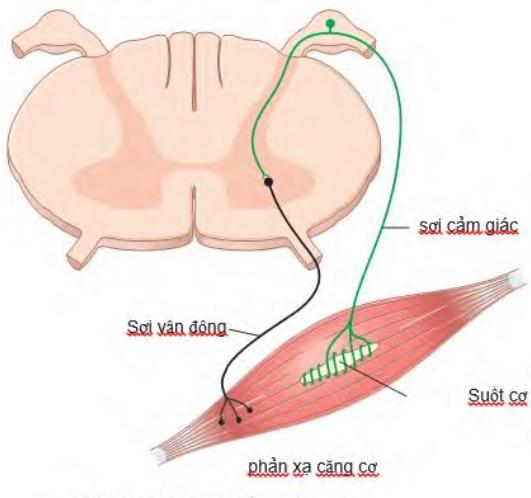


Figure 55-5. Cung phản xạ căng cơ

ra một phản xạ ngay lập tức làm co chính cơ đó lại (hay giãn ra). Như vậy, phản xạ có tác dụng ngăn cản các thay đổi đột ngột chiều dài sợi cơ.

Các phản xạ động kết thúc gần như ngay lập tức khi các sợi cơ đạt được trạng thái mới, trong khi đó một phản xạ yếu hơn, phản xạ tĩnh, tiếp tục được duy trì trong thời gian dài. Phản xạ này được kích thích liên tục bởi các xung động thần kinh *tĩnh* bởi cả sợi cảm giác sơ cấp và thứ cấp. Như vậy phản xạ tĩnh góp một vai trò quan trọng trong việc duy trì trạng thái của sợi cơ, trừ khi có sự điều hòa theo ý muốn từ các trung tâm thần kinh khác cao hơn.

**Chức năng “giảm xóc” của phản xạ căng cơ động và tĩnh trong điều hòa co cơ.** Nhờ có phản xạ căng cơ mà các động tác không bị dao động, giật cục, chức năng này được gọi “giảm xóc” (*dumping*) hay *mềm mại hóa* (*smoothing*).

Các xung động từ tuy sóng thường được truyền đến cơ một cách không liên tục, không thống nhất, tăng cường độ trong vài milis, sau đó giảm ngay lập tức, sau đó chuyển sang một mức cường độ khác và cứ thế... do đó sẽ sinh ra các động tác giật cục, run rẩy nếu như các suối cơ không hoạt động. Điều này được trình bày ở hình 55-6. Ở đường A, các suối cơ còn nguyên vẹn chức năng. Có thể thấy sự co bóp khá mềm mại và liên tục, mặc dù các tín hiệu từ sợi thần kinh vận động đến cơ có tần số khá thấp (8xung/s). Đường B mô tả quá trình tương tự, nhưng ở đây suối cơ đã bị phẫu thuật lấy bỏ trước đó 3 tháng. Có thể thấy rằng sợi cơ co bóp giật cục, không liên tục. Như vậy, đường A đã mô tả khả năng *giảm xóc* nhằm thực hiện động tác mềm mại và liên tục, mặc cho các xung động thần kinh đến từ sợi vận động là dao động.

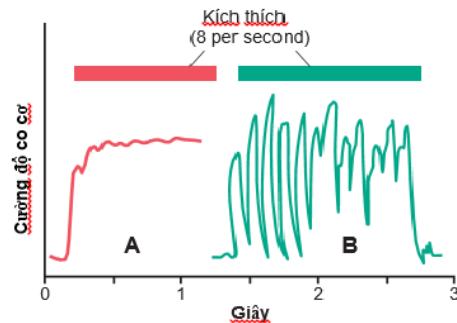


Figure 55-6. phản xạ co cơ trong 2 trường hợp: đường A: trong điều kiện bình thường, đường B: ở con vật đã cắt đứt chi phối cảm giác của suối cơ bằng cách hủy sừng sau tuy sóng trước đó 82 ngày.

Chức năng này của phản xạ căng cơ còn có thể gọi là “trung hòa tín hiệu” (signal averaging)

### VAI TRÒ THOI CƠ TRONG CÁC VẬN ĐỘNG CHỦ ĐỘNG.

Để hiểu tầm quan trọng của hệ thống các neuron vận động gamma, chúng ta nên biết rằng 31% tổng số các sợi thần kinh vận động đến chi phối cơ là sợi gamma, nhiều hơn so với sợi Alpha. Bất cứ xung động thần kinh nào được truyền từ vỏ não hoặc các bộ phận khác của não xuống neuron vận động alpha cũng hầu như ngay lập tức kích thích các neuron gamma, hiệu ứng này được gọi là đồng vận (coactivation). Hiệu ứng này giúp sợi nội suối và ngoại suối co lại đồng thời với nhau.

Điều này có 2 tác dụng: thứ nhất, nó giữ phần nhận cảm của cơ không bị thay đổi trong suốt quá trình co cơ, từ đó giữ cho chức năng phản xạ của suối cơ không bị ảnh hưởng bởi sự co cơ. Thứ 2, duy trì cho các động tác có một sự mềm mại (chức năng giảm xóc) dù cho cơ có thay đổi chiều dài. Nếu suối cơ không co giãn trùng với sự co giãn của khối cơ thì phần nhận cảm của suối lúc bị trùng, lúc bị căng quá và cơ không thể hoạt động tối ưu được.

### Vùng não chi phối hoạt động của neuron vận động gamma.

Các neuron vận động gamma được chi phối bởi cấu tạo lưới hoạt hóa của thân não, vùng này lại nhận các xung động đến từ tiểu não, nhân nền và vỏ não.

Hiện chưa có hiểu biết chính xác về cơ chế hoạt động của neuron gamma. Tuy nhiên, vì cấu tạo lưới hoạt hóa thường liên quan đến các cơ kháng trọng lực, và các cơ kháng trọng lực lại thường tập trung nhiều suối cơ, từ đó có thể suy ra rằng các neuron gamma đóng vai trò quan trọng trong việc “giảm xóc”,

điều hòa vận động các phần khác nhau của cơ thể trong khi đi hoặc chạy.

**Chức năng của hệ thống suối cơ trong duy trì tư thế ở các hoạt động tinh tế.** Một trong những chức năng quan trọng nhất của hệ thống suối cơ là duy trì tư thế của cơ thể khi thực hiện các động tác tinh tế. Để thực hiện chức năng này, cấu tạo lưới hoạt hóa ở thân não gửi các tín hiệu kích thích thông qua thông qua các neuron gamma đến các sợi nội suối, làm co 2 đầu sợi và kéo giãn vùng nhận cảm cảm giác (ở trung tâm sợi), từ đó tăng tần số các tín hiệu truyền đi. Tuy nhiên, nếu suối cơ của các cơ ở cả 2 bên của 1 khớp được kích thích cùng lúc, thì ở cả 2 nhóm cơ đều sinh ra phản xạ căng cơ, các cơ co lại giúp cố định vị trí của khớp một cách bền vững. Bất cứ khi nào có một lực tác động có xu hướng di chuyển khớp ra khỏi vị trí của nó, thì các phản xạ căng cơ lại được kích hoạt ở cả 2 đầu khớp, giúp khớp cố định.

Bất cứ khi nào phải thực hiện một động tác yêu cầu độ chính xác và tinh tế, sự kích thích thích hợp từ cấu tạo lưới thân não lên các suối cơ sẽ giúp duy trì tư thế của các khớp quan trọng, giúp thực hiện các động tác chi tiết một cách khéo léo. (Ví dụ khi viết, khuỷu tay và vai của chúng ta thường cố định).

#### □ **Ứng dụng lâm sàng của phản xạ căng cơ.**

Trong thăm khám lâm sàng, chúng ta thường kiểm tra các phản xạ căng cơ nhằm mục đích xác định mức độ chi phối của não đến tủy sống. Các thăm khám này có thể thực hiện như sau.

**Khám phản xạ gối hoặc phản xạ ở các cơ khác có thể dùng để đánh giá phản xạ căng cơ.** Phản xạ gối có thể được thực hiện đơn giản bằng cách gõ vào gân bánh chè bằng búa phản xạ, hành động này ngay lập tức làm kéo giãn cơ tứ đầu đùi và kích thích phản xạ căng cơ động, cơ tứ đầu co lại làm căng chân đá về phía trước. Phần trên của hình 55-7 trình bày đồ thị cơ (myogram, trong trường hợp này thể hiện độ dài cơ) của cơ tứ đầu trong quá trình thăm khám.

Các phản xạ tương tự có thể thực hiện được ở hầu hết các cơ của cơ thể bằng cách gõ vào vùng gân hoặc bụng cơ. Hay nói cách khác, tất cả những gì cần làm để kích thích một phản xạ căng cơ động là kéo giãn suốt cơ.

Phản xạ cơ được sử dụng bởi các bác sĩ thần kinh để đánh giá độ hoạt hóa của tủy sống. Khi một lượng lớn

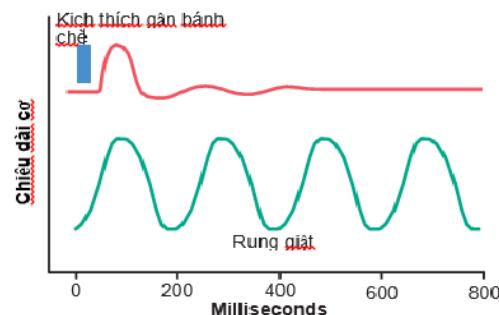


Figure 55-7. Đồ thị cơ ghi lại chiều dài cơ ghi kích thích gân bánh chè và phản xạ rung giật gót

các xung động hoạt hóa được truyền từ các trung tâm cao hơn đến tủy sống, phản xạ căng cơ xảy ra mạnh hơn. Ngược lại, khi các xung động hoạt hóa này giảm xuống hoặc biến mất, phản xạ căng cơ xảy ra yếu hơn hoặc không xảy ra. Điều này thường được ứng dụng trong việc xác định sự có mặt của liệt cứng, gây ra bởi tổn thương vùng vận động của não hoặc trong các bệnh có sự kích thích quá mức cấu tạo lưới ở thân não. Thông thường, một tổn thương lớn vùng vỏ não mà không tổn thương các trung tâm vận động thấp hơn (đặc biệt trong đột quỵ hoặc u não) sẽ gây ra hiện tượng tăng phản xạ căng cơ quá mức ở nửa người bên đối diện.

**Phản xạ đa động- rung giật.** Ở một số trường hợp, các cơ có thể giật nhiều lần sau 1 kích thích, gọi là phản xạ đa động, hoặc rung giật cơ (hình 55-7). Điều này có thể giải thích thông qua ví dụ về rung giật gót như sau.

Nếu một người đứng bằng các mũi chân, sau đó đột ngột hạ gót chân xuống, kéo căng cơ bụng chân, xung động từ suốt cơ truyền đến tủy sống. Các xung động này kích thích phản xạ căng cơ, làm kéo giãn cơ, nâng gót chân trở lại. Sau vài phần nghìn giây, phản xạ căng cơ kết thúc và gót chân lại hạ xuống, lại làm giãn thoi cơ và kích thích một phản xạ căng cơ động, gót chân lại nhắc lên, sau đó lại hạ xuống và cứ thế lặp lại. Đây được gọi là phản xạ rung giật cơ.

Rung giật cơ chỉ xuất hiện khi phản xạ căng cơ vô cùng nhạy cảm bởi chịu các kích thích hoạt hóa từ não bộ. Ví dụ, ở các động vật đã phẫu thuật cắt bỏ não thì phản xạ căng cơ rất nhạy cảm, có thể xảy ra hiện tượng rung giật. Để xác định mức độ hoạt hóa của tủy sống, bác sĩ kiểm tra phản xạ rung giật bằng cách bắt ngón tay động làm giãn cơ bệnh nhân và duy trì lực tác động đó. Nếu rung giật xảy ra, chắc chắn là tủy sống đang được hoạt hóa mạnh. (đọc thêm rung giật trong sách triệu chứng để hiểu)

Note: có thể hiểu ở đây não bộ úc chế, thân não hoạt hóa phản xạ căng cơ. cắt não gây mất úc chế, nhưng sách n viết nguyên là brain là hoạt hóa, nên khi dịch t vẫn giữ nguyên

## PHẢN XẠ GÂN

**Thụ cảm thê Golgi giúp điều hòa trương lực cơ.** thụ cảm thê Golgi (hình 55-8), nằm ở đầu gân, là receptor cảm giác. Trung bình có khoảng 10-15 sợi cơ được nối với một thụ cảm thê Golgi, được kích thích khi các bó sợi cơ này căng lên khi co lại hay giãn ra khi nghỉ ngơi. Như vậy, sự khác biệt giữa thụ cảm thê Golgi và suốt cơ đó là *suốt cơ thì xác định chiều dài sợi cơ và mức độ thay đổi chiều dài đó*, còn *thụ cảm thê Golgi thì xác định trương lực cơ phản ánh qua trương lực của chính nó*.

Các thu thê ở gân cũng có đáp ứng động và *đáp ứng tĩnh* giống như suốt cơ, đáp ứng mạnh mẽ với sự thay đổi độ ngọt trương lực cơ (*đáp ứng động*) rồi ngay sau đó giảm xuống, đáp ứng một cách yếu hơn nhưng bền vững hơn để duy trì trạng thái trương lực cơ mới (*đáp ứng tĩnh*). Như vậy, thụ cảm thê Golgi cung cấp cho hệ thần kinh trung ương những thông tin tức

thời về trạng thái trương lực cơ của từng đoạn cơ.

**Quá trình truyền xung động từ thụ cảm thê Golgi đến thần kinh trung ương.** Các tín hiệu thần kinh từ các thụ cảm thê ở gân được truyền đi nhanh chóng thông qua các sợi thần kinh lớn type Ib (đường kính 16 $\mu\text{m}$ ), chỉ nhỏ hơn một chút so với sợi cấp ở suốt cơ. Cũng giống như ở sợi sợi cấp, các tín hiệu được truyền đến neuron sừng sau tuy sống, rồi từ đây theo bó tuy tiêu não lên đến tiểu não hoặc theo các bó chêm và bó thon lên vỏ não. Các neuron ở sừng sau tuy sống sau khi được kích thích, sẽ gửi tín hiệu kích thích các neuron liên hợp, các neuron này lại úc chế các neuron vận động sừng trước tuy. Liên kết cục bộ này chỉ úc chế trực tiếp sợi cơ riêng lẻ mà không ảnh hưởng đến các sợi xung quanh. Mỗi liên hệ chức năng giữa não, tiểu não trong việc điều hòa hoạt động cơ sẽ được trình bày sau ở chương 57.

**Phản xạ gân xương giúp phòng ngừa sợi cơ tăng trương lực quá mức.** Khi cơ tăng trương lực, các thụ thê Golgi ở cơ đó bị kích thích sẽ truyền tín hiệu về tuy sống và gây ra phản xạ gân xương. *Phản xạ này hoàn toàn là úc chế*, có nghĩa là, phản xạ này đã gây ra một feedback âm tính để ngăn chặn việc tăng trương lực cơ quá mức.

Khi trương lực gân cơ tăng quá cao, các thụ thê ở gân sẽ hoạt động rất mạnh, gửi thông tin lên tuy sống và gây ra một phản xạ ngay lập tức làm giãn toàn bộ cơ. Hiệu ứng này được gọi là phản ứng kéo giãn (lengthening reaction), có thể đóng vai trò là một cơ chế bảo vệ tránh làm rách cơ hoặc bong gân.

**Vai trò phản xạ gân trong việc cân bằng lực co cơ giữa các sợi cơ.** Phản xạ gân xương dường như còn có vai trò trong việc cân bằng lực co cơ giữa các sợi cơ. Các sợi cơ căng quá mức sẽ bị phản xạ xả úc chế lại làm cho trùng xuống, trong khi các sợi quá trùng lại căng ra do không bị úc chế. Điều này giúp phân bố đều các lực tác động lên tất cả sợi cơ, tránh một phần nào đó phải làm việc quá tải dẫn đến chấn thương.

**Vai trò của suốt cơ và thụ cảm thê Golgi trong điều hòa hoạt động bởi các trung tâm cao hơn ở não.**

Mặc dù có thể coi như hoạt động của suốt cơ và thụ cảm thê Golgi chịu sự chi phối chủ yếu từ tuy sống, 2 cơ quan này cũng đồng thời gửi tín hiệu về trung tâm cao hơn. Ví dụ, các thông tin từ suốt cơ và thụ cảm thê Golgi được truyền qua dài tuy tiêu não sau đến thẳng tiểu não với tốc độ

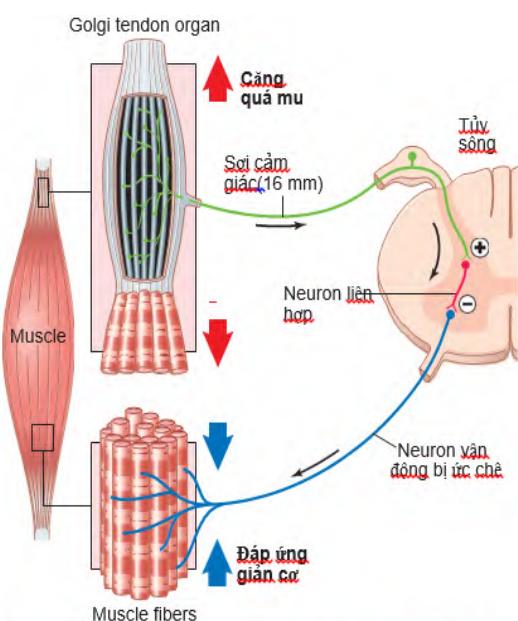


Figure 55-8. Phản xạ gân. Khi sợi cơ căng quá mức kích thích các thụ cảm thê Golgi truyền các xung động thần kinh về theo dây cảm giác, đến kích thích các neuron liên hợp, các neuron này lại úc chế neuron vận động, gây ra giãn cơ.

120m/s, tốc độ nhanh nhất so với bát cứ đâu ở não và tủy sống. Thêm vào đó, các thông tin này cũng được truyền đến cấu tạo lưới ở thân não, rồi sau đó truyền lên vùng vận động vỏ não. Như đã thảo luận ở chương 56, 57, các thông tin này là vô cùng thiết yếu cho quá trình feedback điều hòa thông tin vận động ở tất cả các vùng.

## PHẢN XẠ GẤP VÀ PHẢN XẠ RÚT LUI

Ở tủy sống của các động vật m恁 não, hầu hết các kích thích cảm giác các chi đều gây ra cơ, qua đó rút chi ra khỏi vật kích thích. Phản xạ này được gọi là phản xạ gấp.

Ở dạng kinh điển, phản xạ gấp được kích thích bởi cảm giác đau, như châm kim, nóng, rách da... do vậy nó còn được gọi là phản xạ rút lui, phản xạ đau, hay phản xạ khó chịu (nociceptive). Kích thích receptor xúc giác cũng có thể gây ra một phản xạ rút lui yếu và ngắn.

Khi một phản co thể nào đó bị đau mà không phải các chi, phản này cũng sẽ rút lui khỏi kích thích. Mặc dù phản xạ này không gây ra bởi sự co cơ gấp nhưng vẫn có thể gọi là phản xạ gấp vì có cơ chế cơ bản giống nhau. Như vậy, có thể có nhiều dạng phản xạ rút lui khác nhau đối với các phản co thể khác nhau.

**Cơ chế phản xạ rút lui.** Bên trái hình 55-9 cho ta thấy các đường liên hệ của cung phản xạ rút lui. Ở ví dụ này, khi bàn tay bị đau, các cơ gấp ở phần trên cánh tay bị kích thích và gấp lại, từ đó rút bàn tay ra khỏi kích thích.

Các thông tin khởi phát phản xạ rút lui không được truyền trực tiếp vào neuron sưng trước tủy sống mà thay vào đó trước tiên được truyền vào các neuron liên hợp, rồi mới vào neuron vận động. Cung phản xạ ngắn nhất cũng phải chứa 3 đến 4 neuron. Phản nhiều neuron thuộc các mạng như mạng phân kì (gây phản xạ lan tỏa đến các cơ cần thiết), mạng ức chế cơ đối lập, mạng lặp lại kích thích sau khi kích thích đã chấm dứt.

Hình 55-10 là đồ thị cơ trong suốt phản xạ gấp. Chỉ vài mili giây sau khi bị kích thích đau, phản xạ gấp xuất hiện, sau đó vài mili giây, phản xạ bắt đầu yếu dần, đặc trưng cơ bản của mọi phản xạ tích hợp phức tạp của tủy sống. Cuối cùng, sau khi kích thích kết thúc, sự co cơ không ngay lập tức trở về trạng thái cơ bản mà mất vài mili giây nữa. Sự trì hoãn này dài hay ngắn phụ thuộc vào cường độ kích thích gây ra phản

xạ, một kích thích yếu hầu như không gây trì hoãn,

**Tức chế đối kháng**

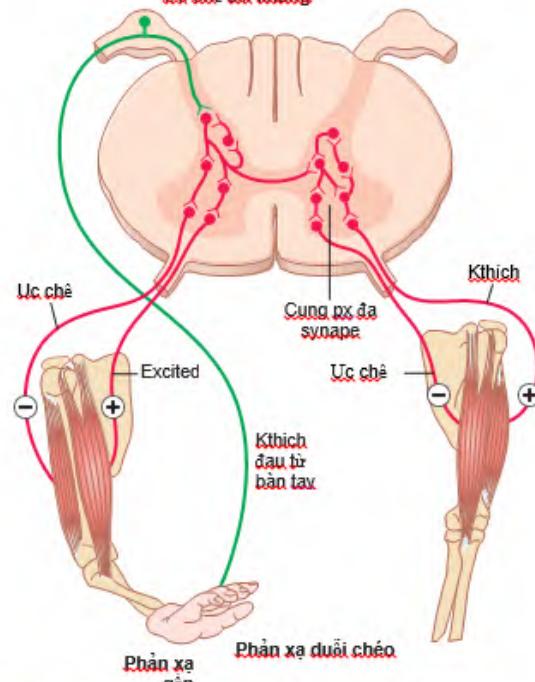


Figure 55-9.

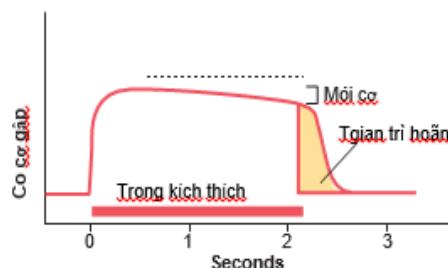


Figure 55-10. Đồ thị cơ thể biểu thị phản xạ gấp: nhanh chóng xảy ra sau kích thích và có một thời gian duy trì sau khi kích thích kết thúc

trong khi một kích thích mạnh có thể gây trì hoãn kéo dài vài giây.

Hiện tượng trì hoãn trong phản xạ gấp là kết quả của cả 2 loại cung lặp lại kích thích được trình bày ở chương 47. Nghiên cứu điện sinh lý chỉ ra rằng hiện tượng trì hoãn tức thời hầu hết là do chính các neuron trung gian tự kích thích chính nó (dài 6-8 mili giây), còn ở hiện tượng trì hoãn kéo dài gây ra bởi các kích thích đau mạnh thì phản ứng lớn là do các vòng phản xạ lặp lại trong mạng neuron (kéo dài vài giây sau khi hết kích thích đau).

Như vậy, phản xạ rút lui giúp cơ thể đáp ứng thích hợp với các kích thích có hại. Hơn nữa, nhờ có hiện tượng trì hoãn (lặp lại kích thích), phản xạ này có thể giữ phản ứng bị tác động ở xa tác nhân kích thích thêm

0.1-3 giây nữa để chờ não quyết định di chuyển cơ thể về vị trí thích hợp.

**Cách thức rút lui trong phản xạ gấp.** Cách thức rút lui trong phản xạ gấp phụ thuộc vào dây thần kinh cảm giác nào bị kích thích. Như khi kích thích đau vào mặt trong cánh tay sẽ không chỉ nhóm cơ gấp mà cả nhóm cơ giạng cánh tay cũng bị kích thích co rút để đưa cánh tay ra ngoài. Nói cách khác, các trung tâm tích hợp và xử lý ở tuy sống sẽ kích thích gây hoạt động cơ một cách hiệu quả nhất để đưa cơ thể tránh xa tác nhân kích thích. Mặc dù nguyên lí này được áp dụng cho bất cứ bộ phận nào của cơ thể, nó được quan sát rõ nhất ở các chi do tại đây có sự phát triển mạnh mẽ của nhóm cơ gấp.

### PHẢN XẠ DUỖI CHÉO

Khoảng 0.2-0.5 giây sau khi các kích thích gây phản xạ gấp ở một chi, chi bên đối diện sẽ bắt đầu duỗi ra. Phản xạ này được gọi là phản xạ duỗi chéo, có tác dụng phối hợp vận động của các chi để đưa cả cơ thể ra xa tác nhân gây đau.

**Cơ chế thần kinh của phản xạ duỗi chéo.** Bên tay phải hình 55-9 cho chúng ta thấy mô hình cung phản xạ duỗi chéo, các tín hiệu thần kinh cảm giác vào tuy sống thì bắt chéo sang bên đối diện ở để kích thích duỗi cơ. Vì phản xạ duỗi chéo chỉ bắt đầu từ 200-500 ms sau khi kích thích đau xảy ra, chứng tỏ rằng cung phản xạ này có nhiều neuron trung gian giữa neuron cảm giác và neuron vận động bên đối diện. Sau khi kích thích đau được loại bỏ, phản xạ này thậm chí còn có thời gian trì hoãn kéo dài hơn cả phản xạ gấp. Một lần nữa, có thể giả thiết rằng sự trì hoãn này là do các cung lặp lại kích thích của neuron trung gian.

Hình 55-1 cho thấy đồ thị cơ của cơ duỗi trong phản xạ duỗi chéo. Đồ thị này chứng minh mối liên quan giữa 2 hiện tượng trì hoãn khi khởi đầu và khi kết thúc kích thích đau. Sự trì hoãn sau khi kết thúc kích thích đau cũng có tác dụng như sự trì hoãn ở phản xạ gấp, đó là cho não thời gian để quyết định di chuyển cơ thể về vị trí thích hợp.

### ÚC CHẾ ĐỐI KHÁNG- CUNG PHẢN XẠ ĐỐI KHÁNG.

Ở trên, chúng ta đã chỉ ra rằng sự kích thích của một nhóm cơ cũng thường đi liền với sự úc chế nhóm cơ khác. Ví dụ, khi phản xạ căng cơ xảy ra trên một cơ

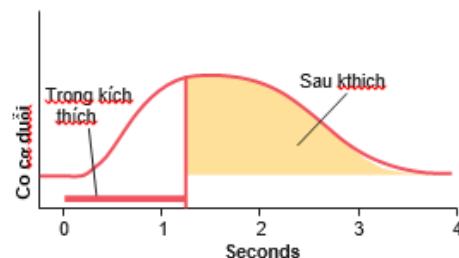


Figure 55-11. Đồ thị cơ phản xạ duỗi chéo: khởi phát chậm và kết thúc muộn sau khi hết kích thích.

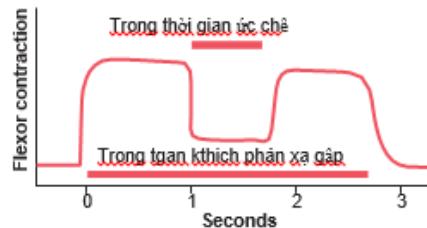


Figure 55-12. Phản xạ gấp: úc chế đối kháng gây ra bởi một xạ gấp mạnh hơn ở chi đối diện.

thì cũng thường có phản xạ úc chế nhóm cơ đối kháng với nó, điều này được gọi là úc chế đối kháng, các liên kết thần kinh chi phối hiện tượng này được gọi là liên kết đối lập (cung phản xạ đối kháng). Hiện tượng đối lập này thường được quan sát ở các cơ ở 2 bên cơ thể, như ví dụ đã được trình bày ở phần phản xạ gấp và duỗi chéo.

Hình 55-12 cho thấy một ví dụ về úc chế đối kháng. Ở ví dụ này, một phản xạ gấp cường độ trung bình nhưng kéo dài xảy ra ở 1 chi, trong khi phản xạ này vẫn đang diễn ra, một phản xạ gấp mạnh hơn được kích thích ở chi đối diện. Phản xạ gấp mạnh hơn này gửi các thông tin úc chế đến chi ban đầu và làm giảm độ co cơ ở chi này, nếu ta loại bỏ kích thích ở chi gấp mạnh hơn, chi ban đầu lại trở về co cơ với cường độ như ban đầu.

### PHẢN XẠ TỰ THẾ- DÁNG ĐI.

### PHẢN XẠ TỰ THẾ- DÁNG ĐI Ở TUY SỐNG.

**Phản ứng hỗ trợ dương tính.** Tác động một áp lực lên bàn chân ở động vật đã lấy bò não có thể gây ra hiện tượng duỗi chi để chống lại áp lực đó. Phản xạ này mạnh đến nỗi nếu ở đặt một con vật bị cắt ngang tuy sống đã vài tháng đứng thẳng lên, nó có thể giữ vững chi của mình để hỗ trợ nâng đỡ toàn bộ cơ thể một cách thích hợp. Phản xạ này được gọi là *phản xạ hỗ trợ dương tính*.

Phản xạ hỗ trợ dương tính bao gồm các cung phản xạ phức tạp giữa các neuron liên hợp, tương tự như phản xạ gấp và duỗi chéo. Vị trí áp lực tác động lên bàn chân sẽ xác định chiều hướng chi duỗi ra, tác động ở bên nào thì chi sẽ duỗi về bên đó, hiệu ứng này được gọi là *phản xạ nam châm*. Phản xạ này ngăn không cho vơ thẻ đồ về bên có lực tác động.

**Phản xạ đứng dậy tuy sống.** Ở động vật có xương sống, khi cơ thể bị ngã về một bên thì sẽ xuất hiện các động tác không đồng vận để cố gắng giúp nó đứng thẳng dậy. Phản xạ này được gọi là *phản xạ đứng dậy tuy sống*. Nó chứng tỏ rằng ở tuy sống có chứa các trung tâm phản xạ phức tạp liên quan đến tư thế. Thực vậy, ở động vật sau khi lành vết cắt ngang tuy ngực giữa 2 vùng chi phối chi trước và chi sau, nó có thể tự đứng dậy và thậm chí khi bước đi có thể dùng chi sau để hỗ trợ chi trước. Trong trường hợp tương tự ở động vật có túi, thì dáng đi của chi sau rất khác biệt khi so với các cá thể bình thường, ngoại trừ việc chi trước và chi sau bước đi không đồng thời.

## ĐỘNG TÁC BUỚC VÀ ĐI BỘ.

**Nhịp bước trên một chi riêng lẻ.** Các bước đi mang tính nhịp điệu thường được nhìn thấy ở động vật có xương sống. Thậm chí ngay cả khi cắt đứt các liên kết từ tuy sống lưng với các phần khác và cắt đứt phần tuy sống liên kết 2 bên cơ thể, mỗi chi sau vẫn có thể thực hiện chức năng bước đi. Việc co chi về phía trước được theo sau vài giây bởi việc duỗi chi đây về phía sau, sau đó lại co về phía trước rồi cứ thế tạo thành một vòng lặp.

Sự tuần hoàn giữa co chân về phía trước và duỗi chân về phía sau có thể diễn ra ngay cả khi dây thần kinh cảm giác bị cắt đứt, có vẻ như nó là kết quả của nhiều cung *phản xạ đối kháng* tác động lẫn nhau trong ma trận tuy sống, giữa các neuron điều khiển cơ đồng vận và cơ đối kháng.

Các thông tin cảm giác từ bàn chân hay cảm giác từ thể từ các khớp đóng một vai trò quan trọng trong việc điều khiển áp lực bàn chân và bước đi liên tục. Thực tế, cơ chế ở tuy sống có thể còn phức tạp hơn nữa. Ví dụ, khi đỉnh bàn chân chạm phải vật nhọn, việc bước đi bị ngừng lại, sau đó con vật nhanh chóng nâng chân lên cao hơn nữa và đưa chân về phía trước để bước qua vật nhọn. Đây gọi là *phản xạ vấp*. Như vậy, tuy sống khá thông minh trong việc điều khiển bước đi.

**Điều hòa nhịp bước giữa 2 chi.** Nếu như tuy sống không bị mất phần trung tâm của nó, mỗi khi một chi

bước lên, chi kia sẽ đẩy về phía sau. Hiệu ứng này là kết quả của việc chi phối lẫn nhau giữa 2 chi.

**Bước chéo chân ở động vật 4 chân- Phản xạ “Mark time”.** Ở con vật đã hồi phục sau khi bị cắt ngang tuy cổ (phía trên phần chi phối chi trước), nếu được nâng lên, việc các chi duỗi ra sẽ kích thích phản xạ bước đi đồng thời ở cả 4 chi. Bình thường, việc bước đi chỉ xảy ra đồng thời ở 2 chân chéo nhau. Điều này là một kết quả khác của việc chi phối lẫn nhau, lần này xảy ra ở toàn bộ phần tuy sống ở giữa 2 phần chi phối chi trước và chi sau. Đây được gọi là phản xạ “Mark time”.

**Phản xạ ngựa phi.** Một phản xạ khác được phát triển ở động vật có xương sống, phản xạ ngựa phi: khi 2 chân trước đẩy về phía sau đồng thời thì 2 chân sau bước lên đồng thời. Phản xạ này xảy ra khi kích thích đến các chi là cùng lúc và cân bằng nhau, ngược lại, nếu kích thích là không cân bằng thì sẽ gây ra phản xạ Mark time. Các phản xạ này có khả năng tự duy trì. Thực vậy, trong khi đi bộ, chỉ 1 chân trước và 1 chân sau bên đối diện được kích thích đồng thời, dẫn đến việc con vật tiếp tục bước đi, ngược lại, khi phi nước đại, cả 2 chi trước và 2 chi sau được kích thích đồng thời một cách cân bằng, dẫn đến con vật cứ tiếp tục phi nước đại, và do đó, giữ nguyên hình thái di chuyển.

## Phản xạ gãi

Một phản xạ tuy đặc biệt quan trọng ở một số loài động vật là phản xạ gãi khi bị kích thích bởi cảm giác ngứa hoặc cù léc. Phản xạ này bao gồm 2 chức năng: (1) cảm nhận vị trí giúp móng tìm đúng điểm bị kích thích, (2) hành động gãi *liên tục*.

Cảm nhận vị trí gãi là một chức năng khá phát triển. Nếu như có bọ di chuyển trên vai của động vật có xương sống, chúng vẫn có thể dùng móng chân sau để tìm chính xác vị trí của con bọ, mặc dù cần đến 19 nhóm cơ của chi sau để đưa móng đến vị trí đó. Để làm phản xạ này phức tạp hơn nữa, giả sử con bọ chết di chuyển qua đường giữa, thì móng chân thứ nhất sẽ dừng lại và móng chân bên đối diện sẽ tiếp tục đến khi tìm thấy con bọ.

Các hành động liên tục nối tiếp như bước đi, hay gãi, có liên quan đến các cung phản xạ chi phối lẫn nhau, gây ra sự dao động tuần hoàn.

## Phản xạ tuy sống gây co cứng cơ.

Các co cứng cơ cục bộ thường được quan sát ở người. Trong nhiều trường hợp, một kích thích đau khú trú có thể gây nên một co cứng cục bộ.

**Co cứng cơ sau một chấn thương gãy xương.** Một thẻ lâm sàng quan trọng của co thắt cơ diễn ra ở các cơ bao quanh một xương bị gãy. Các xương bị gãy gửi các xung động về cảm giác đau về tuy sống, gây ra co cơ xung quanh. Khi gây tê cục bộ hay gây tê toàn thân, kích thích đau biến mất, sự co thắt cũng biến mất.

**Co cứng thành bụng ở bệnh nhân viêm phúc mạc.** Một dạng khác của phản xạ co cứng cơ xảy ra ở thành bụng, khi phúc mạc lá thành bị kích thích do viêm phúc mạc. Một lần nữa, giảm đau giúp các cơ co cứng dc giãn ra. Một dạng co cứng tương tự cũng xảy ra trong quá trình phẫu thuật, các xung động đau từ phúc mạc lá thành thường gây ra co cứng thành bụng, đôi khi gây đầy cả các quai ruột qua vết mổ. Vì lí do này mà khi phẫu thuật ổ bụng thường phải gây hôn mê sâu cho bệnh nhân.

**Chuột rút.** Một dạng khác nữa của co cứng cơ cục bộ là chuột rút. Bất cứ các tác nhân kích thích khu trú nào hoặc các chuyên hóa bất thường trong cơ, ví dụ như lạnh, thiếu máu, hoặc vận động quá mức đều có thể sinh ra các xung động cảm giác đau gửi lên tuy sống để từ tuy gửi feedback trở lại gây co thắt cơ. Các co thắt cơ này lại kích thích nhiều receptor hơn nữa, tuy sống lại gây co cơ càng mạnh. Đây là feedback dương tính, một kích thích nhỏ ban đầu gây co thắt ngày càng nhiều cho đến khi các cơ co thắt tối đa.

## CÁC PHẢN XẠ TỰ CHỦ CỦA TUY SỐNG.

Nhiều đoạn của hệ thần kinh tự chủ được tích hợp trong tuy sống, phản lớn được thảo luận ở các chương khác. Các phản xạ này bao gồm (1) thay đổi trương lực mạch máu theo nhiệt độ (chương 74) (2) đổ mồ hôi do nóng khu trú trên bề mặt cơ thể (chương 74) (3) Các phản xạ vận động ở ruột (chương 63) (4) Phản xạ phúc mạc tạng úc ché ché nhu động ruột khi có kích thích vào phúc mạc (chương 67) (5) Phản xạ tiêu tiện (chương 26) hoặc đại tiện (chương 64). Tất cả các phản xạ này đều có thể được kích thích đồng thời dưới dạng *Phản xạ Mass* sẽ được thảo luận dưới đây

**Phản xạ mass.** Ở động vật có xương sống, đôi khi tuy sống có thể hoạt động quá mức, hoạt hóa mạnh phản lớn của tuy sống. Việc hoạt động quá mức này có thể gây ra do một kích thích đau mạnh mẽ lên da

hoặc nội tạng, ví dụ như sự giãn căng quá mức của bàng quang hoặc ruột. Hiện tượng này gây ra cái gọi là *Phản xạ mass*, liên quan đến phản lớn hoặc toàn bộ tuy sống. Hệ quả có thể là (1) co cứng phản lớn cơ vận của cơ thể (2) đại tiện tiêu tiện không tự chủ (3) tăng huyết áp động mạch lên tối đa, đôi khi huyết áp tâm thu có thể lên đến hơn 200 mmhg, (4) đổ mồ hôi nhiều.

Bởi vì phản xạ khôi có thể kéo dài đến vài phút, có thể giả thiết rằng có một lượng lớn các cung phản xạ lặp lại kích thích cùng một lúc tác động lên phản lớn tuy sống. Cơ chế ở đây cũng gần giống với cơ chế trong động kinh (ở động kinh thì lại bao gồm một lượng lớn các cung phản xạ lặp lại kích thích trên não thay vì ở tuy sống.)

## Dứt ngang tuy và choáng tuy.

Khi tuy sống bị cắt ngang đột ngột ở tuy cổ cao, đầu tiên toàn bộ các chức năng tuy, bao gồm cả các phản xạ tuy song ngay lập tức biến mất, phản ứng này gọi là *choáng tuy*. Nguyên nhân cho phản ứng này là do bình thường các neuron của tuy sống liên tục chịu sự chi phối rất lớn một bởi các trung tâm ở cao hơn, thông qua các bó lưới tuy, tiền đình tuy, vỏ tuy...

Sau vài giờ hoặc vài tuần, các neuron ở tuy sống dần dần lấy lại khả năng hoạt động. Hiện tượng này thường như là tính chất tự nhiên của tất cả các neuron đó là, sau khi mất đi nguồn xung đột hoạt hóa, chúng tự nâng cao khả năng sự nhạy cảm với kích thích của chính mình để bù đắp lại một phần sự thiếu sót. Ở các loài động vật không linh trưởng, sự hồi phục này xảy ra chỉ sau vài giờ đến một ngày, nhưng ở người sự phục hồi này thường phải sau vài tuần và thường không hồi phục hoàn toàn, ngược lại, đôi khi lại có thể hồi phục quá mức, gây ra sự nhạy cảm quá mức ở các chức năng của tuy.

Một vài chức năng tuy bị ảnh hưởng đặc biệt sau choáng tuy:

1. Khi bắt đầu choáng tuy, huyết áp động mạch giảm nhanh và mạnh, đôi khi có thể dưới 40mmhg, chứng tỏ rằng hệ thần kinh giao cảm bị tổn thương. Huyết áp sau đó có thể trở lại bình thường sau vài ngày.
2. Tất cả các phản xạ cơ vận được tích hợp trong tuy sống đều bị mất trong giai đoạn đầu của choáng tuy. Ở các động vật bậc thấp, chỉ mất vài giờ hoặc vài ngày để khôi phục phản xạ này, tuy nhiên ở người có thể mất đến hàng tuần hoặc hàng tháng. Ở cả người và

- động vật, các phản xạ có thể trở nên nhạy cảm quá mức, thường là khi còn một vài đường liên hệ hoạt hóa từ não đến một phần tủy sống, phản xạ còn lại thì bị đứt hoàn toàn. Phản xạ đầu tiên được khôi phục là phản xạ cẳng cơ, sau đó là các phản xạ phức tạp hơn như phản xạ gấp, phản xạ đứng dậy và các phản xạ bước
3. Các phản xạ ở tủy cùng chi phối cho bảng quang và trực tràng ở người có thể bị mất trong vài tuần đầu, nhưng sau đó đa phần có thể hồi phục trở lại. Hiện tượng này được thảo luận ở chương 26 và 67.

## Bibliography

- Alvarez FJ, Benito-Gonzalez A, Siembab VC: Principles of interneuron development learned from Renshaw cells and the motoneuron recurrent inhibitory circuit. Ann N Y Acad Sci 1279:22, 2013.
- de Groat WC, Wickens C: Organization of the neural switching circuitry underlying reflex micturition. Acta Physiol (Oxf) 207:66, 2013.
- Dietz V: Proprioception and locomotor disorders. Nat Rev Neurosci 3:781, 2002.

- Dietz V, Fouad K: Restoration of sensorimotor functions after spinal cord injury. Brain 137:654, 2014.
- Duyse J, Clarac F, Cruse H: Load-regulating mechanisms in gait and posture: comparative aspects. Physiol Rev 80:83, 2000.
- Glover JC: Development of specific connectivity between premotor neurons and motoneurons in the brain stem and spinal cord. Physiol Rev 80:615, 2000.
- Grillner S: The motor infrastructure: from ion channels to neuronal networks. Nat Rev Neurosci 4:573, 2003.
- Hubli M, Bolliger M, Dietz V: Neuronal dysfunction in chronic spinal cord injury. Spinal Cord 49:582, 2011.
- Jankowska E, Hammar I: Interactions between spinal interneurons and ventral spinocerebellar tract neurons. J Physiol 591:5445, 2013.
- Kiehn O: Development and functional organization of spinal locomotor circuits. Curr Opin Neurobiol 21:100, 2011.
- Marchand-Pauvert V, Iglesias C: Properties of human spinal interneurons: normal and dystonic control. J Physiol 586:1247, 2008.
- Prochazka A, Ellaway P: Sensory systems in the control of movement. Compr Physiol 2:2615, 2012.
- Proske U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. Physiol Rev 92:1651, 2012.
- Rekling JC, Funk GD, Bayliss DA, et al: Synaptic control of motoneuronal excitability. Physiol Rev 80:767, 2000.
- Rossignol S, Barrière G, Alluin O, Frigon A: Re-expression of locomotor function after partial spinal cord injury. Physiology (Bethesda) 24:127, 2009.



# Chức năng vận động của vỏ não và thân não

Người dịch: Trần Quang Bằng

Đa số các vận động có ý thức khởi phát từ vỏ não được hình thành khi vỏ não hoạt hóa các chương trình được tích hợp trong các khu vực của não dưới - tuy sống, thân não, hạch nền, và tiêu não. Những trung tâm ở dưới thấp này, đến lượt mình, gửi các tín hiệu chi phối tới các cơ.

Tuy nhiên, ở một số ít dạng vận động, vỏ não có con đường gần như trực tiếp tới các neuron vận động vùng trước của tuy sống, bỏ qua một vài trung tâm kể trên. Chương này và chương 57 giải thích sự tương tác giữa các trung tâm vận động khác nhau của não và tuy sống để hình thành nên chức năng vận động có ý thức.

## VỎ NÃO VẬN ĐỘNG VÀ DẢI VỎ TỦY

**Hình 56-1** biểu diễn những vùng chức năng của vỏ não. Phía trước rãnh trung tâm, chiếm khoảng 1/3 sau của thùy trán, là vỏ não vận động. Phía sau rãnh trung tâm là vỏ não cảm giác thân thể (đã được bàn luận chi tiết ở những chap trước), nơi gửi nhiều tin hiệu khởi phát vận động đến vỏ não vận động.

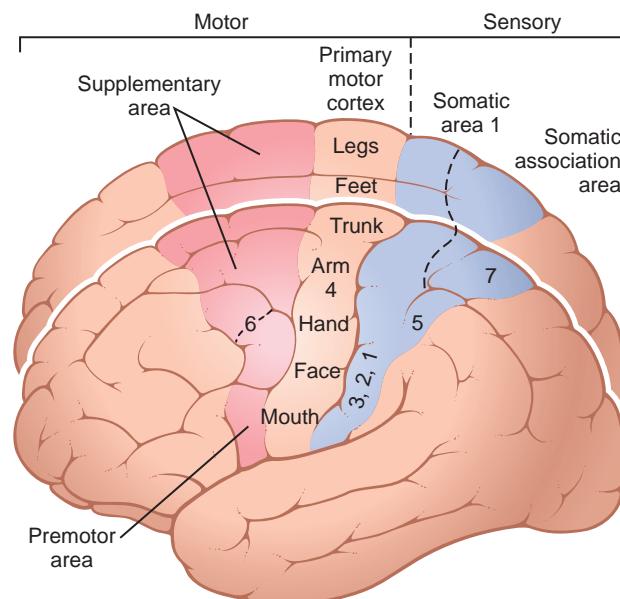
Vỏ não vận động được chia làm 3 vùng nhỏ, mỗi vùng lại có bản đồ hình chiếu riêng cho các nhóm cơ và có những chức năng riêng biệt : (1) vùng vận động sơ cấp (primary motor cortex); (2) vùng tiền vận động(premotor area), (3) vùng vận động bổ sung (supplementary motor area).

## VÙNG VẬN ĐỘNG SƠ CẤP

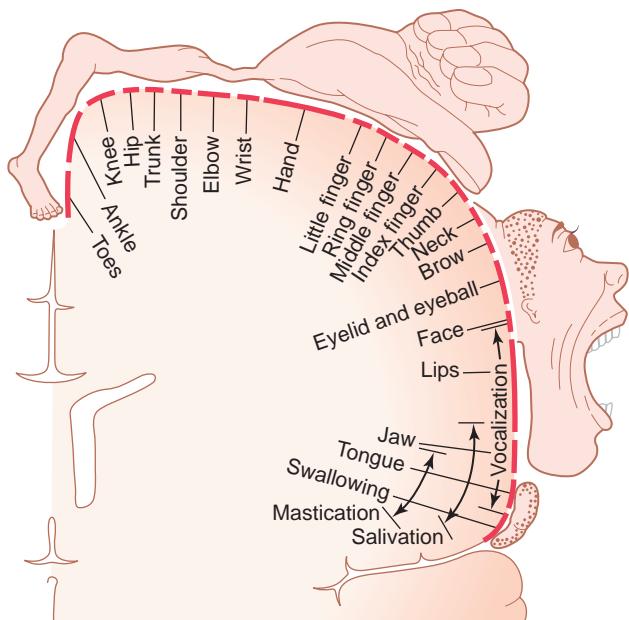
Vùng vận động sơ cấp, được biểu diễn ở hình 56-1, nằm ở cuộn não ngay phía trước rãnh trung tâm của thùy trán. Nó bắt đầu từ khe Sylvius (rãnh bên -Sylvian fissure), trải rộng lên trên phần cao nhất của não, rồi đi sâu xuống khe dọc đại não.( Vùng này tương đương với vùng 4 trong sơ đồ phân chia vỏ não của Brodmann, được trình bày ở hình 48-5)

Hình 56-1 biểu diễn bản đồ hình chiếu gần đúng của các nhóm cơ khác nhau lên trên vùng vận động sơ cấp, bắt đầu với vùng mặt và miệng ở cạnh rãnh bên, cánh tay và bàn tay ở giữa,

vùng thân mình nằm cạnh đỉnh não; vùng chân và bàn chân nằm sâu trong khe dọc giữa. Bản đồ hình chiếu này được biểu diễn một cách sinh động hơn ở hình 56-2, nó cho thấy tỉ lệ hình chiếu giữa các vùng cơ khác nhau theo Penfield và Rasmussen. Bản đồ này được thực hiện bằng cách kích thích điện lên các vùng khác nhau của vỏ não vận động ở những người đang trải qua các ca phẫu thuật thần kinh. Đề ý rằng hơn một nửa diện tích của vùng vận động sơ cấp liên quan đến sự chi phối vận động các cơ ở bàn tay và các cơ nói. Kích thích tại một điểm trên những vùng đó hiếm khi gây co một cơ đơn lẻ, mà thường gây co một nhóm cơ nhất định. Nói cách khác, kích thích riêng lẻ một neuron ở vỏ não vận động thường gây ra một chuyển động đặc trưng hơn là chỉ ở một cơ nhất định. Cơ chế của hiện tượng này là do neuron bị kích thích sẽ hoạt hóa một chương trình (khuôn mẫu) vận động các cơ riêng lẻ, mỗi cơ trong nhóm đó đóng góp một chiều hướng và một lực của riêng nó trong chuyển động chung.



Hình 56-1 : Các vùng chức năng vận động và cảm giác ở vỏ não. Các số 4,5,6,7 là các vùng vỏ não theo phân chia của Brodmann's, như được giải thích ở chương 48.



Hình 56-2. Mức độ đại diện của các cơ khác nhau lên trên vỏ não (Modified from Penfield W, Rasmussen T: *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Hafner, 1968.)

## VÙNG TIỀN VẬN ĐỘNG

Vùng tiền vận động (hình 56-1) nằm trước vùng vận động sơ cấp 1-3 cm. Nó trải dài từ rãnh bên (khe Sylvia) đến khe dọc giữa, nơi nó tiếp giáp với vùng vận động bổ sung (vùng có những chức năng giống với vùng tiền vận động). Bản đồ hình chiếu của vùng vỏ não tiền vận động rất giống vùng vỏ não sơ cấp, với miệng và mặt ở bên nhất, tiếp đó lâm lượt là bàn tay, cánh tay, thân mình, và chân.

Các tín hiệu thần kinh khởi phát từ vùng tiền vận động gây nên các chương trình (phức hợp, khuôn mẫu-pattern) vận động phức tạp hơn nhiều so với những chương trình (phức hợp, khuôn mẫu) riêng biệt hình thành trong vùng vận động sơ cấp. Ví dụ như chương trình (khuôn mẫu) tạo nên tư thế của vai và cánh tay để định hướng cho bàn tay thực hiện được các chức năng cụ thể. Muốn làm được điều đó, đầu tiên, phần trước nhất của vùng tiền vận động hình thành một “hình ảnh vận động” (motor image) của toàn bộ các cử động cơ sắp được thực hiện. Tiếp theo, ở phần sau của vùng tiền vận động, hình ảnh này kích thích các chương trình vận động cơ cần để đạt được hình ảnh đó. Phần này gửi các tín hiệu tới vùng vận động sơ cấp để kích thích các cơ nhất định bằng con đường trực tiếp hoặc gián tiếp thông qua hạch nền và đồi thị.

Một nhóm các neuron đặc biệt được gọi là các “neuron phản chiếu” (mirror neurons) được hoạt hóa khi một người thực hiện một hành động nhất định hoặc khi người đó quan sát một hành động tương tự được thực hiện bởi người khác. Bởi vậy, sự hoạt hóa của những neuron này phản chiếu lại hành động của người khác như thể người quan sát đang thực hiện hành động cụ thể đó.

708

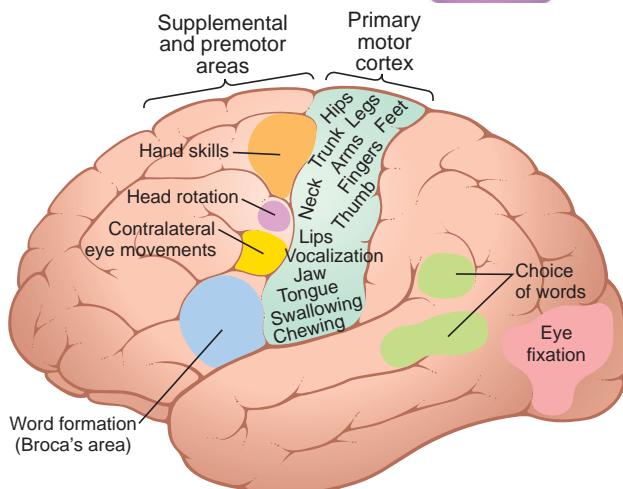


Figure 56-3. Đại diện của các cơ khác nhau lên trên vỏ não và vị trí của một số vùng khác chi phối những chuyển động đặc trưng.

Những nghiên cứu hình ảnh về não bộ chỉ ra rằng các neuron này chuyển những biểu tượng cảm giác của các hành động vốn được hình thành qua việc nghe và quan sát thành những biểu tượng vận động của các hành động đó. Nhiều nhà sinh lý học thần kinh tin rằng những neuron phản chiếu này có thể có vai trò quan trọng trong việc nhận thức được các hành động của người khác và trong việc học tập các kỹ năng mới thông qua sự bắt chước.

Do đó, vùng tiền vận động, hạch nền, đồi thị và vùng vỏ não vận động sơ cấp cấu thành một phức hợp thống nhất chi phối những cử động phức tạp đòi hỏi sự phối hợp của nhiều cơ.

## VÙNG VẬN ĐỘNG BỔ SUNG

Vùng vận động bổ sung có bản đồ hình chiếu khác nữa để chi phối chức năng vận động. Vùng này nằm chủ yếu ở khe dọc giữa nhưng kéo dài vài cm lên trên vùng vỏ não trán trên. Kích thích vùng này thường gây co cơ cả 2 bên hơn là 1 bên. Ví dụ như nắm cả 2 tay cùng lúc; những cử động này có lẽ là chức năng cơ bản của bàn tay để leo trèo. Nói chung, vùng này phối hợp với vùng tiền vận động để tạo nên các tư thế chuyển động của toàn cơ thể, cũng như của các phần cơ thể khác nhau, của đầu, mắt, vân vân, là cơ sở cho vùng tiền vận động và vùng vận động sơ cấp chi phối những vận động tinh tế của cánh tay và bàn tay.

## MỘT SỐ VÙNG CHI PHỐI VẬN ĐỘNG CHUYÊN BIỆT TRÊN VỎ NÃO

Một số ít các vùng vận động được biệt hóa cao ở vỏ não chi phối những chức năng vận động đặc trưng (được biểu diễn ở hình 56-3). Những vùng này được định vị bằng kích thích điện hoặc bởi sự mất chức năng vận động nhất định khi các vùng vỏ não đặc biệt đó bị tổn thương.



Một số những vùng quan trọng sẽ được miêu tả sau đây.

**Vùng Broca (Vùng vận ngôn)**: Hình 56-3 biểu diễn một khu vực nằm trong vùng tiền vận động được ghi nhận “hình thành từ” (word formation) nằm ngay trước vùng vận động nguyên phát và ngay trên rãnh ngang. Vùng này được gọi là vùng Broca. Tổn thương vùng này không làm cản trở sự phát âm, nhưng khiến cho người đó không thể nói được toàn bộ từ mà chỉ phát âm rời rạc hoặc nói được một từ đơn giản như “no” hoặc “yes”. Một vùng vỏ não kề ngay đó gây ra các động tác hô hấp phù hợp, do đó cử động hô hấp của dây thanh có thể xảy ra đồng thời với cử động của miệng và lưỡi trong lúc nói. Bởi vậy, các hoạt động thần kinh ở vùng tiền vận động có liên quan tới lời nói là cực kì phức tạp.

**Vùng cử động mắt chủ động**: Trong vùng tiền vận động, ngay trên vùng Broca là nơi kiểm soát vận động chủ động của mắt. Tổn thương vùng này cản trở việc vận động mắt theo ý muốn về phía các đồ vật khác nhau. Thay vào đó, mắt có xu hướng tập trung vô thức vào những vật đặc biệt, một hiện tượng được chi phối bởi tín hiệu từ vỏ não thị giác ở thùy chẩm, như được giải thích ở chương 52. Thùy trán cũng chi phối cử động của mí mắt như chớp mắt.

**Vùng cử động quay đầu**: nằm hơi cao hơn trong vùng liên hợp vận động, những kích thích điện vùng này gây ra động tác xoay đầu. Vùng này liên quan chặt chẽ với vùng cử động mắt, có tác dụng làm đầu hướng theo vật.

**Vùng cử động khéo léo của bàn tay**: nằm trong vùng tiền vận động, ngay trên vùng cử động bàn tay và ngón tay của vùng vận động sơ cấp là một vùng có vai trò quan trọng cho các cử động khéo léo của bàn tay. Tổn thương vùng này làm cho các động tác của bàn tay trở nên rời rạc và không có mục đích (motor apraxia).

#### QUÁ TRÌNH DẪN TRUYỀN CÁC TÍN HIỆU VẬN ĐỘNG TỪ VỎ NÃO TỚI CÁC CƠ

Các tín hiệu vận động được dẫn truyền trực tiếp từ vỏ não xuống tủy sống qua bó vỏ-tủy và gián tiếp qua các đường phụ bao gồm hạch nền, tiểu não và những nhân khác nhau ở thân não. Nói chung, con đường trực tiếp liên quan nhiều hơn tới các cử động riêng lẻ, chi tiết (tinh tế), đặc biệt là ở đầu chi, nhất là ở là bàn tay và ngón tay.

#### Dải vỏ tủy (bó tháp)

Con đường đi ra quan trọng nhất từ vỏ não vận động là dải vỏ-tủy, còn được gọi là bó tháp, được biểu diễn ở hình 56-4. 30% dải vỏ-tủy bắt nguồn từ vùng vận động sơ cấp, 30% từ vùng tiền vận động và vùng vận động bổ sung, 40% từ các vùng cảm giác thân thể nằm sau rãnh trung tâm.

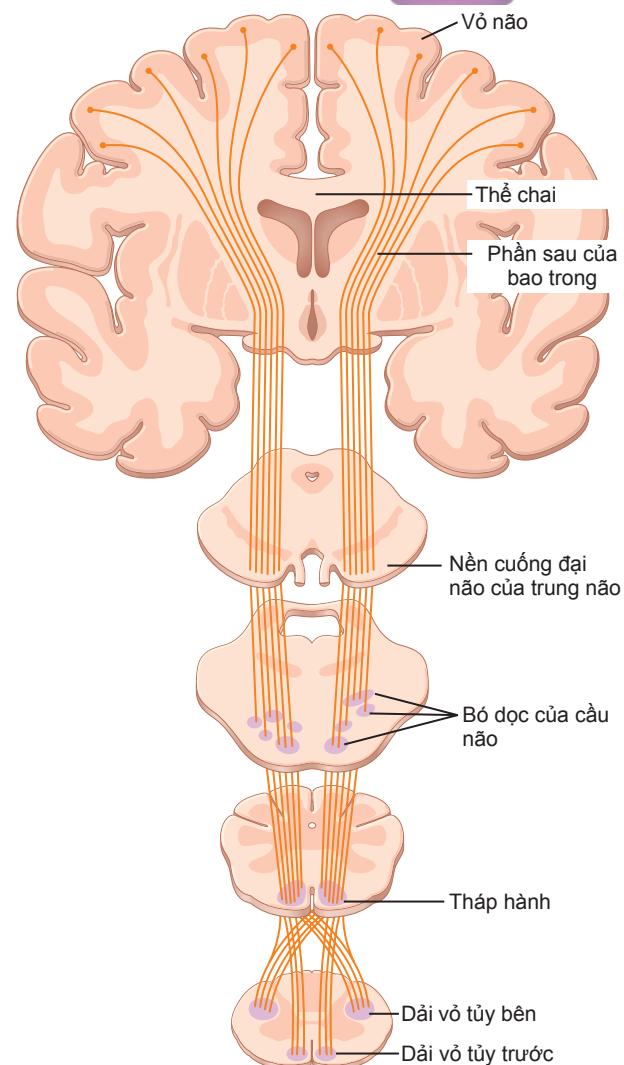


Figure 56-4. Dải vỏ tủy (Bó tháp). (Modified from Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

Sau khi rời vỏ não, bó này đi qua trụ sau của bao trung (giữa nhân đuôi và nhân bèo sẫm của nhân nền) và sau đó đi xuống thân não, tạo nên bó tháp ở hành não. Phần lớn các sợi của bó tháp sau đó bắt chéo sang bên đối diện ở phần tháp của hành não và đi xuống tủy sống tạo thành dải vỏ-tủy bên, cuối cùng phần lớn tận hết (tạo synap) ở neuron trung gian nằm trong vùng trung gian của chất xám tủy, một số tận hết ở neuron cảm giác ở sừng sau, và rất ít tận hết trực tiếp ở các neuron vận động ở sừng trước để gây co cơ.

Một số sợi không bắt chéo sang bên đối diện ở hành não mà đi thẳng xuống tủy sống trong dải vỏ-tủy trước. Rất nhiều, nếu không phải là hầu hết, những sợi này cuối cùng bắt chéo sang bên đối diện hoặc ở cổ hoặc ở đoạn ngực trên. Những sợi này có thể liên quan tới sự chi phối các chuyển động tạo tư thế ở 2 bên (bilateral postural movements) bởi vùng vận động bổ sung.



Hầu hết các sợi có kích thước lớn trong bó tháp là một quần thể các sợi được myelin hóa với đường kính trung bình là 16 micromet. Những sợi này bắt nguồn từ tế bào tháp không lõi - tế bào Betz, chỉ được tìm thấy ở vùng vỏ não vận động sơ cấp. Các tế bào Betz có đường kính 60 micromet, và những sợi của chúng dẫn truyền xung động thần kinh tới tuy sống với tốc độ khoảng 70m/s, tốc độ dẫn truyền xung động nhanh nhất từ não tới tuy sống. Có khoảng 34000 sợi này ở mỗi dài vỏ tuy. Tổng số sợi ở mỗi dài vỏ tuy là hơn 1 triệu sợi, do vậy, những sợi có kích thước lớn này chỉ chiếm 3 %. 97 % còn lại chủ yếu là những sợi có đường kính nhỏ hơn 4 micromet, dẫn truyền những tín hiệu giúp duy trì trương lực cơ bản của cơ (background tonic signals) đến vùng vận động ở tuy sống.

**Các con đường khác từ vỏ não vận động.** Vỏ não vận động phát sinh ra một lượng lớn các sợi phụ, chủ yếu là có kích thước nhỏ, tới những vùng sâu ở tiểu não và thân não, bao gồm:

1. Các sợi trực từ tế bào Betz không lõi cho những sợi bên trở lại vỏ não. Những sợi bên này được tin là có tác dụng ức chế những vùng vỏ não kế cận khi tế bào Betz phát xung động ( discharge), nhờ vậy làm rõ thêm ranh giới của tín hiệu kích thích.
2. Một lượng lớn các sợi đi từ vỏ não vận động đến nhân đuôi và bẹo sẫm. Từ đó, những con đường phụ mở rộng vào thân não và tuy sống, như đã được trình bày ở chương trước, chủ yếu chi phối sự co cơ tạo nên tư thế của cơ thể. ( duy trì tư thế) ( body postural muscle contractions).
3. Một lượng trung bình các sợi vận động đi tới những nhân đỉ ở não giữa. Từ những nhân này, các sợi đi xuống tuy qua dài đỉ-tuy.
4. Một số lượng trung bình các sợi vận động dài hướng tới cấu trúc lưỡi và nhân tiền đình của thân não; từ đây, các tín hiệu đi tới tuy sống qua dài ( bô) lưỡi-tuy và tiền đình - tuy , sô khác tới tiểu não thông qua bó lưỡi - tiểu não và tiền đình- tiểu não.
5. Một lượng rất lớn các sợi vận động tạo synap tại các nhân cầu não, từ đây cho ra các sợi cầu - tiểu não, mang tín hiệu tới 2 bán cầu tiểu não.
6. Các sợi bên cũng tận hết ở các nhân trám dưới, và từ đó, các sợi nhân trám- tiểu não dẫn truyền tín hiệu tới nhiều vùng ở tiểu não.

Do đó, tất cả nhân nền, thân não và tiểu não đều nhận các tín hiệu vận động mạnh mẽ từ hệ thống vỏ-tuy mỗi khi một tín hiệu được truyền xuống tuy sống để gây ra một cử động

**Các con đường để sợi cảm giác đi tới vỏ não vận động**  
Các chức năng của vỏ não vận động được chi phối chủ yếu bởi các tín hiệu thần kinh từ hệ thống cảm giác thân thể, nhưng phần nào từ cả các hệ thống cảm giác khác như thính giác và thị giác.

Một khi tiếp nhận các thông tin cảm giác, vỏ não vận động hoạt động cùng với nhân nền và tiểu não kích hoạt một chuỗi đáp ứng vận động phù hợp. Các con đường quan trọng để các sợi cảm giác tới vỏ não vận động bao gồm :

1. Những sợi dưới vỏ từ những vùng kế cận của vỏ não trước, đặc biệt là từ (a) vùng cảm giác thân thể của vỏ não ở thùy đỉnh, (b)những vùng lân cận của vỏ não thùy trán phía trước vùng vỏ não vận động, (c) vỏ não thị giác và thính giác.
2. Những sợi dưới vỏ đi qua gói thể chai ( corpus callosum) từ bán cầu não phía đối diện. Những sợi này liên kết các vùng tương ứng của vỏ não ở 2 bán cầu đại não.
3. Các sợi cảm giác thân thể đi trực tiếp từ hệ thống nhân bụng nền ( ventrobasal) của đồi thi. Những sợi này dẫn truyền chủ yếu các tín hiệu xúc giác ở da, và các tín hiệu ở khớp và cơ từ phần ngoại vi của cơ thể.
4. Bó ( dài) đi từ nhân bụng bên ( ventrolateral) và nhân bụng trên ( ventroanterior) của đồi thi, lần lượt nhận các tín hiệu từ tiểu não và hạch nền. Những bó này đưa đến các tín hiệu cần thiết cho sự phối hợp giữa chức năng vận động của vỏ não vận động, nhân nền, và tiểu não.
5. Những sợi từ nhân trong lá ( intralaminar nuclei) của đồi thi. Những sợi này kiểm soát mức độ hoạt hóa chung của vỏ não vận động giống như cách chúng kiểm soát mức độ hoạt hóa chung ở hầu hết các vùng khác của vỏ não.

## NHÂN ĐỈ HOẠT ĐỘNG NHƯ MỘT CON ĐƯỜNG PHỤ ĐỂ DẪN TRUYỀN TÍN HIỆU TỪ VỎ NÃO TỚI TUY SỐNG

Nhân đỉ, nằm ở não giữa, hoạt động gắn liền với dài vỏ tuy. Như trình bày ở hình 56-5, nó nhận trực tiếp một lượng lớn các sợi từ vùng vỏ não vận động sơ cấp thông qua

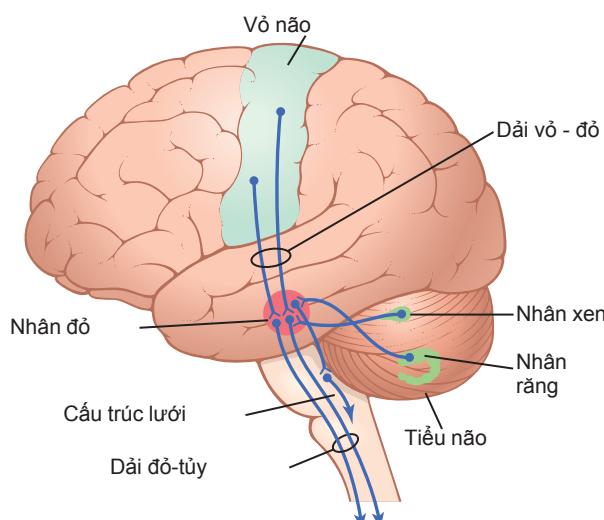


Figure 56-5. Con đường vỏ-đỉ-tuy và liên quan của nó với tiểu não.



dài vỏ - đỏ, cũng như những sợi nhánh từ dài vỏ- tuy khi chúng đi qua não giữa. Những sợi này tạo synap ở phần thấp của nhân đỏ, vị trí các tế bào không lồ ( magnocellular portion) , nơi chứa những neuron có kích thước lớn tương đương tế bào Betz ở vỏ não vận động. Những neuron này cho ra dài đỏ-tuy , dài này bắt chép sang bên đối diện ở phần thấp của thân não xuống tuy sống, ở tuy sống nó nằm ngay trước dài vỏ tuy , trong cột bên (thường bên) của tuy sống.

Những sợi đỏ-tuy tận cùng (tạo synap) chủ yếu ở neuron trung gian ở vùng giữa của chất xám, cùng với các sợi vỏ tuy, nhưng một vài sợi đỏ tuy tận cùng trực tiếp ở neuron vận động (neuron alpha) ở sừng trước, cùng với một số sợi vỏ-tuy. Nhân đỏ cũng có những liên kết mật thiết với tiêu não, giống với sự liên kết giữa vùng vỏ não vận động và tiêu não.

### Chức năng của hệ thống vỏ-đỏ-tuy

Vùng tế bào không lồ của nhân đỏ cũng có một bản đồ hình chiêu của tất cả các cơ như ở vỏ não. Do đó, kích thích tại một điểm ở vùng này gây co hoặc một cơ đơn độc hoặc một nhóm cơ nhỏ. Tuy nhiên, sự phản chiêu của các cơ khác nhau lên đây kém chính xác hơn là lên vỏ não, đặc biệt là ở con người, loài có nhân đỏ tương đối nhỏ.

Hệ thống vỏ- đỏ-tuy hoạt động như một con đường phụ thêm để dẫn truyền các tín hiệu tương đối riêng lẻ từ vỏ não vận động xuống tuy sống. Khi những sợi vỏ-tuy bị phá hủy nhưng con đường vỏ-đỏ-tuy còn nguyên vẹn, những cử động riêng lẻ vẫn có thể diễn ra, ngoại trừ những cử động tinh tế của ngón tay và bàn tay thì bị suy giảm đáng kể. Chuyển động của cổ tay vẫn được bảo tồn, nhưng sẽ mất đi khi con đường vỏ-đỏ-tuy cũng bị cắt đứt.

Bởi vậy, con đường đi qua nhân đỏ tới tuy sống song hành với hệ thống vỏ-tuy. Thêm nữa, dài đỏ-tuy nằm ở cột bên của tuy sống, cùng với dài vỏ-tuy và cũng tận cùng ở neuron trung gian và neuron vận động chi phối các cơ ở phần ngọn chi. Do đó, dài vỏ-tuy và dài đỏ-tuy được gọi chung là hệ thống vận động vùng bên của tuy sống, đối ngược với hệ thống tiền đình- lươi- tuy nằm chủ yếu ở giữa của tuy sống và được gọi là hệ thống vận động giữa của tuy sống, như sẽ được bàn luận ở chương tiếp theo.

### Hệ thống ngoại tháp

Thuật ngữ hệ thống vận động ngoại tháp trước đây được sử dụng trên lâm sàng để ám chỉ tất cả các vị trí của não và tuy sống tham gia kiểm soát vận động nhưng không thuộc hệ thống vỏ- tuy trực tiếp (hệ tháp).

Những vị trí này bao gồm các con đường qua nhân nền, cấu trúc lươi của thân não, nhân tiền đình, và nhân đỏ. Rất khó để quy cho nhóm này những chức năng sinh lí thần kinh đặc trưng như một hệ thống nhất bởi sự đa dạng, phong phú của chúng. Thực tế, hệ thống tháp và ngoại tháp được kết nối rộng khắp và tương tác với nhau để kiểm soát vận động. Vì những nguyên nhân trên, thuật ngữ hệ ngoại tháp ngày càng ít được sử dụng trong cả sinh lí học và lâm sàng.

## SỰ HOẠT HÓA NHỮNG VÙNG CHI PHỐI VẬN ĐỘNG Ở TUY SỐNG BỞI VÙNG VỎ NÃO VẬN ĐỘNG SƠ CẤP VÀ NHÂN ĐỎ

**Sự sắp xếp thành cột đứng của các neuron ở vỏ não vận động.** Trong chương 48 và 52, chúng tôi đã chỉ ra rằng các tế bào ở vùng vỏ não cảm giác thân thể và vỏ não thị giác được sắp xếp thành những cột tế bào thẳng đứng. Các tế bào ở vỏ não vận động cũng được tổ chức cùng một kiểu như vậy, với hàng nghìn neuron trong mỗi cột.

Mỗi cột tế bào hoạt động như một đơn vị, chúng thường kích thích một nhóm các cơ đồng vận (hoạt động đồng bộ), nhưng đôi khi lại chỉ kích thích một cơ đơn độc. Mỗi cột cũng có 6 lớp tế bào riêng biệt giống như hầu hết các vùng khác trên vỏ não. Các tế bào tháp, nơi cho ra những sợi vỏ tuy, đều nằm ở lớp tế bào thứ 5 tính từ bề mặt vỏ não. Các tín hiệu đi tới các cột thì theo các tế bào nằm ở các lớp từ thứ 2 đến thứ 4, và lớp 6 là nơi chủ yếu cho ra các sợi liên lạc với các vùng khác của vỏ não.

**Chức năng của mỗi cột neuron.** Các neuron của mỗi cột hoạt động như một hệ thống tích hợp, sử dụng thông tin từ nhiều nguồn vào khác nhau để ra quyết định đáp ứng của cột. Ngoài ra, mỗi cột có thể hoạt động như một hệ thống khuếch đại, kích thích đồng thời một số lượng lớn sợi tháp tới cùng một cơ hoặc đến các cơ đồng vận (hoạt động đồng bộ). Điều này rất quan trọng vì kích thích từ một tế bào tháp đơn độc hiếm khi có thể khiến một cơ hoạt động, thường thì phải cần từ 50 đến 100 tế bào tháp được hoạt hóa đồng thời hoặc liên tiếp nhau rất nhanh để đạt được sự co cơ rõ rệt.

**Các tín hiệu động (dynamic), tĩnh (static) được dẫn truyền bởi các tế bào neuron tháp.** Nếu một tín hiệu mạnh được gửi tới và gây co cơ nhanh chóng lúc đầu, thì sau đó một tín hiệu tiếp theo yếu hơn nhiều được gửi tới có thể duy trì sự co đó trong thời gian dài về sau. Đây là cách thông thường để gây co cơ. Để làm được điều đó, mỗi cột tế bào hoạt hóa 2 quần thể neuron tháp, một nhóm được gọi là các neuron động (dynamic neuron), số còn lại được gọi là các neuron tĩnh (static neuron).



Những neuron động được hoạt hóa với tốc độ cao nhưng trong một thời gian ngắn tại thời điểm bắt đầu của sự co cơ, giúp hình thành lực nhanh chóng lúc khởi đầu. Sau đó, các neuron tĩnh được hoạt hóa với một tốc độ chậm hơn, nhưng chúng tiếp tục hoạt động như vậy để duy trì lực co cơ chứng nào sự co cơ đó còn cần thiết.

Những neuron của nhân đốt có cùng các đặc tính động và tĩnh như trên, ngoại trừ việc ở nhân đốt tỉ lệ các neuron động nhiều hơn các neuron tĩnh, trong khi ở vùng vận động sơ cấp thì ngược lại. Điều đó có thể liên quan tới một thực tế là nhân đốt có quan hệ mật thiết với tiêu não, và tiêu não đóng vai trò quan trọng trong khởi phát co cơ nhanh, như sẽ được giải thích ở chương tiếp theo.

### Sự điều hòa ngược của hệ thống cảm giác thân thể tới vỏ não vận động giúp kiểm soát mức độ chính xác của co cơ.

Mỗi khi các tín hiệu từ vỏ não vận động gây nên sự co cơ, vùng được kích thích gửi các tín hiệu cảm giác thân thể ngược trở lại những neuron vận động khởi phát. Hầu hết những tín hiệu này phát sinh ở (1) các suối cơ, (2) dây chằng, (3) receptor xúc giác ở da phía trên cơ. Chúng thường tăng cường sự co cơ (positive feedback) bằng các cách sau: Trong trường hợp các suối cơ, nếu các sợi nội suối (fusimotor muscle fibers) co nhiều hơn các sợi ngoại suối (large muscle fibers), phần trung tâm của các suối cơ bị căng ra, trở nên hoạt hóa, nhanh chóng phát đi các tín hiệu trở lại các tế bào tháp ở vỏ não vận động, báo hiệu rằng các sợi ngoại suối co chưa đủ. Các tế bào tháp sẽ kích thích co cơ đó hơn nữa, giúp sự co của nó bắt kịp với sự co của các suối cơ. Với trường hợp của các receptor xúc giác, nếu sự co cơ khiến da đè ép lên một vật nào đó, ví dụ như sự đè ép của các ngón tay xung quanh một vật được nắm trong bàn tay, các tín hiệu từ những thụ thể ở da, nếu cần, có thể kích thích thêm sự co cơ để tay nắm chặt hơn nữa.

### Sự kích thích các neuron vận động tuy sống

**Hình 56-6** biểu diễn một lát cắt ngang của tuy sống, nó cho thấy (1) rất nhiều dài chi phối vận động và cảm giác vận động đi vào đoạn tuy sống và (2) một neuron vận động tượng trưng ở giữa sừng trước chất xám tuy sống. Dài vỏ tuy và dài đốt tuy nằm ở phần sau của cột trán bên. Các sợi của chúng chủ yếu tạo synap với các neuron trung gian ở vùng giữa của chất xám.

Ở phần phình to của tuy sống, nơi phản chiếu (đại diện) của bàn tay và ngón tay, rất nhiều các sợi vỏ tuy và đốt tuy tận cùng trực tiếp ở neuron vận động trước (neuron vận động alpha của sừng trước tuy sống), hình thành một con đường cho phép não kích thích trực tiếp sự co cơ. Cơ chế này phù hợp với thực tế rằng vỏ não vận động sơ cấp có mức độ đại diện rất cao cho sự kiểm soát tinh tế các cử động của bàn tay, ngón tay và của ngón cái.

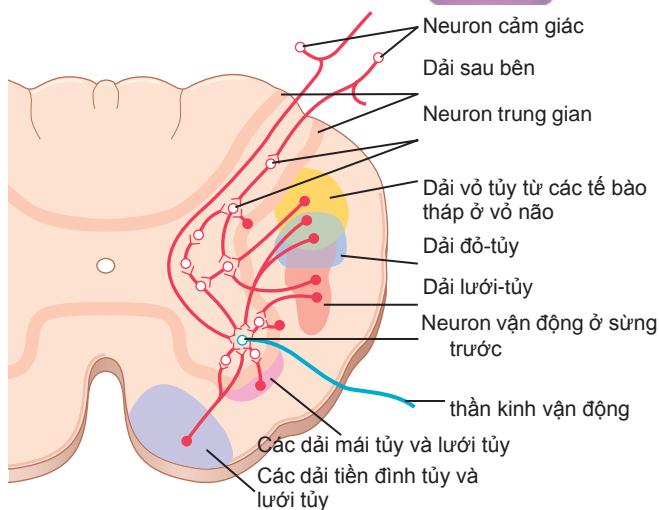


Figure 56-6. Sự hội tụ của các con đường chi phối vận động khác nhau ở neuron vận động phía trước

**Các chương trình (khuôn mẫu-pattern) vận động**  
**được hình thành bởi tuy sống** Từ chương 55, nhớ lại rằng tuy sống có thể gây ra các chương trình phản xạ vận động cụ thể có tính cố định để đáp ứng với các kích thích từ thần kinh cảm giác. Nhiều những chương trình như vậy cũng có vai trò quan trọng khi các neuron vận động ở sừng trước của tuy sống bị kích thích bởi các tín hiệu từ vỏ não.

Ví dụ, phản xạ căng cơ (stretch reflex) là cần thiết ở bất cứ thời điểm nào, nó làm giảm sự rung lắc của các chuyển động được khởi phát từ não, và ít nhất cũng có thể đóng góp một phần động năng cần thiết để gây co cơ khi những sợi cơ nội suối co mạnh hơn các sợi ngoại suối, một phản xạ phụ thêm cho sự kích thích trực tiếp từ các sợi vỏ-tuy.

Ngoài ra, khi não phát đi một tín hiệu gây co một cơ nhất định, thường không cần phải đồng thời truyền thêm một tín hiệu đối lập để làm giãn cơ đối kháng của cơ đó; sự giãn cơ này đạt được bởi sơ đồ phân bố thần kinh đối lập (reciprocal innervation circuit) vốn luôn tồn tại trong tuy sống để phối hợp các cặp cơ đối kháng. (xem thêm trang 427 SGK sinh lí học)

Các phản xạ tuy sống khác, như phản xạ rút lui, bước đi, cào gãi, và duy trì tư thế,...cũng có thể được kích hoạt bởi các tín hiệu xuất phát từ não. Bởi vậy, những mệnh lệnh đơn giản từ não có thể khởi phát nhiều vận động đơn giản, nhất là những vận động để thực hiện các chức năng đi lại và tạo các tư thế khác nhau của cơ thể.



**Hậu quả của tổn thương vỏ não vận động hoặc con đường vỏ tuy - Đột quy.** Hệ thống chi phối vận động có thể bị tổn thương bởi một hiện tượng bất thường hay gấp được gọi là đột quy. Nó được gây ra hoặc bởi sự vỡ một huyết quản gây chảy máu vào não (xuất huyết não) hoặc bởi huyết khối tại một trong số những động mạch chính cung cấp máu cho não (nhồi máu não). Ở cả 2 trường hợp, hậu quả là làm mất sự cung cấp máu tới vỏ não hoặc tới dài vỏ tuy nơi nó đi qua bao trong (nằm giữa nhân đuôi và bèo sẫm). Ngoài ra, người ta cũng đã thực hiện các thí nghiệm loại bỏ có chọn lọc những phần khác nhau của vỏ não vận động ở các loài động vật để nghiên cứu kĩ hơn về hậu quả của tổn thương hệ thống vận động.

**Loại bỏ vùng vỏ não vận động sơ cấp (Area Pyramidalis : Vùng tháp)** Loại bỏ một phần của vùng vỏ não vận động sơ cấp - khu vực bao gồm các tế bào tháp (tế bào Betz) không lò - gây ra liệt các cơ được phản chiếu ở các mức độ khác nhau. Nếu nhân đuôi phía dưới, vùng tiền vận động kế cận và vùng vận động bổ sung không bị tổn thương, thì những cử động tạo tư thế chung của cơ thể (postural movements) và những chuyển động cố định ở các chi (fixation movement) vẫn có thể xảy ra, nhưng sẽ mất đi sự chi phối có ý thức cho các cử động tinh tế, riêng rẽ ở phần ngón chi, đặc biệt là ở bàn tay và ngón tay.

**Sự co cứng cơ do tổn thương vùng rộng lớn gần kè vỏ não vận động.** Thông thường, vùng vỏ não vận động sơ cấp kích thích liên tục lên các neuron vận động ở sừng trước tuy sống để duy trì một trương lực cơ nhất định (continual tonic stimulatory effect); do đó, loại bỏ sự tác động này sẽ làm giảm trương lực cơ (hypotonia). Hầu hết những tổn thương ở vỏ não vận động, đặc biệt là những tổn thương gây ra bởi đột quy, ảnh hưởng không chỉ đến vùng vỏ não vận động sơ cấp mà cả những phần kè cận như nhân nền. Trong những trường hợp này, hầu như sự co cứng lúc nào cũng xảy ra ở những vùng cơ chịu chi phối phía đối diện (vì các con đường dẫn truyền vận động bắt chéo sang bên đối diện). Sự co cứng này chủ yếu là do tổn thương các con đường vận động phụ từ những phần không thuộc hệ tháp của vỏ não vận động. Những con đường này bình thường ức chế các nhân tiền đình và cấu trúc lưỡi ở thân não. Khi những nhân này không còn bị ức chế (thoát ức chế-disinhibited), chúng tự hoạt hóa và gây tăng trương lực quá mức ở các cơ liên quan, như chúng ta sẽ phân tích đầy đủ hơn trong chương này. Sự co cứng cơ này là hiện thường xảy ra kèm theo với đột quy ở một người.

## CHỨC NĂNG VẬN ĐỘNG CỦA THÂN NÃO

Thân não bao gồm hành não, cầu não và não giữa (cuống não). Ở một khía cạnh, nó là sự kéo dài của tuy sống lên trên, vào trong hộp sọ vì nó chứa những nhân vận động và cảm giác thực hiện các chức năng vận động và cảm giác cho vùng đầu mặt giống như cách tuy sống thực hiện những chức năng đó từ vùng cổ trở xuống. Tuy nhiên, ở một khía cạnh khác, thân não là một khu tự trị

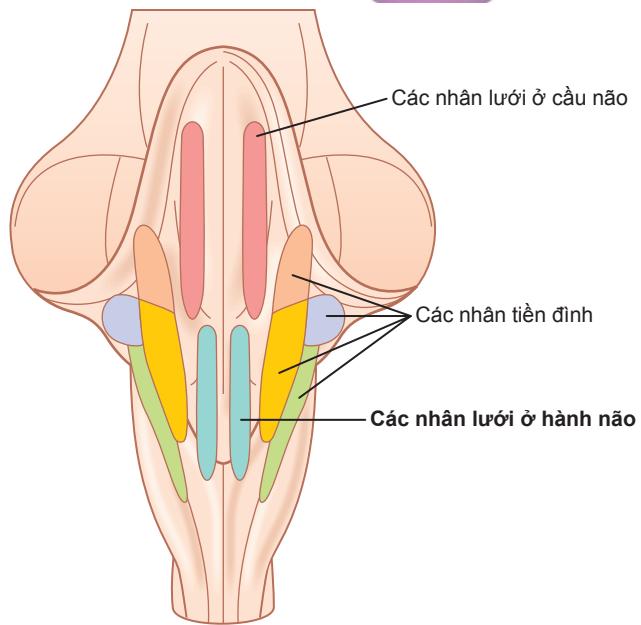


Figure 56-7. Vị trí của các nhân tiền đình và nhân lưỡi ở thân não

vì nó thực hiện nhiều chức năng chi phối đặc biệt, ví dụ :

1. điều hòa hô hấp
2. điều hòa hệ thống tim mạch
3. kiểm soát một phần hoạt động tiêu hóa (dạ dày-ruột)
4. Chi phối nhiều cử động rập khuôn theo chương trình (khuôn mẫu) của cơ thể
5. điều hòa thăng bằng
6. Chi phối cử động của mắt.

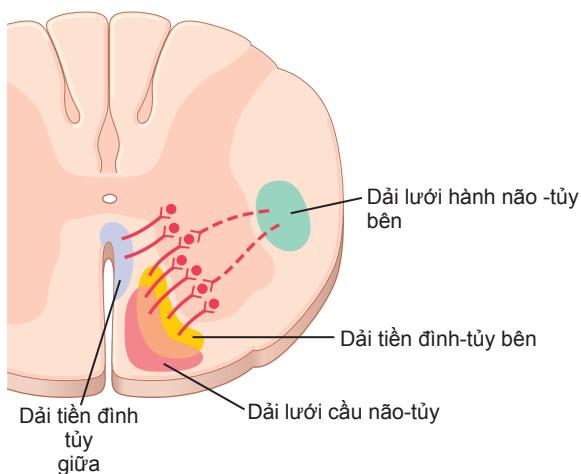
Cuối cùng, thân não hoạt động giống như một trạm chung chuyên cho các mệnh lệnh từ trung tâm thần kinh cao hơn. Ở phần tiếp theo, chúng ta sẽ bàn luận về vai trò của thân não trong việc chi phối cử động của toàn bộ cơ thể và giữ thăng bằng. Trong đó, các nhân lưỡi và nhân tiền đình có vai trò đặc biệt quan trọng

## NÂNG ĐỔ CƠ THỂ CHỐNG LẠI TRỌNG LỰC - VAI TRÒ CỦA CÁC NHÂN LUỒI VÀ TIỀN ĐÌNH

**Hình 56-7** biểu diễn vị trí của các nhân lưỡi và nhân tiền đình ở thân não.

### Sự đối lập về chức năng (kích thích - ức chế) giữa các nhân lưỡi ở cầu não và hành não

Các nhân lưỡi được chia làm 2 nhóm chính : (1) các nhân lưỡi ở cầu não, nằm ở phía sau bên của cầu não và kéo dài tới hành não, (2) các nhân lưỡi ở hành não, kéo dài suốt toàn bộ hành não, nằm ở cạnh đường giữa. 2 nhóm này chủ yếu hoạt động đối kháng nhau, trong đó, các nhân ở cầu não kích thích các cơ kháng trọng lực, còn các nhân ở hành não thì ức chế (gây suy yếu) các cơ đó.



**Figure 56-8.** Các dải tiền đình tủy và lưỡi tủy đi xuống tủy sống để kích thích (đường liền) hoặc úc chế (đường đứt nét) các neuron vận động phía trước (những neuron chi phối hệ thống cơ quanh trực của cơ thể)

**Hệ thống nhân lưỡi ở cầu não.** Các nhân lưỡi ở cầu não dẫn truyền các tín hiệu kích thích đi xuống tủy thông qua dải lưỡi-tủy ở cột trước của tủy sống, như được biểu diễn ở hình 56-8. Những sợi này tạo synap với các neuron vận động ở vùng trước giữa, kích thích các cơ quanh trực của cơ thể, những cơ nâng đỡ cơ thể chống lại trọng lực, đó là các cơ của cột sống và các cơ duỗi ở các chi.

Các nhân lưỡi ở cầu não có mức độ hoạt hóa tự nhiên cao. Ngoài ra, chúng còn nhận các tín hiệu kích thích mạnh mẽ từ các nhân tiền đình, cũng như các nhân nằm sâu trong tiểu não. Do đó, khi hệ thống lưỡi cầu não không bị đối kháng bởi hệ thống lưỡi hành não, nó kích thích rất mạnh các cơ kháng trọng lực dọc cơ thể, đến mức mà các động vật 4 chân có thể đứng thẳng được, giúp nâng đỡ cơ thể chống lại trọng lực mà không cần bắt cứ tín hiệu nào từ các trung tâm cao hơn của não.

**Hệ thống lưỡi hành não.** Các nhân lưỡi ở hành não truyền các tín hiệu úc chế đến cùng các neuron vận động kháng trọng lực như đã đề cập ở trên bằng một dải khác, dải lưỡi tủy của hành não, nằm ở cột bên của tủy sống, như được biểu thị ở hình 56-8. Các nhân lưỡi ở hành não nhận các sợi bên từ (1) dải vỏ tủy, (2) dải đốt tủy, (3) và các con đường vận động khác. Các dải và con đường này bình thường hoạt hóa hệ thống lưỡi ở hành não để làm đối trọng với các tín hiệu kích thích từ hệ thống lưỡi ở cầu não, do vậy ở điều kiện bình thường, các cơ của cơ thể không bị căng cứng bất thường.

Tuy nhiên, một vài tín hiệu từ các trung khu cao hơn của não có thể giải úc chế hệ thống này khi não muốn

kích thích hệ thống ở cầu não gây ra tư thế đứng. Ở những thời điểm khác, sự kích thích hệ thống lưới ở hành não có thể úc chế các cơ kháng trọng lực ở những phần nhất định của cơ thể, cho phép các phần này thực hiện những cử động đặc biệt. Sự kích thích và úc chế của các nhân lưỡi cầu thành một hệ thống có thể được kiểm soát bởi các tín hiệu vận động từ vỏ não và các vùng khác để tạo nên những co cơ nền tảng cần thiết cho tư thế đứng chống lại trọng lực và úc chế các nhóm cơ phù hợp khi cần để thực hiện các chức năng khác.

### Vai trò của các nhân tiền đình trong việc kích thích các cơ kháng trọng lực

Tất cả các nhân tiền đình, được biểu diễn ở hình 56-7, hoạt động cùng với các nhân lưỡi ở cầu não để chi phối các cơ kháng trọng lực. Các nhân tiền đình dẫn truyền những tín hiệu kích thích mạnh mẽ tới các cơ kháng trọng lực thông qua dải tiền đình-tủy bên và dải tiền đình-tủy giữa ở cột trước của tủy sống, như được biểu diễn ở hình 56-8. Thiếu sự hỗ trợ của các nhân tiền đình, hệ thống lưỡi cầu não sẽ mất đi đáng kể khả năng kích thích của nó lên các cơ kháng trọng lực ở quanh trực.

Tuy nhiên, vai trò đặc trưng của các nhân tiền đình là kiểm soát một cách có chọn lọc các tín hiệu kích thích đến các cơ kháng trọng lực khác nhau để duy trì thăng bằng đáp ứng lại các tín hiệu từ cơ quan tiền đình. Chúng ta sẽ thảo luận về chủ đề này đầy đủ hơn ở phần sau.

### Sự co cứng cơ ở các động vật mất não

Khi thân não của một động vật bị cắt ngang dưới mức giữa của cuống não nhưng hệ thống lưỡi ở hành não và cầu não, cũng như hệ thống nhân tiền đình còn nguyên vẹn, một tình trạng được gọi là co cứng mất não hình thành. Sự co cứng này không xảy ra ở tất cả các cơ, mà nó chỉ xảy ra ở các cơ kháng trọng lực- những cơ ở cổ, thân mình và ở phần đuôi của chi.

Nguyên nhân của sự co cứng mất não này là do các con đường từ vỏ não, nhân đốt, và hạch nền tới các nhân lưỡi hành não bị cắt đứt. Thiếu các tín hiệu đầu vào mạnh mẽ từ các vùng trên, hệ thống lưỡi ở hành não trở nên không hoạt động, sự hoạt động quá mức của hệ thống lưỡi ở cầu não xảy ra, hình thành sự co cứng. Chúng ta sẽ thấy ở phần sau những nguyên nhân khác của co cứng xảy ra ở các bệnh lí thần kinh vận động khác, đặc biệt là tổn thương hạch nền.

## CƠ QUAN TIỀN ĐÌNH VÀ SỰ DUY TRÌ THĂNG BẰNG

### CƠ QUAN TIỀN ĐÌNH

Bộ máy tiền đình, được biểu diễn ở hình 56-9, là một cơ quản nhân cảm về sự thăng bằng. Nó được vây xung quanh trong một hệ thống các ống xương và các hốc nằm trong phần đá của xương thái dương, được gọi là

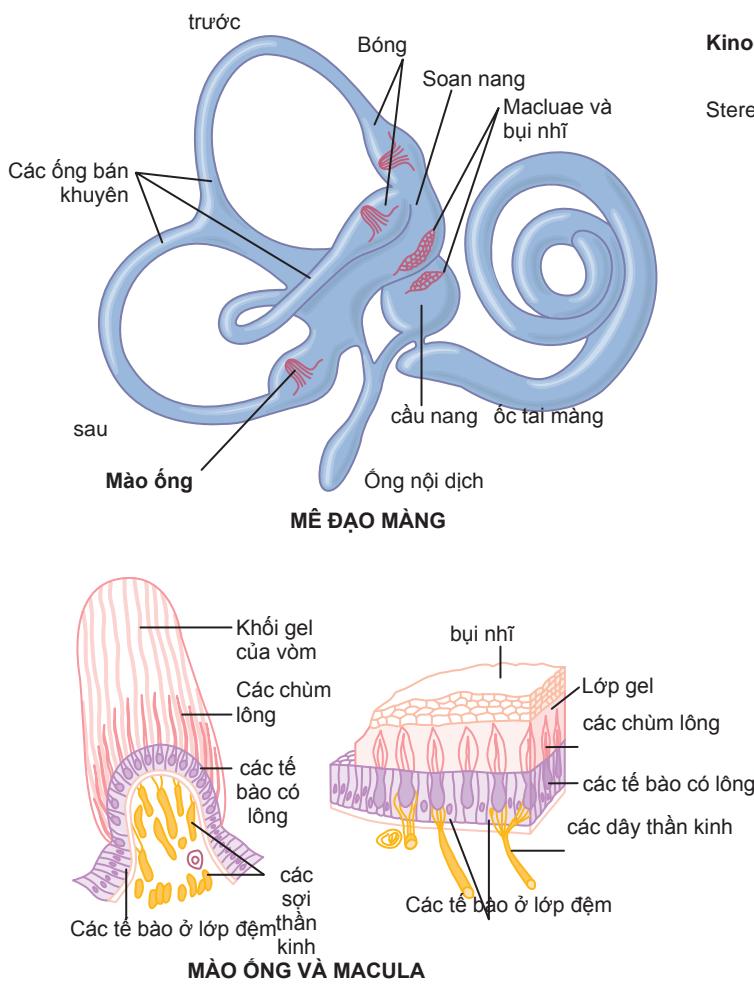


Figure 56-9. Mê đạo màng và cấu tạo của mào ống và macula.

mê đạo xương. Trong hệ thống này là các ống màng được gọi là mê đạo màng. Mê đạo màng là phần chức năng của cơ quan tiền đình.

Phần trên của hình 56-9 biểu diễn mê đạo màng. Nó bao gồm phần lớn ốc tai màng (cochlea), 3 ống bán khuyên, 2 buồng lớn, soan nang (bầu tiền đình) và cầu nang (túi tiền đình). Ốc tai màng là cơ quan nhận cảm chính của thính giác (như đã biết ở chương 53) và có một chút liên quan đến sự thăng bằng. Tuy nhiên, các ống bán khuyên, soan nang, và cầu nang là những phần không thể thiếu trong cơ chế giữ thăng bằng.

**“ Maculae” - bộ phận nhận cảm của soan nang và cầu nang để xác định hướng của đầu so với trọng lực.** Nằm ở mặt trong của soan nang và cầu nang, được biểu diễn ở phía trên của Hình 56-9, là một vùng nhận cảm nhỏ có đường kính hơi lớn hơn 2 mm được gọi là “macula” (điểm, vết đen). Vết soan nang (Macula of the utricle) nằm chủ yếu ở mặt phẳng ngang đi qua mặt dưới của soan nang và đóng vai trò quan trọng trong xác định hướng của đầu khi đầu ở tư thế thẳng đứng. Ngược lại, vết cầu nang nằm chủ yếu trên một mặt phẳng đứng

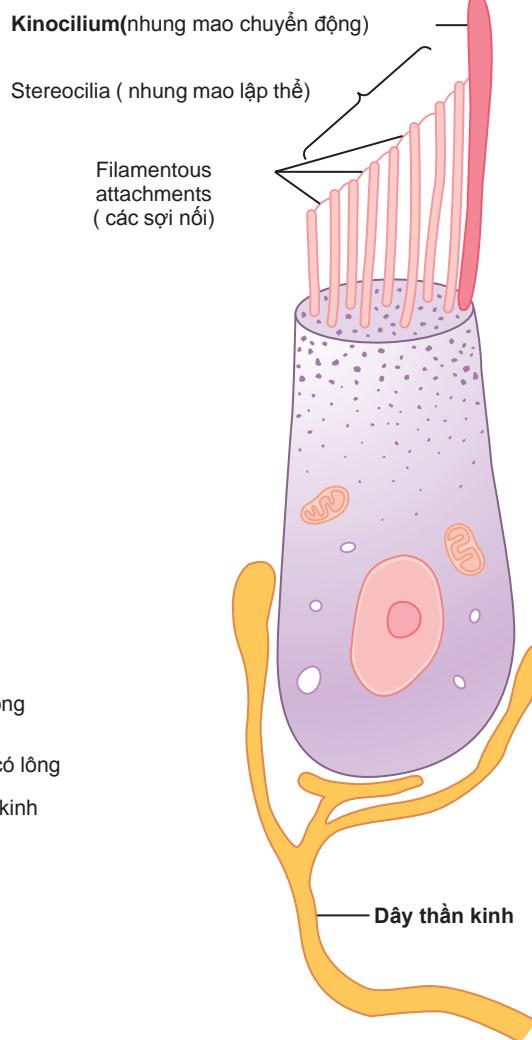


Figure 56-10. Một tế bào có lông ở bộ máy tiền đình và các synap của nó với dây tiền đình và báo hiệu hướng của đầu ở tư thế nằm.

Mỗi “macula” được che phủ bởi một lớp gel trong có rất nhiều những tinh thể calci carbonate nhỏ được gọi là bụi nhĩ hay đá tai, sỏi tai (statoconia). Ngoài ra, trong macula là hàng nghìn các tế bào có lông, một trong số chúng được biểu diễn ở Hình 56-10; ; những tế bào có lông này nhô các sợi lông của chúng (cilia) vào trong lớp gel. Đầu và cạnh bên của những tế bào có lông này tạo synapse với đầu tận cùng nhận cảm của thần kinh tiền đình.

The calcified statoconia have a specific gravity two to three times the specific gravity of the surrounding fluid and tissues. The weight of the statoconia bends the cilia in the direction of gravitational pull.

**Độ nhạy trong xác định phương hướng của các tế bào có lông - Kinocilium (nhung mao chuyển động theo Trịnh Văn Minh tr315).** Mỗi tế bào có lông có 50 đến 70 các lông nhỏ được gọi là các stereocilia (nhung mao lập thể), cộng với một lông lớn, dài, gọi là nhung mao chuyển động (kinocilium), như được biểu diễn ở Hình 56-10. Nhung mao chuyển động luôn luôn nằm ở một bên, và các nhung mao lập thể có chiều dài ngày càng ngắn hơn về phía còn lại của tế bào. Những sợi nối nhỏ (filamentous attachments), gần như không thể thấy được thậm chí cả trên kính hiển vi điện tử, kết nối phần đỉnh của mỗi nhung mao lập thể tới nhung mao lập thể dài hơn và cuối cùng tới nhung mao chuyển động.



Nhờ những sợi nôi này, khi các nhung mao lật thê và nhung mao chuyển động uốn cong theo hướng của của nhung mao chuyển động, những sợi nôi (attachments) giật mạnh vào các nhung mao lật thê, kéo chúng ra xa thân tế bào. Chuyển động này làm mở hàng trăm kenh ion ( fluid channel) ở màng tế bào thần kinh xung quanh đáy của nhung mao lật thê, và những kenh này có khả năng vận chuyển một lượng lớn các ion K<sup>+</sup>. Do đó, các ion K<sup>+</sup> tràn vào trong tế bào từ nội dịch xung quanh, gây ra hiện tượng khử cực màng của tế bào nhận cảm. Ngược lại, uốn cong các nhung mao lật thê về phía đối diện ( ngược phia so với nhung mao vận động) làm giảm sức căng của các sợi nôi; chuyển động đó đóng các kenh ion lại, gây ra tình trạng ưu phân cực ở tế bào cảm thụ.

Ở điều kiện nghỉ ngơi bình thường, các sợi thần kinh đi từ các tế bào lông phát xung liên tục với tần số 100 xung/s. Khi các nhung mao lật thê ngả về phía nhung mao chuyển động ( kinocilium), tần số xung tăng lên, thường tới vài trăm xung/s; ngược lại, ngả ra xa khỏi nhung mao chuyển động làm giảm tần số xung, thường dập tắt nó hoàn toàn. Do đó, khi hướng của đầu trong không gian thay đổi và trọng lực của bụi nhĩ (đá tai - statoconia) uốn cong các sợi lông, những tín hiệu thích hợp được dẫn truyền đến não để kiểm soát sự thăng bằng.

Ở mỗi macula, mỗi tế bào có lông được đặt ở các hướng khác nhau, do đó một số tế bào có lông được kích thích khi đầu cúi về phía trước, số khác lại được kích thích khi đầu ngửaa ra sau, số khác được kích thích khi nghiêng sang bên, vân vân. Vì vậy, một kiểu kích thích khác biệt xảy ra trong các sợi thần kinh ở macular cho mỗi hướng chuyển động của động trong trường hấp dẫn. Đây chính là phương pháp để báo hiệu cho não về hướng của đầu trong không gian.

**Các ống bán khuyên.** 3 ống bán khuyên trong mỗi cơ quan tiền đình, được biết là ống bán khuyên trước, sau và bên ( ngang), được sắp xếp vuông góc với nhau , do vậy chúng đại diện cho 3 mặt phẳng trong không gian. Khi đầu cúi ra trước khoảng 30 độ,các ống bán khuyên bên gần như nằm ngang so với mặt phẳng trái đất; các ống bán khuyên trước nằm trên mặt phẳng đứng nhô ra trước và ra ngoài 45 độ, trong khi ống bán khuyên sau nằm trên mặt phẳng đứng nhô ra sau và ra ngoài 45 độ.

Mỗi ống bán khuyên có một đầu phình gọi là bóng ( ampulla), và các ống và bóng được lắp đầy bởi nội dịch. Sự di chuyển của nội dịch qua một trong các ống và qua bóng của nó kích thích cơ quan nhận cảm ở bóng theo cách sau : **Hình 56-11** cho thấy trong mỗi bóng có một mào nhỏ gọi là mào óng ( cristal ampullaris). Trên đỉnh của mào này là một khối mô dạng gel lỏng được gọi là vòm (cupula). Khi đầu bắt đầu quay theo bất cứ hướng nào, quán tính của dịch ở trong một hoặc nhiều ống bán

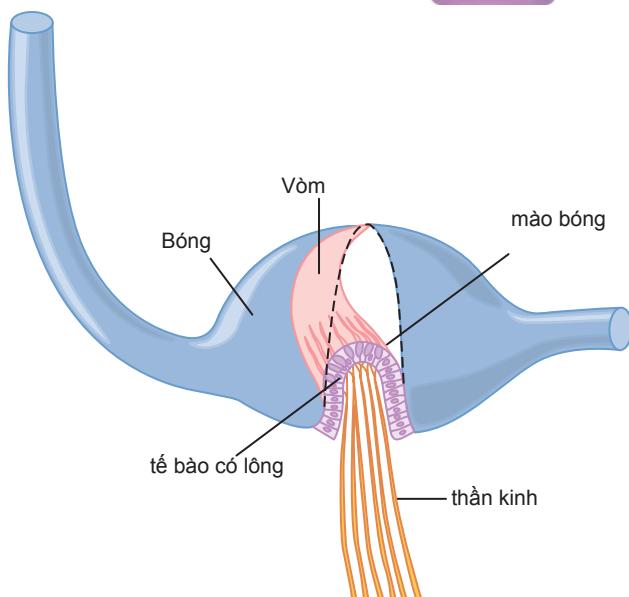


Figure 56-11. Chuyển động của vòm và các sợi lông gắn với nó tại thời điểm bắt đầu quay

khuyên khiến cho dịch giữ nguyên vị trí trong khi óng bán khuyên quay theo đầu. Quá trình này khiến dịch chảy dồn từ óng và đi qua phần bóng, uốn cong vòm sang một phia, như được biểu diễn bởi vị trí của vòm được tô màu ở **Hình 56-11**. Sự quay của đầu sang hướng đối diện khiến vòm ngả sang bên đối diện.

Bên trong vòm là hàng trăm các sợi nhung mao từ các tế bào ó lông nằm ở mào óng. Những nhung mao chuyển động của những tế bào có lông này đều hướng cùng một hướng ở trong vòm, và nếu uốn cong vòm này theo hướng đó gây khử cực những tế bào có lông, trong khi uốn về phia ngược lại gây ưu phân cực các tế bào. Sau đó, từ các tế bào có lông này, những tín hiệu thích hợp được gửi qua dây thần kinh tiền đình báo cho hệ thống thần kinh trung ương biết sự thay đổi về hướng quay của đầu và tốc độ thay đổi trên từng mặt phẳng không gian.

### CHỨC NĂNG CỦA SOAN NANG VÀ CẦU NANG TRONG VIỆC DUY TRÌ THĂNG BẰNG TĨNH

Có một điều rất quan trọng là các tế bào có lông quay về các hướng khác nhau trong cầu nang và soan nang. Do đó, với mỗi sự thay đổi vị trí của đầu thì những tế bào khác nhau trở nên được kích thích. Mỗi kiểu ( pattern) kích thích của các tế bào có lông khác nhau báo tới não vị trí của đầu so với lực hút của trái đất. Đến lượt mình, hệ thống thần kinh vận động ở tiền đình, tiểu não, và ở hệ thống lưới của não kích thích các cơ tạo tư thế (postural muscle) thích hợp để duy trì sự thăng bằng.

Hệ thống soan nang và cầu nang này hoạt động rất hiệu quả để duy trì thăng bằng khi đầu ở tư thế gần như thẳng đứng. Thật vậy, một người có thể nhận biết được ít đến ½ độ sự mất thăng bằng khi cơ thể nghiêng đi từ vị trí đứng thẳng.

**YhocData.com**

in the near-vertical position. Indeed, a person can



**Xác định gia tốc tuyến bởi maculae của soan nang và cầu nang.** Khi cơ thể đột ngột bị đẩy mạnh ra trước-là khi cơ thể tăng tốc-đá tai, thứ có quán tính lớn hơn dịch xung quanh, đổ ra phía sau và chạm các nhung mao của tế bào có lông, và thông tin về sự mất thăng bằng được gửi về thần kinh trung ương, khiến cho người đó cảm nhận như thè anh hay cô ấy đang ngã ra sau. Cảm giác này tự động khiến người đó ngã người về trước đến khi sự trượt ra trước hệ quả (do cơ thể bị đẩy ra trước) của đá tai ngang bằng với khuynh hướng đá tai lùi ra sau do quán tính. Tại thời điểm đó, hệ thống thần kinh cảm nhận được một trạng thái thăng bằng thích hợp và không cùi người ra trước nữa. Vì vậy, maculae có tác dụng duy trì thăng bằng trong suốt quá trình gia tốc tuyến theo cùng một cách như khi chúng vận hành trong thăng bằng tĩnh.

Maculae không có tác dụng xác định vận tốc tuyến. Khi vận động viên bắt đầu chạy, họ phải cùi người về phía trước để tránh ngã ra sau do quán tính lúc khởi đầu, nhưng khi đã đạt được đến tốc độ chạy, nếu trong chân không, họ không cần phải cùi người về phía trước nữa. Nhưng khi chạy trong không khí, việc họ cùi người về phía trước để duy trì thăng bằng là do lực cản của không khí chống lại cơ thể; trong trường hợp này, không phải do maculae khiến họ cùi về trước mà chính áp lực không khí tác động lên các đầu tận cùng nhận cảm về áp lực ở da, khởi phát sự điều chỉnh thăng bằng thích hợp để giúp họ không ngã.

## NHÂN BIẾT SỰ QUAY ĐẦU BỞI CÁC ỐNG BÁN KHUYÊN

Khi đầu bắt đầu quay đột ngột theo bất cứ hướng nào (được gọi là gia tốc góc), nội dịch trong các ống bán khuyên, vì quán tính của nó, có xu hướng duy trì sự ổn định trong khi ống bán khuyên quay. Cơ chế này gây ra sự dịch chuyển dịch tương đối trong ống về phía đối diện với hướng quay đầu.

**Hình 56-12** biểu thị một xung động điển hình từ một tế bào có lông đơn lẻ ở mào bóng khi một động vật được quay trong 40s, cho thấy (1) ngay cả khi vòm ở tư thế nghỉ, các tế bào có lông vẫn thường xuyên phát xung với tần số 100 xung/s (tonic discharge : xung trương lực), (2) khi động vật bắt đầu quay, các sợi ngã sang bên, tốc độ xung tăng lên đáng kể, và (3) nếu tiếp tục quay, tần số xung giảm dần trở lại mức như lúc nghỉ trong vài giây tiếp theo.

Nguyên nhân cho sự thích nghi của receptor này là trong vài giây đầu của sự quay, nội dịch bắt đầu quay nhanh như ống bán khuyên; sau đó, trong 5-20 s tiếp theo, vòm dần trở lại tư thế nghỉ của nó ở giữa bóng bởi sự co rút dần hồi của chính nó.

(Có thể hiểu đơn giản là: khi đầu bắt đầu quay có sự chuyển động ngược lại tương đối của nội dịch so với ống bán khuyên khiến cho vòm chuyển động, nhưng ngay sau đó, nội dịch bắt đầu chuyển động như ống bán (nghĩa là gần như dịch đứng yên so với ống bán khuyên), vậy nên không còn lực nào tác động lên vòm nữa. Vòm dần trở về tư thế ban đầu (không trở về ngay lập tức, vì đây là nhờ sự co rút để trở lại chứ không phải là do một lực mạnh tác động như lúc mới bắt đầu quay).

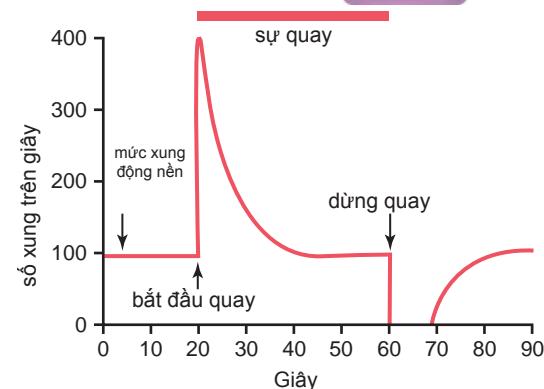


Figure 56-12. Đáp ứng của tế bào có lông khi ống bán khuyên bị kích thích vào thời điểm bắt đầu quay và dừng quay

Khi dừng quay đột ngột, những hiện tượng hoàn toàn ngược lại xảy ra: nội dịch tiếp tục quay trong khi ống bán khuyên dừng lại. Thời điểm này, vòm ngã về phía đối diện, khiến tế bào lông ngừng phát xung hoàn toàn. Sau vài giây, nội dịch dừng chuyển động và vòm dần trở lại tư thế nghỉ của nó, do đó cho phép tế bào có lông phát xung trở lại mức trương lực thông thường của nó, như được biểu thị ở bên phải **Hình 56-12**. Do đó, ống bán khuyên phát tín hiệu theo một chiều khi đầu bắt đầu quay và chiều ngược lại khi dừng quay.

**Chức năng dự báo của hệ thống ống bán khuyên để duy trì sự thăng bằng.** Vì các ống bán khuyên không nhận biết được rằng cơ thể đang mất thăng bằng về phía trước, phía bên hay phía sau, một câu hỏi có thể được đặt ra: “vậy chức năng của các ống bán khuyên trong duy trì sự thăng bằng là gì?”. Tất cả những gì chúng nhận biết được là đâu đang bắt đầu quay hay dừng quay ở hướng nào. Do đó, chức năng của các ống bán khuyên không phải là duy trì thăng bằng tĩnh hay duy trì thăng bằng trong chuyển động có hướng ổn định hoặc chuyển động quay. Tuy nhiên, mất chức năng của các ống bán khuyên khiến một người giữ thăng bằng kém khi cố gắng thực hiện những chuyển động có sự thay đổi nhanh chóng, phức tạp.

Chức năng của các ống bán khuyên có thể được giải thích bằng sự minh họa sau đây: Nếu một người đang chạy rất nhanh về phía trước và sau đó đột ngột bắt đầu rẽ sang bên, anh ấy hoặc cô ấy sẽ mất thăng bằng trong một phần giây sau đó trừ khi có sự hiệu chỉnh phù hợp được thực hiện trước đó. Tuy nhiên, maculae ở soan nang và cầu nang không thể nhận biết được một người bị mất thăng bằng cho đến khi sự mất thăng bằng đã xảy ra. Tuy nhiên, các ống bán khuyên đã sớm nhận biết được trước người đó đang chuẩn bị đổi hướng, và báo hiệu cho hệ thần kinh trung ương rằng người này sẽ mất thăng bằng trong vòng vài phần giây tiếp theo trừ khi sự hiệu chỉnh được thực hiện trước đó.



Nói cách khác, các ống bán khuyên dự đoán được trước rằng sự mất thăng bằng sắp xảy ra và do đó khiến các trung tâm giữ thăng bằng thực hiện sự điều chỉnh phù hợp từ trước, giúp người đó duy trì được thăng bằng trước khi sửa lại được tư thế.

Loại bỏ các thùy bông nút ( thùy nhung cục - flocculonodular lobe) của tiểu não ngăn chặn việc nhận biết các tín hiệu của ống bán khuyên nhưng ít ảnh hưởng tới việc nhận biết các tín hiệu của maculae. Điều thú vị là tiểu não hoạt động giống như một cơ quan dự đoán cho các chuyển động nhanh nhất của cơ thể, cũng như cho những chuyển động để giữ thăng bằng. Những chức năng khác của tiểu não được bàn luận ở chương 57.

### Các cơ chế của tiền đình để giữ ổn định mắt

Khi một người thay đổi hướng nhanh chóng hoặc thậm chí nghiêng đầu sang bên, ra trước hoặc ra sau, sẽ không thể duy trì một hình ảnh ổn định trên võng mạc trừ khi người đó có một số cơ chế kiểm soát tự động để giữ ổn định hướng nhìn chăm chằm (không rời) của mắt. Hơn nữa, mắt ít hữu dụng để nhận biết một hình ảnh trừ khi chúng được cố định (tập trung) vào mỗi vật dù lâu đài dat được một hình ảnh rõ nét. May thay, mỗi thời điểm đầu bị quay đột ngột, những tín hiệu từ các ống bán khuyên khiến cho mắt quay theo một hướng cân bằng và đối diện với sự quay của đầu. Chuyển động đó có nguồn gốc từ các phản xạ từ nhân tiền đình và bó dọc giữa đến nhân vận động mắt. Những phản xạ này được miêu tả ở chương 52.

### Các yếu tố khác liên quan tới sự thăng bằng.

**Các receptor cảm giác bản thể** (cảm giác sâu ở cổ) Bộ máy tiền đình chỉ nhận biết được hướng và chuyển động của đầu. Do đó, thần kinh trung ương cũng cần phải nhận được các thông tin phù hợp về hướng của đầu so với cơ thể. Thông tin này được truyền trực tiếp từ những thụ thể cảm giác bản thể ở cổ và cơ thể tới các nhân tiền đình và nhân lươi ở hành não và gián tiếp qua con đường của tiểu não.

Thông tin nhận cảm bản thể quan trọng nhất để duy trì thăng bằng trong số đó là những thông tin được truyền đi bởi các thụ thể tại các khớp của cổ. Khi đầu cuộn về một phía bởi động tác gấp cổ, các xung động từ các receptor bản thể ở cổ ngăn các tín hiệu bắt nguồn từ bộ máy tiền đình không làm cho người đó cảm thấy mất thăng bằng. Chúng thực hiện chức năng này bằng cách truyền các tín hiệu chống lại các tín hiệu được truyền từ bộ máy tiền đình. Tuy nhiên, khi toàn bộ cơ thể nghiêng theo một hướng, các xung động từ bộ máy tiền đình không bị đối kháng bởi các tín hiệu từ các receptor bản thể ở cổ, và do đó, trong trường hợp này, người đó nhận biết được sự thay đổi trong trạng thái thăng bằng của toàn cơ thể.

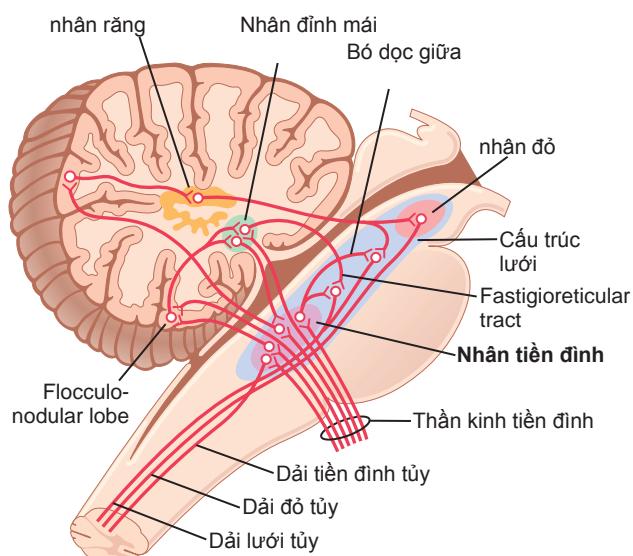
**Các thông tin từ các receptor bản thể ở các phần khác của cơ thể.** Các thông tin từ các receptor bản thể ở các vùng khác của cơ thể cũng quan trọng để duy trì thăng bằng. Ví dụ, cảm giác về áp lực từ gan bàn chân (đế chân) cho biết liệu cân nặng có được chia đều giữa 2 chân hay không và trọng lượng lên chân dồn nhiều về phía trước hay phía sau.

Các thông tin từ các receptor nông đặc biệt cần thiết cho sự duy trì thăng bằng khi một người đang chạy. Áp lực không khí lên phía trước cơ thể báo hiệu rằng có một lực đang chống đối lại thân thể theo một hướng khác so với lực hút của trái đất; do đó, người đó cúi về trước để chống lại lực này.

**Tầm quan trọng của thông tin thị giác trong việc duy trì sự thăng bằng.** Sau khi phá hủy bộ máy tiền đình, và thậm chí sau khi mất hầu hết các thông tin của các receptor bản thể, người đó vẫn có thể sử dụng thị giác khá hiệu quả để duy trì thăng bằng. Thậm chí một chuyển động nhẹ theo đường thẳng hoặc các chuyển động quay của cơ thể ngay lập tức thay đổi vị trí của ảnh trên võng mạc, và thông tin này được gửi tới các trung tâm thăng bằng. Một vài người bị phá hủy bộ máy tiền đình cả 2 bên vẫn giữ thăng bằng gần như bình thường miễn là mắt của họ mở và mọi chuyển động được thực hiện chậm. Tuy nhiên, khi chuyển động nhanh hoặc khi nhắm mắt lại, sự thăng bằng ngay lập tức bị mất

Mỗi liên hệ thần kinh của bộ máy tiền đình với hệ thống thần kinh trung ương.

**Hình 56-13** cho thấy các mối liên kết ở trong não sau của dây thần kinh tiền đình. Hầu hết những sợi thần kinh tiền đình tận cùng tại thân não ở các nhân tiền đình, nằm gần chỗ nối giữa hành não và cầu não. Một vài sợi đi trực tiếp tới các nhân lươi ở thân não và tới các nhân đỉnhまい (fastigial), nhân nho nhộng tiểu não (uvular), các nhân của thùy bông nút. Những sợi tận hết ở nhân tiền đình của thân não tạo synap với các neuron bậc 2, những neuron này cũng gửi các sợi tới tiểu não, dài tiền đình-tủy, bó dọc giữa, và các vùng khác của thân não, đặc biệt là các nhân lươi.



**Figure 56-13.** Liên hệ của các sợi tiền đình thông qua nhân tiền đình (màu hồng lớn nhất) với các vùng khác của hệ thần kinh trung ương.



Con đường cơ bản của các phản xạ thẳng bằng bắt đầu ngay trong các dây thần kinh tiền đình, nơi các dây thần kinh này được kích thích bởi bộ máy tiền đình. Con đường này sau đó đi tới nhân tiền đình và tiểu não. Tiếp theo, các tín hiệu được gửi tới các nhân lươi ở thân não, cũng như đi xuống tủy sống bằng các dải tiền đình-tủy và lưỡi-tủy. Các tín hiệu tới tủy sống chỉ phối sự cân bằng động giữa quá trình kích thích và ức chế các cơ kháng trọng lực, do đó kiểm soát thẳng bằng một cách tự động.

Các thùy bông nút của tiểu não có liên quan đặc biệt tới các tín hiệu thẳng bằng động từ các ống bán khuyên. Thực tế, sự phá hủy các thùy này dẫn tới gần như cùng một hội chứng lâm sàng như sự phá hủy các ống bán khuyên. Do đó, chân thương nghiêm trọng tới thùy này hoặc các ống bán khuyên gây mất thẳng bằng động khi thay đổi nhanh chóng hướng chuyển động nhưng không ảnh hưởng nghiêm trọng đến thẳng bằng trong tình trạng tĩnh (thẳng bằng tĩnh). Người ta tin rằng nhặng tiêu não (uvula) cũng có vai trò quan trọng tương tự trong thẳng bằng tĩnh.

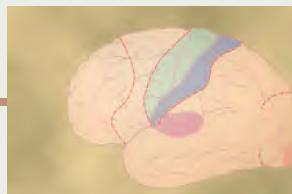
Các tín hiệu được truyền lên trong thân não từ cả nhân tiền đình và tiểu não bằng bó dọc giữa giúp điều chỉnh các chuyển động của mắt mỗi khi đầu quay, vì vậy mắt vẫn nhìn cố định vào một vật cụ thể. Các tín hiệu cũng đi lên (qua cùng dải đó hoặc qua các dải lướt) tới vỏ não, tận cùng ở trung tâm vỏ não so cấp chi phối sự thẳng bằng nằm ở thùy đỉnh, sâu trong rãnh bên ở phía đối diện với rãnh này từ vùng thính giác của cuộn não thái dương trên. Những tín hiệu này giúp con người ý thức được tình trạng thẳng bằng của cơ thể.

#### **Chức năng của các nhân ở thân não trong việc chi phối các chuyển động thuộc tiềm thức, rập khuôn (subconscious, stereotyped movements)**

Hiếm khi, một đứa trẻ sinh ra thiếu các cấu trúc não phía trên vùng cuồng não, 1 tình trạng được gọi là “anencephaly” (khuyết tật thiếu não bẩm sinh). Một vài trẻ trong số các trẻ đó tiếp tục sống trong nhiều tháng. Chúng có thể thực hiện vài cử động rập khuôn để ăn, như là bú, đầy thức ăn không thích ra khỏi miệng, và di chuyển bàn tay tới miệng để mút các ngón tay. Ngoài ra, chúng có thể ngáp và duỗi tay chân. Chúng có thể khóc và chuyển động mắt và đầu theo các đồ vật. Ngoài ra, ăn vào các phần trước trên của chân (đùi) khiến chúng co chân về tư thế ngồi. Rõ ràng rằng nhiều các chức năng vận động rập khuôn ở loài người được tích hợp ở thân não.

## Bibliography

- Angelaki DE, Gu Y, DeAngelis GC: Visual and vestibular cue integration for heading perception in extrastriate visual cortex. *J Physiol* 589:825, 2011.
- Cullen KE: The neural encoding of self-generated and externally applied movement: implications for the perception of self-motion and spatial memory. *Front Integr Neurosci* 7:108, 2014.
- Deans MR: A balance of form and function: planar polarity and development of the vestibular maculae. *Semin Cell Dev Biol* 24:490, 2013.
- Fabbri-Destro M, Rizzolatti G: Mirror neurons and mirror systems in monkeys and humans. *Physiology (Bethesda)* 23:171, 2008.
- Fetsch CR, DeAngelis GC, Angelaki DE: Bridging the gap between theories of sensory cue integration and the physiology of multisensory neurons. *Nat Rev Neurosci* 14:429, 2013.
- Harrison TC, Murphy TH: Motor maps and the cortical control of movement. *Curr Opin Neurobiol* 24:88, 2014.
- Hicks TP, Onodera S: The mammalian red nucleus and its role in motor systems, including the emergence of bipedalism and language. *Prog Neurobiol* 96:165, 2012.
- Holtmaat A, Svoboda K: Experience-dependent structural synaptic plasticity in the mammalian brain. *Nat Rev Neurosci* 10:647, 2009.
- Levine AJ, Lewallen KA, Pfaff SL: Spatial organization of cortical and spinal neurons controlling motor behavior. *Curr Opin Neurobiol* 22:812, 2012.
- Nachev P, Kennard C, Husain M: Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. *Nat Rev Neurosci* 9:856, 2008.
- Nielsen JB, Cohen LG: The Olympic brain. Does corticospinal plasticity play a role in acquisition of skills required for high-performance sports? *J Physiol* 586:65, 2008.
- Nishitani N, Schürmann M, Amunts K, Hari R: Broca's region: from action to language. *Physiology (Bethesda)* 20:60, 2005.
- Pierrot-Deseilligny C: Effect of gravity on vertical eye position. *Ann N Y Acad Sci* 1164:155, 2009.
- Pleger B, Villringer A: The human somatosensory system: from perception to decision making. *Prog Neurobiol* 103:76, 2013.
- Prosko U, Gandevia SC: The proprioceptive senses: their roles in signaling body shape, body position and movement, and muscle force. *Physiol Rev* 92:1651, 2012.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev* 94:655, 2014.
- Robles L, Ruggero MA: Mechanics of the mammalian cochlea. *Physiol Rev* 81:1305, 2001.
- Scott SH: Inconvenient truths about neural processing in primary motor cortex. *J Physiol* 586:1217, 2008.
- Scott SK, McGetigan C, Eisner F: A little more conversation, a little less action—candidate roles for the motor cortex in speech perception. *Nat Rev Neurosci* 10:295, 2009.
- Shinder ME, Taube JS: Resolving the active versus passive conundrum for head direction cells. *Neuroscience* 270C:123, 2014.



# VỎ NÃO, CHỨC NĂNG TRÍ TUỆ NÃO BỘ, HỌC TẬP VÀ TRÍ NHỚ

Nói một cách mỉa mai, trong tất cả những vùng của não, chúng ta biết được ít nhất là về những chức năng của vỏ não, mặc dù nó là khu vực phân chia lớn nhất, lớn hơn rất nhiều các phần khác của hệ thống thần kinh. Tuy nhiên, chúng ta biết được các hệ quả của tổn thương hoặc các kích thích cụ thể lên các vùng phân chia khác nhau của vỏ não. Trong phần đầu tiên của chương này, những hiểu biết về chức năng vỏ não được đưa ra thảo luận, và sau đó là các cơ chế thần kinh tham gia vào quá trình suy nghĩ, trí nhớ, phân tích các thông tin cảm giác, và những vấn đề tương tự được đưa ra một cách ngắn gọn.

## GIẢI PHẪU SINH LÝ CỦA VỎ NÃO

Các khu vực chức năng của vỏ não là một lớp mỏng các tế bào thần kinh bao phủ trên bề mặt của tất cả các nếp cuộn não. Lớp mỏng này chỉ dày vỏn vẹn 2 đến 5 mm, với tổng diện tích khoảng một phần tư mét vuông. Vỏ não chưa tổng cộng khoảng 100 tỉ tế bào thần kinh.

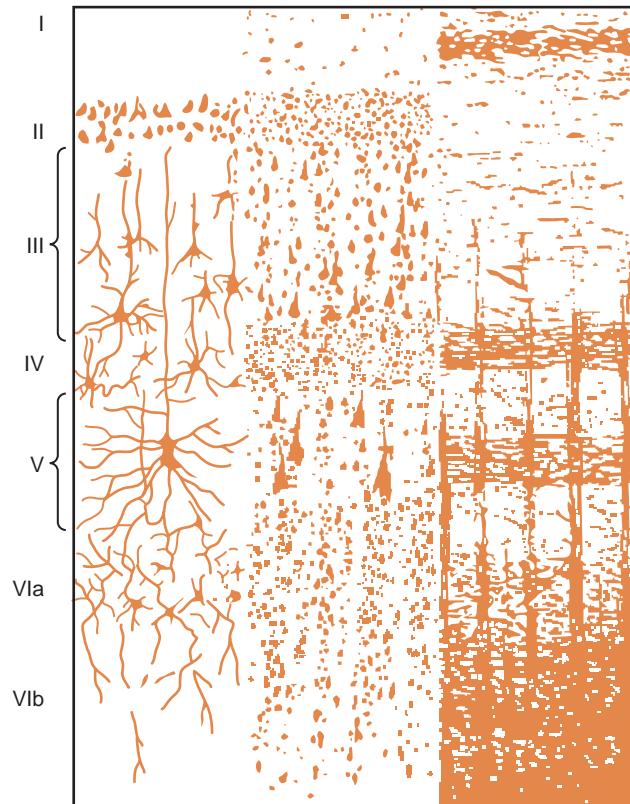
**Hình 58-1** cho thấy cấu trúc mô học điển hình của bề mặt vỏ não, với các lớp liên tiếp các loại tế bào thần kinh khác nhau. Hầu hết các tế bào thần kinh chia làm ba loại: (1) Tế bào dạng hạt (còn gọi là tế bào hình sao), (2) Tế bào hình thoi, và (3) Tế bào hình tháp, đặc trưng cho hình dạng giống kim tự tháp của loại tế bào cuối cùng này.

Các tế bào thần kinh dạng hạt thường có sợi trực ngắn, và do đó, chức năng chủ yếu giống như nơ-ron trung gian là dẫn truyền tín hiệu thần kinh với quãng đường ngắn trong vỏ não. Một trong số đó là tín hiệu kích thích, giải phóng chủ yếu chất dẫn truyền thần kinh Glutamate, trong khi một số khác là tín hiệu ức chế và giải phóng chủ yếu chất dẫn truyền thần kinh là Gamma - aminobutyric acid (GABA). Các khu vực cảm giác của vỏ não, cũng như các khu vực liên kết giữa cảm giác và vận động, có sự tập trung lớn các tế bào thần kinh dạng hạt, cho thấy mức độ hoạt động cao trong vỏ não của tín hiệu cảm giác đến các vùng cảm giác và các khu vực liên kết.

Các tế bào hình tháp và hình sao là xuất phát điểm của hầu hết các sợi đi ra từ vỏ não. Các tế bào hình tháp, lớn hơn và nhiều hơn nhiều các tế bào hình thoi, là nguồn gốc của các sợi thần kinh lớn, dài đi tới tủy sống theo nhiều con đường. Các tế bào hình tháp cũng tạo các bó đến từ các phần quan trọng khác của não.

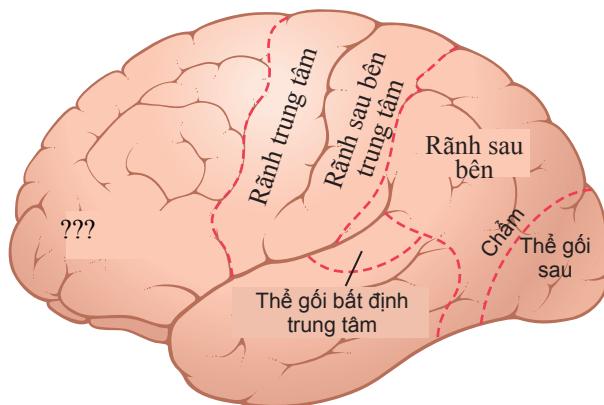
Ở bên phải, trong hình 58-1 là biểu diễn các tập hợp tế bào điển hình trong các lớp khác nhau của vỏ não. Đặc biệt lưu ý đến các sợi ngang kéo dài giữa các khu vực lân cận của vỏ não, nhưng cũng cần lưu ý các sợi dọc kéo dài đến vỏ não, và đi từ vỏ não đến các vùng nhỏ của não và tất cả các con đường đến tủy sống hoặc các vùng xa xôi của vỏ não thông qua tập hợp các bó sợi.

Các chức năng của các lớp cụ thể của vỏ não được thảo luận trong Chương 48 và 52.



**Hình 58-1.** Cấu trúc vỏ não, biểu diễn như sau :  
Lớp I : lớp phân tử; II : Lớp tế bào hạt ngoài ; III : Lớp tế bào hình tháp; IV : Lớp tế bào hạt trong. V : Lớp tế bào hình tháp rộng; VI : Lớp tế bào hình sao và các tế bào đa hình.

(Sửa đổi theo Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)



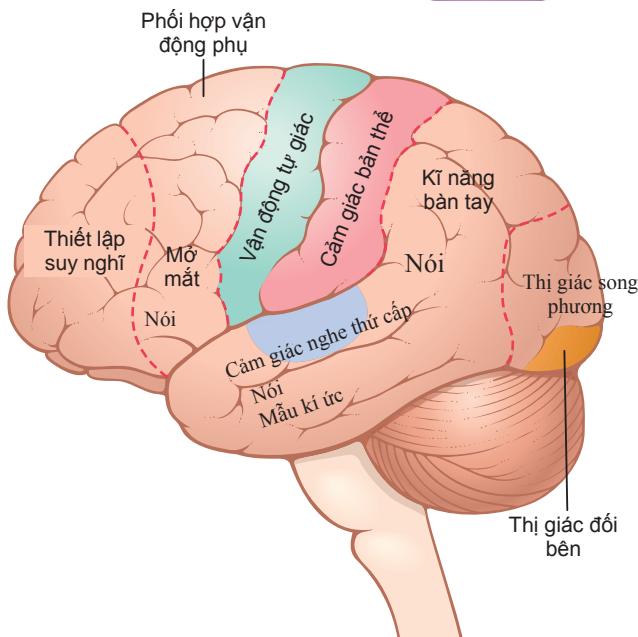
**Hình 58-2.** Các khu vực vỏ não kết nối với các phần cụ thể của đồi thị.

Bằng cách xem xét lại, chúng ta hãy nhớ lại rằng hầu hết các tín hiệu cảm giác riêng biệt đến từ cơ thể kết thúc tại đích là lớp IV vỏ não. Hầu hết các tín hiệu đi ra khỏi vỏ não thông qua các tế bào thần kinh ở lớp V và VI; các sợi rất lớn đến thân não và tủy sống phát sinh trong lớp V; và một số lượng cực lớn các sợi đi tới đồi thị phát sinh trong lớp VI. Lớp I, II và III thực hiện hầu hết chức năng liên kết trong vỏ não, với số lượng đặc biệt lớn các tế bào thần kinh trong các lớp II và III tạo nên các kết nối ngang, ngăn với các khu vực vỏ não liền kề.

### GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG MỐI QUAN HỆ GIỮA VỎ NÃO VỚI ĐỒI THỊ VÀ CÁC TRUNG TÂM DƯỚI VỎ

Tất cả các vùng của vỏ não có các kết nối li tâm và hướng tâm rộng lớn tới các cấu trúc sâu hơn của não bộ. Ở đây nhấn mạnh mối quan hệ quan trọng giữa vỏ não và đồi thị. Khi đồi thị bị tổn thương về phía vỏ não, sự mất chức năng vỏ não lớn hơn nhiều so với khi chỉ vỏ não bị thương tổn, bởi các kích thích từ đồi thị tới vỏ não là yếu tố cần thiết cho hầu hết các hoạt động của vỏ não.

**Hình 58-2** cho ta thấy các vùng của vỏ não liên hệ với các khu vực cụ thể của đồi thị như thế nào. Những liên hệ này hoạt động theo hai chiều, gồm cả hướng từ đồi thị tới vỏ não và cả từ vỏ não trở lại, về cơ bản, cùng một khu vực đồi thị. Hơn nữa, khi các kết nối với đồi thị bị cắt đứt, các chức năng của khu vực vỏ não tương ứng trở nên gần như hoàn toàn bị mất. Do đó, vỏ não hoạt động gắn liền với đồi thị và có thể coi như cùng một đơn vị giải phẫu và chức năng với đồi thị; vì lí do này mà đôi khi, đồi thị và vỏ não được gọi là hệ thống vỏ - đồi thị (Thalamocortical). Hầu như các con đường từ các thụ thể cảm giác và cơ quan cảm giác tới vỏ não đều đi qua đồi thị, ngoại trừ một số đường đi của thần kinh cảm giác khứu giác.



**Hình 58-3.** Phân khu chức năng vỏ não người được xác định bằng kích thích điện của vỏ não trong các hoạt động phẫu thuật thần kinh và thăm khám thần kinh của bệnh nhân với các vùng vỏ não bị mất. (Theo mô tả của Penfield W, Rasmussen T: *The Cerebral Cortex of Man: A Clinical Study of Localization of Function*. New York: Hafner, 1968.)

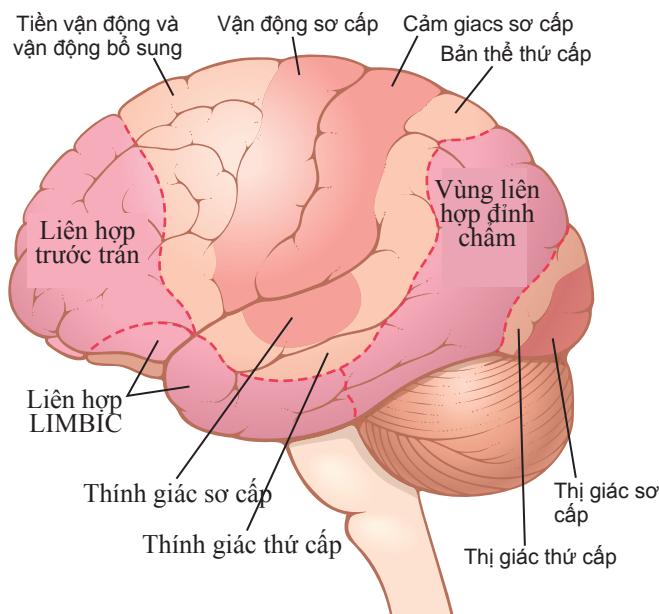
### CHỨC NĂNG CỦA CÁC VÙNG VỎ NÃO RIÊNG BIỆT

Các nghiên cứu trên con người đã chỉ ra rằng các vùng vỏ não khác nhau có các chức năng riêng biệt. **Hình 58-3** là một bản đồ mô tả một số chức năng vỏ não được xác định từ kích thích điện của vỏ não ở bệnh nhân tinh táo hoặc trong quá trình thăm khám bệnh nhân sau khi các vùng vỏ não bị xóa bỏ. Các bệnh nhân chịu kích thích điện nói lên suy nghĩ của họ được gợi lên bởi kích thích, và đôi khi họ được trải nghiệm các cử động. Thỉnh thoảng họ phát ra những âm thanh một cách tự nhiên hoặc thậm chí một từ hoặc đưa ra một số bằng chứng khác của sự kích thích.

Dựa một lượng lớn thông tin từ nhiều nguồn khác nhau vào một bản đồ tổng quát hơn, như mô tả trong **Hình 58-4**. Hình này cho thấy các vùng tiền vận động sơ cấp và thứ cấp và vận động phụ chủ yếu ở vỏ não, cũng như các khu vực cảm giác sơ cấp, thứ cấp cho bản thể, thị giác, thính giác, tất cả đã được thảo luận trong chương trước. Các khu vực vận động sơ cấp có kết nối trực tiếp với các cơ bắp cụ thể tạo nên các chuyển động cơ bắp rời rạc. Các khu vực cảm giác sơ cấp phát hiện cảm giác thị giác, thính giác, bản thể truyền trực tiếp đến não bộ từ các cơ quan cảm giác ngoại vi.

Các khu vực thứ cấp tạo nên ý nghĩa ngoài tín hiệu ở các vùng sơ cấp. Ví dụ, các khu vực tiền vận động và khu vực phụ hoạt động cùng với vùng vận động sơ cấp

của vỏ não và hạch nền để cung cấp nền tảng cho hoạt động vận động. Về mặt cảm giác, các vùng cảm giác thứ cấp, nằm trong phạm vi một vài cm của vùng cảm giác sơ cấp, bắt đầu phân tích những ý nghĩa của các tín hiệu cảm giác riêng biệt, chẳng hạn như (1) giải thích những hình dạng và cấu trúc của một vật thể trong tay mình; (2) giải thích về màu sắc, cường độ ánh sáng, hướng của đường thẳng và góc, và các khía cạnh khác của tầm nhìn; và (3) giải thích về ý nghĩa của âm thanh và chuỗi âm thanh trong các tín hiệu thính giác.



**Figure 58-4.** Vị trí của các khu vực liên hợp chính của vỏ não, cũng như vùng vận động, cảm giác sơ cấp và thứ cấp.

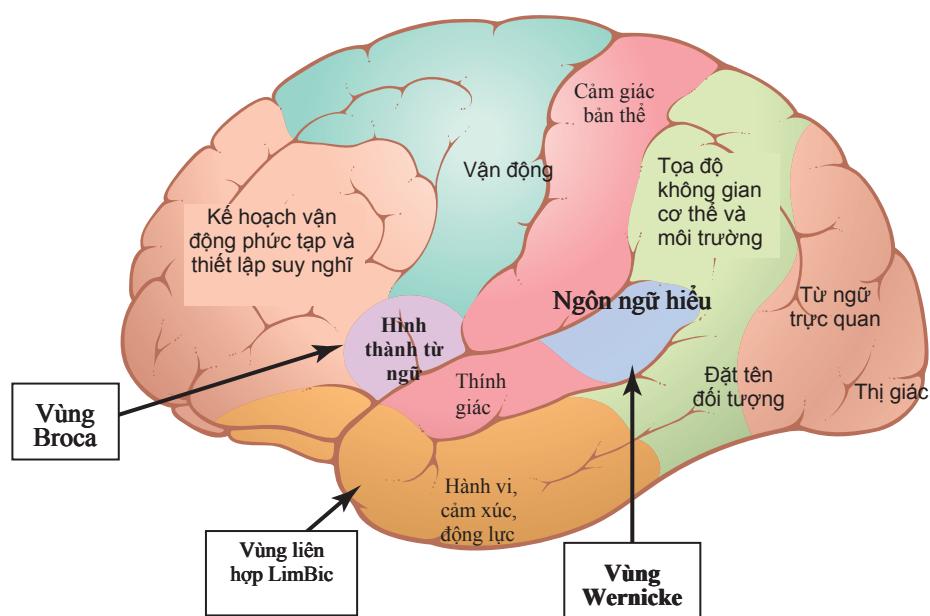
## KHU VỰC LIÊN HỢP

**Hình 58-4** cũng cho thấy một số khu vực rộng lớn của vỏ não không phù hợp với các phạm trù cứng nhắc của vận động sơ cấp, thứ cấp và các khu vực cảm giác. Những khu vực này được gọi là khu vực liên hợp bởi nhận và phân tích tín hiệu đồng thời từ nhiều vùng phức tạp của cả vỏ não vận động và vỏ não cảm giác., cũng như các cấu trúc dưới vỏ. Tuy nhiên, ngay cả những khu vực liên hợp cũng có phân hóa chuyên môn riêng của nó. Các khu vực liên hợp quan trọng bao gồm : (1) khu liên hợp đỉnh- chẩm, (2) khu liên hợp trước trán, và (3) khu liên hợp hệ viền.

### Vùng liên hợp đỉnh - chẩm

Khu vực liên hợp đỉnh - chẩm nằm ở vùng không gian rộng giữa thùy đỉnh và thùy chẩm, được giới hạn bởi phía trước là vỏ não cảm giác bán thể, phía sau là vỏ não thị giác, và vỏ não thính giác ở hai bên. Như dự đoán, nó cung cấp ý nghĩa diễn giải ở mức độ cao cho các tín hiệu từ tất cả các khu vực cảm giác xung quanh. Tuy nhiên, ngay cả các khu vực liên hợp đỉnh - chẩm cũng có chức năng riêng biệt của mình, được mô tả trong **Hình 58-5**.

**Phân tích tọa độ không gian của cơ thể.** Một khu vực bắt đầu từ vỏ não phía sau thùy đỉnh và mở rộng vào vỏ não phần cao của thùy chẩm cung cấp các phân tích liên tục về tọa độ không gian của tất cả các bộ phận cơ thể, cũng như xung quanh cơ thể. Khu vực này nhận các thông tin về cảm giác thị giác từ vỏ não đỉnh trước. Từ tất cả các thông tin này, nó tính tọa độ của môi trường quanh thị giác, thính giác và cơ thể.



**Hình 58-5.** Bản đồ định khu chức năng cụ thể trên vỏ não, cho thấy đặc biệt là vùng Wernicke và Broca cho sự hiểu ngôn ngữ và phát biểu ngôn ngữ, trong đó 95% của tất cả mọi người nằm ở bán cầu não trái.



**Vùng Wernicke rất quan trọng đối với sự hiểu ngôn ngữ.** Khu vực chính cho sự hiểu ngôn ngữ, người ta gọi là vùng Wernicke, nằm ở phía sau vỏ não cảm thụ thính giác sơ cấp, khu vực phía sau của nếp cuộn não cao của thùy thái dương. Chúng ta sẽ thảo luận đầy đủ hơn sau này; nó là khu vực quan trọng nhất của toàn não bộ cho các chức năng trí tuệ cao hơn bởi vì hầu hết tất cả các chức năng trí tuệ được dựa trên ngôn ngữ.

**Vùng nếp cuộn góc (Angular Gyrus) cần thiết để xử lí ban đầu ngôn ngữ nhìn (Chức năng đọc).** Phía sau của vùng hiểu ngôn ngữ, nằm chủ yếu ở vùng trước ngoài thùy chẩm, là một khu vực liên hợp trực quan nhập những thông tin thị giác được truyền đạt bằng sự đọc chữ viết từ một cuốn sách tới khu vực Wernicke, khu vực hiểu ngôn ngữ. Vùng nếp cuộn góc này là cần thiết để thấy ý nghĩa của những từ ngữ từ cảm nhận hình ảnh. Nếu vắng mặt nó, một người vẫn có thể hiểu ngôn ngữ một cách rất tốt thông qua nghe mà không phải thông qua đọc.

**Khu vực cho đặt tên đối tượng.** Tại phần bên gần nhất của thùy chẩm trước và thùy thái dương sau là một khu vực để đặt tên cho đối tượng. Cái tên được tiếp chủ yếu thông qua sự nghe, trong khi bản chất vật lí của đối tượng được tiếp thu chủ yếu qua sự nhìn. Đôi lại, những cái tên rất cần thiết cho cả sự hiểu ngôn ngữ thị giác và thính giác (chức năng được thực hiện trong khu vực Wernicke định vị cao cấp một cách trực tiếp tới khu vực thính giác “tên” và phía trước với khu vực xử lí văn bản trực quan( nhìn).

#### Khu vực liên hợp trán trước.

Như đã thảo luận ở chương 57, các chức năng khu vực liên hợp trán trước gắn với vùng vỏ não vận động để lên kế hoạch các thề thức phức tạp và trình tự vận động. Để hỗ trợ chức năng này, nó nhận đầu vào mạnh mẽ thông qua lượng lớn các bó sợi thần kinh dưới vỏ kết nối khu vực liên hợp định - châm với khu vực liên hợp trước trán. Qua các bó, vỏ não trước trán gửi nhiều thông tin cảm giác tiền phân tích, đặc biệt là các thông tin về tọa độ không gian của cơ thể cần thiết cho lập kế hoạch vận động hoàn thiện. Phần lớn đều ra từ khu vực trán trước vào hệ thống điều khiển vận động đi qua phần đuôi của vòng phản hồi hạch - đối thị cho lập kế hoạch vận động, cung cấp nhiều kích thích vận động một cách tuần tự và song song.

Khu vực liên hợp trước trán cũng cần thiết để thực hiện quy trình “tự tưởng”. Đặc điểm này có lẽ là kết quả của một số tính năng tương tự của vỏ não trước trán cho nó lập kế hoạch hoạt động vận động. Nó có vẻ là khả năng xử lý thông tin không vận động và có vận động từ các khu vực rộng lớn của não bộ và do đó, để đạt được loiaj suy nghĩ không vận động, cũng như loại có vận động. Trong thực tế, khu vực liên hợp trước trán thường được mô tả đơn giản là quan trọng cho thiết lập suy nghĩ, và nó được cho là để lưu trữ trên cơ sở ngắn hạn về “kí ức làm việc” được sử dụng để kết nối những suy nghĩ mới khi họ đi vào tiềm thức

**Vùng Broca cung cấp vòng thần kinh cho hình thành ngôn ngữ.** Vùng Broca, nhìn trên **Hình 58-5**, nằm một phần trong phần bên - sau của vỏ não trước trán và một phần ở vùng tiền vận động. Nó ở đây lập kế hoạch và các thề thức vận động để diễn tả những từ ngữ riêng lẻ hay thậm chí những cụm từ ngắn được khởi xướng và thực hiện. Khu vực này cũng hoạt động trong sự liên kết chặt chẽ với trung tâm ngôn ngữ hiểu Wernicke ở vỏ não thái dương, và chúng ta sẽ thảo luận đầy đủ hơn ở phần sau của chương.

Có một phát hiện thú vị đặc biệt như sau : Khi một người đã học được một ngôn ngữ, và sau đó học một ngôn ngữ mới, các khu vực trong não mà ngôn ngữ mới được lưu trữ là nơi các ngôn ngữ đầu tiên đã được lưu trữ ra khỏi. Nếu cả hai ngôn ngữ được học cùng lúc, chúng được lưu trữ với nhau cùng lúc trong cùng một khu vực của não bộ.

#### Khu vực liên hợp hệ viền (Limbic)

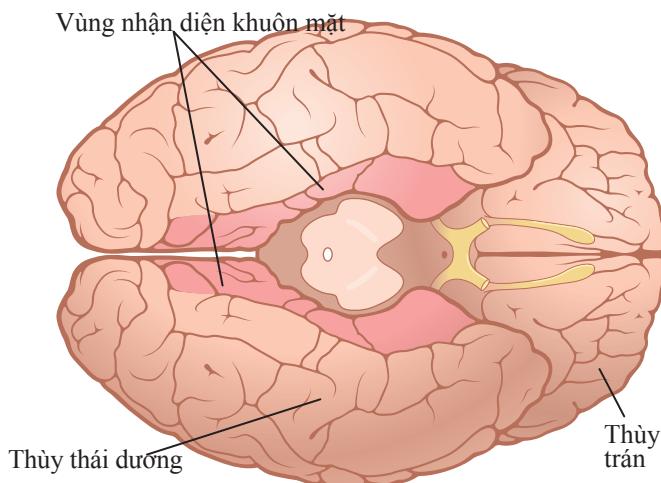
**Hình 58-4** và **58-5** cho thấy vẫn còn một khu vực liên hợp gọi là khu vực liên hợp Limbic. Khu vực này được tìm thấy ở cực trước của thùy thái dương, ở phần bụng của thùy trán, và ở nếp cuộn vành nằm sâu trong khe dọc giữa của mỗi bán cầu não. Nó có liên quan chủ yếu với các hành vi, cảm xúc và động lực. Chúng ta thảo luận ở chương 59 rằng vỏ não Limbic là một phần của một hệ thống sâu rộng hơn, hệ Limbic, bao gồm một tập hợp các cấu trúc tế trong vùng trung tâm cơ bản của não bộ. Hệ Limbic cung cấp hầu hết sự điều khiển cảm xúc để kích hoạt các khu vực khác của não bộ và thậm chí cung cấp điều khiển cho quá trình học tập của chính nó.

#### Vùng nhận diện khuôn mặt.

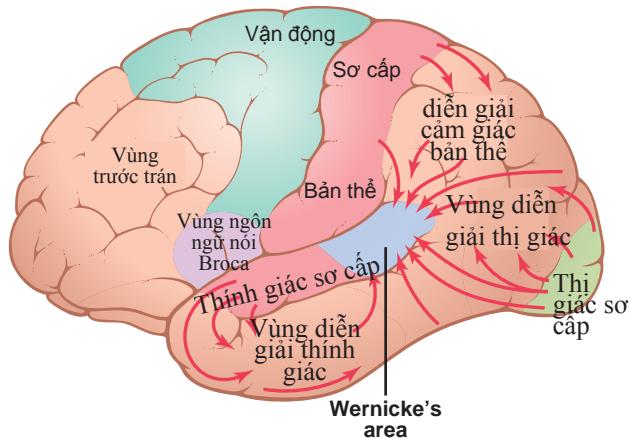
Một bất thường thú vị của não gọi là “Prosopagnosia” là mất khả năng nhận diện khuôn mặt. Tình trạng này xảy ra ở những người có thương tổn lớn ở mặt dưới trung gian của cả hai thùy chẩm và đọc theo bề mặt bụng giữa của thùy thái dương, như thể hiện trong **Hình 58-6**. Mất các khu vực nhận diện khuôn mặt, kì lạ là, kết quả của một số ít bất thường của chức năng não bộ.

Người ta có thể tự hỏi tại sao rất nhiều diện tích vỏ não được dành cho nhiệm vụ đơn giản là nhận diện khuôn mặt. Tuy nhiên, hầu hết các công việc hàng ngày liên quan đến các liên kết với những người khác nhau, và do đó có thể thấy được tầm quan trọng của chức năng trí tuệ này.

Phần chẩm của khu vực nhận diện khuôn mặt là phần tiếp giáp với vỏ não thị giác, và phần thái dương được liên kết chặt chẽ với hệ Limbic mà đã làm với những cảm xúc, kích hoạt não bộ, và điều khiển phản ứng con người với môi trường, như ta thấy trong chương 59.



Hình 58.6. Khu vực nằm ở mặt dưới, giữa thùy châm và thùy thái dương((Modified from Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)



Hình 58-7. Liên kết giữa vùng nhận cảm thính giác và nhận cảm thị giác vào cơ chế chung của trải nghiệm cảm giác. Tất cả đều nhập từ vùng Wernicke, được xác định ở phân trước cao cấp của thùy thái dương. Chú ý khu vực trước trán và vùng ngôn ngữ Broca ở thùy trán.

### DIỄN GIẢI TOÀN DIỆN CHỨC NĂNG CỦA PHẦN SAU TRÊN CỦA THÙY THÁI DƯƠNG - VÙNG WERNICKE (VÙNG DIỄN GIẢI PHỐ BIẾN)

Cảm giác bản thể, thị giác, thính giác và các khu vực liên hợp tất cả gặp nhau tại phần sau trên của thùy thái dương, thể hiện trong hình 58-7, gồm cả thùy thái dương, thùy đỉnh và thùy châm. Khu vực này là hội tụ của các khu vực diễn giải cảm giác khác nhau, đặc biệt phát triển mạnh ở vùng chi phối bên não trái ở hầu hết người thuận tay phải, và nó đóng vai trò duy nhất cho bất kỳ một phần vỏ não nào trong việc tìm hiểu cao hơn mức độ chức năng của não mà ta gọi là trí tuệ. Vì vậy, vùng này đã được gọi bằng những cái tên khác nhau cho một vùng có tầm quan trọng gần như lớn nhất : khu vực diễn giải chung, khu vực ngộ đạo, khu vực hiểu biết, khu vực liên hợp thứ ba, và còn nhiều nữa.

Hiểu biết đáng tự hào nhất là vùng Wernicke trong danh dự của các nhà thần kinh học, những người đã mô tả tầm quan trọng đặc biệt của nó trong quá trình trí tuệ.

Sau những thương tổn nghiêm trọng vùng Wernicke, một người có thể nghe được hoàn toàn tốt và thậm chí nhận ra các từ khác nhau nhưng vẫn không thể sắp xếp từ ngữ vào một ý nghĩa mạch lạc. Tương tự, người bệnh có thể đọc chữ từ trang giấy nhưng không nhận ra ý nghĩa được chuyển tải.

Kích thích điện khu vực Wernicke trong một người có ý thức đôi khi gây ra một suy nghĩ rất phức tạp, đặc biệt khi các điện cực kích thích được truyền đủ sâu vào não để tiếp cận các khu vực liên kết tương ứng với đòi hỏi. Các loại suy nghĩ có thể có yếu tố kinh nghiệm, bao gồm những cảnh thị giác phức tạp từ thời thơ ấu, ào giác thính giác như một bản nhạc cụ thể, hoặc thậm chí là một lời phát biểu của một người cụ thể. Vì lý do này, người ta tin rằng sự hoạt hóa vùng Wernicke có thể gợi ra trí nhớ phức tạp liên quan đến nhiều hơn một phương thức cảm nhận, mặc dù hầu hết các kí ức cá nhân có thể được lưu trữ đâu đó. Niềm tin này là thực tế với tầm quan trọng của vùng Wernicke trong việc giải thích ý nghĩa phức tạp của mô hình trải nghiệm cảm giác khác nhau.

#### Nếp cuộn góc - Giải thích thông tin thị giác.

Nếp cuộn góc là phần cấp thấp của thùy đỉnh sau, nằm ngay phía sau khu vực Wernicke và làm khóa phía sau tới khu vực thị giác của thùy châm. Nếu khu vực này bị phá hủy trong khi vùng Wernicke ở thùy thái dương vẫn còn nguyên vẹn, ta vẫn có thể giải thích những thông tin thính giác, khi những thông tin của vỏ não thị giác bị chặn lại. Do đó, người bệnh có thể thấy chữ viết và biết đó là chữ viết những không thể giải thích ý nghĩa của chúng. Tình trạng này được gọi là chứng khó đọc hoặc mù từ ngữ.

Chúng ta nhấn mạnh một lần nữa tầm quan trọng đặc biệt của khu vực Wernicke cho việc xử lý hầu hết các chức năng trí tuệ của não bộ. Mất vùng này ở người lớn thường dẫn đến thời gian sau đó gần như điên loạn.

#### Khái niệm của sự ưu thế

Các chức năng diễn giải chung của khu vực Wernicke và nếp cuộn góc, cũng như các chức năng của khu vực nói và điều khiển vận động, thường được đánh giá cao hơn ở một bán cầu não so với bán cầu còn lại. Do đó, bán cầu này được gọi là bán cầu ưu thế. Trong khoảng 95% số người, bán cầu trái là bán cầu ưu thế.

Ngay cả khi sinh ra, các khu vực vỏ não sẽ trở thành khu vực Wernicke lớn hơn 50% ở bán cầu não trái so với nó ở bên bán cầu não phải ở hơn một nửa số trẻ sơ sinh.



Vì vậy, dễ hiểu lí do vì sao phái bên trái bán cầu có thể ưu thế vượt trội bên phải. Tuy nhiên, nếu vì một lí do nào đó khu vực bên trái bị thương tổn hoặc loại bỏ sớm từ rất sớm, phía đối diện của não bộ sẽ phát triển vượt trội.

Các lí thuyết sau có thể giải thích cho khả năng ưu thế vượt trội của một bán cầu so với bán cầu còn lại. Sự chú ý của “tâm trí” dường như dẫn đến một suy nghĩ chủ yếu tại một thời điểm. Có lẽ, vì thùy thái dương sinh ra ở bên trái lớn hơn bên phải một chút, nên phía bên trái thường được bắt đầu sử dụng ở một mức độ lớn hơn. Sau đó, vì xu hướng chú ý của con người đến khu vực phát triển tốt hơn, tỉ lệ học tập ở bán cầu não ưu thế ban đầu tăng lên nhanh chóng, trong khi ngược lại, ở bên ít sử dụng, sự học tập đường như không phát triển tốt. Do đó, phái bên trái thường ưu thế trội hơn phái bên phải.

Ở khoảng 95% số người, thùy thái dương và nếp cuộn góc bên trái ưu thế vượt trội, và trong 5% còn lại, hoặc cả hai bên đồng thời có chức năng kép, hoặc hiếm hơn, một mình bên phải trở nên rất phát triển, ưu thế vượt trội một cách toàn diện.

Như đã thảo luận ở phần sau, khu vực tiền vận động lời nói (vùng Broca), nằm ở phía sau xa của thùy trán trung gian, cũng hầu như luôn chiếm ưu thế ở bên bán cầu trái. Vùng lời nói chịu trách nhiệm cho việc hình thành các từ ngữ, đồng thời là các cơ thanh quản, cơ hô hấp, cơ miệng. Các khu vực vận động cho việc điều khiển tay cũng chiếm ưu thế ở bên trái trong khoảng 9 trên 10 người, do đó, người ta thuận tay phải trong hầu hết mọi người.

Mặc dù khu vực diễn giải của thùy thái dương và nếp cuộn góc, cũng như rất nhiều các khu vực vận động, thường chỉ được phát triển trong bán cầu não trái, các khu vực này nhận thông tin cảm giác từ cả hai bán cầu và cũng có khả năng điều khiển các hoạt động vận động ở cả hai bán cầu. Với mục đích này, nó sử dụng các con đường sợi xo trong các thể chai để liên lạc giữa hai bán cầu. Tổ chức bắt chéo đơn nhất này ngăn cản sự giao thoa giữa hai bên của não bộ; sự can thiệp có thể tạo ra sự hủy hoại những suy nghĩ về tinh thần và cả đáp ứng vận động.

#### Vai trò của ngôn ngữ trong chức năng của vùng Wernicke và trong chức năng trí tuệ.

Một lượng lớn chủ yếu của kinh nghiệm cảm giác được chuyển thể sang ngôn ngữ tương đương của nó trước khi được lưu trữ trong các vùng nhớ của não bộ và trước khi được xử lý cho mục đích trí tuệ khác. Ví dụ, khi chúng ta đọc một cuốn sách, ta không lưu trữ những hình ảnh trực quan của các từ ngữ được in, thay vì lưu trữ bản thân các từ hay sự chuyển tải ý nghĩa, thường ở dạng ngôn ngữ.

Các vùng cảm giác của bán cầu ưu thế cho sự giải thích ngôn ngữ là vùng Wernicke, và khu vực này liên quan chặt chẽ đến cả vùng thính giác sơ cấp và thứ cấp của thùy thái dương. Mỗi quan hệ chặt chẽ này có thể là kết quả của thực tế là việc tiếp xúc đầu tiên với ngôn ngữ bằng cách nghe.

Sau đó trong cuộc sống, khi nhận thức thị giác của ngôn ngữ thông qua các phương thức đọc phát triển, các thông tin hình ảnh được truyền đạt bằng viết văn bản, sau đó có lẽ được chuyển tới các nếp cuộn góc, một khu vực liên hợp thị giác, vào trong khu vực diễn giải ngôn ngữ Wernicke của thùy thái dương chiếm ưu thế.

#### CHỨC NĂNG CỦA VỎ NÃO ĐỈNH - CHẨM Ở BÁN CẦU NÃO KHÔNG ƯU THẾ.

Khi vùng Wernicke ở bán cầu não ưu thế của một người trưởng thành bị phá hủy, người đó thường mất đi gần như tất cả các chức năng trí tuệ kết hợp với ngôn ngữ hay biểu tượng từ ngữ, chẳng hạn như khả năng đọc, khả năng thực hiện các hành vi toán học, thậm chí khả năng suy nghĩ vấn đề logic. Các loại khả năng diễn giải khác, một số trong đó sử dụng thùy thái dương và vùng nếp cuộn góc của bán cầu còn lại.

Nghiên cứu tâm lí ở bệnh nhân có tổn thương bán cầu không ưu thế đã chỉ ra rằng bán cầu này có thể đặc biệt quan trọng đối với sự hiểu biết và nhận thức âm nhạc, kinh nghiệm thị giác phi ngôn ngữ (đặc biệt là mô hình trực quan), mối tương quan không gian giữa con người và môi trường xung quanh, ý nghĩa của ngôn ngữ cơ thể và ngữ điệu của tiếng nói, và kinh nghiệm bản thân liên quan đến sử dụng chi và bàn tay. Như vậy, mặc dù chúng ta nói về bán cầu ưu thế, sự ưu thế này chủ yếu là cho ngôn ngữ dựa trên các chức năng trí tuệ; cái gọi là bán cầu không ưu thế thực sự có thể chỉ phối các mặt khác của trí tuệ.

#### NHỮNG CHỨC NĂNG TRÍ TUỆ CAO CỦA VÙNG LIÊN HỢP TRƯỚC TRÁN

Trong nhiều năm, chúng ta được dạy rằng vỏ não trước trán là vị trí của vùng trí tuệ cao cấp (“higher intellect”), chủ yếu là bởi vì khác biệt chính giữa não khỉ và não người là sự nhô ra của vùng trước trán ở người. Những nỗ lực để chỉ ra rằng vỏ não trước trán quan trọng hơn những phần khác của vỏ não trong chức năng trí tuệ cao cấp đã không thành công. Thực vậy, sự phá hủy vùng hiểu ngôn ngữ ở thùy thái dương sau trên (vùng Wernicke) và vùng kè sát hòi góc ở bán cầu não ưu thế gây ra tổn hại trí tuệ nhiều hơn sự phá hủy vùng trước trán. Mặc dù chức năng trí tuệ bị giới hạn đi, tuy nhiên vùng trước trán vẫn có những chức năng trí tuệ quan trọng. Chức năng được lý giải tốt nhất khi mô tả điều sẽ xảy ra khi bệnh nhân tổn thương vùng trước trán, như dưới đây.



Một vài thập kỷ trước đây, trước khi có những thuốc hiện đại điều trị bệnh tâm thần, người ta đã khám phá ra ở một vài bệnh nhân có thể giảm nhẹ đáng kể suy nhược tinh thần bằng việc cắt đứt liên hệ thần kinh giữa vùng trước trán với phần còn lại của vỏ não bởi kỹ thuật gọi là phẫu thuật trước trán (prefrontal lobotomy). Kỹ thuật này được tiến hành bằng cách lồng vào kim (blunt), một dao lưỡi mỏng qua đường mỏ nhỏ ở phía bên xương trán ở mỗi bên và cắt mô não ở bờ sau thùy trước trán từ chóp xuống đáy. Nó gây ra những thay đổi tâm thần ở bệnh nhân như sau:

1. Bệnh nhân mất khả năng giải quyết các vấn đề phức tạp.
2. Họ không thể xâu chuỗi được chuỗi bài tập thành một ý nghĩa phức tạp.
3. Họ không thể học được những bài tập tương đương trong cùng một thời gian.
4. Mức độ hưng phấn giảm bớt, đôi lúc rất rõ rệt, và họ thường mất khát vọng bản thân.
5. Những đáp ứng xã hội thường không thích hợp, bao gồm đánh mất đạo đức và giảm khả năng tình dục và hoạt động bài tiết.
6. Bệnh nhân có thể vẫn nói và hiểu được, nhưng không thể hoàn thành bất cứ dòng suy nghĩ dài hạn nào, và có sự thay đổi tâm trạng nhanh chóng từ dịu dàng sang phẫn nộ, vui vẻ, tức giận.
7. Bệnh nhân cũng có thể vẫn thực hiện được đa phần chức năng vận động thông thường trong cuộc sống nhưng thường không có chủ đích.

Từ những thông tin này, chúng ta hãy thử liên kết lại những hiểu biết về chức năng của vùng liên hợp trước trán.

Giảm tính hưng phấn và đáp ứng xã hội không phù hợp. Gần như chắc chắn điều này là hậu quả từ sự mất phản ứng của thùy trán ở não bộ phần phía dưới. Như ở **Hình 58-4** và **58-5**, vùng này là một phần của vỏ não liên hợp viền (limbic association cortex) hơn là vỏ não liên hợp trước trán (prefrontal association cortex). Hệ viền giúp điều khiển ứng xử, được thảo luận ở Chương 59.

Mất khả năng thực hiện mục tiêu hoặc hoàn thành chuỗi suy nghĩ (thought). Chúng ta đã biết ở trong chương này rằng vùng liên hợp trước trán có khả năng gọi thông tin từ những vùng rộng của não và sử dụng những thông tin này để thực hiện sâu hơn thể thức ý nghĩ cho tới khi đạt được mục tiêu.

Mặc dù một người không có vỏ não trước trán vẫn có thể suy nghĩ, nhưng sẽ bị giảm sự phối hợp suy nghĩ logic trong nhiều hơn một vài giây hoặc một phút hay lâu hơn trong đa số trường hợp. Vì thế, người không có vỏ não trước trán dễ bị phân tâm so với chủ đề trung tâm của suy nghĩ, trong khi một người có chức năng của vỏ não trước trán có thể tự điều chỉnh để hoàn thành mục tiêu ý nghĩ không bị ảnh hưởng bởi điều phiền nhiễu.

**Sự tạo thành suy nghĩ, biểu hiện và sự tạo thành chức năng trí tuệ cao cấp của vùng trước trán-Khái niệm và trí nhớ “Hoạt động bộ nhớ”** Một chức năng khác của vùng trước trán là tạo thành *suy nghĩ*, nghĩa là tăng độ sâu và tính trừu tượng của những suy nghĩ khác nhau đưa vào cùng nhau từ nhiều nguồn thông tin. Các test tâm lý cho thấy động vật bậc thấp bị cắt thùy trước trán bộc lộ những машн hoản thiện của các lối thông tin cảm giác để giữ lại những mẫu này ngay cả trong trí nhớ tạm thời, có lẽ bởi vì chúng bị phân tâm quá dễ dàng mà không thể giữ những suy nghĩ đủ dài để việc lưu trữ trí nhớ diễn ra.

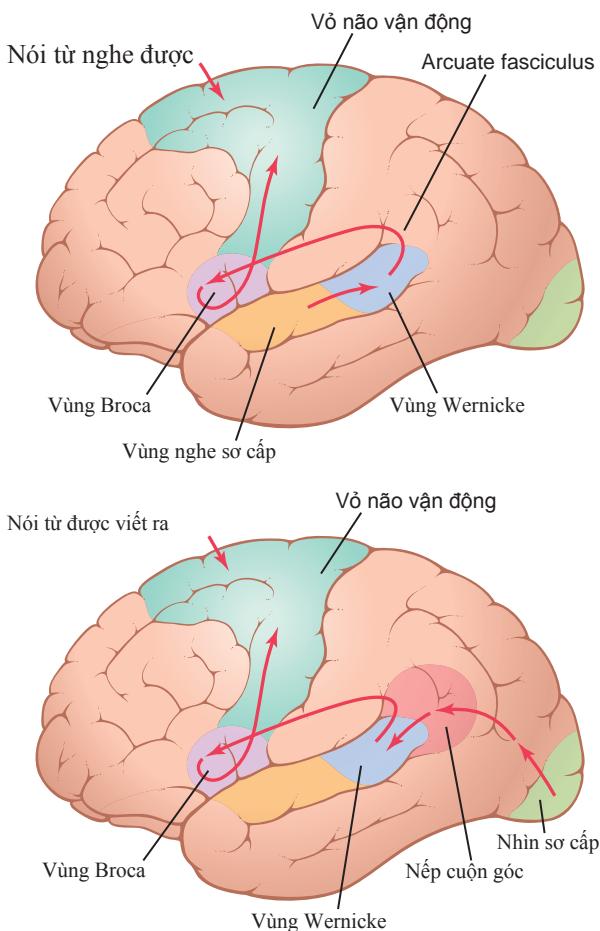
Khả năng của vùng trước trán giữ lại nhiều mẫu thông tin đồng thời và gợi lại chúng ngay lập tức khi cần thiết cho những suy nghĩ theo sau được gọi là “*Hoạt động bộ nhớ*”, nó giải thích được nhiều chức năng của não bộ khi liên kết với chức năng trí tuệ cao cấp. Tóm lại, vùng trước trán được chia thành những đoạn riêng rẽ để lưu trữ những loại trí nhớ tạm thời khác nhau, ví dụ như một vùng để lưu trữ hình dạng của một đối tượng hay một phần cơ thể và số khác cho việc lưu trữ các động tác.

Nhờ kết hợp tất cả các mẫu tạm thời của hoạt động bộ nhớ, chúng ta có khả năng (1) dự báo; (2) lên kế hoạch cho tương lai; (3) hoạt động trì hoãn trong đáp ứng với tín hiệu cảm giác để thông tin cảm giác có thể được cân nhắc cho tới khi đáp ứng tốt nhất được quyết định; (4) cân nhắc kết quả của hành động trước khi nó được thực hiện; (5) làm sáng tỏ các vấn đề toán học, pháp luật hay triết học phức tạp; (6) so sánh tương quan tất cả các thông tin trong chẩn đoán bệnh hiểm; và (7) điều khiển hoạt động của con người phù hợp với đạo đức, pháp luật.

#### Chức năng của não và giao tiếp (Communication) - Ngôn ngữ vào và ngôn ngữ ra

Một trong những khác biệt quan trọng nhất giữa con người và các động vật khác là ở điều kiện thuận lợi mà con người có thể giao tiếp với nhau. Hơn nữa, vì những test đánh giá thần kinh có thể dễ dàng đánh giá khả năng một người giao tiếp với người khác mà chúng ta biết thêm về hệ cảm giác và vận động liên quan đến hoạt động giao tiếp hơn bất kỳ phần nào khác của chức năng vỏ não. Do đó, chúng ta sẽ xem xét lại, dưới sự hỗ trợ của bản đồ giải phẫu đường đi thần kinh trong **Hình 58-8**, chức năng của vỏ não trong giao tiếp. Từ đây chúng ta sẽ thấy nguyên tắc của phân tích cảm giác và điều khiển vận động được thực hiện như thế nào.

Giao tiếp gồm hai phần: cảm giác (ngôn ngữ vào), liên quan đến mắt và tai, và vận động (ngôn ngữ ra), liên quan đến phát âm và sự điều khiển nó.



**Hình 58-8.** Con đường của não trong nhận thức ngôn ngữ nghe sau đó phát âm ra từ tương ứng (hình trên) và nhận thức ngôn ngữ viết sau đó phát âm ra từ tương ứng (hình dưới). (trích từ Geschwind N: Specializations of the human brain. Sci Am 241:180, 1979.)

### Phản cảm giác của giao tiếp

Ở những phần trước chúng ta biết rằng sự phá hủy phần chi phối thính giác hoặc thị giác ở vỏ não có thể dẫn tới không hiểu được ngôn ngữ nói hoặc ngôn ngữ viết. Chúng được lần lượt gọi là chứng thất ngôn tiếp nhận thính giác (*auditory receptive aphasia*) và chứng thất ngôn tiếp nhận thị giác (*visual receptive aphasia*) hay thông thường hơn gọi là, diếc ngôn ngữ (*word deafness*) và mù ngôn ngữ (*word blindness/dyslexia*).

**Thất ngôn Wernicke (Wernicke's Aphasia) và Thất ngôn toàn bộ (Global Aphasia).** Một số người có khả năng hiểu được ngôn ngữ nói hoặc ngôn ngữ viết nhưng không thể giải thích chúng một cách rõ ràng. Điều này đa số xảy ra khi vùng Wernicke ở *hồi thái dương sau của trên bán cầu ưu thế* bị tổn thương hoặc bị phá hủy. Do đó, loại thất ngôn này được gọi là thất ngôn Wernicke. Khi tổn thương ở vùng Wernicke lan rộng và kéo dài (1) về phía sau đến vùng *nếp cuộn góc*, (2) xuống dưới đến vùng dưới thùy thái dương, và (3) lên trên đến vùng cao cấp biên giới của khe Sylvian, hầu hết sẽ bị loạn hiểu ngôn ngữ hoặc giao tiếp, do đó được gọi là thất ngôn toàn bộ.

### Phản vận động của giao tiếp

Quá trình nói gồm hai giai đoạn tinh thần chính: (1) sự hình thành ý nghĩ của suy nghĩ một cách nhanh chóng, cũng như chọn từ để sử dụng, sau đó (2) điều khiển sự vận động phát âm.

Sự hình thành suy nghĩ và sau đó chọn từ ngữ là chức năng của vùng liên hợp cảm giác của não. Trở lại, vùng Wernicke ở phần sau của hồi thái dương trên rất quan trọng cho khả năng này. Do đó, một người hoặc bị thất ngôn Wernicke hoặc bị thất ngôn toàn bộ không thể biểu đạt được suy nghĩ để giao tiếp. Hoặc, nếu tổn thương ít hơn, người đó vẫn có thể biểu đạt được suy nghĩ nhưng không thể nối các từ liên tiếp với nhau một cách rõ ràng. Những người này thỉnh thoảng vẫn hiểu các từ lưu loát nhưng chúng bị sắp xếp lộn xộn.

**Mất vùng Broca gây thất ngôn vận động.** Đôi khi một người có thể quyết định cái mà họ muốn nói nhưng không thể phát âm ra được từ đó mà thay vào đó là những tiếng ồn ào vô nghĩa. Điều này được gọi là thất ngôn vận động, kết quả của việc tổn thương vùng vận ngôn Broca, nằm ở vùng trước trán và tiền vận động của vỏ não - khoảng 95% trường hợp ở bán cầu trái, được mô tả ở **Hình 58-5** và **58-8**. Thể thức vận động tinh tế (*skilled motor patterns*) như điều khiển thanh quản, môi, miệng, hệ hô hấp, và các cơ phụ khác tham gia phát âm được chỉ phối bởi vùng này.

**Phát âm.** Cuối cùng, hoạt động phát âm, có nghĩa là vận động cơ miệng, lưỡi, thanh quản, dây thanh, tạo ra âm điệu, hợp lý thời gian, và thay đổi nhanh chóng độ mạnh của chuỗi âm thanh. Vùng mặt và thanh quản của vỏ não vận động chỉ phối hoạt động cơ, tiêu não, hạch nền, và vỏ não cảm giác giúp cho việc điều khiển sự liên tiếp và độ mạnh của co cơ, bằng cách sử dụng feedback hạch nền và feedback tiêu não được mô tả trong Chapters 56 và 57. Sự phá hủy bất kỳ một vùng nào ở trên cũng có thể gây mất khả năng phát âm hoàn toàn hay một phần.

### Tóm lược

**Hình 58-8** mô tả hai con đường cơ bản của giao tiếp. Hình trên mô tả con đường gồm nghe và nói. Chuỗi này như sau: (1) tiếp nhận tín hiệu âm thanh mã hóa ngôn ngữ ở vùng thính giác nguyên phát (*primary auditory area*); (2) hiểu ngôn ngữ ở vùng Wernicke; (3) quyết định, cũng ở vùng Wernicke, suy nghĩ và ngôn ngữ được nói ra; (4) truyền tín hiệu từ vùng Wernicke đến vùng Broca theo đường bó cong (*arcuate fasciculus*); (5) hoạt động chương trình vận động tinh tế ở vùng Broca để điều khiển sự hình thành ngôn ngữ; và (6) truyền tín hiệu thích hợp vào vỏ não vận động để điều khiển các cơ phát âm.

Hình dưới minh họa bước so sánh ở đọc và sau đó là nói. Vùng tiếp nhận ngôn ngữ đầu tiên ở trên vùng thị giác nguyên phát (*primary visual area*) hơn là ở trên vùng thính giác nguyên phát (*primary auditory area*). Thông tin sau đó được hiểu ở vùng hồi góc (*angular gyrus region*) và cuối cùng đi đến vùng Wernicke. Từ đây, con đường tiếp tục tương tự như ở hình phía trên.



## CHỨC NĂNG CỦA THỂ CHAI VÀ MÉP TRƯỚC TRONG VIỆC TRUYỀN SUY NGHĨ, TRÍ NHỚ, SỰ RÈN LUYỆN, VÀ NHỮNG THÔNG TIN KHÁC GIỮA HAI BẢN CẦU ĐẠI NÃO

Các sợi của thể chai (*corpus callosum*) giữ mối liên lạc hai chiều phong phú giữa hầu hết các vùng vỏ não tương ứng của hai bán cầu đại não trừ phần trước thùy thái dương; những vùng thuộc thùy thái dương này, đặc biệt bao gồm cả hạnh nhân (*amygdala*), được liên hệ với nhau bởi các sợi đi qua mép trước (*anterior commissure*).

Do hầu hết các sợi nằm trong thể chai, người ta đã giả định ngay từ đầu rằng cấu trúc này phải có một số chức năng quan trọng tương ứng với hoạt động của hai bán cầu não. Tuy nhiên, nhiều thí nghiệm trên động vật khi phá hủy thể chai rất khó để thấy rõ sự thiếu hụt chức năng của não bộ. Do đó, trong một thời gian dài, chức năng của thể chai chưa được biết rõ. Mặc dù vậy những thử nghiệm chính xác ngày nay đã chứng minh được chức năng vô cùng quan trọng của thể trai và mép trước.

Một trong những chức năng của thể chai và mép trước là làm cho những thông tin trên vỏ não ở bán cầu não này tương ứng với vùng vỏ não ấy ở bán cầu não bên đối diện. Các ví dụ quan trọng sau đây minh họa cho sự cộng tác này giữa hai bán cầu não:

1. Việc cắt thể chai đã vô hiệu hóa sự truyền thông tin từ vùng Wernicke của bán cầu ưu thế đến vùng vỏ não vận động của não bên đối diện. Do đó, chức năng trí tuệ của vùng Wernicke, nằm ở bán cầu não trái, mất kiểm soát đối với vùng vỏ não vận động ở bán cầu não phải dẫn đến khởi động chức năng vận động tự chủ của tay và chân trái, mặc dù vận động tiềm thức của tay và chân trái vẫn bình thường.
2. Việc cắt thể chai đã cản trở sự truyền thông tin về cảm giác bản thể và thị giác từ bán cầu phải sang vùng Wernicke ở bán cầu ưu thế bên trái. Do đó, thông tin về sinh dường và thị giác từ nửa người trái thường xuyên không thể tới được vùng vỏ não chi phối nên vỏ não không thể đưa ra được quyết định.
3. Cuối cùng, người có thể chai bị cắt hoàn toàn sẽ có hai phần nhận thức riêng rẽ nhau. Ví dụ ở một cậu bé thiếu niên bị cắt thể chai, chỉ nửa phần não trái của cậu ta có thể hiểu được cả ngôn ngữ nói và viết vì não trái là bán cầu ưu thế. Ngược lại, não phải chỉ hiểu được ngôn ngữ viết nhưng không hiểu được ngôn ngữ nói. Hơn nữa não phải có thể tạo ra được một đáp ứng hoạt động vận động từ ngôn ngữ viết mà không cần tới não trái có vai trò nhận biết đáp ứng đó cần được thực hiện ra sao.

Kết quả khá khác nhau khi một đáp ứng cảm xúc được tạo ra ở não phải: Trong trường hợp này, một đáp ứng cảm xúc tiềm thức (subconscious) cũng xảy ra ở não trái. Đáp ứng này chắc chắn xảy ra vì vùng chi phối cảm xúc ở cả hai bán cầu não là thùy thái dương và các vùng lân cận, vẫn có thể liên hệ với nhau thông qua mép trước không bị cắt. Ví dụ, khi từ “kiss” được viết ra cho não phải nhìn, cậu trai này ngay lập tức nói “No way!” Đáp ứng này đòi hỏi chức năng của vùng Wernicke’s và các vùng vận ngôn ở bán cầu trái vì những vùng bên trái này là cần thiết trong việc nói từ “No way!” Mặc dù khi được hỏi tại sao lại nói như thế, cậu ta không giải thích được.

Như vậy, hai bán cầu đại não có khả năng độc lập trong ý thức, trí nhớ, giao tiếp và điều khiển chức năng vận động. Thể chai cần thiết cho hai bán cầu trong các hoạt động phối hợp ở mức tiềm thức nông (*superficial subconscious level*), và mép trước có vai trò bổ sung quan trọng trong thống nhất đáp ứng cảm xúc giữa hai bán cầu não.

## SUY NGHĨ, Ý THỨC, VÀ TRÍ NHỚ

Vấn đề khó khăn nhất khi bàn về ý thức, suy nghĩ, trí nhớ và học tập là chúng ta chưa biết cơ chế thần kinh của suy nghĩ cũng như hiểu biết còn hạn chế về cơ chế của trí nhớ. Chúng ta biết rằng khi phá hủy một phần lớn vỏ não không làm một người mất đi suy nghĩ, nhưng sẽ làm giảm chiều sâu của suy nghĩ và mức độ nhận thức môi trường xung quanh.

Mỗi suy nghĩ bao gồm những tín hiệu đồng thời trên nhiều vùng của vỏ não, đòi thị, hê vien, và chât lười của thân não. Một vài suy nghĩ cơ bản hầu như chắc chắn phụ thuộc hầu hết hoàn toàn vào trung tâm dưới vỏ Suy nghĩ về đau là một ví dụ tốt để giải thích kích thích điện của vỏ não hiếm khi gây ra bất cứ điều gì nhiều hơn đau nhẹ, trong khi kích thích vào vùng dưới đồi, hạnh nhân, và não giữa có thể gây ra đau buốt. Ngược lại, loại suy nghĩ đòi hỏi sự tham gia nhiều của vỏ não là thị giác, vì việc mất vỏ não thị giác gây ra mất hoàn toàn nhận thức hình ảnh hoặc màu sắc.

Chúng ta có thể đưa ra một định nghĩa tạm thời về suy nghĩ trong thuật ngữ hoạt động thần kinh như sau: Một suy nghĩ do một thể thức kích thích nhiều phần của hệ thần kinh trong cùng một khoảng thời gian, chắc chắn bao gồm



những phần quan trọng nhất là vỏ não, đồi thi, hệ viền, và vùng trên chất lƣời của thân não. Lý thuyết này được gọi là *Thuyết holistic (holistic theory)* của suy nghĩ. Các vùng kích thích của hệ viền, đồi thi, và chất lƣời được cho là để xác định các suy nghĩ tự nhiên, chẳng hạn như niềm vui, không vui, đau, thoái mái, cảm giác thô, giới hạn sự tổng hòa các vùng của cơ thể và những đặc tính chung khác. Mặc dù vậy, có những vùng kích thích đặc biệt của vỏ não xác định những đặc tính riêng biệt của suy nghĩ, như (1) vùng nhận cảm bὲ mặt da và trƣờng thị giác, (2) sự cảm giác vѣ kết cấu của tơ sợi (3) nhận thức thị giác cho mẫu hình chữ nhật của tƣờng bê tông và (4) đặc điểm cá nhân khác xâm nhập vào nhận thức tổng thể của một người trong một khoảnh khắc đặc biệt. Ý thức (*consciousness*) có thể được mô tả như dòng tiếp tục của nhận thức vѣ xung quanh ta hoặc chuỗi suy nghĩ của ta.

## TRÍ NHỚ - VAI TRÒ CỦA THUẬN HÓA VÀ ÚC CHÉ SYNAP

Trí nhớ được lưu trữ trong não bộ bởi sự thay đổi tính nhạy cảm cơ bản của truyền synap giữa các neuron nhò kết quả của một hoạt động thần kinh trước đó. Những con đường mới hoặc được thuận hóa được gọi là đường mòn dấu vết trí nhớ (*memory traces*). Chúng có vai trò quan trọng vì mỗi một dấu vết như thế được thành lập, có thể hoạt động một cách có chọn lọc bởi ý thức (*thinking mind*) để tái tạo trí nhớ.

Thí nghiệm ở động vật bậc thấp chứng minh rằng dấu vết trí nhớ có thể xảy ra ở tất cả các mức của hệ thần kinh. Ngay cả phản xạ tùy cũng có thể có những thay đổi nhỏ nhất trong đáp ứng khi hoạt động tùy được lặp đi lặp lại, những thay đổi mang tính phản xạ này là một phần của quá trình trí nhớ. Cũng như vậy, trí nhớ dài hạn là kết quả của sự thay đổi dần truyền synap ở các trung tâm dưới vỏ. Mặc dù vậy, hầu hết trí nhớ liên kết với quá trình hoạt động trí tuệ dựa vào dấu vết trí nhớ ở vỏ não.

**Trí nhớ dương tính và âm tính - Tính nhạy cảm (*Sensitization*) hay tính nhòn (*Habituation*) của dẫn truyền synap.** Mặc dù chúng ta thường nghĩ rằng trí nhớ dương tính được nhớ lại từ những suy nghĩ đã qua hoặc là từ những trải nghiệm, thì gần như chắc chắn phần lớn trí nhớ của chúng ta là trí nhớ âm tính, chứ không phải dương tính. Khi đó bộ não sẽ tràn ngập những thông tin cảm giác từ tất cả các giác quan của chúng ta. Nếu ta thất bại trong việc nhớ tất cả những thông tin đó, thì sức chứa trí nhớ của bộ não đã bị quá tải. May mắn là, bộ não có khả năng loại bỏ những thông tin không quan trọng. Khả năng này có được nhờ vào tính úc ché của con đường synap đối với loại thông tin này; nó được gọi là tính nhòn, đối với loại trí nhớ âm tính.

Ngược lại, với những thông tin thu nhận gây ra những kết quả quan trọng như đau hay niềm vui, não bộ có một khả năng tự động khác trong tăng cường

và lưu trữ dấu vết trí nhớ, với trí nhớ dương tính. Nó có được nhờ tính thuận hóa (*facilitation*) của con đường synap, quá trình này gọi là tính nhạy cảm trí nhớ (*memory sensitization*). Sau này chúng ta nghiên cứu thấy, những khu vực đặc biệt ở vùng hệ viền cơ sở (Hệ Limbic cơ sở) quyết định những thông tin hoặc quan trọng hoặc không quan trọng và tạo ra tiềm thức với sự lưu trữ suy nghĩ như là dấu vết trí nhớ cảm giác hoặc ngăn chặn nó.

**Phân loại trí nhớ.** Chúng ta biết rằng có những loại trí nhớ chỉ tồn tại trong một vài giây, trong khi đó một số khác kéo dài hàng giờ, hàng ngày, hàng tháng hay năm. Tùy mục đích nghiên cứu của trí nhớ, cách thông dụng nhất để phân loại trí nhớ là chia ra (1) trí nhớ ngắn hạn (*short-term memory*), gồm những trí nhớ tồn tại vài giây đến vài phút trừ khi chúng được chuyên thành trí nhớ dài hạn; (2) trí nhớ trung hạn (*intermediate long-term memories*), tồn tại hàng ngày đến hàng tuần sau đó quên dần; và (3) trí nhớ dài hạn (*long-term memory*), mỗi lần được lưu trữ, có thể gợi lại sau hàng năm thậm chí trong một thời gian dài. Bổ sung vào cách phân loại trên, chúng ta có một loại trí nhớ nữa (liên quan đến thùy trước trán) gọi là “bộ nhớ hoạt động”, bao gồm phần lớn trí nhớ ngắn hạn được sử dụng trong quá trình hoạt động trí tuệ nhưng sẽ chấm dứt khi vấn đề đó hoàn thành.

Trí nhớ thường được phân loại theo loại thông tin mà nó lưu trữ. Một trong những cách phân loại đó là chia trí nhớ thành trí nhớ tường thuật (*declarative memory*) và trí nhớ kỹ năng (*skill memory*), như dưới đây:

1. Trí nhớ tường thuật về cơ bản được hiểu là loại trí nhớ trong những chi tiết khác nhau của một suy nghĩ tích hợp (*integrated thought*), ví dụ như trí nhớ trong một trải nghiệm quan trọng nào đó, bao gồm

(1) Tri nhớ về môi trường xung quanh, (2) trí nhớ về mối quan hệ thời gian, (3) trí nhớ về một nguyên do nào đó đã trải qua, (4) trí nhớ về ý nghĩa của một việc từng trải, và

(5) trí nhớ lấy lại ký túc đã quên.

2. Trí nhớ kỹ năng thường được kết hợp với hoạt động vận động của cơ thể, ví dụ như tất cả kỹ năng phát triển cho cú hit (đánh) trong tennis, bao gồm những trí nhớ tự động từ (1) quan sát bóng, (2) tính toán mối quan hệ và tốc độ của bóng và vợt, cho đến (3) đưa ra nhanh chóng chuyển động của cơ thể, tay và vợt để tạo ra cú hit bóng như mong muốn - với tất cả những kỹ năng đó được xây ra chớp nhoáng phụ thuộc vào việc học tập trước đó - và sau đó chuyển đến cú đánh tiếp theo trong khi quên đi cú đánh vừa mới xảy ra.

## TRÍ NHỚ NGẮN HẠN

Trí nhớ ngắn hạn điển hình là nhớ được 7 đến 10 con số trong số điện thoại (hoặc 7 đến 10 sự việc riêng rẽ khác) trong một vài giây đến một vài phút và chỉ tồn tại với điều kiện là người đó tiếp tục nghĩ về những con số hoặc sự việc đó.



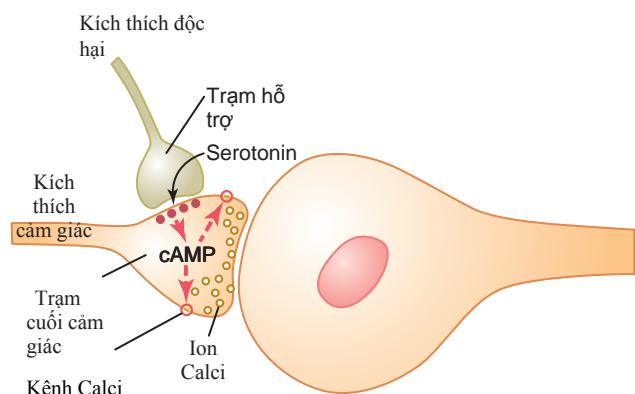
Nhiều nhà sinh lý học cho rằng loại trí nhớ ngắn hạn này do sự tiếp tục của hoạt động thần kinh từ tín hiệu các dây thần kinh đi vòng quanh và vòng quanh một dấu vết trí nhớ tạm thời ở một vòng của neuron phản xạ. Nó không thể chứng minh được lý thuyết này. Một sự giải thích khác quan khác về trí nhớ ngắn hạn là sự thuận hóa và ức chế tiền synap, xảy ra ngay lập tức tại những synap nằm trên sợi thần kinh tận cùng trước những sợi synap với một neuron sau. Các chất dẫn truyền thần kinh được tiết ra tại phần tận cùng thường gây thuận hóa hoặc ức chế tồn tại từ vài giây đến vài phút. Chu trình của loại này có thể tạo ra trí nhớ ngắn hạn.

### TRÍ NHỚ TRUNG HẠN

Trí nhớ trung hạn có thể tồn tại nhiều phút thậm chí hàng tuần. Cuối cùng nó sẽ mất đi trừ khi dấu vết trí nhớ được hoạt hóa đủ để trở thành bền vững hơn; nó sẽ được xếp vào trí nhớ dài hạn. Thí nghiệm trên động vật nguyên sinh đã chứng minh rằng trí nhớ thuộc loại trung hạn có thể là do sự thay đổi vật lý hoặc hóa học nhất thời, hoặc cả hai, trong hoặc là các synap tận cùng tiền synap hoặc là các synap màng hậu synap, những thay đổi có thể kéo dài một vài phút đến vài tuần. Cơ chế này rất quan trọng với những mô tả đặc biệt.

### Trí nhớ phụ thuộc vào thay đổi hóa học ở cúc tận cùng tiền synap hoặc màng neuron hậu synap

**Hình 58-9** trình bày cơ chế về trí nhớ của Kandel và CS. rằng có thể gây trí nhớ tồn tại từ một vài phút đến 3 tuần ở con ốc sên biển Aplysia. Ở **hình 58-9**, có hai cúc tận cùng synap. Một cúc tận cùng, từ giác quan vào neuron, tận cùng trực tiếp ở bề mặt của neuron được kích thích và được gọi là cúc tận cùng cảm giác (*sensory terminal*). Một cúc tận cùng khác, kết thúc tiền synap (*presynaptic ending*) nằm trên bề mặt của cúc tận cùng cảm giác, được gọi là cúc tận cùng thuận hóa (*facilitator terminal*).



**Hình 58-9.** Hệ trí nhớ được tìm ra ở ốc sên *Aplysia*.

Khi cúc tận cùng cảm giác được kích thích lặp đi lặp lại nhưng không kích thích cúc tận cùng thuận hóa, sự truyền tín hiệu lúc đầu sẽ rất lớn, nhưng trở nên nhỏ dần với kích thích lặp đi lặp lại cho đến khi sự truyền tín hiệu này dừng lại. Hiện tượng này là tính nhòm, đã được nói đến trước đây. Nó là loại trí nhớ âm tính gây ra vòng neuron làm mất đáp ứng lặp đi lặp lại các sự kiện vô nghĩa.

Ngược lại, nếu một kích thích có hại tác động đến cúc tận cùng thuận hóa trong cùng một thời gian thì cúc tận cùng cảm giác bị kích thích, để thay cho tín hiệu được truyền vào neuron hậu synap trở nên yếu dần, sự truyền tín hiệu ngày càng mạnh dần, và nó vẫn còn mạnh trong hàng phút, hàng giờ, hàng ngày, hoặc khi mạnh hơn, có thể tới 3 tuần ngay cả khi không có những kích thích thêm từ cúc tận cùng thuận hóa. Như vậy, kích thích có hại gây ra con đường trí nhớ thông qua cúc tận cùng cảm giác trở thành thuận hóa cho nhiều ngày, nhiều tuần sau đó. Điều đáng quan tâm là sau khi tính nhòm xảy ra, con đường này có thể thay đổi thành con đường thuận hóa với chỉ một vài kích thích có hại.

### Cơ chế phân tử trong trí nhớ trung hạn

**Cơ chế của tính nhòm.** Ở mức phân tử, tính nhòm trong cúc tận cùng cảm giác tạo ra bởi sự đóng dần của kênh calci qua màng cúc tận cùng, mặc dù nguyên nhân đóng kênh calci hoàn toàn chưa biết rõ. Tuy nhiên, số lượng ít hơn bình thường các ion calci có thể khuếch tán vào các cúc tận cùng bị nhòm, và một lượng ít hơn các chất dẫn truyền của cúc tận cùng cảm giác do đó được giải phóng vì sự đi vào của calci là kích thích cơ bản của giải phóng chất dẫn truyền (như đã nói đến ở chương 46).

**Cơ chế của thuận hóa.** Trong trường hợp sự thuận hóa, một phần của cơ chế phân tử cho rằng:

1. Kích thích của cúc tận cùng tiền synap được thuận hóa trong cùng thời gian cúc tận cùng cảm giác bị kích thích bởi sự giải phóng *serotonin* tại synap được thuận hóa trên bề mặt của cúc tận cùng cảm giác.
2. Serotonin hoạt động trên receptor của nó ở màng cúc tận cùng cảm giác, và các receptor này hoạt hóa enzyme *adenyl cyclase* bên trong màng. Adenyl cyclase sau đó tạo ra *cyclic adenosine monophosphate (cAMP)*, cũng ở trong cúc tận cùng tiền synap cảm giác.
3. cAMP hoạt hóa *protein kinase* gây phosphoryl hóa một protein là một phần của kênh kali trên màng cúc tận cùng synap cảm giác; gây block kênh dẫn kali. Sự block có thể tồn tại hàng phút tới vài tuần.
4. Việc thiếu kali gây ra một điện thế hoạt động kéo dài vì dòng ion kali đi ra của các cúc tận cùng là cân thiết cho sự phục hồi nhanh chóng từ điện thế hoạt động.



5. Điện thế hoạt động kéo dài gây kéo dài hoạt động của kênh calci, cho phép một số lượng cực lớn các ion calci đi vào cúc tận cùng synap cảm giác. Những ion calci này gây ra tăng giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh bởi synap, liên quan mật thiết với sự truyền synap được thuận hóa đến neuron phía sau.

Như vậy, bằng cách gián tiếp, mục đích của kích thích cúc tận cùng được thuận hóa ở cùng thời gian cúc tận cùng cảm giác được kích thích gây ra kéo dài tăng độ nhạy của cúc tận cùng cảm giác, thành lập dấu vết trí nhớ.

Nghiên cứu của Byrne và CS., cũng ở trên con ốc sên *Aplysia*, đề nghị một cơ chế khác của trí nhớ synap.

Nghiên cứu của họ chỉ ra rằng kích thích từ những nguồn riêng rẽ hoạt động trên một synap đơn, dưới điều kiện thích hợp, có thể những thay đổi dài hạn lên tính chất màng của neuron hậu synap (*membrane properties of the postsynaptic neuron*) thay thế cho màng neuron tiền synap, nhưng về cơ bản vẫn chỉ đạo cho những đáp ứng trí nhớ giống như thế.

## TRÍ NHỚ DÀI HẠN

Không có một ranh giới rõ ràng giữa loại kéo dài hơn của trí nhớ trung hạn và trí nhớ dài hạn thực sự. Sự khác biệt chỉ là một mức độ. Mặc dù, trí nhớ dài hạn thông thường được cho rằng là kết quả của sự thay đổi cấu trúc, thay vì chỉ có sự thay đổi hóa học, ở những synap này, sự thay đổi làm tăng hoặc giảm sự dẫn truyền tín hiệu. Hơn nữa, những thí nghiệm trên động vật nguyên sinh (nơi hệ thần kinh rất dễ nghiên cứu) đã giúp rất nhiều cho việc hiểu cơ chế của trí nhớ dài hạn.

### Thay đổi cấu trúc xảy ra ở synap trong suốt quá trình hình thành trí nhớ dài hạn

Bằng kính hiển vi điện tử quan sát động vật không xương sống đã chứng minh cho sự thay đổi cấu trúc vật lý phức tạp ở nhiều synap trong suốt quá trình hình thành dấu vết trí nhớ dài hạn. Sự thay đổi cấu trúc sẽ không xảy ra nếu một loại thuốc ngăn cản tổng hợp protein ở neuron tiền synap, cũng không hình thành dấu vết trí nhớ bền vững. Do đó, có vẻ như sự thành lập trí nhớ dài hạn thực sự phụ thuộc vào sự tự tái cấu trúc synap bằng cách thay đổi độ nhạy của truyền tín hiệu thần kinh.

Những sự thay đổi cấu trúc quan trọng xảy ra là:

1. Tăng giải phóng các túi tiết chứa chất dẫn truyền.
2. Tăng số lượng các túi tiết chứa chất dẫn truyền được giải phóng.
3. Tăng số lượng các cúc tận cùng tiền synap.

4. Thay đổi cấu trúc của các sợi gai cho phép truyền tín hiệu mạnh hơn.

Như vậy, bằng một số con đường khác nhau, sự thay đổi cấu trúc synap làm truyền tín hiệu đã tăng trong quá trình thành lập dấu vết trí nhớ dài hạn thực sự.

### Số lượng neuron và khả năng liên kết của nó thường thay đổi một cách đánh kể trong suốt quá trình học tập

Trong vài tuần, tháng đầu tiên, và có thể thậm chí là năm đầu đời hoặc dài hơn, nhiều phần của não sản xuất một lượng lớn quá mức các neuron, và những neuron này phân tán sợi trực để liên kết với các neuron khác. Nếu một sợi trực mới bị hỏng không thể kết nối với những neuron thích hợp, hay với tế bào cơ, tế bào tuyến, thì sợi trực này sẽ chết trong vòng một vài tuần. Như vậy, số lượng liên kết thần kinh được xác lập bởi một yếu tố phát triển neuron (*nerve growth factors*) đặc biệt được giải phóng ngược lại từ tế bào được kích thích. Hơn nữa, khi thiếu liên kết xảy ra, toàn bộ neuron phân tán sợi trực có thể biến mất.

Đó, ngay sau khi sinh nguyên tắc “sử dụng hoặc mất” đã chi phối số lượng neuron cuối cùng và sự liên kết giữa chúng trong từng phần tương ứng của hệ thần kinh. Đó là một dạng của học tập. Lấy ví dụ, nếu một mắt của động vật sơ sinh bị che lại trong nhiều tuần sau sinh, những loại neuron của vỏ não thị giác-bình thường liên kết với mắt-sẽ thoái hóa, và mắt bị che sẽ bị mù một phần hoặc toàn bộ trong suốt cuộc đời. Cho tới gần đây, người ta vẫn tin rằng quá trình học tập rất ít được thành thục ở người lớn và động vật trưởng thành do giảm số lượng neuron trong chu trình trí nhớ; mặc dù, những nghiên cứu mới đây cho rằng thậm chí người lớn sử dụng cơ chế này ở một phạm vi tối thiểu nhất.

## CỦNG CỐ TRÍ NHỚ

Một trí nhớ ngắn hạn chuyển thành trí nhớ dài hạn có thể được nhớ lại sau hàng tuần hay hàng năm sau đó, nó đã được củng cố. Một trí nhớ ngắn hạn nếu được hoạt hóa lặp đi lặp lại, sẽ bắt đầu thay đổi về hóa học, vật lý, giải phẫu ở synap chịu trách nhiệm cho trí nhớ dài hạn. Quá trình này đòi hỏi 5 đến 10 phút sự củng cố tối thiểu và 1 giờ hoặc lâu hơn cho củng cố vững chắc. Lấy ví dụ, nếu một ánh sáng cảm giác mạnh được tạo ra trên não bộ nhưng theo sau đó, trong một phút hoặc lâu hơn, bởi một chấn động điện lên não bộ, thì cảm giác trải qua đó sẽ không được ghi nhớ. Cũng tương tự như vậy, chấn động não, hôn mê sâu xảy ra đột ngột, hoặc nhiều tác động khác gây block tạm thời chức năng của não có thể gây ngắn sụp củng cố.

Sự củng cố và thời gian cần thiết tạo ra nó có thể được giải thích rõ ràng bằng hiện tượng nhắc lại trí nhớ ngắn hạn, được mô tả dưới đây.



### Nhắc lại làm tăng sự chuyển trí nhớ ngắn hạn

**thành trí nhớ dài hạn.** Nghiên cứu chỉ ra rằng việc nhắc đi nhắc lại một thông tin tương đồng trong tâm trí sẽ làm nhanh và tăng khả năng mức độ chuyển từ trí nhớ ngắn hạn thành trí nhớ dài hạn và do đó làm nhanh và tăng khả năng hoạt động cung cấp. Não bộ có khuynh hướng tự nhiên là nhắc lại những thông tin mới, đặc biệt là những thông tin mới lôi cuốn sự chú ý của tâm trí. Do đó, trong vòng một thời gian, những nét đặc trưng quan trọng của những trải nghiệm cảm giác sẽ càng ngày càng tăng lên trong lưu trữ trí nhớ. Hiện tượng này giải thích tại sao một người có thể nhớ một số lượng nhỏ thông tin có chiều sâu tốt hơn so với nhớ số lượng lớn thông tin hời hợt. Nó cũng giải thích tại sao một người tinh tú敏锐 có thể cung cấp trí nhớ tốt hơn một người ở trong tình trạng sa sút trí tuệ.

**Trí nhớ mới được tạo ra trong quá trình cung cấp.** Một trong những đặc trưng quan trọng của cung cấp là trí nhớ mới được tạo ra trong những lớp thông tin khác. Trong suốt quá trình này, một loại thông tin tương tự được lấy ra từ kho trộn nhớ và sử dụng để giúp cho việc tạo ra thông tin mới. Những thông tin mới và cũ được so sánh sự tương đồng và khác nhau, đi đến nơi dự trữ thông tin về sự tương đồng và khác nhau đó hơn là đến nơi lưu trữ thông tin mới chưa qua xử lý. Như vậy, trong quá trình cung cấp, trí nhớ mới không bị lưu trữ ngẫu nhiên trong não mà được lưu trữ trực tiếp với những neuron liên kết khác của cùng loại đó. Quá trình này cần thiết cho việc có thể tìm được trí nhớ sau này khi cần tìm lại thông tin cần thiết.

### Vai trò của những phần đặc biệt của não bộ trong quá trình trí nhớ

**Hải mã (Hippocampus) thúc đẩy sự lưu trữ trí nhớ.** **Mất trí nhớ xuôi chiều xảy ra sau tổn thương hải mã đã được xác nhận.** Hải mã ở trung tâm vỏ não thùy thái dương, được bao phủ bởi não và đi lên trên vùng dưới vỏ, phía trong não thất bên. Hai hải mã được cắt bỏ để điều trị chứng động kinh ở bệnh nhân mới mắc. Chứng này không thực sự ảnh hưởng đến trí nhớ trong não trước khi cắt đi hải mã. Mặc dù, sau khi cắt, những người này gần như mất khả năng ghi nhớ loại trí nhớ từ ngữ và biểu tượng (*verbal and symbolic types of memories*) (loại trí nhớ tường thuật) trong trí nhớ dài hạn, hay thậm chí trong trí nhớ trung hạn chỉ tồn tại nhiều hơn một vài phút. Do đó, những người này không thể thành lập được trí nhớ dài hạn mới của loại thông tin trong nền tảng trí tuệ. Tình trạng này được gọi là *mất trí nhớ xuôi chiều*.

Nhưng tại sao hải mã lại rất quan trọng trong việc giúp não bộ ghi nhớ trí nhớ mới? Câu trả lời hợp lý nhất là hải mã ở giữa những con đường đi ra quan trọng nhất từ các vùng “khen thưởng” và “trừng phạt” của hệ viễn, được nói đến ở chương 59.

Kích thích cảm giác hoặc suy nghĩ là nguyên nhân gây đau hoặc ghét kích thích lên trung tâm đáp ứng trung phai hệ Limbic, và những kích thích gây niềm vui, hạnh phúc, hoặc lí do khen thưởng kích hoạt trung tâm *đáp ứng khen thưởng* của hệ viễn. Tất cả chúng cùng nhau quy định cảm xúc nền và động lực của con người. Động lực đó giúp bộ não nhớ được những kinh nghiệm và suy nghĩ vui hoặc không vui. Hồi hải mã và các nhân lồng trong của đồi thi, một cấu trúc viền nữa, đã chứng minh sự quan trọng trong tạo dựng các quyết định về những suy nghĩ của chúng ta là đủ quan trọng trên cơ sở của sự khen thưởng hay trừng phạt để tương ứng với bộ nhớ.

**Mất trí nhớ ngược chiều-mất khả năng gợi lại trí nhớ trong quá khứ.** Khi mất trí nhớ ngược dòng xảy ra, mức độ quên các sự kiện vừa mới xảy ra có vẻ nhiều hơn so với các sự kiện cách xa trong quá khứ. Lý do của sự khác nhau này là những trí nhớ xa trong quá khứ được nhắc lại nhiều lần, các dấu vết trí nhớ được ăn sâu, và những yếu tố của loại trí nhớ này được lưu trữ ở một vùng rộng của não bộ.

Ở một vài người có tổn thương hải mã, vài mức độ của mất trí nhớ ngược chiều xảy ra cùng với mất trí nhớ xuôi chiều, điều này cho thấy hai loại mất trí nhớ ít nhất có liên quan một phần và tổn thương hải mã có thể gây ra cả hai. Mặc dù tổn thương ở một số vùng của đồi thi có lẽ đặc trưng gây ra mất trí nhớ ngược chiều mà không có mất trí nhớ xuôi chiều. Lời giải thích được chấp nhận cho điều này là đồi thi có lẽ có vai trò giúp con người tìm kiếm kho trí nhớ và do đó đưa ra được trí nhớ đó. Như thế quá trình nhớ không chỉ yêu cầu lưu trữ trí nhớ mà còn có khả năng tìm kiếm trí nhớ sau này. Chức năng này của đồi thi được nói đến rõ hơn ở chương 59.

**Hải mã không quan trọng trong Reflexive Learning.** Một người bị tổn thương hải mã thường không gặp khó khăn trong việc học các kỹ năng và trí tuệ từ ngữ hay biểu tượng. Ví dụ, những người này vẫn có thể học các kỹ năng vận động bàn tay trong nhiều môn thể thao. Loại học tập này được gọi là học tập kỹ năng hay *Reflexive Learning*; nó phụ thuộc vào việc lặp đi lặp lại nhiều lần các bài tập vận động, hơn là nhắc lại biểu tượng trong tâm trí.

### Tham khảo

- Bizley JK, Cohen YE: The what, where and how of auditory-object perception. *Nat Rev Neurosci* 14:693, 2013.
- Euston DR, Gruber AJ, McNaughton BL: The role of medial prefrontal cortex in memory and decision making. *Neuron* 76:1057, 2012.
- Flavell CR, Lambert EA, Winters BD, Bredy TW: Mechanisms governing the reactivation-dependent destabilization of memories and their role in extinction. *Front Behav Neurosci* 7:214, 2013.

- Friederici AD: The brain basis of language processing: from structure to function. *Physiol Rev* 91:1357, 2011.
- Haggard P: Human volition: towards a neuroscience of will. *Nat Rev Neurosci* 9:934, 2008.
- Kandel ER, Dudai Y, Mayford MR: The molecular and systems biology of memory. *Cell* 157:163, 2014.
- LaBar KS, Cabeza R: Cognitive neuroscience of emotional memory. *Nat Rev Neurosci* 7:54, 2006.
- Lee YS, Silva AJ: The molecular and cellular biology of enhanced cognition. *Nat Rev Neurosci* 10:126, 2009.
- Lynch MA: Long-term potentiation and memory. *Physiol Rev* 84:87, 2004.
- Markowitsch HJ, Staniloiu A: Amnesic disorders. *Lancet* 380:1429, 2012.
- Ma WJ, Husain M, Bays PM: Changing concepts of working memory. *Nat Neurosci* 17:347, 2014.
- Rasch B, Born J: About sleep's role in memory. *Physiol Rev* 93:681, 2013.
- Rizzolatti G, Cattaneo L, Fabbri-Destro M, Rozzi S: Cortical mechanisms underlying the organization of goal-directed actions and mirror neuron-based action understanding. *Physiol Rev* 94:655, 2014.
- Rogerson T, Cai DJ, Frank A, et al: Synaptic tagging during memory allocation. *Nat Rev Neurosci* 15:157, 2014.
- Roth TL, Sweatt JD: Rhythms of memory. *Nat Neurosci* 11:993, 2008.
- Stickgold R, Walker MP: Sleep-dependent memory triage: evolving generalization through selective processing. *Nat Neurosci* 16:139, 2013.
- Tanji J, Hoshi E: Role of the lateral prefrontal cortex in executive behavioral control. *Physiol Rev* 88:37, 2008.

## CHƯƠNG 59

### Điều hòa Hành vi và Động cơ của Não – Hệ Limbic và Hệ dưới đồi

Điều hòa hành vi là chức năng cao cấp của hệ thần kinh. Vòng tròn thức – ngủ đã thảo luận ở chương 60 là một trong những hành vi quan trọng nhất của chúng ta.

Trong chương này, chúng ta phân chia cơ chế điều hòa hoạt động thành các mức khác nhau ở các phần khác nhau của não bộ. Sau đó, chúng ta thảo luận về nguyên nhân của các động cơ (động lực thúc đẩy cơ thể có hành vi này mà không có hành vi khác), đặc biệt là điều khiển động cơ của quá trình học tập và cảm nhận của niềm yêu thích/hình phạt. Những chức năng này của hệ thần kinh được thực hiện bởi một vùng riêng của não bộ - hệ viền (limbic system).

#### HỆ THỐNG ĐIỀU KHIỂN HOẠT HÓA CỦA NÃO

Nếu không có xung động thần kinh truyền từ dưới lên, não sẽ trở nên vô dụng. Thật vậy, chèn ép thân não ở vị trí nối giữa não giữa và đại não, thường là do khối u tuyển tụng, thường gây hôn mê đến hết phần đời còn lại của một người.

Xung động thần kinh ở thần não hoạt hóa các phần của não theo 2 cách: (1) Kích thích hoạt động cơ bản của noron trên vùng não rộng lớn và (2) hoạt hóa hệ thống hormon thần kinh giải phóng hormon kích thích hoặc ức chế giống chất dẫn chất dẫn truyền thần kinh vào các vùng não được lựa chọn.

#### ĐIỀU HÒA HOẠT ĐỘNG NÃO BỘ BẰNG CÁC XUNG ĐỘNG KÍCH THÍCH TỪ THÂN NÃO

##### Vùng kích thích hệ lười của thân não.

**Figure 59-1** biểu diễn hệ thống điều hòa hoạt động của não bộ. Trung tâm điều hòa của hệ này là một vùng kích thích nằm ở chất lưỡi của cầu não và não giữa. Vùng này cũng được gọi là vùng kích thích hành – lười. Chúng ta cũng đã thảo luận về vùng này ở chương 66 vì cũng giống như vùng kích thích thân não, vùng này truyền xung động kích thích xuống tủy sống để giữ trương lực của cơ và điều khiển mức hoạt động của phản xạ tủy. Cùng với những xung động đi xuống này, vùng này cũng gửi lượng lớn xung động chỉ huy đi lên. Hầu hết những xung động này đều đi qua đồi thị, nơi truyền xung động thần kinh được truyền qua noron tiếp theo và đi lên vỏ não.

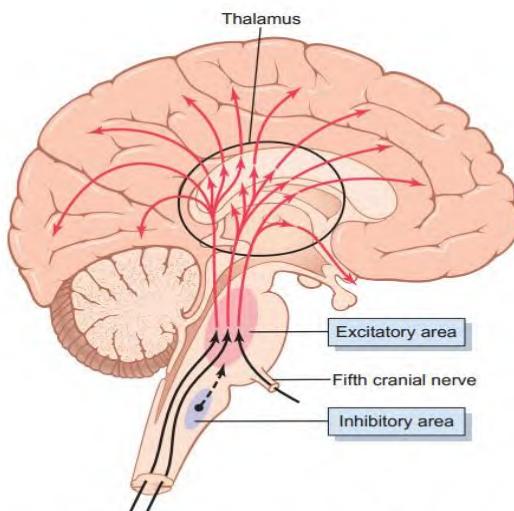
Xung động đi qua đồi thị có 2 type. Type 1 dẫn truyền điện thế hoạt động nhanh gây hưng phấn não trong vài mili giây. Những xung động này bắt đầu từ thân noron lớn nằm ở khắp vùng kích thích thân não. Sợi tận cùng của những noron này giải phóng Acetylcholine, chỉ có khả năng kích thích kéo dài vài mili giây trước khi bị phá hủy.

Type 2, những xung động kích thích bắt nguồn từ số lượng lớn các noron nhỏ nằm khắp vùng kích thích hệ lười của thân não. Mặt khác, đa số xung động này đi qua đồi thị, nhưng những sợi dẫn truyền chậm synap ở nhân trung gian của đồi thị và nhân lười trên bờ mặt đồi thị.

Từ đây, sợi thần kinh nhỏ được phân bố lên vỏ não. Tác động kích thích của những sợi này tăng dần từ vài giây đến 1 phút hoặc lâu hơn, những xung động này đặc biệt quan trọng trong điều hòa mức kích thích não.

**Sự kích thích vùng kích thích bởi tín hiệu cảm giác ngoại biên.** Mức độ hoạt động của vùng kích thích ở thân não và mức độ hoạt động của toàn bộ não được xác định bởi số lượng và loại tín hiệu cảm giác được truyền vào não bộ từ ngoại biên. Cảm giác đau ở tung phần làm tăng mức hoạt động của vùng kích thích và do đó, kích thích mạnh mẽ não chú ý đến.

Mức độ quan trọng của tín hiệu cảm giác trong kích thích vùng kích thích đã được chứng minh bởi ảnh hưởng của việc cắt bỏ thân não phía trên vị trí dây tam thoa V đi ra khỏi cầu não. Những dây thần kinh này truyền một số lượng có ý nghĩa cảm giác bản thể về não. Khi những tín



**Figure 59-1.** The excitatory-activating system of the brain. Also shown is an inhibitory area in the medulla that can inhibit or depress the activating system.

hiệu này mất đi, mức độ hoạt động của vùng kích thích đột ngột giảm xuống và ngay lập tức não cũng tiến tới giảm hoạt động, tiến tới hôn mê vĩnh viễn. Tuy nhiên, khi thân não bị cắt ngang dưới dây tam thoa V, nơi đi vào tín hiệu cảm giác từ mặt và vùng miệng, hôn mê sẽ không xảy ra.

**Tăng hoạt động của vùng kích thích do xung động phản hồi từ vỏ não.** Không chỉ có tín hiệu kích thích tới vỏ não từ vùng kích thích hành lưỡng của thân não mà còn có những tín hiệu phản hồi trở lại từ vỏ não đến vùng này. Do đó, bất cứ khi nào vỏ não được hoạt hóa bởi quá trình suy nghĩ hay vận động, tín hiệu cũng được gửi về vùng kích thích thân não, và vùng này vẫn gửi tín hiệu kích thích tới vỏ não. Quá trình này giúp duy trì mức kích thích của vỏ não hay thậm chí để nâng mức kích thích. Cơ chế này là cơ chế cơ bản của quá trình feedback dương, cho phép bất cứ hoạt động ban đầu nào ở vỏ não đều có thể gây ra các hoạt động khác, kết quả dẫn tới trí óc tinh túc ("awake" mind).

**Đồi thị là trung tâm điều hóa, điều khiển hoạt động ở vùng đặc biệt của vỏ não.** Như đã nói ở chương 5, gần như mỗi vùng vỏ não đều kết nối với vùng đặc hiệu của nó ở đồi thị. Do đó, kích thích điện thế ở điểm đặc hiệu trên đồi thị cũng hoạt hóa vùng tương ứng trên vỏ não. Hơn nữa, các tín hiệu phản xạ qua lại đều đan giữa đồi thị và vỏ não, đồi thị kích thích vỏ não và vỏ não kích thích trở lại đồi thị qua sợi ly tâm. Nó gợi ý đến quá trình hình thành trí nhớ dài hạn bởi cách hoạt hóa lặp lại các xung động.

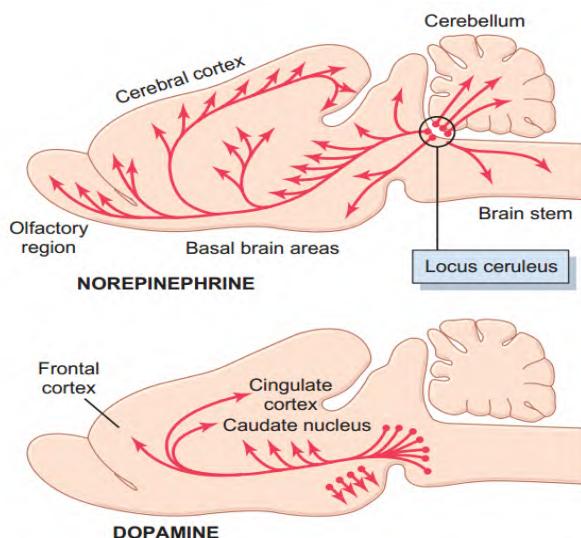
Dù đôi thị có hoạt động gọi trí nhớ đặc hiệu từ vỏ não hay khởi động quá trình suy nghĩ không rõ ràng, nhưng đôi thị tạo thành cung phản xạ noron cho những hoạt động này.

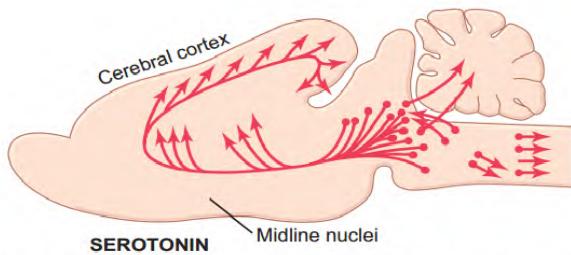
**Vùng ức chế lưới nằm ở vùng thấp hơn của thân não.** [Figure 59-1](#) cho thấy vùng khác cũng có vai trò quan trọng trong điều hòa hoạt động não – vùng ức chế lưới, nằm ở giữa hành não. Trong chương 56, chúng ta đã biết vùng này có thể ức chế vùng kích thích hệ lưới của phần trên thân não và qua đó, làm giảm hoạt động ở những vùng cao hơn của não. Một trong những cơ chế của hoạt động này là kích thích hệ serotonergic, hệ này sẽ bài tiết hormon thần kinh ức chế serotonin ở điểm giao nhau ở não; chúng ta thảo luận chi tiết khái niệm này sau.

## HORMON ĐIỀU HÒA HOẠT ĐỘNG NÃO

Bên cạnh điều khiển điều hòa hoạt động của não bởi xung động thần kinh từ những vùng não thấp hơn tới vỏ não, vẫn còn cơ chế sinh lý khác thường xuyên được sử dụng để điều hòa hoạt động của não. Cơ chế này là tiết các hormon kích thích hay ức chế chất dẫn truyền thần kinh đến bề mặt não. Những hormon thần kinh này ảnh hưởng trong vài phút đến vài giờ và do đó, điều hòa kéo dài hơn.

[Figure 59-2](#) cho thấy hệ thống 3 hormon thần kinh đã được nghiên cứu chi tiết ở não chuột: (1) hệ norepinephrine, (2) hệ dopamin và (3) hệ serotonin. Norepinephrine thực hiện chức năng như một hormon kích thích, trong khi serotonin ức chế và dopamin kích thích một số vùng nhưng một số vùng khác lại ức chế. Theo dự đoán, 3 hệ này ảnh hưởng khác nhau đến mức kích thích ở mỗi vùng não khác nhau. Hệ norepinephrine có mặt ở gần như mọi vùng não, trong khi hệ serotonin và hệ dopamin chỉ có ở một số vùng – hệ dopamin ở vùng nhân cơ bản và hệ serotonin có nhiều ở vùng đường giữa.



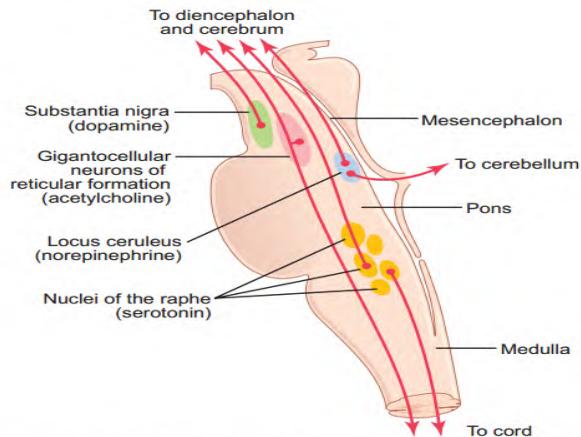


**Figure 59-2.** Three neurohormonal systems that have been mapped in the rat brain: a norepinephrine system, a dopamine system, and a serotonin system. (Modified from Kandel ER, Schwartz JH [eds]: Principles of Neural Science, 2nd ed. New York: Elsevier, 1985.)

### Hệ hormon thần kinh ở não người.

Figure 59 -3 cho thấy vùng thân não của não người hoạt hóa cho hệ hormon thần kinh, 3 hệ cũng giống như ở chuột và hệ khác, hệ acetylcholine. Một số chức năng đặc hiệu của các hệ này như sau:

1. *Cuống tiểu não (locus ceruleus)* và *hệ norepinephrin*. Cuống tiểu não là ụng nhỏ đứng thành cặp và nối với nhau ở sau giữa cầu não và não giữa. Sợi thần kinh từ vùng này tỏa đi khắp đại não, giống như hình biểu diễn cho chuột ở Figure 59-2, và chung tiết norepinephrin. Hệ norepinephrin kích thích não tăng hoạt động. Tuy nhiên, nó cũng gây ức chế một vài vùng não do receptor ức chế ở synap thần kinh. Chương 60 mô tả hoạt động của hệ này trong cơ chế tạo giấc mơ, do đó dẫn tới loại ngủ được gọi là ngủ nhăn cầu vận động nhanh (REM).
2. *Chất xám và hệ dopamin*. Chất xám đã được bàn luận ở chương 57 trong mối

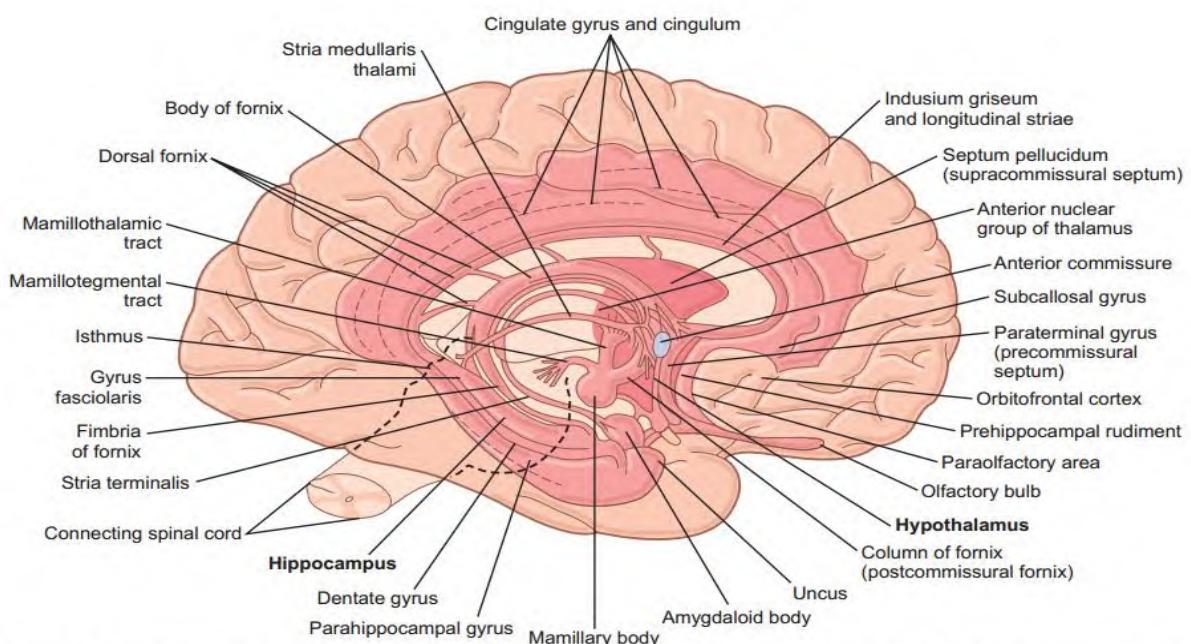


**Figure 59-3.** Multiple centers in the brain stem, the neurons of which secrete different transmitter substances (specified in parentheses). These neurons send control signals upward into the diencephalon and cerebrum and downward into the spinal cord.

liên hệ với nhân xám. Nó nằm ở trước của vùng trên não giữa, và các tận cùng thâm kinh của các noron đến nhân đuôi và nhân bèo sẫm của não, nơi chúng tiết dopamin. Những noron khác nằm ở vùng kế bên cũng tiết dopamin nhưng sợi tận cùng lại chạy vào vùng trung tâm của não, đặc biệt tới vùng dưới đồi và hệ limbic. Dopamin được cho là chất dẫn truyền ức chế nhân xám, nhưng ở một số vùng khác lại có khả năng kích thích. Nhớ lại từ chương 57, sự phá hủy noron của hệ dopaminergic ở liềm đen là cơ chế gây bệnh Parkinson.

3. *Nhân giữa và hệ serotonin*. Ở giữa cầu não và hành não có một vài nhân nhỏ, được gọi là nhân giữa (the raphe nuclei). Nhiều noron ở những nhân này tiết serotonin. Chúng có các sợi nhánh tới não trung gian và một số nhánh tới vỏ não; còn một số sợi khác đi xuống tuy sống. Serotonin được bài tiết ở đâu tận cùng có khả năng chặn cơn đau (chương 49). Serotonin được giải phóng ở não trung gian và đại não hầu hết gây úc chế để tạo giấc ngủ, thao luân ở chương 60.

4. *Noron khổng lồ của vùng kích thích hệ lưới và hệ Acetylcholine*. Trước đó chúng ta đã bàn về tế bào noron khổng lồ (giant cell) ở vùng kích thích hệ lưới của cầu não và não trung gian. Sợi từ các tế bào khổng lồ chia thành 2 nhánh, một nhánh đi lên trên phần cao hơn của não và nhánh còn lại đi xuống qua bộ lưới – tuy để xuống tuy sống. Hormon thần kinh



**Figure 59-4.** Anatomy of the limbic system, shown in the dark pink area. (Modified from Warwick R, Williams PL: Gray's Anatomy, 35th ed. London: Longman Group Ltd, 1973.)

được tiết ra ở tận cùng là acetylcholine. Ở những nơi này, acetylcholine thực hiện chức năng như chất dẫn truyền kích thích. Sự hoạt hóa noron acetylcholine dẫn đến hệ thần kinh đánh thức và kích thích.

**Những chất dẫn truyền thần kinh và hormon thần kinh khác được bài tiết ở não.** Một số chất hormon thần kinh có chức năng đặc biệt tại synap hoặc được tiết vào dịch của não: enkephalin, gamma-aminobutyric acid, glutamat, vasopressin, adrenocorticotrophic hormon, alpha- hormon kích thước sắc tố bào ( $\alpha$ -MSH), neuropeptid-Y(NPY), epinephrin, histamin, endorphin, angiotensin II và neurotensin.

## HỆ LIMBIC

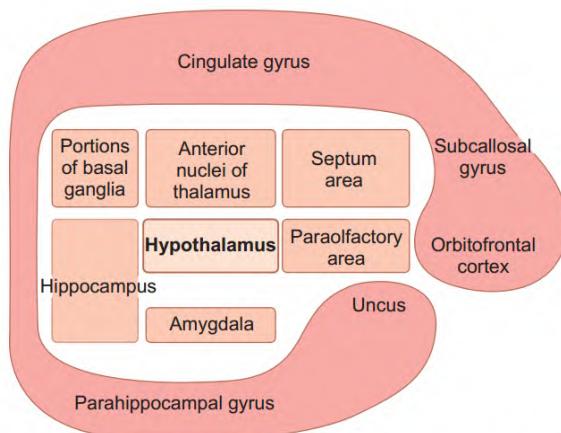
Thuật ngữ “limbic” – viền được dùng để mô tả những cấu trúc nằm xung quanh nhân xám của não, nhưng chúng ta đã biết nhiều chức năng của hệ limbic, thuật ngữ limbic được mở rộng chỉ toàn bộ vòng noron điều khiển cảm xúc, hành vi và động cơ của người.

Thành phần chính của hệ limbic là vùng dưới đồi và các cấu trúc liên quan với nó. Cùng với việc điều khiển hành vi, vùng này còn có vai trò điều khiển môi trường trong cơ thể, như thân nhiệt, nồng độ thẩm thấu của dịch, hành vi ăn uống và điều khiển cân nặng cơ thể. Những chức năng bên trong này được gọi là chức năng thực vật của não và có mối liên quan mật thiết với hành vi.

## CHỨC NĂNG HỆ LIMBIC; VỊ TRÍ CHỦ CHỐT CỦA VÙNG DƯỚI ĐỒI.

**Figure 59-4** biễu diễn cấu trúc giải phẫu của hệ limbic, cho thấy phức hợp kết nối của các thành phần nội liên kết trong não. Năm ở giữa những cấu trúc này là vùng dưới đồi, kích thước vô cùng nhỏ. **Figure 59-5** minh họa đơn giản vị trí chủ chốt của vùng dưới đồi trong hệ limbic và cho thấy những cấu trúc dưới vỏ nằm xung quanh của hệ limbic, bao gồm vách trong suốt, vùng dưới chai (vùng cạnh khứu) (paraolfactory area), nhân trước đồi thị (anterior nucleus of the thalamus), các nhân nền, hải mã (hippocampus) và thể hạnh nhân (amygdala).

Bao quanh vùng hệ limbic dưới vỏ là vỏ limbic, tạo thành vòng vỏ não ở mỗi bán cầu não (1) bắt đầu từ vùng trán ố mắt ở giữa mặt của thùy trán (2) kéo dài đến hòi dưới thể chai (subcallosal gyrus) (3) sau đó đi qua đỉnh thể chai (corpus callosum) đi hướng



**Figure 59-5.** The limbic system, showing the key position of the hypothalamus.

vào giữa bán cầu não ở hòi đai (cingulate gyrus) và cuối cùng (4) vượt qua sau thể chai và đi xuống bờ mặt bụng-giữa của thùy thái dương để tới hòi dưới hải mã (parahippocampal gyrus) và chân hải mã (uncus).

Vì thế, ở giữa và trong bờ mặt của mỗi bán cầu là vòng cổ vỏ não (paleocortex), được bao quanh là nhóm cấu trúc nằm ở sau liên quan mật thiết với chức năng hành vi và cảm xúc. Mặt khác, vòng vỏ limbic đảm nhận chức năng như phương thức truyền tin thứ 2 và liên kết giữa vùng vỏ não mới và cấu trúc trên hệ limbic.

Nhiều hành vi của vùng dưới đồi và cấu trúc khác của hệ limbic được thực hiện trung gian qua nhân lươi ở thân não và các nhân liên quan. Chúng ta đã chỉ ra ở chương 56, cũng như phần đầu của chương này, sự kích thích phần hưng phấn của hệ lưỡi gây tăng hoạt động não, cũng như tăng hoạt hóa synap ở tuy sống. Ở chương 61, chúng ta thấy hầu hết xung động từ vùng dưới đồi để điều khiển hệ thần kinh thực vật cũng truyền thông qua nhân ở thân não.

Một phương thức kết nối quan trọng giữa hệ limbic và thân não là dải trán trước trung gian, kéo dài từ vách ngăn và vùng trán ở mắt của vỏ não, đi qua giữa vùng dưới đồi đến chất lƣới thân não. Cách kết nối thứ hai là qua đường ngắn giữa chất lƣới ở thân não, đồi thi, vùng dưới đồi và vùng ở não nền.

### VÙNG DƯỚI ĐỒI, CƠ QUAN ĐẦU NÃO CỦA HỆ LIMBIC

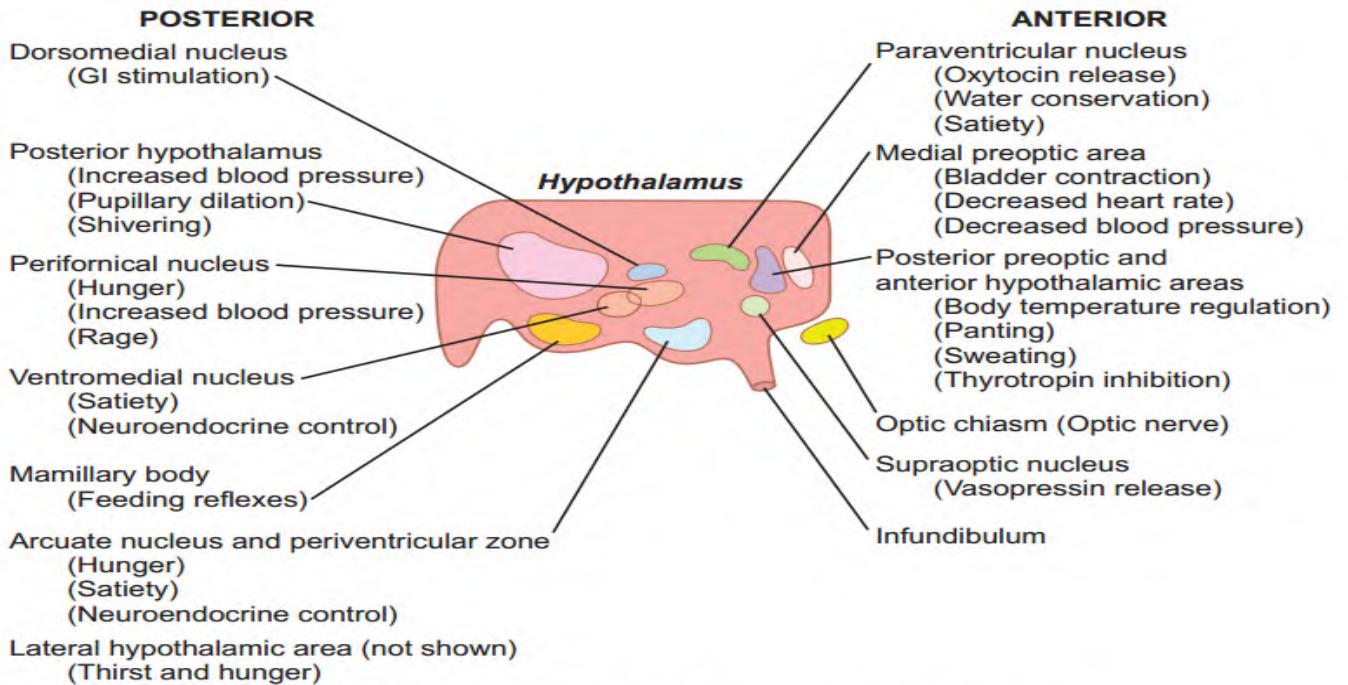
Vùng dưới đồi, mặc dù kích thước nhỏ, chỉ vài cm (nặng khoảng 4 gram), nhưng có 2 đường truyền tới tất cả cấu trúc của hệ limbic. Vùng dưới đồi và cấu trúc phụ liên quan gửi xung động đi ra theo 3 đường: (1) đi xuống thân não, chủ yếu là vùng lƣới của não giữa, cầu não à hành não và từ những vùng này tới sợi thần kinh ngoại vi của hệ thần kinh thực vật; (2) đi lên vùng cao hơn của não trung gian và đại não, đặc biệt tới trước đồi thi và phần vỏ não của hệ limbic; và (3) vào phễu dưới đồi để kiểm soát hoặc tham gia kiểm soát hầu hết chức năng bài tiết của thùy trước và thùy sau tuyến yên.

Do vậy, vùng dưới đồi, chỉ chiếm chưa đầy 1% não, nhưng lại là một trong những vùng quan trọng nhất trong con đường điều khiển hệ limbic. Nó kiểm soát hầu hết chức năng thực vật và nội tiết của cơ thể và nhiều ảnh hưởng đến cảm xúc hành vi.

#### CHỨC NĂNG ĐIỀU HÒA CHỨC NĂNG THỰC VẬT VÀ NỘI TIẾT CỦA VÙNG DƯỚI ĐỒI.

Các cơ chế khác nhau của vùng dưới đồi để điều hòa những chức năng của cơ thể rất quan trọng, được thảo luận ở các chương khác nhau. Ví dụ, vai trò của vùng dưới đồi trong điều chỉnh huyết áp động mạch được thảo luận ở chương 30, điều hòa nội tiết ở chương 76,... Để minh họa cấu tạo của vùng dưới đồi cũng như đơn vị chức năng của nó, chúng ta tổng hợp chức năng thực vật và nội tiết quan trọng ở đây.

**Figure 59-6** và **59-7** cho thấy mặt cắt dọc ngang và cắt dọc trán của vùng dưới đồi. Hãy dành một vài phút để học thiết đồ nay, đặc biệt chú ý biều đồ **Figure 59-6**, hoạt động phức tạp là ức chế hay kích thích khi nhân dưới đồi bị kích thích. Vùng bên vùng dưới đồi ( lateral hypothalamic area) nằm ở 2 bên của vùng dưới đồi. Vùng bên là vùng đặc biệt quan trọng trong điều hòa cảm giác khát, đói và nhiều cảm xúc khác.

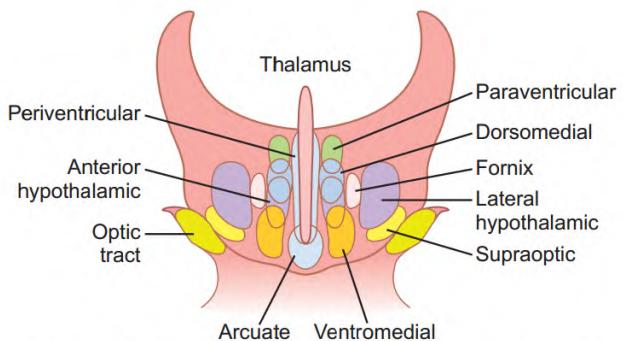


**Figure 59-6.** Control centers of the hypothalamus (sagittal view).

Cần phải cẩn trọng khi học những thiết đồ này vì vùng này gây ra hoạt động đặc hiệu không phải ở vị trí gần như biểu diễn ở trong thiết đồ. Và cũng không biết những ảnh hưởng được chú ý trong thiết đồ là kết quả do sự kích thích nhân kiểm soát hay do hoạt hóa các sợi đến hay các nhân kiểm soát ở vị trí bất kì.

**Điều chỉnh hệ tuần hoàn.** Sự kích thích những phần khác nhau của vùng dưới đồi có thể gây ảnh hưởng đến hệ tuần hoàn, bao gồm: thay đổi huyết áp và nhịp tim. Nói chung, kích thích vùng sau và vùng bên dưới đồi làm tăng huyết áp và nhịp tim, trong khi đó, kích thích vùng trước giao thoa thị giác ( preoptic area) gây ảnh hưởng ngược lại, làm giảm nhịp tim và huyết áp. Những ảnh hưởng này được truyền thông qua trung tâm điều khiển hệ tuần hoàn ở hệ lưới của cầu não và hành não.

**Điều hòa thân nhiệt.** Phần trước của vùng dưới đồi, đặc biệt là vùng trước giao thoa thị giác liên quan đến thân nhiệt. Tăng nhiệt độ trong dòng máu khi neuron nhạy cảm thân nhiệt ở vùng này



**Figure 59-7.** Coronal view of the hypothalamus, showing the mediolateral positions of the respective hypothalamic nuclei.

tăng hoạt động và ngược lại. Cơ chế điều hòa thân nhiệt của những noron này được thảo luận ở chương 74.

**Điều chỉnh lượng dịch trong cơ thể.** Vùng dưới đồi điều chỉnh lượng dịch trong cơ thể qua 2 con đường: (1) tạo cảm giác khát, khiến động vật và người uống nước và (2) điều hòa bài tiết nước qua nước tiểu. Một vùng được gọi là trung tâm cảm giác khát nằm ở bên vùng dưới đồi. Khi nồng độ chất điện giải ở trung tâm này hay vùng liên quan mật thiết tăng, động vật sẽ có nhu cầu uống nước; chúng sẽ tìm nơi gần nguồn nước nhất và uống đủ lượng nước để nồng độ chất điện giải trở về mức bình thường.

Kiểm soát đào thải nước qua thận được thực hiện ở nhân trên thị ( supraoptic nuclei). Khi nồng dịch cơ thể có nồng độ cao, những noron ở vùng này bị kích thích. Sợi thần kinh từ noron vùng này đi xuống qua phễu dưới đồi để tới thùy sau tuyến yên, tại đây, tận cùng thần kinh tiết ra ADH ( còn gọi là vasopressin) . Hormon này được hấp thu vào máu và vận chuyển tới thận, làm tăng quá trình tái hấp thu nước tại thận. Hoạt động này làm giảm lượng nước mất qua nước tiểu nhưng vẫn cho phép đào thải chất điện giải, do đó sẽ làm giảm áp lực thẩm thấu của dịch cơ thể xuống mức bình thường.

**Điều hòa co thắt tử cung và bài xuất sữa từ tuyến vú.** Kích thích nhân cận não thắt (paraventricular nuclei) sẽ kích thích tế bào noron bài tiết hormon oxytocin. Hormon này làm tăng co bóp của tử cung cùng như làm tăng co bóp của tế bào biểu mô trên ống tuyến vú, làm tăng bài xuất sữa.

Cuối kỳ mang thai, một lượng lớn oxytocin được bài tiết và chất này làm tăng co bóp để đẩy thai ra ngoài. Khi trẻ bú, xung động phản xạ từ núm vú tới vùng sau vùng dưới đồi cũng gây tăng tiết oxytocin, và bây giờ oxytocin thực hiện nhiệm vụ làm tăng co bóp của tuyến vú, do đó làm tăng bài xuất sữa qua núm vú để trẻ có thể bú.

**Điều hòa hệ tiêu hóa và ăn uống.** Kích thích một số vùng của vùng dưới đồi làm cho động vật có cảm giác đói vô cùng, thèm ăn và đi tìm thức ăn. Một vùng liên quan đến cảm giác đói là vùng bên vùng dưới đồi. Ngược lại, phá hủy vùng này ở bên của vùng dưới đồi làm cho động vật mất cảm giác đói.

Trung tâm chống đói lại cảm giác thèm ăn, được gọi là trung tâm no ( satiety center), nằm ở nhân bụng. Khi trung tâm bị kích thích, động vật đang ăn đột ngột ngừng ăn và biểu hiện lanh đạm với thức ăn. Tuy nhiên, nếu vùng này bị phá hủy ở cả 2 bên, động vật sẽ mất cảm giác

no; do trung tâm đói vùng dưới đồi trở nên hoạt hóa quá mức. Nhân cung (arcuate nucleus) của vùng dưới đồi chứa ít nhất 2 loại nơron khác nhau, khi kích thích dẫn tới tăng hay giảm sự ngon miệng. Vùng khác của vùng dưới đồi cùng tham gia vào điều hòa hoạt động của hệ tiêu hóa là thể num (mammillary bodies), điều khiển hầu hết các phản xạ ăn, như liếm môi và nuốt.

**Vùng dưới đồi điều hòa tiết hormon nội tiết bởi thùy trước tuyến yên.** Kích thích một số vùng nhất định của vùng dưới đồi cũng khiến thùy trước tuyến yên bài tiết hormon nội tiết của nó. Chủ đề này sẽ được thảo luận chi tiết ở chương 75. Nhưng cơ chế cơ bản của quá trình này như sau: Thùy trước tuyến yên nhận dòng máu đã đi qua phần cao hơn của vùng dưới đồi và sau đó đi qua xoang tĩnh mạch tuyến yên trước. Dòng máu này mang hormon kích thích và ức chế được bài tiết từ nhân vùng dưới đồi. Những hormon này được dòng máu mang đến thùy trước tuyến yên, tại đây chúng hoạt động để kiểm soát bài tiết hormon tuyến yên trước.

**Tổng kết.** Một số vùng của vùng dưới đồi điều hòa chức năng nội tiết và thực vật. Chức năng của những vùng này vẫn chưa được biết đầy đủ.

## **CHỨC NĂNG HÀNH VI CỦA VÙNG DƯỚI ĐỒI VÀ CẤU TRÚC LIÊN QUAN VỚI HỆ LIMBIC**

**Ảnh hưởng do sự kích thích vùng dưới đồi.** Cùng với chức năng thực vật và nói tiết, sự kích thích hay thương tổn vùng dưới đồi cũng gây ảnh hưởng lớn đến hành vi cảm xúc xưa động vật và con người. Một số ảnh hưởng hành vi do sự kích thích vùng dưới đồi:

1. Kích thích vùng bên vùng dưới đồi không chỉ gây cảm giác khát và thèm ăn mà còn làm tăng mức hoạt động của động vật, thỉnh thoảng còn dẫn tới trạng thái giận dữ, hung hăng.
2. Kích thích nhân bụng và bì mặt xung quanh chủ yếu gây tác động đối ngược so với khi kích thích vùng bên dưới đồi – đó là cảm giác no, giảm ăn và yên lặng.
3. Kích thích phần eo nhân cảnh não thất (periventricular nuclei), nằm ngay cạnh não thất 3 gây cảm giác sợ hãi và phản ứng trùng phẹt.
4. Nhu cầu tình dục có thể được kích thích từ một số vùng của vùng dưới đồi, đặc biệt là phần trước và phần sau vùng dưới đồi.

**Ảnh hưởng do cắt bỏ vùng dưới đồi.** Nhìn chung, khi cắt bỏ vùng dưới đồi sẽ gây ảnh hưởng ngược lại khi kích thích vùng này. Ví dụ:

1. Cắt bỏ 2 bên vùng bên dưới đồi sẽ làm mất hoàn toàn nhu cầu ăn uống, dẫn tới chết đói.
2. Cắt bỏ cả 2 nhân bụng của vùng dưới đồi gây tác dụng ngược lại khi cắt vùng bên vùng dưới đồi: tăng ăn uống, cùng như tăng hoạt động quá mức và gây ra trạng thái kích động quá mức.

Kích thích hay cắt bỏ những phần khác nhau của hệ limbic, đặc biệt là hạnh nhân, vùng vách và các vùng của não giữa, có thể gây ảnh hưởng giống như khí tác động lên vùng dưới đồi. Chúng ta thảo luận chi tiết một số ảnh hưởng này ở sau.

## **CHỨC NĂNG “THƯỞNG” VÀ “PHẠT” CỦA HỆ LIMBIC**

Chúng ta đã biết rằng một số cấu trúc của hệ limbic liên quan đến nhạy cảm tự nhiên của cơ quan cảm giác – cảm giác dễ chịu và khó chịu. Những cảm giác này còn được gọi là thưởng – phạt hay hài lòng – không thích. Kích thích điện vùng nhất định hệ limbic gây cảm giác dễ

chịu, hài lòng, trong khi kích thích một số vùng khác gay khiếp sợ, đau đớn, sợ hãi, phản ứng tự vệ, trốn chạy và những phản ứng khác của trùng phật. Những đáp ứng này do 2 hệ đối ngược nhau gây ra, ảnh hưởng lên hành vi của động vật.

**Trung tâm thưởng ( Reward centers)** Nghiên cứu trên khỉ bằng kích thích điện để lập bản đồ trung tâm thưởng và phạt của não. Thiết bị được cấy điện cực vào các vùng khác nhau của não do đó con vật có thể bị kích thích vùng này bằng cách nhấn nút kích thích. Nếu kích thích vùng đặc biệt nào đó sẽ làm cho con vật có cảm giác “thưởng”, sau đó nó sẽ nhấn đi nhấn lại nhiều lần, có khi hàng trăm thậm chí hàng ngàn lần trong 1 giờ. Hơn nữa, khi được yêu cầu lựa chọn giữa ăn thức ăn ngon và cơ hội để kích thích trung tâm “thưởng”, con vật thường xuyên chọn kích thích điện.

Trung tâm “thưởng” nằm ở nhân bên và nhân bụng của vùng dưới đồi. Điều lạ là nhân bên lại chứa trung tâm “thưởng” - bởi vì khi kích thích mạnh vùng này có thể gây cơn giật dữ. Tuy nhiên, hiện tượng này xảy ra ở nhiều vùng, khi kích thích nhẹ cho cảm giác “thưởng” và khi kích thích mạnh cho cảm giác “phạt”.

### **Trung tâm “phạt”**

Dụng cụ kích thích ở thí nghiệm trên cũng được kết nối để kích thích não liên tục trừ khi cái đòn bẩy bị án. Trong trường hợp này, con vật không ấn đòn bẩy để ngừng kích thích khi điện cực được đặt ở vùng “thưởng”, nhưng khi ở vùng khác, con vật ngay lập tức học để tắt kích thích đó. Sự kích thích những vùng này làm con vật có biểu hiện khó chịu, sợ hãi, khiếp sợ, đau đớn và thậm chí ốm yếu.

Bằng thiết bị này, hầu hết vùng chi phối “hình phạt” đã tìm thấy ở trung tâm vùng chất xám quanh cổng Sylvius của não giữa và kéo dài lên tới vùng cạnh não thất của vùng dưới đồi và đồi thị. Vùng “phạt” cũng được tìm thấy ở thể hạnh nhân và hải mã. Điều thú vị là sự kích thích trung tâm “phạt” có thể úc chế hoàn toàn trung tâm “thưởng” và “thoái mái”, điều đó chứng minh rằng hình phạt và sợ hãi được ưu tiên hơn sự thoái mái và thưởng.

### **Mối liên quan giữa sự thịnh nộ và trung tâm phạt**

Viền cảm xúc ( emotional pattern) bao gồm trung tâm “phạt” của vùng dưới đồi và cấu trúc khác của hệ limbic, và cũng được mô tả như là vùng kích động.

Kích thích mạnh trung tâm phạt, đặc biệt là vùng quanh não thất của vùng dưới đồi và vùng bên của vùng dưới đồi, làm con vật: (1) tạo tư thế phòng thủ, (2) dơ móng vuốt, (3) dựng đuôi, (4) kêu rít, (5) nhổ nước dãi, (6) gầm gừ và, (7) dựng đứng lên, mở to mắt. Hơn nữa, sự khiêu khích nhỏ cũng khiến con vật tấn công ngay lập tức. Hành vi này được bắt nguồn từ vùng viền, được gọi là viền kích động ( rage pattern).

May thay, ở những con vật bình thường, hiện tượng kích động được kìm hãm bởi các xung động úc chế từ nhân bụng của vùng dưới đồi. Hơn nữa, hải mã và vùng vỏ limbic trước, đặc biệt là hồi đài và hồi dưới thể chai giúp kìm hãm hiện tượng kích động.

**Sự bình thản và nhút nhát.** Khi kích thích vùng “thưởng” gây trạng thái bình thản và nhút nhát, trái ngược lại với viền cảm xúc- hành vi.

## TẦM QUAN TRỌNG CỦA TRUNG TÂM “THƯỞNG” VÀ “PHẠT” TRONG HÀNH VI

Hầu hết mọi việc chúng ta làm đều liên quan đến trung tâm “thưởng” và “phạt”. Nếu chúng ta làm việc gì đó được thưởng, chúng ta sẽ tiếp tục làm và ngược lại. Do đó, trung tâm “thưởng” và “phạt” là một trong những trung tâm quan trọng trong điều khiển hoạt động, động lực, ác cảm và động cơ của chúng ta.

**Ảnh hưởng của thuốc an thần đến trung tâm thưởng/phạt.** Thuốc an thần, như chlorpromazine, thường ức chế cả 2 trung tâm này, do đó, làm giảm hoạt động của con vật. Như vậy thuốc an thần tác động lên giai đoạn tâm phần phân liệt bằng cách ngăn chặn vùng hành vi quan trọng của vùng dưới đồi và vùng liên quan đến hệ limbic.

### TẦM QUAN TRỌNG CỦA TRUNG TÂM “THƯỞNG”/ “PHẠT” TRONG HỌC TẬP VÀ GHI NHỚ - HIỆN TƯỢNG QUEN.

Trải nghiệm của con vật qua trải nghiệm cảm giác gây ra trạng thái thưởng hay phạt sẽ được ghi nhớ lại. Điện não đồ cho thấy yếu tố trải nghiệm cảm giác luôn luôn kích thích nhiều vùng trên vỏ não. Tuy nhiên, nếu trải nghiệm cảm giác không gợi ra phạt hay thưởng thì sự lặp lại tác nhân kích thích nhiều lần dẫn tới làm mất hoàn toàn đáp ứng của vỏ não – đó là con vật trở nên quen với tác nhân kích thích cảm giác và sau đó sẽ lờ nó đi.

Nếu tác nhân kích thích gây thưởng hay phạt, đáp ứng của vỏ não trở nhân ngày càng mạnh. Con vật sẽ tạo trí nhớ cho cảm giác gây ra thưởng/phạt nhưng sẽ quen với tác nhân cảm giác gây thèm.

Có bằng chứng rằng trung tâm thưởng và phạt của hệ limbic lựa chọn thông tin mà chúng ta học được, loại bỏ 99% trong đó và chỉ ghi lại 1% thông tin.

## CHỨC NĂNG ĐẶC BIỆT CỦA NHỮNG PHẦN KHÁC HỆ LIMBIC

### CHỨC NĂNG CỦA HẢI MÃ

Hải mã là vùng kéo dài của vỏ não, uốn vào trong tới bì mặt bên trong của não thất bên. Một đầu của hải mã tiếp xúc với thể hạnh nhân, và phía bên được giới hạn bởi hồi cephala hippocampus, vùng vỏ não nằm ngay trên bì mặt của thùy thái dương.

Hải mã (và các cấu trúc nằm cạnh thùy thái dương và thùy đỉnh, được gọi là khói hải mã (hippocampal formation) liên kết chủ yếu gián tiếp với nhiều phần của vỏ não cũng như các cấu trúc cơ bản của hệ limbic – thể hạnh nhân, vùng dưới đồi, vách trong suốt và thể vú. Hầu hết mọi trải nghiệm cảm giác đều gây hoạt hóa một số vùng của hải mã, và quay lại, hải mã phân phối các xung động tới vùng trước đồi thị, vùng dưới đồi và các phần khác của hệ limbic, đặc biệt qua vòm não, đường kết nối chính. Do vậy, hải mã là kênh mà xung động cảm giác đi qua, để phản ứng hành vi với các tình huống khác nhau. Cũng như ở các phần khác của hệ limbic, khi kích thích các phần khác nhau của hải mã có thể gây ra các hành vi khác nhau như hài lòng, kích động, thụ động và nhu cầu tình dục.

Đặc điểm khác của hải mã là nó có thể trở nên hoạt hóa quá mức. Ví dụ, kích thích điện yếu có thể gây cơn động kinh trung tâm ở vùng nhỏ của hải mã. Những cơn này thường kéo

dài vài giây sau khi hết kích thích, gợi ý rằng hải mã có thể kéo dài xung động đi ra trong điều kiện chức năng bình thường. Trong cơn động kinh hải mã, con người bị rối loạn tâm thần về khứu giác, thị giác, thính giác và các loại ảo giác khác không thể ngừng khi cơn động kinh đang tồn tại mặc dù người đó vẫn tỉnh táo và biết những rối loạn này không có thực. Hầu như chắc chắn có một nguyên nhân gây tính tăng kích thích của hải mã này là chúng có một vỏ não khác với những noron nằm trên vỏ đại não, với chỉ 3 tầng tế bào thần kinh ở trên hải mã trong khi những vùng khác có 6 tầng tế bào.

## Vai trò của hải mã trong học tập

**Chứng quên sau cắt bỏ 2 bên hải mã.** Một phần hải mã bị cắt bỏ ở cả 2 bên ở một số người để điều trị động kinh. Những người này có thể gọi lại những trí nhớ đã học được trước đó khá tốt. Tuy nhiên, họ không thể học những thông tin mới cơ bản dựa trên những kí tự biểu tượng. Thực vậy, họ không thể nhớ được tên của những người mà họ gặp mỗi ngày. Họ chỉ nhớ được một lúc hoặc trong suốt quá trình giao tiếp. Do đó, họ có trí nhớ ngắn hạn kéo dài vài giây đến 1 -2 phút, trong khi đó khả năng trí nhớ dài hơn vài phút hoàn toàn hoặc gần như hoàn toàn bị mất. Hiện tượng này được gọi là chứng quên (anterograde amnesia), đã được thảo luận ở chương 58.

**Chức năng của hải mã trong học tập.** hải mã bắt nguồn như một phần của vỏ não thính giác. Ở nhiều động vật bậc thấp, phần vỏ não này có vai trò cơ bản trong việc xác định con vật sẽ ăn thức ăn ngon hay khi ngửi thấy mùi nguy hiểm, hay khi có mùi thêm quyến rũ tình dục, qua đó để quyết định những vấn đề quan trọng sống - chết. Giai đoạn rất sớm trong quá trình tiến hóa của bộ não, hải mã trở thành vùng quyết định nguy hiểm, xác định tầm quan trọng của những xung động cảm giác vào. Khi khả năng quyết định nguy cấp được thành lập, phần não còn lại cũng được gọi để cùng đưa ra quyết định.

Một người sẽ trở nên quen với những kích thích trung tính nhưng học bất cứ trải nghiệm cảm giác nào gây thích thú hay đau đớn. Nhưng theo cơ chế nào? Có ý kiến cho rằng hải mã cung cấp các xu hướng chuyển trí nhớ ngắn hạn thành trí nhớ dài hạn – đó là, hải mã phát xung động nhắc lại thông tin mới đến khi kho thông tin vĩnh cửu chứ nó. Dù với cơ chế nào, nhưng nếu không có hải mã, sự cung cấp trí nhớ dài hạn về chữ hoặc kí tự cũng không được thực hiện.

## Chức năng của thể hạnh nhân

Thể hạnh nhân là phức hợp nhiều nhân nhỏ nằm ngay dưới vỏ não của phần giữa giữa trước thùy thái dương. Nó có nhiều liên kết chiều với vùng dưới đồi, cũng như nhiều vùng khác của hệ limbic.

Ở động vật bậc thấp, thể hạnh nhân liên quan với các kích thích khứu giác và có mối quan hệ qua lại với vỏ não limbic. Thực vậy, chương 54 đã chỉ ra một trong những phần của dải khứu giác giới hạn ở thể hạnh nhân, được gọi là nhân vỏ giữa (corticomedial nuclei), nằm ngay phía dưới vỏ não của vùng khứu giác của thùy thái dương. Ở con người, phần khác của thể hạnh nhân, nhân bên baso (basolateral nuclei), trở thành phần phát triển nhất của vùng khứu giác và giữ vai trò quan trọng trong hoạt động hành vi không liên quan tới khứu giác.

Thể hạnh nhân nhận xung động thần kinh từ vùng vỏ limbic, và cả từ thùy thái dương, thùy đỉnh và thùy chẩm – đặc biệt từ vùng thính giác và thị giác. Do những phức hợp liên kết này, thể hạnh nhân được gọi là “cửa sổ”, qua đó hệ limbic thấy được vị trí con người trong thế giới. Thể

hạnh nhân cũng phát xung động (1) quay tròn lại vùng vỏ nãox như ở trên, (2) tới hải mã, (3) tới vách trong suốt, (4) tới đồi thị và, (5) tới vùng dưới đồi.

**Ảnh hưởng do kích thích thể hạnh nhân.** Nhìn chung, kích thích thể hạnh nhân có thể gây ra hầu hết ảnh hưởng giống như khi kích thích vùng dưới đồi, và thêm một số ảnh hưởng. Ảnh hưởng bắt đầu từ thể hạnh nhân và sau đó, gửi qua vùng dưới đồi, bao gồm: (1) Tăng/giảm huyết áp, (2) Tăng/giảm nhịp tim, (3) Tăng/giảm nhu động và bài tiết của đường tiêu hóa, (4) đại tiện hoặc tiểu tiện, (5) giãn đồng tử hoặc, hiếm khi co, (6) dựng lông, (7) bài tiết hormon thùy trước tuyến yên, đặc biệt gonadotropin và ACTH.

Ngoài những đáp ứng qua vùng dưới đồi này, kích thích thể hạnh nhân cũng có thể gây ra một số kiểu vận động không tự chủ. Những kiểu này bao gồm (1) co cứng, ví dụ như cứng cổ hay cong người, (2) cử động vòng quanh, (3) thỉnh thoảng co giật, cử động theo nhịp, và (4) một số vận động liên quan đến khứu giác và ăn uống như liếm môi, nhai và nuốt.

Kích thích nhân nhất định của hạnh nhân gây ra kích động, phản ứng trốn chạy, hình phạt, đau đớn và sợ hãi giống như khi kích thích vùng dưới đồi. Kích thích các nhân khác thể hạnh nhân có thể gây phản ứng thường và phạt.

Cuối cùng, kích thích phần khác của thể hạnh nhân có thể gây hoạt động tình dục bao gồm cương dương, cử động giao cấu, xuất tinh, rụng trứng, co bóp tử cung và đê sờm.

**Tác động do cắt bỏ 2 bên thể hạnh nhân – hội chứng Kluver-Bucy.** Khi phá bỏ phần trước thùy thái dương của khỉ, hành vi của khỉ bị thay đổi, gây ra hội chứng Kluver-Bucy, biểu hiện ở con vật như sau: (1) không sợ bất cứ thứ gì, (2) tò mò mọi thứ, (3) nhanh quên, (4) xu hướng cho mọi thứ vào miệng à thỉnh thoảng cố ăn cả vật cứng, và (5) thường có xu hướng tình dục, cố gắng giao cấu với con vật nhỏ, con vật cùng giới thậm chí cả con vật khác loài. Mặc dù số người phải cắt bỏ vùng tương tự hiếm gặp nhưng những người này đáp ứng không quá khác những con khỉ ở trên.

**Tổng kết chức năng của thể hạnh nhân.** Thể hạnh nhân dường như là vùng liên quan hành vi. Và dường như thể hạnh nhân cũng là vùng lập kế hoạch cho hệ limbic trong mối quan hệ giữa suy nghĩ và môi trường xung quanh. Dự trên những thông tin cơ bản này, thể hạnh nhân được cho là nơi tạo những hành vi thích hợp trong mỗi trường hợp.

## Chức năng của Vỏ Limbic

Hầu hết phần còn chưa hiểu rõ về hệ limbic là phần nhẫn vỏ não được gọi là vỏ Limbic, nằm bao quang cấu trúc hệ Limbic. Chức năng của vùng này là vùng truyền xung động từ vỏ não liên quan tới hệ Limbic và ngược lại. Do đó, vỏ Limbic là vùng liên quan đến điều hòa hành vi.

Kích thích vùng khác nhau của vỏ Limbic sẽ gợi ra chức năng thực sự của mỗi vùng. Tuy nhiên, nhiều hành vi có thể được suy ra do kích thích một số vùng đặc biệt của vỏ Limbic. Tương tự thế, sự cắt bỏ một số vùng vỏ Limbic có thể gây thay đổi hành vi của con vật.

**Sự cắt bỏ vùng trước thùy thái dương.** Khi phần trước thùy thái dương bị cắt bỏ cả bên, thể hạnh nhân cũng bị phá bỏ, xảy ra hội chứng Kluver-Bucy. Con vật sẽ xuất hiện một số hành vi đặc biệt: Nó tìm hiểu mọi thứ, ham muốn tình dục với con vật chưa lớn hay cả động vật khác loài và mất sợ hãi.

**Cắt bỏ phần sau thùy trán - ổ mắt.** Cắt bỏ phần sau thùy trán - ổ mắt ở cả 2 bên làm cho con vật mắc chứng mất ngủ do vận động không ngừng, con vật không thể ngồi yên một chỗ được.

**Cắt bỏ phần trước hồi đai và hồi dưới thể chai.** Phần trước hồi đai và hồi dưới thể chai là những thành phần của vỏ Limbic, liên kết giữa vỏ não thùy trán trước và cấu trúc dưới vỏ của hệ

limbic. Phá hủy những hòi này ở cả 2 bên sẽ giải phóng trung tâm kích động của vách và vùng dưới đồi. Do đó, con vật trở nên nguy hiểm và kích động hơn bình thường.

**Tổng kết.** Vùng vỏ Limbic đại diện cho vùng vỏ của hệ Limbic, có nhiệm vụ liên kết qua lại giữa vùng đặc biệt của vỏ não và cấu trúc dưới vỏ của hệ Limbic trong kiểm soát hành vi. Do đó, ở thùy trước thái dương, vùng đặc biệt có mối liên kết đặc biệt với vùng vị giác và khứu giác. Ở hòi cạnh hải mã, có xu hướng liên kết giữa phức hợp thính giác và phức hợp suy nghĩ từ vùng Wernicke của thùy thái dương sau.



# Hệ thần kinh tự chủ và tủy thượng thận

Là một phần của hệ thần kinh, *hệ thần kinh tự chủ* điều khiển hầu hết chức năng các cơ quan nội tang của cơ thể. Hệ thống này kiểm soát huyết áp động mạch, nhu động và sự chế tiết của tiêu hóa, bài xuất nước tiểu, mồ hôi, điều hòa nhiệt độ cơ thể và rất nhiều hoạt động khác. Những hoạt động đó có thể được kiểm soát hoàn toàn hoặc một phần bởi hệ thần kinh tự chủ.

Một trong những đặc điểm nổi bật của hệ thần kinh tự chủ là khả năng làm biến đổi nhanh chóng và mạnh mẽ các chức năng nội tang. Ví dụ: Trong 3 tới 5 giây hệ thống này có thể làm tăng nhịp tim lên gấp hai lần bình thường, và trong 10 tới 15 giây huyết áp động mạch có thể tăng lên gấp đôi. Ngược lại, huyết áp động mạch cũng có thể giảm thấp trong 10 tới 15 giây dù đã gây ngất. Sự tiết mồ hôi có thể bắt đầu trong vài giây, và trong khoảng thời gian tương tự, bàng quang cũng có thể tự động bài xuất toàn bộ nước tiểu.

## CẤU TRÚC TỔNG QUÁT CỦA HỆ THẦN KINH TỰ CHỦ

Hệ thần kinh tự chủ được kích hoạt chủ yếu bởi các trung tâm nằm ở tủy sống, não và vùng dưới đồi. Ngoài ra, các phần của vỏ não, đặc biệt là vỏ hệ viền limbic, có thể truyền tín hiệu tới các trung tâm bên dưới; và thông qua đó ảnh hưởng tới hoạt động của hệ thần kinh tự chủ.

Hệ thần kinh tự chủ cũng thường hoạt động thông qua các phản xạ nội tang. Đó là, những tín hiệu cảm giác nội tại từ các cơ quan nội tang có thể truyền tới các hạch tự chủ, não, hoặc vùng dưới đồi và sau đó có các đáp ứng phản xạ tự động quay trở lại các cơ quan nội tang để điều hòa hoạt động của chúng.

Những tín hiệu ly tâm của hệ thần kinh tự chủ được truyền tới nhiều cơ quan khác nhau của cơ thể thông qua hai con đường chủ yếu là *hệ giao cảm* và *hệ phó giao cảm*. Những đặc điểm và chức năng của hai hệ này được mô tả ở phần sau đây.

### Giải phẫu sinh lý của hệ giao cảm

**Hình 61-1** Mô tả cấu trúc chung các thành phần ngoại vi của hệ giao cảm.

Đặc trưng mô tả trong hình là (1) Một trong hai *chuỗi hạch giao cảm cạnh sống* được nối liền với dây thần kinh tủy sống ở một phía của cột sống. (2) *Hạch trước cột sống* (*Hạch tạng, hạch mạc treo tràng trên, hạch động mạch thận, hạch mạc treo tràng dưới và hạch hạc vị*), và (3) Các sợi thần kinh chạy từ các hạch tới các cơ quan nội tang khác nhau.

Các sợi thần kinh giao cảm bắt nguồn từ tủy sống cùng với các dây thần kinh tủy sống ở các đốt tủy từ ngực 1 (T1) đến thắt lưng 2 (L2) trước tiên đi tới *chuỗi hạch giao cảm* và sau đó tới các mô và cơ quan chịu sự kích thích bởi các dây thần kinh giao cảm.

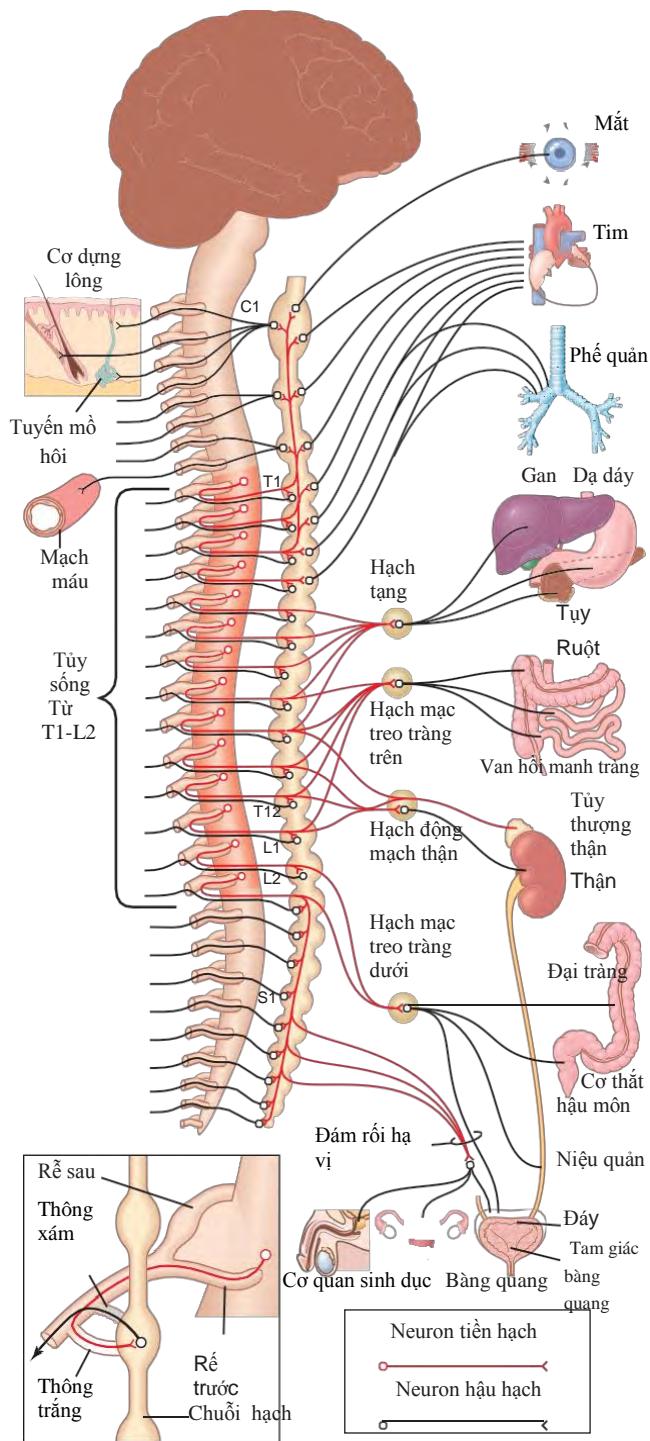
### Các neuron tiền hạch và neuron hậu hạch giao cảm

Các sợi thần kinh giao cảm khác với các sợi thần kinh vận động ở đặc điểm sau: mỗi con đường của hệ giao cảm từ tủy sống đi tới kích thích các mô bao gồm hai neuron, một *neuron tiền hạch* và một *neuron hậu hạch*, khác với con đường của hệ vận động chỉ có một neuron đơn thuần. Thân neuron của mỗi sợi tiền hạch nằm ở sừng bên chất xám tủy sống và sợi trực của nó đi qua sừng trước vào dây thần kinh tủy sống, thể hiện ở **Hình 61-2**.

Ngay sau khi dây thần kinh tủy sống rời khỏi ống sống, các sợi giao cảm tiền hạch rời khỏi dây thần kinh tủy sống và chạy qua nhánh *thông trắng* tới một trong những hạch của chuỗi *hạch giao cảm*. Những sợi này sau đó có thể đi theo một trong ba con đường: (1) chúng có thể tạo synap với neuron *hậu hạch giao cảm* tại hạch mà chúng tới; (2) chúng có thể đi lên hoặc đi xuống trong chuỗi hạch và tạo synap với một trong những hạch còn lại; hoặc (3) chúng có thể đi qua các quãng đường khác nhau trong chuỗi hạch sau đó theo một trong những dây thần kinh giao cảm tỏa ra từ chuỗi hạch, cuối cùng tạo synap ở *hạch giao cảm ngoại biên*.

Neuron hậu hạch giao cảm bắt nguồn từ một trong những hạch của chuỗi hạch giao cảm hoặc từ một trong những hạch giao cảm ngoại vi. Từ một trong hai nguồn này, các sợi hậu hạch đi tới đích của chúng tại các cơ quan khác nhau.

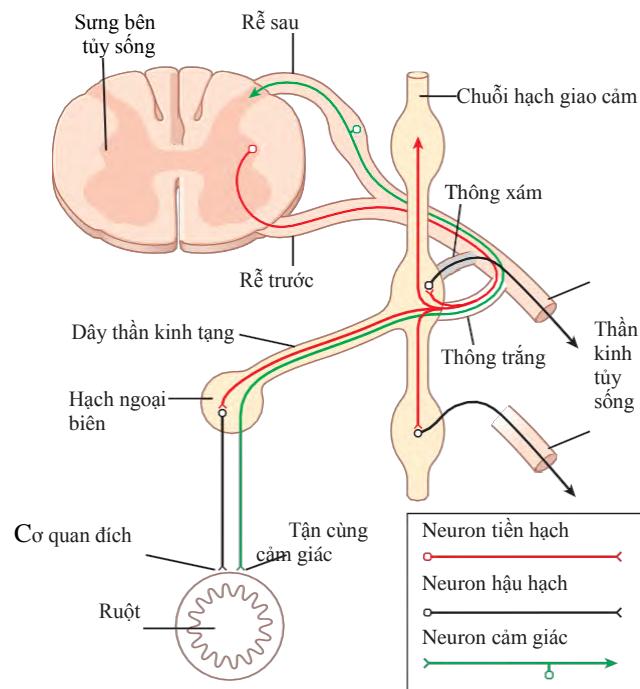
**Sợi thần kinh giao cảm trong các dây thần kinh vận động.** Một số sợi hậu hạch quay trở lại, đi từ chuỗi hạch giao cảm vào trong các dây thần kinh tủy sống thông qua nhánh thông xám ở tất cả các mức của dây sống **Hình 61-2**. Những sợi giao cảm này đều là các sợi C rất nhỏ, và chúng đi tới mọi bộ phận của cơ thể bằng con đường thông qua dây thần kinh vận động. Chúng chỉ phối cho mạch máu, tuyến mồ hôi, và



Hình 61-1. Hệ thần kinh giao cảm. Các đường màu đen thể hiện các sợi hậu hạch, và các đường màu đỏ thể hiện các sợi tiền hạch

các cơ dương lông. Khoảng 8 % tổng số các sợi thần kinh trong dây thần kinh vận động là các sợi giao cảm. Điều đó chứng tỏ chúng có vai trò rất quan trọng.

**Sự phân bố theo đốt tủy của các sợi thần kinh giao cảm** Các sợi thần kinh giao cảm bắt nguồn từ các đốt khác nhau của tủy sống và chúng không thực sự chi phối cùng một cơ quan của cơ thể như các sợi của hệ thần kinh vận động bắt nguồn từ cùng một đốt tủy.



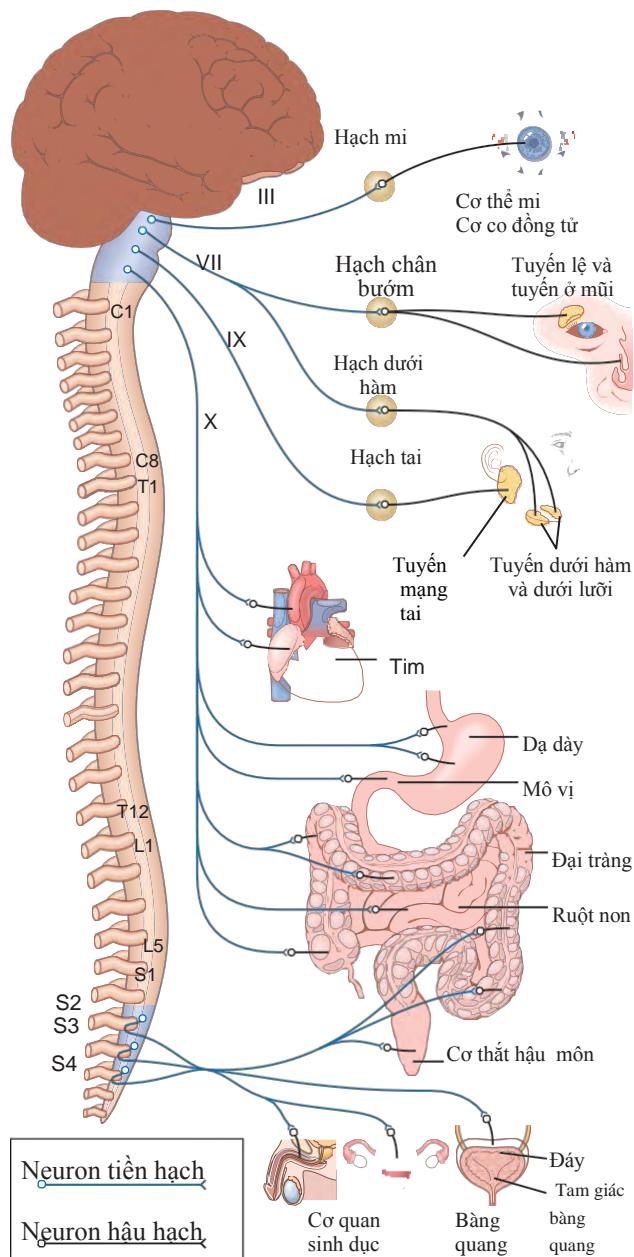
Hình 61-2. Các liên kết thần kinh giữa tủy sống, dây thần kinh tủy sống, chuỗi hạch giao cảm, và dây thần kinh giao cảm ngoại biên.

Các sợi giao cảm từ đốt tủy ngực 1(T1) thường chạy (1) phía trên chuỗi hạch giao cảm và tận hết tại vùng đầu; (2) từ T2 tới tận hết ở vùng cổ; (3) từ T3, T4, T5, và T6 đi vào trong lồng ngực; (4) từ T7, T8, T9, T10, và T11 đi vào trong ổ bụng; và (5) từ T12, thắt lưng 1(L1), và L2 chạy xuống hai chi dưới. Sự phân bố này chỉ gần đúng và có sự trùng lắp.

Sự phân bố của dây thần kinh giao cảm tới mỗi cơ quan được xác định một phần bởi vị trí khởi nguồn của cơ quan đó từ trong phôi thai. Ví dụ: Tim nhận chi phổi của rất nhiều sợi thần kinh giao cảm từ phần cổ của chuỗi hạch giao cảm vì tim bắt nguồn từ phần cổ của phôi thai trước khi nó di chuyển vào trong lồng ngực. Tương tự, các cơ quan trong ổ bụng nhận sự chi phổi của các sợi giao cảm chủ yếu từ phần thấp của các đốt tủy ngực do ruột nguyên thủy khởi nguồn từ khu vực này.

**Trường đặc biệt của các tận cùng thần kinh giao cảm trong tủy thượng thận.** Các sợi thần kinh giao cảm tiền hạch bắt nguồn từ các tế bào ở sừng bên chất xám tủy sống chạy thẳng qua chuỗi hạch giao cảm mà không tạo synap, sau đó qua các dây thần kinh tạng, và cuối cùng tận hết ở tủy thượng thận hai bên. Tại đây, các sợi giao cảm kết thúc trực tiếp trên các tế bào bị biến đổi trở thành các tế bào ché tiết adrenalin và noradrenalin vào dòng máu. Những tế bào này từ phôi thai có nguồn gốc từ các mô thần kinh giống như các neuron hậu hạch; và chúng thậm chí có những sợi thần kinh thô sơ và tận cùng của những sợi này bài tiết các hormone tủy thượng thận là adrenalin và noradrenalin.

**Giải phẫu sinh lý của hệ phó giao cảm** Hệ thần kinh phó giao cảm được mô tả trong **Hình 61-3**, trong hình thể hiện các sợi phó giao cảm rời khỏi hệ thần kinh trung ương qua các dây thần kinh số III, VII, IX,



**Hình 61-3.** Hệ thần kinh phó giao cảm. Các đường màu xanh dương thể hiện các sợi tiền hạch và các đường màu đen thể hiện các sợi hậu hạch.

và X; ngoài ra, cũng có các sợi phó giao cảm bắt nguồn từ phần thấp nhất của tủy sống qua dây thần kinh tủy sống cùng thứ hai và thứ ba và đôi khi là dây thần kinh tủy sống cùng thứ nhất và thứ tư. Khoảng 75% tất cả các sợi thần kinh phó giao cảm nằm trong dây thần kinh phế vị (dây thần kinh số X), chạy bên trong lồng ngực và ổ bụng. Bởi vậy, một nhà sinh lý học khi đề cập về hệ thống các dây thần kinh phó giao cảm thường nghĩ chủ yếu về hai dây thần kinh phế vị. Các dây thần kinh phế vị cung cấp các sợi phó giao cảm cho tim, phổi, thực quản, dạ dày, toàn bộ ruột non, nửa trên của đại tràng, gan, túi mật, tụy, hai thận, và phần trên của niệu quản.

Các sợi phó giao cảm trong dây thần kinh số ba tới chi phối cho cơ co đồng tử và cơ co thể mi của nhãn cầu. Các sợi từ dây thần kinh số bảy đi tới tuyến lệ, mũi và các tuyến dưới hàm. Các sợi từ dây thần kinh số chín đi tới chi phối cho tuyến mang tai.

Các sợi phó giao cảm cùng chạy trong các dây thần kinh chậu, đi qua đám rối thần kinh tủy sống cùng ở mỗi bên của dây sống tại mức S2 và S3. Những sợi này sau đó phân bố tới đại tràng xuống, trực tràng, bàng quang, và phần thấp của niệu quản. Ngoài ra, nhóm các sợi thần kinh phó giao cảm bắt nguồn từ tủy cùng cũng cung cấp các tín hiệu thần kinh cho cơ quan sinh dục ngoài và gây cương.

**Các neuron tiền hạch và hậu hạch phó giao.** Hệ phó giao cảm, tương tự như hệ giao cảm, đều có các neuron tiền hạch và hậu hạch. Tuy nhiên, ngoại trừ trường hợp của một vài dây phó giao cảm chạy trong các dây thần kinh số, các sợi tiền hạch đều di thẳng trực tiếp tới cơ quan mà nó chi phối. Các neuron hậu hạch phó giao cảm nằm ở ngay trên thành của các cơ quan. Các sợi tiền hạch tới và tạo synap với các neuron này. Chiều dài của các sợi hậu hạch rất ngắn, chỉ bằng một phần nhỏ của một millimet cho tới vài centimet. Các sợi hậu hạch rời khỏi thân neuron tới chi phối cho các mô của cơ quan đó.

Vị trí của các neuron hậu hạch phó giao cảm trong các cơ quan nội tạng rất khác biệt so với sự sắp xếp của hạch giao cảm do thân của các tế bào neuron hậu hạch giao cảm thường luôn nằm trong các hạch của chuỗi hạch giao cảm sống hoặc nằm trong các hạch riêng rẽ khác nhau ở trong ổ bụng.

## ĐẶC ĐIỂM CHỨC NĂNG CƠ BẢN CỦA HỆ GIAO CẢM VÀ HỆ PHÓ GIAO CẢM

### CÁC SỢI THẦN KINH GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM – SỰ BÀI TIẾT CỦA ACETYLCHOLIN HOẶC NORADRENALIN

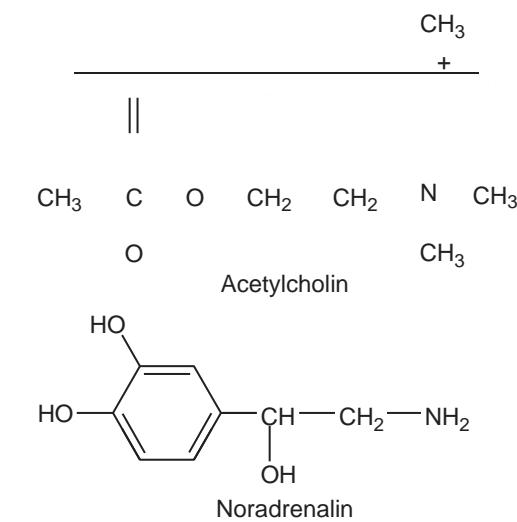
Các sợi thần kinh giao cảm và phó giao cảm chủ yếu tiết ra một trong hai chất dẫn truyền synap, *acetylcholine* hoặc *noradrenalin*. Các sợi tiết ra acetylcholine được gọi là *sợi cholinergic*. Những sợi tiết ra noradrenalin được gọi là *sợi adrenergic*, là một thuật ngữ có nguồn gốc từ *adrenalin*, có tên tương đương là *epinephrin*.

Tất cả các *neuron tiền hạch* của cả hệ thần kinh giao cảm và hệ thần kinh phó giao cảm đều là *sợi cholinergic*. Acetylcholin hoặc các chất giống như acetylcholin, khi gắn vào các hạch, sẽ kích thích cả neuron hậu hạch giao cảm và phó giao cảm.

Toàn bộ hoặc gần toàn bộ các neuron hậu hạch của hệ phó giao cảm cũng là các sợi cholinergic. Ngược lại, phần lớn các neuron hậu hạch giao cảm là sợi adrenergic. Tuy nhiên, các sợi thần kinh hậu hạch giao cảm đi tới tuyến mồ hôi và có thể là một số nhỏ các mạch máu là sợi cholinergic.

Như vậy, toàn bộ hoặc gần như toàn bộ các tận cùng thần kinh của hệ phó giao cảm đều tiết *acetylcholin*. Gần như tất cả các tận cùng thần kinh của hệ giao cảm đều tiết *noradrenalin*, tuy nhiên một vài sợi tiết ra *acetylcholine*. Các chất dẫn truyền thần kinh này tác động tới các cơ quan khác nhau và gây ra các đáp ứng giao cảm hoặc phó giao cảm tương ứng. Do đó, *acetylcholin* được gọi là một chất truyền dẫn truyền thần kinh phó giao cảm và *noradrenalin* được gọi là một chất dẫn truyền thần kinh giao cảm.

Cấu trúc hóa học của acetylcholin và noradrenalin như sau



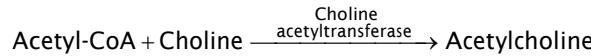
**Cơ chế bài tiết và loại bỏ chất dẫn truyền thần kinh tại tận cùng của sợi hậu hạch**

**Sự bài tiết Acetylcholin và Noradrenalin tại tận cùng của sợi hậu hạch.** Một số ít tận cùng thần kinh của các sợi hậu hạch, đặc biệt là các sợi thần kinh phó giao cảm, tương tự như synap thần kinh – cơ nhung kích thước nhỏ hơn rất nhiều. Nhiều sợi thần kinh phó giao cảm và hầu hết tất cả các sợi giao cảm chỉ đơn thuần tiếp xúc với các tế bào của các cơ quan đích khi chúng đi qua, hoặc trong một số trường hợp, chúng tận hết trong các mô liên kết nằm sát cạnh các tế bào mà chúng chi phối. Tại vị trí các sợi này tiếp xúc hoặc đi gần với các tế bào chịu kích thích, chúng thường có các đoạn phình ra được gọi là “varicosities”, các bọc chất dẫn truyền thần kinh là acetylcholin hoặc noradrenalin được tổng hợp và dự trữ trong các cấu trúc này. Cũng trong cấu trúc này có một số lượng lớn ty thể cung cấp lượng ATP cần thiết cho quá trình tổng hợp acetylcholin và noradrenalin.

Khi điện thế hoạt động lan truyền tới các sợi tận cùng, quá trình khử cực sẽ làm gia tăng tính thấm của màng tế bào với ion canxi, cho phép các ion này khuếch tán vào bên trong các tận cùng thần kinh hoặc các túi phình (*varicosities*). Các ion canxi sẽ gây giải phóng các boc chứa các chất dẫn truyền thần kinh.

**Sự tổng hợp của Acetylcholin, sự phân hủy sau khi chế biến, và thời gian tác dụng.**

Acetylcholin được tổng hợp ở các tận cùng thần kinh và các túi phình (varicosities) của các sợi thần kinh của hệ cholinergic, nơi chúng được dự trữ tập trung với nồng độ cao trong các bọc cho đến khi được giải phóng. Phản ứng hóa học cơ bản của quá trình này như sau:



Một khi acetylcholine được giải phóng vào mô bởi tận cùng thần kinh của hệ cholinergic, nó sẽ tồn tại trong mô một vài giây đồng thời thực hiện chức năng truyền đạt tín hiệu thần kinh của mình. Sau đó, acetylcholin sẽ bị phân hủy thành ion acetat và cholin dưới sự xúc tác của enzyme acetylcholinesterase, enzym này liên kết với collagen và glycosaminoglycan trong các mô liên kết tại chỗ. Cơ chế này giống như quá trình truyền đạt thông tin và sự phân hủy của acetylcholin xảy ra tại các synap thần kinh cơ của hệ vận động. Cholin sẽ được vận chuyển trở lại các đầu tận cùng thần kinh, nơi chúng được tái sử dụng nhiều lần để tổng hợp các phân tử acetylcholin mới.

**Sự tổng hợp của Noradrenalin, Sự phân hủy và thời gian tác dụng.** Qua trình tổng hợp của noradrenalin bắt đầu trong sợi trực của các tận cùng thần kinh thuộc hệ adrenergic tuy nhiên nó hoàn thiện trong các bọc chẽ tiết. Các bước cơ bản như sau:

1. Tyrosine  $\xrightarrow{\text{Hydroxylation}}$  Dopa
  2. Dopa  $\xrightarrow{\text{Decarboxylation}}$  Dopamine
  3. Vận chuyển Dopamin vào các bọc chẽ tiết
  4. Dopamine  $\xrightarrow{\text{Hydroxylation}}$  Norepinephrine

Trong tuy thượng thận, phản ứng diễn ra thêm một bước nữa để chuyển 80% noradrenalin thành adrenalin:

5. Norepinephrine  $\xrightarrow{\text{Methylation}}$  Epinephrine

Sau khi noradrenalin được tiết ra bởi các tần cùng thần kinh, nó sẽ bị loại bỏ theo ba cách: (1) tái sử dụng bởi quá trình vận chuyển chủ động, loại bỏ từ 50% đến 80% lượng noradrenalin được tiết ra; (2) Khuếch tán xa khỏi các tần cùng thần kinh vào dịch ngoại bào và sau đó vào trong máu, loại bỏ hầu hết lượng noradrenalin còn lại; (3) Một phần nhỏ bị phân hủy bởi enzyme của mô (một trong số đó là MAO, được tìm thấy trong các tần cùng thần kinh, và enzym còn lại là catechol-O-methyl transferase, có mặt phổ biến trong mô).

Bình thường, sau khi noradrenalin được tiết trực tiếp vào mô, nó có tác dụng trong chỉ một vài giây, thể hiện rằng sự tái hấp thu và khuếch tán khỏi mô diễn ra nhanh chóng. Tuy nhiên, noradrenalin và adrenalin tiết vào máu bởi tuyến thượng thận vẫn có tác dụng cho tới khi chúng khuếch tán vào một số mô, nơi chúng bị phá hủy bởi catechol-O-methyl transferase; phản ứng này diễn ra chủ yếu tại gan. Do đó, khi được chế tiết

vào máu, cả noradrenalin và adrenalin vẫn có tác dụng từ 10 đến 30 giây, tuy nhiên tác dụng của chúng sẽ hết hoàn toàn trong từ 1 đến vài phút.

### CÁC RECEPTOR Ở CÁC CƠ QUAN ĐÍCH

Acetylcholin, noradrenalin, hoặc adrenalin được tiết ra ở tận cùng của dây thần kinh tự chủ. Trước khi các chất này có thể tác động lên cơ quan đích, trước tiên chúng cần gắn vào các receptor đặc hiệu trên các tế bào đích. Các receptor nằm ở mặt ngoài của màng tế bào. Sự bám của các chất dẫn truyền thần kinh vào các receptor gây ra sự thay đổi về hình dạng trong cấu trúc của phân tử protein. Ké tiếp, phân tử protein bị biến đổi sẽ kích thích hoặc ức chế tế bào, thường chủ yếu bởi (1) gây ra sự thay đổi về tính thẩm của màng tế bào với một hoặc một vài ion hoặc (2) hoạt hóa hoặc bắt hoạt enzyme gắn vào phần kết thúc của protein receptor, tại nơi nó biểu lộ ở phía bên trong của màng tế bào.

**Sự kích thích hoặc ức chế tế bào đích thông qua thông qua sự thay đổi tính thẩm của màng tế bào.** Do các protein receptor là một phần thiết yếu của màng tế bào, một sự thay đổi về hình dạng trong cấu trúc của protein receptor thường gây mở hoặc đóng một kênh ion thông qua các khe của phân tử protein, từ đó làm biến đổi tính thẩm của màng tế bào với các ion khác nhau. Ví dụ: Thường gây mở các kênh ion natri và/ hoặc canxi và cho phép các dòng ion riêng biệt nhanh chóng đi vào trong tế bào, thường gây khử cực màng và kích thích tế bào. Vào các thời điểm khác, kênh kali sẽ mở, cho phép các ion kali khuếch tán ra khỏi tế bào, và thường ức chế tế bào do sự giảm nồng độ các ion dương kali bên trong tế bào gây ra hiện tượng ưu phân cực. Đối với một vài tế bào, sự thay đổi nồng độ ion trong môi trường nội bào sẽ tạo ra các phản ứng bên trong tế bào, ví dụ: tác dụng trực tiếp của ion canxi gây co cơ trơn.

**Hoạt động của receptor thông qua các enzymе nội bào là chất truyền tin thứ hai.** Bằng một phương thức khác, receptor thực hiện chức năng bằng cách hoạt hóa hoặc bắt hoạt một enzym (hoặc chất hóa học nội bào khác) bên trong tế bào. Các enzym này thường được gắn vào các protein receptor tại vị trí chúng lộ ra ở mặt trong màng tế bào. Ví dụ, sự bám của noradrenalin với receptor ở mặt ngoài màng tế bào sẽ hoạt hóa enzym *adenylyl cyclase* ở phía mặt trong của màng gây tổng hợp *cyclic adenosine monophosphate* (cAMP). cAMP sau đó sẽ kích hoạt một trong rất nhiều các phản ứng nội bào khác nhau, và tác dụng chính xác phụ thuộc vào tế bào đích đặc hiệu và bộ máy hóa học của chúng.

Rất dễ hiểu cách một chất dẫn truyền của hệ thần kinh tự chủ làm ức chế một vài cơ quan hoặc kích thích các cơ quan khác. Nó được quyết định bởi đặc điểm tự nhiên của protein receptor trên màng tế bào và tác động do sự

biến đổi về cấu trúc của receptor khi gắn với các chất dẫn truyền thần kinh. Với cùng một receptor, hiệu ứng đạt được có thể khác biệt tại các cơ quan khác nhau.

### Hai loại receptor căn bản của Acetylcholin – receptor Muscarinic và receptor Nicotinic

Acetylcholine tác động vào chủ yếu hai loại receptor là *muscarinic* và *nicotinic* receptor. Nguồn gốc của tên gọi là từ một loại nấm độc (*muscarine*). Loại chất độc này có khả năng kích thích đơn thuần receptor muscarinic mà không kích thích receptor nicotinic. Nicotin chỉ tác động lên receptor nicotinic và acetylcholine tác động lên cả hai receptor.

Receptor muscarinic sử dụng protein G như cơ chế truyền tin. Protein này được tìm thấy trong tất cả tế bào đích nhận sự chi phối bởi các neuron hậu hạch thuộc hệ cholinergic của hệ thần kinh phó giao cảm hoặc hệ giao cảm.

Các receptor nicotinic là các kênh ion phối tử (ligand-gated ion channel) được tìm thấy trong các hạch tự chủ tại vị trí tạo synap giữa neuron tiền hạch và hậu hạch của cả hệ giao cảm và phó giao cảm. (Các receptor nicotinic cũng có mặt tại các tận cùng thần kinh ngoài hệ tự chủ - như tại các synap thần kinh – cơ ở cơ vân [mô tả ở chương 7].)

Sự thấu hiểu về hai loại receptor trên là đặc biệt quan trọng vì các loại thuốc đặc hiệu thường xuyên được sử dụng để tác động vào một trong hai receptor này gây kích thích hoặc ức chế chúng.

### Các receptor của hệ adrenergic – receptor alpha và beta

Có hai loại receptor đặc hiệu của hệ adrenergic; chúng được gọi là receptor alpha và receptor beta. Receptor alpha có hai loại,  $\alpha_1$  và  $\alpha_2$ . Chúng liên kết với các protein G khác nhau. Receptor beta được chia thành receptor  $\beta_1$ ,  $\beta_2$ , và  $\beta_3$  do các chất hóa học nhất định chỉ tác dụng lên các receptor beta nhất định. Các receptor beta cũng sử dụng protein G để truyền thông tin. Cả noradrenalin và adrenalin đều được giải phóng vào máu bởi tủy thương thận. Có sự khác biệt nhỏ trong tác dụng của hai hormone này lên hai loại receptor. Noradrenalin tác dụng chủ yếu lên các receptor alpha; tuy nhiên, nó cũng kích thích lượng nhỏ các receptor beta. Adrenalin kích thích cả hai loại receptor gần như tương đương. Do đó, tác dụng của noradrenalin và adrenalin trên các cơ quan đích khác nhau được xác định bởi loại receptor có trong cơ quan đó. Nếu tất cả chúng đều là receptor beta, adrenalin sẽ có ảnh hưởng nhiều hơn.

**Bảng 61-1** liệt kê sự phân bố của các receptor alpha và beta tại một số cơ quan và hệ thống chịu sự kiểm soát của các dây thần kinh giao cảm. Lưu ý rằng receptor alpha một số là kích thích, một số là ức chế. Receptor beta cũng tương tự như vậy. Do đó, các receptor alpha và beta không nhất thiết liên quan tới

**Bảng 61-1** Chức năng của các receptor adrenergic

Alpha Receptor	Beta Receptor
Co mạch	Giãn mạch ( $\beta_2$ )
Giãn đồng tử	Tăng tần số tim ( $\beta_1$ )
Giảm nhu động ruột	Tăng trương lực cơ tim ( $\beta_1$ )
Co cơ thắt	Giảm nhu động ruột ( $\beta_2$ ) Giảm nhu động niệu quản ( $\beta_2$ )
Co cơ dựng lông	Giãn phế quản ( $\beta_2$ )
Co cơ thắt bàng quang	Tăng sinh nhiệt ( $\beta_2$ )
Úc chế giải phóng chất dẫn truyền neuron ( $\alpha_2$ )	Tăng sinh nhiệt ( $\beta_2$ ) Phân giải lipid ( $\beta_1$ ) Giãn thành bàng quang ( $\beta_2$ ) Sinh nhiệt ( $\beta_3$ )

tác dụng kích thích hoặc úc chế mà nó đơn thuần phụ thuộc vào ái lực của hormone với các receptor tại cơ quan đích mà chúng tới.

Một loại hormone tổng hợp bằng phương pháp hóa học tương tự như adrenalin và noradrenalin là *isopropyl norepinephrine* có tác dụng rất mạnh lên các receptor beta nhưng lại không tác dụng lên receptor alpha.

## TÁC DỤNG KÍCH THÍCH VÀ ÚC CHẾ CỦA VIỆC KÍCH THÍCH HỆ GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM

**Bảng 61-2** liệt kê tác dụng lên các chức năng nội tạng khác nhau của cơ thể gây ra bởi sự kích thích các sợi thần kinh phó giao cảm hoặc giao cảm. Cần lưu ý một lần nữa, sự kích thích hệ giao cảm gây hiệu ứng kích thích ở một số cơ quan trong khi các cơ quan khác lại gây ra sự úc chế. Điều tương tự cũng xảy ra đối với hệ phó giao cảm. Ngoài ra, khi hệ giao cảm gây kích thích trên một cơ quan nhất định thì hệ phó giao cảm đôi khi gây úc chế chính cơ quan đó. Điều này giải thích, hai hệ thống này đôi khi hoạt động tương hỗ với nhau. Tuy nhiên, hầu hết các cơ quan chịu sự chi phối ưu thế bởi một trong hai hệ trên.

Không có một sự tóm tắt nào có thể sử dụng để giải thích liệu sự kích thích hệ giao cảm hoặc phó giao cảm có gây ra kích thích hoặc úc chế trên một cơ quan nhất định. Do đó, để hiểu được chức năng của hệ giao cảm và phó giao cảm, trước tiên cần học tất cả các chức năng riêng biệt của hai hệ thần kinh này trên từng cơ quan. Như được liệt kê trong **Bảng 61-2**. Một số các chức năng này cần được làm rõ hơn, như sau:

Tác động của việc kích thích hệ giao cảm và hệ phó giao cảm trên các cơ quan nhất định

**Mắt.** Hai chức năng của mắt được điều khiển bởi hệ thần kinh tự động: (1) sự giãn của đồng tử và (2) sự hội tụ của thủy tinh thể.

Kích thích hệ giao cảm gây co các sợi dọc của mống mắt và làm giãn đồng tử, trong khi kích thích hệ phó giao cảm gây co cơ vòng của mống mắt và làm co đồng tử.

Các sợi phó giao cảm chi phối cho đồng bị kích thích khi có quá nhiều ánh sáng đi vào trong nhãn cầu, điều này được giải thích ở chương 52; phản xạ này làm đồng co nhỏ và giảm lượng ánh sáng chiếu trên võng mạc. Ngược lại, kích thích hệ giao cảm làm đồng tử giãn ra

Sự hội tụ của thủy tinh thể được điều khiển gần như hoàn toàn bởi hệ thần kinh phó giao cảm. Thủy tinh thể được giữ bình thường ở trạng thái dét do bản thân lực đàn hồi của các dây chằng treo thủy tinh thể. Kích thích hệ phó giao cảm gây co cơ thể mi. Đây là các sợi cơ trơn hình nhẫn bao quanh lấy phía ngoài của các dây chằng treo thủy tinh thể.

Sự co cơ này làm giải phóng lực trên các dây chằng và cho phép thủy tinh thể trở nên lồi hơn, làm cho mắt tập trung vào các vật ở rất gần. Cơ chế hội chi tiết được nêu trong chương 50 và 52 liên quan tới chức năng của nhãn cầu.

**Các tuyến của cơ thể.** Các tuyến của mũi, tuyến lỗ, tuyến nước bọt và rất nhiều tuyến tiêu hóa chịu sự chi phối mạnh mẽ bởi hệ thần kinh phó giao cảm, thường gây tăng bài tiết lượng nước. Các tuyến của đường tiêu hóa trên chịu sự kích thích mạnh nhất bởi hệ phó giao cảm, đặc biệt là các tuyến ở khoang miệng và dạ dày. Mặt khác, các tuyến của ruột non và ruột già căn bản chịu sự kiểm soát bởi các yếu tố tại chỗ trong chính bản thân đường ruột và bởi hệ thống thần kinh ruột; chúng ít chịu sự chi phối bởi các dây thần kinh tự chủ hơn so với các tuyến của đường tiêu hóa trên.

Sự kích thích hệ giao cảm có tác động trực tiếp trên các tế bào tuyến tiêu hóa gây co đặc dịch tiết làm chúng có tí lệ các enzyme và chất nhầy cao. Tuy nhiên, nó cũng gây co các mạch máu nuôi dưỡng cho các tuyến; và điều khí, điều này làm giảm tốc độ bài tiết.

Các tuyến mồ hôi tiết ra lượng lớn mồ hôi khi các sợi thần kinh giao cảm bị kích thích, tuy nhiên, không có đáp ứng nào xảy ra nếu kích thích các dây thần kinh phó giao cảm. Các sợi giao cảm tới hầu hết các tuyến mồ hôi là sợi cholinergic (trừ một vài sợi adrenergic tới lòng bàn tay và bàn chân), trái ngược với gần như tất cả các sợi giao cảm khác là các sợi adrenergic. Hơn nữa, các tuyến mồ hôi chịu sự kích thích chủ yếu bởi các trung tâm ở vùng dưới đồi, thường được coi là trung tâm của hệ phó giao cảm. Do vậy, bài tiết mồ hôi có thể được gọi là một chức năng phó giao cảm, cho dù chúng được chi phối bởi các sợi thần kinh về giải phẫu được phân bố thông qua hệ thần kinh giao cảm.

Các tuyến mồ ở vùng nách (Apocrine gland) bài tiết ra chất tiết đặc, có mùi thơm là do sự kích thích của hệ giao cảm, tuy nhiên chúng không đáp ứng với sự kích thích hệ phó giao cảm. Sự bài tiết này có tác dụng như chất bôi trơn cho phép sự trượt dễ dàng của các bề mặt bên trong ở dưới khớp vai. Các tuyến bã, mặc dù có nguồn gốc phôi thai gần với tuyến mồ hôi, chịu sự chi phối bởi các sợi thuộc hệ adrenergic

**Bảng 61-2** Tác động của hệ tự chủ lên các cơ quan của cơ thể

Cơ quan	Tác động của hệ giao cảm	Tác động của hệ phó giao cảm
Mắt		
Đồng tử	Giãn	Co
Cơ thê mi	Giãn nhẹ (Nhìn xa)	Co (Nhìn gần)
Các tuyến	Co mạch và bài tiết nhẹ	Kích thích tăng tiết (tăng lượng enzyme trong các tuyến chế tiết enzyme)
Mũi		
Tuyến lệ		
Tuyến mang tai		
Tuyến dưới hàm		
Dạ dày		
Tụy		
Tuyến mồ hôi	Tăng tiếtp (cholinergic)	Tiết mồ hôi lòng bàn tay và tay
Tuyến mồ hôi nách và quanh hậu môn	Tiết đặc, có mùi	Không
Mạch máu	Chủ yếu gây co	Thường ít hoặc không tác dụng
Tim		
Cơ	Tăng tần số tăng lực co	Giảm tần số Giảm lực co (Đặc biệt tâm nhĩ)
Mạch vành	Giãn ( $\beta_2$ ); Co ( $\alpha$ )	Giãn
Phổi		
Phế quản	Giãn	Co
Thành mạch	Co trung bình	? Giãn
Ruột		
Nhung mao	Giảm nhu động và trương lực	Tăng nhu động và trương lực
Cơ thắt	Tăng trương lực (Hầu hết trường hợp)	Giãn (Hầu hết trường hợp)
Gan	Giải phóng glucose	Tăng nhẹ tổng hợp glycogen
Túi mật, óng mật	Giãn	Co
Thận	Tăng bài tiết nước tiểu và tăng tiết renin	Không
Bàng quang		
Cơ Detrusor	Giãn (Nhẹ)	Co
Tam giác bàng quang	Co	Giãn
Dương vật	Xuất tinh	Cương
Động mạch hệ thống		
Tạng ổ bụng	Co	Không
Cơ	Co (adrenergic $\alpha$ ) Giãn (adrenergic $\beta_2$ ) Giãn (cholinergic)	Không
Da	Co	Không
Máu		
Động máu	Tăng	Không
Glucose	Tăng	Không
Lipid	Tăng	Không
Chuyển hóa cơ bản	Tăng tối 100%	Không
Bài tiết túy thượng thận	Tăng	Không
Hoạt động tinh thần	Tăng	Không
Cơ dung lỏng	Co cơ	Không
Cơ vân	Tăng ly giải glycogen Tăng trương lực	Không
Tế bào mỡ	Phân giải lipid	Không

hơn là bởi các sợi của hệ cholinergic. Và chúng cũng chịu sự chi phối của các trung tâm giao cảm ở hệ thần kinh trung ương nhiều hơn các trung tâm của hệ phó giao cảm.

#### Dám rối thần kinh tại thành của hệ thống tiêu hóa.

Bản thân hệ tiêu hóa có hệ thống các dây thần kinh nội tại riêng đó là dám rối thần kinh tại thành ống tiêu hóa hay là hệ thống thần kinh ruột. Ngoài ra, sự kích thích của cả hệ giao cảm và phó giao cảm bắt nguồn từ não bộ đều có thể ảnh hưởng tới hoạt động của hệ tiêu hóa chủ yếu qua việc gia tăng hoặc ức chế hoạt động của dám rối thần kinh tại thành của ống tiêu hóa. Thông thường, sự kích thích hệ phó giao cảm làm gia tăng toàn bộ mức độ các hoạt động của ống tiêu hóa bằng cách làm tăng nhu động và giãn các cơ thắt, do đó làm đẩy nhanh tốc độ di chuyển của các chất trong đường tiêu hóa. Tác dụng này đồng thời liên quan tới việc gia tăng tốc độ bài tiết của các tuyến tiêu hóa như đã mô tả ở trước.

Thông thường, chức năng nhu động của ống tiêu hóa không phụ thuộc quá nhiều vào sự kích thích hệ giao cảm. Tuy nhiên, sự kích thích mạnh của hệ giao cảm gây ức chế nhu động và tăng trương lực của các cơ thắt. Kết quả cuối cùng là sự di chuyển của thức ăn qua ống tiêu hóa chậm lại và đôi khi cũng làm ức chế sự bài tiết, thậm chí đôi khi có thể gây táo bón.

**Tim.** Thông thường, sự kích thích hệ giao cảm làm tăng tất cả các hoạt động của tim. Tác dụng này gây ra do tăng tần số心跳 và lực co cơ tim.

Sự kích thích phó giao cảm chủ yếu gây ra tác dụng đối lập – làm giảm tốc độ và biên độ co cơ. Tác động này được thể hiện trong trường hợp : sự kích thích hệ giao cảm làm gia tăng hiệu quả bơm máu của tim để đáp ứng yêu cầu của cơ thể khi luyện tập gắng sức, trong khi sự kích thích hệ phó giao cảm làm giảm hoạt động của tim, cho phép tim được nghỉ ngơi giữa các đợt hoạt động căng thẳng.

**Hệ thống các mạch máu.** Hầu hết hệ thống mạch máu, đặc biệt các mạch máu của tạng trong ổ bụng và da ở tay chân, bị co nhỏ bởi sự kích thích hệ giao cảm. Sự kích thích hệ phó giao cảm hầu như không gây tác động trên phần lớn các mạch máu. Trong một số trường hợp, chức năng beta của hệ giao cảm lại gây giãn mạch khác với tác động gây co mạch như thông thường của của hệ giao cảm, tuy nhiên nó này hiếm khi xảy ra ngoại trừ các thuốc làm mất tác dụng gây co mạch của receptor alpha của hệ giao cảm. Receptor alpha có trên hầu hết các mạch máu và thường có ưu thế rõ ràng so với tác dụng của receptor beta.

**Tác động của hệ giao cảm và phó giao cảm lên huyết áp động mạch.** Áp lực động mạch được xác định bởi hai yếu tố tác động lên dòng máu: Sức đẩy của tim và sức cản của các mạch máu ngoại vi. Kích thích hệ giao cảm làm gia tăng đồng thời cả sức đẩy của tim và sức cản lên dòng máu. Nó thường gây tăng rõ rệt áp lực động mạch một cách cấp tính. Tuy nhiên, nó thường chỉ gây ra sự thay đổi rất nhỏ đối với huyết áp dài hạn trừ khi hệ giao cảm cũng cùng lúc kích thích thận gây giữ muối và nước.

Ngược lại, kích thích vừa phải hệ phó giao cảm thông qua dây thần kinh phế vị làm giảm hoạt động của tim tuy nhiên gần như không có tác dụng trên sức cản của mạch máu ngoại vi. Do đó, kết quả thường là giảm nhẹ áp lực động mạch. Tuy nhiên, nếu kích thích mạnh dây thần kinh phế vị

có thể gần như hoàn toàn trong vài giây và tạm thời gây mất hoàn toàn hoặc phản lợn áp lực động mạch.

**Tác động của việc kích thích hệ giao cảm và phó giao cảm trên các chức năng khác của cơ thể.** Do vai trò rất quan trọng của hệ giao cảm và phó giao cảm, chúng đã được đề cập nhiều lần trong phần này trong mối quan hệ với các chức năng phức tạp của cơ thể. Thông thường, hầu hết các cấu trúc có nguồn gốc từ nộiび, ví dụ như các ống gan, túi mật, niệu quản, bàng quang, và phế quản, bị ức chế bởi hệ giao cảm trong khi hệ phó giao cảm gây kích thích các cơ quan này. Sự kích thích hệ giao cảm cũng gây các tác động lên quá trình trao đổi chất như gây giải phóng glucose từ gan và làm tăng nồng độ glucose trong máu, phân giải glycogen ở cả gan và cơ, sức mạnh của cơ vận, tốc độ chuyển hóa cơ bản, và hoạt động trí óc. Cuối cùng, hệ giao cảm và hệ phó giao cảm còn liên quan tới các hoạt động tình dục của nam và nữ, và được đề cập trong chương 81 và 82.

## CHỨC NĂNG CỦA TỦY THƯỢNG THẬN

Sự kích thích các sợi thần kinh giao cảm tới tủy thượng thận gây giải phóng lượng lớn adrenalin và noradrenalin vào vòng tuần hoàn máu, và hai hormone này sau đó sẽ được máu đưa tới tất cả các mô của cơ thể. Trung bình, khoảng 80% lượng hormon tiết ra là adrenalin và 20% là noradrenalin, mặc dù tỉ lệ giữa hai hormone có thể thay đổi đáng kể dưới các trạng thái sinh lý khác nhau.

Adrenalin và noradrenalin trong vòng tuần hoàn có tác dụng gần như giống nhau trên các cơ quan khác nhau và giống tác dụng gây ra bởi sự kích thích trực tiếp hệ giao cảm, ngoại trừ tác dụng kéo dài hơn 5 tới 10 lần do cả hai hormone này được loại bỏ chậm khỏi máu qua khoảng thời gian 2 tới 4 phút.

Noradrenalin trong vòng tuần hoàn gây co hầu hết các mạch máu của cơ thể; nó cũng gây gia tăng hoạt động của tim, ức chế bộ máy tiêu hóa, làm giãn đồng tử, và nhiều tác động khác.

Adrenalin có tác động gần tương tự như các tác động gây ra bởi noradrenalin, tuy nhiên các tác dụng khác sau đây cần chú ý: Đầu tiên, adrenalin, do tác động kích thích các receptor beta mạnh hơn nên có tác dụng trên tim mạnh hơn noradrenalin. Thứ hai, adrenalin chỉ gây co nhẹ các mạch máu trong các cơ so với sự co mạch rất mạnh gây ra bởi noradrenalin. Đó là do các mạch máu ở cơ là phần mạch máu quan trọng của cơ thể, sự khác biệt này đặc biệt quan trọng do noradrenalin làm gia tăng rõ rệt tổng sức cản ngoại vi và nâng áp lực động mạch lên, trong khi adrenalin gây nâng áp lực động mạch ít hơn làm gia tăng cung lượng tim nhiều hơn.

Sự khác biệt thứ ba giữa adrenalin và noradrenalin liên quan tới tác dụng của chúng trên sự trao đổi chất ở mô.

Adrenalin có tác dụng lên trao đổi chất gấp 5 đến 10 lần noradrenalin. Thực sự, adrenalin tiết ra bởi tuy thượng thận có thể gia tăng tốc độ trao đổi chất của toàn bộ cơ thể lên 100% trên mức thông thường, từ đó làm tăng cường hoạt động và sự nhạy cảm của cơ thể. Nó cũng làm tăng tốc độ các hoạt động trao đổi chất khác, như phân giải glycogen ở gan, cơ và giải phóng glucose vào máu.

Tóm lại, kích thích tuy thượng thận gây giải phóng các hormone adrenalin và noradrenalin, chúng cùng có tác dụng gần như tương tự trên cơ thể giống như sự kích thích trực tiếp hệ giao cảm, ngoại trừ tác dụng kéo dài, từ 2 đến 4 phút sau khi sự kích thích chấm dứt.

**Vai trò của tuy thượng thận tới chức năng của hệ thần kinh giao cảm.** Adrenalin và noradrenalin phần lớn thường được giải phóng bởi tuy thượng thận trong cùng thời điểm các cơ quan khác nhau bị kích thích trực tiếp bởi sự hoạt hóa chung của hệ giao cảm. Do đó, các cơ quan thực sự bị kích thích theo hai cách: trực tiếp bởi các dây thần kinh giao cảm và gián tiếp bởi các hormone của thủy thượng thận. Hai kết quả của sự kích thích là hỗ trợ nhau, hoặc trong trường hợp đặc biệt nhất có thể thay thế cho nhau. Ví dụ, sự phá hủy của con đường kích thích trực tiếp của hệ giao cảm lên các cơ quan khác nhau của cơ thể không làm mất sự kích thích giao cảm trên các cơ quan đó do noradrenalin và adrenalin vẫn được giải phóng vào dòng máu và gián tiếp gây ra sự kích thích. Tương tự, mất hai tuy thượng thận thường tác động không đáng kể trên hoạt động của hệ thần kinh giao cảm do con đường trực tiếp vẫn có thể thực hiện hầu như tất cả các nhiệm vụ cần thiết. Do vậy, cơ chế kép của sự kích thích giao cảm mang tới yếu tố an toàn, với một cơ chế thay thế cho cơ chế còn lại nếu nó không hoạt động.

Một ý nghĩa quan trọng khác của tuy thượng thận là khả năng của adrenalin và noradrenalin tới kích thích cho các cấu trúc của cơ thể mà không có sự phân bố trực tiếp của các sợi giao cảm. Ví dụ, tốc độ trao đổi chất của phần lớn mọi tế bào của cơ thể được tăng cường bởi các hormone này, đặc biệt là do adrenalin, cho dù chỉ một lượng nhỏ trong số tất cả các tế bào của cơ thể có sự phân bố trực tiếp của các sợi giao cảm.

## LIÊN QUAN GIỮA MỨC ĐỘ KÍCH THÍCH TỐI MỨC ĐỘ TÁC DỤNG CỦA HỆ GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM

Một điểm khác biệt đặc biệt giữa hệ thần kinh tự chủ và hệ thần kinh vận động là chỉ một kích thích tần số thấp cũng đủ gây kích hoạt toàn bộ các tác động tự chủ. Thông thường, chỉ duy nhất một xung động thần kinh mỗi vài giây cũng đủ để duy trì các tác động bình thường của hệ giao cảm hoặc phó giao cảm, và sự kích hoạt toàn bộ xảy ra khi các sợi thần kinh phát xung từ 10 tới 20 lần mỗi giây.

Mức độ này so với mức hoạt hóa toàn bộ của hệ thống thần kinh vận động là từ 50 tới hơn 500 xung mỗi giây.

## TRƯỞNG LỰC CỦA HỆ GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM

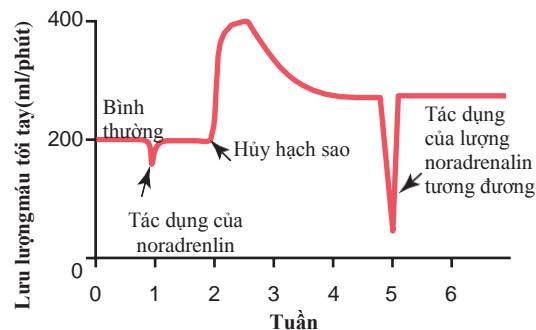
Bình thường, hệ giao cảm và phó giao cảm hoạt hóa liên tục, và mức độ cơ bản như đã biết chính là trương lực giao cảm và phó giao cảm.

Ý nghĩa của trương lực đó là *nó cho phép một hệ thần kinh đơn độc có thể đồng thời làm tăng và giảm hoạt động của cơ quan chịu kích thích*. Ví dụ, trương lực giao cảm bình thường giữ gần như tất cả các tiểu động mạch của vòng tuần hoàn lớn co lại bằng khoảng một nửa đường kính tối đa. Bằng việc gia tăng mức độ kích thích hệ giao cảm hơn bình thường, các mạch máu này có thể bị co lại nhiều hơn; ngược lại, qua giảm sự kích thích dưới mức bình thường, các tiểu động mạch này có thể giãn ra. Nếu không có nền trương lực giao cảm liên tục, hệ giao cảm chỉ có thể làm co mạch, không bao giờ làm giãn mạch.

Một ví dụ thú vị khác của trương lực là trương lực nền của hệ phó giao cảm trên đường tiêu hóa. Phẫu thuật loại bỏ sự chi phối của hệ phó giao cảm cho phần lớn ruột bằng cách cắt dây thần kinh phế vị có thể khiến dạ dày và ruột mất trương lực nghiêm trọng và kéo dài cùng với tác động ức chế mạnh nhu động bình thường của hệ tiêu hóa và hậu quả là táo bón nghiêm trọng, do đó chúng tỏ trương lực phó giao cảm trên ruột là rất cần thiết. Trương lực này có thể bị giảm do não bộ, theo đó gây ức chế nhu động tiêu hóa, hoặc nó có thể tăng lên, và làm thúc đẩy hoạt động của hệ tiêu hóa.

**Trương lực tạo ra do sự chế tiết bình thường adrenalin và noradrenalin của tuyến thượng thận.** Tốc độ chế tiết lúc nghỉ ngoi bình thường của tuy thượng thận là khoảng 0.2 µg/kg/phút đối với adrenalin và khoảng 0.5 µg/kg/phút đối với noradrenalin. Số lượng này là đáng kể, đủ để duy trì áp lực máu gần như bình thường dù tất cả con đường giao cảm trực tiếp đi tới hệ tim mạch bị loại bỏ. Bởi vậy, điều này cho thấy rõ ràng phần lớn toàn bộ trương lực của hệ thần kinh giao cảm do sự chế tiết bình thường của adrenalin và noradrenalin thêm vào đó là trương lực do sự kích thích trực tiếp hệ giao cảm tạo ra.

**Tác động do sự mất trương lực giao cảm hoặc phó giao cảm sau khi cắt bỏ dây thần kinh.** Ngay lập tức sau khi một dây thần kinh giao cảm hoặc phó giao cảm bị cắt, cơ quan chịu chi phối sẽ mất trương lực giao cảm hoặc phó giao cảm. Trong nhiều mạch máu, ví dụ, khi cắt bỏ các sợi thần kinh giao cảm sẽ gây ra giãn mạnh mạch máu trong vòng 5 tới 30 giây. Tuy nhiên, qua vài phút, vài giờ, vài ngày, hoặc vài tuần, trương lực nội tại của cơ trơn thành mạch sẽ tăng lên do tăng lực co cơ. Đó không phải là kết quả của sự kích thích



**Hình 61-4.** Tác động của hủy giao cảm trên lưu lượng máu tới tay và tác dụng của một lượng noradrenalin trước và sau thi nghiệm, thể hiện sự nhạy cảm qua mức của mạch máu với noradrenalin.

hệ giao cảm mà là sự thích ứng hóa học trong bản thân các sợi cơ trơn. Trương lực nội tại này thậm chí có thể khôi phục sự co mạch gần như mức bình thường.

Về bản chất các tác động giống như vậy xảy ra trên hầu hết các cơ quan đích khác khi mà trương lực giao cảm hoặc phó giao cảm bị mất đi. Đó là sự bù đắp nội tại sớm bộc lộ để đưa chức năng của cơ quan quay trở lại mức gần như bình thường. Tuy nhiên, đối với hệ phó giao cảm, sự bù đắp đôi khi cần tới vài tháng. Ví dụ, trên chó, sự mất trương lực phó giao cảm trên tim sau khi cắt bỏ thần kinh phế vị làm tăng tần số tim lên 160 nhịp/phút, và tần số này vẫn tiếp tục được nâng lên từng phần 6 tháng sau đó.

**Sự nhạy cảm quá mức của các cơ quan chịu sự chi phối của hệ giao cảm và phó giao cảm sau khi loại bỏ dây thần kinh** Trong thời gian khoảng tuần đầu tiên sau khi một dây thần kinh giao cảm hoặc phó giao cảm bị phá hủy, cơ quan được chi phối trở nên nhạy cảm hơn với noradrenalin hoặc acetylcholine đường tiêm tương ứng với từng hệ. Điều này được mô tả ở **Hình 61-4**, thể hiện lưu lượng máu tới cẳng tay trước khi hủy giao cảm là khoảng 200 ml/phút; thử nghiệm với một lượng noradrenalin chỉ gây ra sự giảm nhẹ lưu lượng máu kéo dài trong khoảng một phút. Sau đó hạch sao bị loại bỏ, và trương lực giao cảm bình thường bị mất. Đầu tiên, lưu lượng máu tăng lên một cách rõ rệt do trương lực của mạch bị mất, tuy nhiên sau quãng thời gian vài ngày tới vài tuần lưu lượng máu sẽ trở lại gần như bình thường là do một quá trình gia tăng trương lực nội tại của bản thân các cơ của mạch máu. Sau đó, một thử nghiệm với một lượng noradrenalin tương tự được thực hiện, và lưu lượng máu giảm rất nhiều so với lần trước, cho thấy mạch máu có sự đáp ứng với noradrenalin gấp khoảng hai tới bốn lần. Hiện tượng này được gọi là sự nhạy cảm quá mức sau khi loại bỏ dây thần kinh (*denervation supersensitivity*). Nó xảy ra đồng thời với các cơ quan chịu chi phối của hệ giao cảm và các cơ quan chịu sự chi phối của hệ phó giao cảm. tuy nhiên mức độ ở một vài cơ quan lớn hơn các so với các cơ quan khác, đôi khi làm tăng mức đáp ứng lên gấp hơn 10 lần.

**Cơ chế của sự nhạy cảm quá mức.** Nguyên nhân của sự nhạy cảm quá mức mới chỉ được biết một phần.

Một phần của câu trả lời là số lượng các receptor trên màng sau synap của các tế bào đích đôi khi tăng lên vài lần ở vị trí noradrenalin hoặc acetylcholin không còn được giải phóng vào các synap. Quá trình này được gọi là sự điều chỉnh tăng lên (“up-regulation”) của các receptor. Vì thế, lúc này khi một lượng hormon được tiêm vào vòng tuần hoàn máu, đáp ứng của cơ quan đích tăng lên nhiều lần.

### Các phản xạ tự chủ

Nhiều chức năng nội tạng của cơ thể được điều chỉnh bởi các phản xạ tự chủ. Qua phần này, chức năng của những phản xạ này được nêu ra trong mối quan hệ với từng hệ cơ quan; để minh họa cho sự quan trọng của chúng, một số sẽ được trình bày ngắn gọn ở đây.

**Các phản xạ tự chủ của hệ tim mạch.** Một vài phản xạ của hệ tim mạch giúp kiểm soát huyết áp động mạch và tần số tim. Một trong những phản xạ đó là phản xạ *baroreceptor*, được mô tả tại chương 18 cùng với các phản xạ tim mạch khác. Một cách tóm tắt, các receptor nhận cảm sự giãn được gọi là *baroreceptor* nằm trên thành của một vài động mạch chuyên biệt, đặc biệt là động mạch cảnh trong và quai động mạch chủ. Khi các mạch này bị giãn ra do áp lực cao, tín hiệu sẽ được truyền tới não, tại đây chúng ức chế các xung động thần kinh giao cảm tới tim và các mạch máu, đồng thời kích thích phó giao cảm; nó cho phép áp lực động mạch giảm xuống mức bình thường.

**Các phản xạ tự chủ của hệ tiêu hóa.** Phần cao nhất của đường tiêu hóa và trực tràng được kiểm soát cơ bản bởi các phản xạ tự chủ. Ví dụ, mùi của món ăn ngon hoặc sự có mặt của thức ăn trong miệng sẽ tạo ra các tín hiệu từ mũi và miệng tới nhân dây X, nhân lưỡi – hầu, nhân của tuyến nước bọt tại não. Những nhân này sẽ truyền tín hiệu qua các dây phó giao cảm tới các tuyến chè tiết của miệng và dạ dày, gây tiết các dịch tiêu hóa thậm chí đôi lúc trước cả khi thức ăn ở trong miệng.

Ở phía đầu kia của ống tiêu hóa, khi chất phân đầy ở trực tràng, các xung thần kinh cảm giác phát sinh do sự giãn ra của trực tràng được truyền tới phần tuy sống cùng, và một tín hiệu phản xạ sẽ được truyền trở lại qua các sợi phó giao cảm cùng tới phần xa của đại tràng; những tín hiệu này tạo ra các nhu động co bóp mạnh gây bài tiết phân.

**Các phản xạ tự chủ khác.** Sự bài tiết nước tiểu được kiểm soát với cùng phương thức với sự bài tiết phân; sự giãn ra của bàng quang gửi các xung thần kinh tới tuy sống cùng, các tín hiệu phản hồi gây co bàng quang và giãn cơ thắt niệu đạo, làm kích hoạt quá trình bài tiết nước tiểu.

Cũng quan trọng đó là các phản xạ tình dục, khởi phát đồng thời bởi kích thích tâm lý từ não bộ và kích thích ở cơ quan sinh dục. Các xung thần kinh từ hai nguồn này cùng đi tới tuy sống và ở nam giới, tác động đầu tiên là gây cương cứng dương vật, chủ yếu do chức năng của hệ phó giao cảm, và sau đó gây xuất tinh, một phản là chức năng của hệ giao cảm.

Các chức năng của hệ tự chủ khác bao gồm phản xạ góp phần điều chỉnh sự bài tiết của tụy, hoạt động của túi mật, sự bài tiết nước tiểu của thận, tiết mồ hôi, nồng độ glucose máu, và rất nhiều các chức năng nội tạng khác, tất cả chúng được mô tả ở các phần khác của cuốn sách này.

## SỰ KÍCH THÍCH CÁC CƠ QUAN RIÊNG BIỆT TRONG MỘT VÀI TRƯỜNG HỢP VÀ SỰ KÍCH THÍCH ĐỒNG LOẠT TRONG CÁC TRƯỜNG HỢP KHÁC BỞI HỆ GIAO CẨM VÀ PHÓ GIAO CẨM

**Hệ giao cảm đối khi phản ứng bởi sự phát xung đồng loạt.** Trong một số trường hợp, hầu hết toàn bộ các phần của hệ thần kinh giao cảm phát xung đồng thời như một đơn vị thống nhất, hiện tượng này được gọi là sự phát xung đồng loạt. Nó hay xảy ra khi vùng dưới đồi bị kích hoạt bởi sự hoảng sợ hoặc cơn đau nghiêm trọng. Kết quả dẫn tới sự phản ứng lan rộng toàn bộ cơ thể được gọi là tình trạng báo động hay phản ứng stress, như đã được mô tả ngắn gọn.

Trong các trường hợp khác, sự hoạt hóa xảy ra ở các phần ngoại vi của hệ thống thần kinh giao cảm. Các ví dụ quan trọng đó là:

1. Trong suốt quá trình điều chỉnh thân nhiệt, hệ giao cảm kiểm soát sự tiết bài mồ hôi và dòng máu trong da mà không tác động tới các cơ quan khác chịu chi phối của hệ giao cảm.
2. Rất nhiều các phản xạ tại chỗ liên quan tới các sợi cảm giác hướng tâm đi hướng tâm trong các dây thần kinh ngoại vi tới hạch giao cảm và tuy sống, gây các phản xạ đáp ứng tại chỗ. Ví dụ như sự tăng nhiệt độ tại một vùng da gây ra sự giãn mạch tại chỗ và làm tăng bài tiết mồ hôi, trái lại, sự giảm nhiệt độ gây các hiệu ứng ngược lại.
3. Rất nhiều phản xạ giao cảm điều hòa các chức năng tiêu hóa hoạt động thông qua các đường thần kinh thậm chí không đi vào tuy sống, đơn thuần chỉ đi chủ yếu từ ruột tới hạch cạnh sống, và sau đó trở lại ruột thông qua các sợi thần kinh giao cảm để điều hòa nhu động hoặc các hoạt động chi tiết.

**Hệ phó giao cảm thường gây các đáp ứng tại chỗ đặc thù.** Kiểm soát các chức năng thực hiện bởi hệ phó giao cảm thường rất đặc trưng. Ví dụ, các phản xạ tim mạch phó giao cảm thường chỉ xảy ra ở tim làm tăng nhịp tim. Tương tự, các phản xạ phó giao cảm khác gây sự chi tiết chủ yếu bởi các tuyến ở miệng, và trong các trường hợp khác chủ yếu là bởi các tuyến của dạ dày. Cuối cùng, phản xạ bài tiết phân không ảnh hưởng tới các phần khác của ruột.

Tuy nhiên, thường có liên quan giữa các chức năng phó giao cảm gần với nhau. Ví dụ, mặc dù sự tiết nước bọt có thể diễn ra không phụ thuộc vào sự bài tiết của dạ dày, chúng thường xảy ra cùng nhau, và sự bài tiết của tụy cũng xảy ra cùng lúc. Cũng như vậy, phản xạ bài tiết phân thường gây khởi phát phản xạ bài tiết nước tiểu, kết quả là sự kích hoạt đồng thời cả bàng quang và trực tràng. Ngược lại, phản xạ bài tiết nước tiểu có thể khởi phát phản xạ bài tiết phân.

## TÌNH TRẠNG BÁO ĐỘNG HOẶC PHẢN ỨNG STRESS CỦA HỆ THẦN KINH GIAO CẨM

Khi nhiều phần của hệ thần kinh giao cảm phát xung cùng một lúc, đó là sự phát xung đồng loạt. Phản ứng này làm gia tăng khả năng của cơ thể để thực hiện các hoạt động cơ bắp mạnh mẽ thông qua nhiều cách, như được tổng hợp trong danh sách dưới đây:

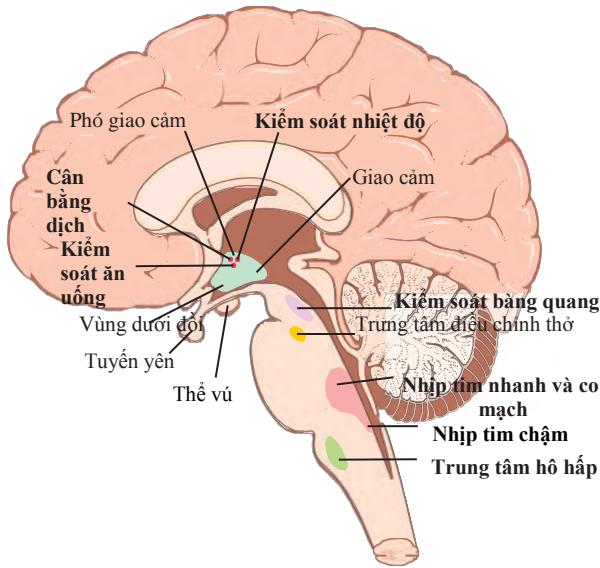
1. Tăng áp lực động mạch
2. Tăng lưu lượng máu tới các cơ hoạt động đồng thời với giảm lưu lượng máu tới các cơ quan không cần thiết cho hoạt động vận động nhanh như đường tiêu hóa và thận
3. Tăng tốc độ trao đổi chất của tế bào trên toàn bộ cơ thể.
4. Tăng nồng độ glucose máu
5. Tăng phân giải glycogen ở gan và trong cơ
6. Tăng sức mạnh của cơ
7. Tăng hoạt động trí óc
8. Tăng tốc độ đông máu.

Tổng hợp của các hiệu ứng trên cho phép một người thực hiện được hoạt động thể chất gắng sức nhiều hơn so với có thể. Do stress tâm lý hoặc thể chất có thể kích thích hệ giao cảm, nên mục đích của hệ giao cảm được cho là để đáp ứng sự kích hoạt quá mức của cơ thể trong các trạng thái stress, nó được gọi là phản ứng stress của hệ giao cảm.

Hệ giao cảm cũng đặc biệt được kích hoạt mạnh mẽ trong nhiều trạng thái cảm xúc. Ví dụ, trong trạng thái giận dữ, vùng dưới đồi sẽ bị kích thích, các tín hiệu sẽ được truyền xuống qua hệ thống lưới của thân não và đi vào tuy sống để gây ra sự phát xung đồng loạt của hệ giao cảm; hầu hết các sự kiện như đã được liệt kê của hệ giao cảm sẽ xảy ra sau đó ngay lập tức. Nó được gọi là phản ứng báo động của hệ giao cảm. Nó cũng thường được gọi là phản ứng đối mặt hay chạy trốn (*fight or flight reaction*) vì đối với các loài động vật, ở trong tình trạng này quyết định giàn như túc thì sẽ đứng lại và chiến đấu hay bỏ chạy. Trong cả hai trường hợp, phản ứng báo động của hệ giao cảm khiến các hoạt động tiếp theo của con vật mạnh mẽ hơn.

## SỰ KIỂM SOÁT HỆ THẦN KINH TỰ CHỦ CỦA HÀNH NÃO, CẦU NÃO, VÀ NÃO GIỮA

Nhiều vùng neuron trong chất lưỡi thân não và dọc theo đường đi của nhân bó đơn độc ở hành não, cầu não, và não giữa, cũng như trong rất nhiều nhân đặc biệt (**Hình 61-5**), kiểm soát các chức năng tự chủ khác nhau như áp lực động mạch, tần số tim, sự bài tiết của các tuyến tiêu hóa, nhu động tiêu hóa, và mức độ co thắt của bàng quang. Sự điều chỉnh các chức năng này đã được mô tả đầy đủ trong các phần khác. Một số các chức năng quan trọng nhất được điều khiển ở thân não là áp lực động mạch, tần số tim, và tần số hô hấp. Nếu như cắt ngang thân não phía trên mức giữa cho phép việc kiểm soát cơ bản đối với



**Hình 61-5.** Các vùng điều khiển của hệ thần kinh tự chủ tại thân não và vùng dưới đồi.

áp lực động mạch vẫn tiếp tục như trước nhưng sự ảnh hưởng của các trung tâm thần kinh nằm ở cao hơn như vùng dưới đồi bị ngăn lại. Trái lại, sự cắt ngang đột ngột bên dưới hành não gây tụt áp lực động mạch xuống thấp hơn một nửa so với giá trị bình thường.

Liên quan mật thiết với các trung tâm điều hòa hệ tim mạch ở thân não là các trung tâm điều hòa hô hấp ở hành não và cầu não, nó được mô tả ở chương 42. Mặc dù sự điều hòa hô hấp không được xem là một chức năng tự chủ, nó vẫn được coi là một trong các chức năng tự chủ của cơ thể.

#### Các vùng cao hơn điều khiển các trung tâm tự chủ tại thân não.

Các tín hiệu từ vùng dưới đồi và thận chí từ não giữa có thể ảnh hưởng tới hoạt động của hầu hết tất cả các trung tâm của hệ tự chủ ở thân não. Ví dụ, sự kích thích ở các vùng thích hợp (chủ yếu ở phía sau của vùng dưới đồi) có thể kích hoạt mạnh các trung tâm điều hòa hệ tim mạch ở hành não đủ để làm tăng áp lực động mạch lên hơn gấp đôi giá trị bình thường. Tương tự, các trung tâm khác ở vùng dưới đồi kiểm soát nhiệt độ cơ thể, tăng hoặc giảm sự bài tiết nước bọt, hoạt động của hệ tiêu hóa, và gây bài xuất nước tiểu. Do đó, các trung tâm tự chủ ở thân não hoạt động như trạm khuếch đại các tín hiệu kiểm soát khởi nguồn tại vùng cao hơn của não, đặc biệt là ở vùng dưới đồi.

Trong các chương 59 và 60, chúng được đề cập tương tự rất nhiều các đáp ứng hành vi và gián tiếp thông qua (1) vùng dưới đồi, (2) vùng lươi của thân não, và (3) hệ thống thần kinh tự chủ.Thêm vào đó, một số vùng cao hơn của não có thể làm thay đổi mạnh mẽ chức năng của toàn bộ hệ thần kinh tự chủ hoặc một bộ phận của nó đủ để gây bệnh lý nghiêm trọng như loét dạ dày hoặc tá tràng, táo bón, tim đập nhanh, hoặc thậm chí gây nhồi máu cơ tim.

## Dược lý của hệ thần kinh tự chủ

### Các thuốc tác động trên các cơ quan đích của hệ adrenergic – Các thuốc có tác dụng giao cảm

Từ phần bàn luận trước, ta thấy rõ noradrenalin đường tiêm tĩnh mạch gây ra các tác dụng trên cơ thể tương tự như sự kích thích hệ giao cảm. Do đó, noradrenalin được gọi là một thuốc có tác dụng giao cảm hay thuốc có tác dụng adrenergic. Adrenalin và methoxamine cũng là các thuốc có tác dụng giao cảm, và còn rất nhiều thuốc khác. Chúng khác nhau ở mức độ kích thích và thời gian tác

dụng trên mỗi cơ quan của hệ giao cảm. Nordrenalin và adrenalin có tác dụng ngắn trong 1 tới 2 phút, trong khi tác dụng của một vài thuốc phổ biến khác kéo dài 30 phút tới 2 giờ. Các thuốc quan trọng kích thích đặc hiệu các receptor thuộc hệ adrenergic là *phenylephrine* (receptor alpha), *isoproterenol* (receptor beta), và *albuterol* (chỉ receptor beta<sub>2</sub>).

**Các thuốc gây giải phóng noradrenalin từ các tận cùng thần kinh.** Các này thuốc có tác dụng gián tiếp lên hệ giao cảm tại vị trí các cơ quan đích của hệ giao cảm bị kích thích trực tiếp. Bao gồm các thuốc *ephedrine*, *tyramine*, và *amphetamine*. Tác dụng của chúng gây giải phóng noradrenalin từ các túi dự trữ tại các tận cùng thần kinh. Noradrenalin sau khi được giải phóng gây ra các hiệu ứng giao cảm.

**Các thuốc ức chế hoạt động của hệ adrenergic.** Hoạt động của hệ adrenergic có thể bị ức chế ở vài vị trí trên hệ thống hoạt động. Các vị trí đó là:

1. Sự tổng hợp và dự trữ noradrenalin trong các tận cùng thần kinh có thể bị chặn lại. Thuốc được biết đến nhiều nhất là *reserpine*.
2. Sự giải phóng noradrenalin từ các tận cùng giao cảm có thể bị ức chế. Tác dụng này có thể bị gây ra bởi *guanethidine*.
3. Các receptor alpha của hệ giao cảm có thể bị ức chế. Hai thuốc tác động trên cả receptor alpha<sub>1</sub> và alpha<sub>2</sub> là *phenoxybenzamine* và *phentolamine*. Tác dụng chọn lọc trên alpha<sub>1</sub> gồm có *prazosin* và *terazosin*, trong khi *yohimbine* chỉ có tác dụng trên receptor alpha<sub>2</sub>.
4. Các receptor beta của hệ giao cảm có thể bị ức chế. Một thuốc có tác dụng ức chế receptor beta<sub>1</sub> và beta<sub>2</sub> là *propranolol*. Các thuốc ức chế chủ yếu receptor beta<sub>1</sub> là *atenolol*, *nebivolol*, và *metoprolol*.
5. Các hoạt động giao cảm có thể bị ức chế bởi các thuốc gây ức chế dẫn truyền các xung thần kinh qua hạch tự chủ. Chúng được trình bày ở phần sau, tuy nhiên một thuốc quan trọng làm ức chế dẫn truyền của cả hệ giao cảm và phó giao cảm là *hexamethonium*.

### Các thuốc tác động trên các cơ quan đích của hệ cholinergic

**Các thuốc có tác dụng phó giao cảm (Các thuốc Cholinergic).** Acetylcholin tiêm tĩnh mạch thường không gây chính xác tác dụng trên cơ thể giống như sự kích thích hệ phó giao cảm do hầu hết acetylcholin bị phá hủy bởi cholinesterase ở trong máu và các dịch cơ thể

Trước khi chúng tới được tất cả các cơ quan đích. Tuy nhiên một số thuốc khác không bị phá hủy nhanh có thể tạo ra các tác dụng điển hình của hệ phó giao cảm; chúng được gọi là các thuốc có tác dụng phó giao cảm.

Hai thuốc tác động trên hệ phó giao cảm thông thường được sử dụng là *pilocarpine* và *methacholine*. Chúng tác động trực tiếp trên các receptor của hệ cholinergic loại muscarinic.

**Các thuốc làm tăng tác dụng của hệ phó giao cảm – các thuốc kháng cholinesterase.** Một số thuốc không có tác động trực tiếp trên các cơ quan đích của hệ phó giao cảm nhưng làm tăng cường tác dụng của acetylcholin được tiết ra tự nhiên tại các tận cùng thần kinh phó giao cảm. Chúng là các thuốc tương tự với các thuốc được nhắc tới ở chương 7 làm tăng tác dụng của acetylcholin tại các synap thần kinh – cơ. Các thuốc này bao gồm *neostigmine*, *pyridostigmine*, và *ambenonium*. Chúng ức chế acetylcholinesterase, do đó ngăn chặn sự phá hủy nhanh của acetylcholin được giải phóng tại các tận cùng thần kinh phó giao cảm. Hệ quả là làm tăng số lượng acetylcholin với các kích thích kế tiếp nhau, và mức độ của hoạt động cũng gia tăng.

**Các thuốc ức chế hoạt động của hệ cholinergic tại cơ quan đích – các thuốc kháng muscarinic.** *Atropin* và các thuốc tương tự như *homatropin* và *scopolamin* làm bất hoạt tác động của acetylcholine lên các receptor muscarinic trên các cơ quan đích của hệ cholinergic. Các thuốc này không ảnh hưởng tới việc hoạt hóa các receptor nicotinic của acetylcholin trên các neuron hậu hạch hoặc trên cơ vân.

## CÁC THUỐC KÍCH THÍCH HOẶC Ủ CÁCH NEURON HẬU HẠCH GIAO CẢM VÀ PHÓ GIAO CẢM

**Các thuốc kích thích neuron hậu hạch** Các neuron tiền hạch của cả hệ giao cảm và phó giao cảm đều tiết ra acetylcholin tại các tận cùng thần kinh, và đến lượt mình acetylcholin sẽ kích thích các neuron hậu hạch. Hơn nữa, acetylcholin đường tiêm cũng kích thích đồng thời neuron hậu hạch của cả hai hệ, gây tác dụng giao cảm và phó giao cảm trên cơ thể cùng một lúc.

*Nicotine* là một thuốc khác có thể kích thích neuron hậu hạch giống phương thức của acetylcholin do màng của những neuron này đều chứa receptor acetylcholin loại nicotinic. Do đó, các thuốc gây các tác dụng của hệ tự chủ bằng cách kích thích các neuron hậu hạch được gọi là các thuốc nicotinic. Một và thuốc khác, như *mehtacholine*, có tác dụng trên cả receptor muscarinic và receptor nicotinic, trong khi *pilocarpine* chỉ có tác dụng trên receptor muscarinic.

Nicotine kích thích đồng thời cả neuron hậu hạch giao cảm và phó giao cảm, kết quả gây co mạch mạnh do hệ giao cảm trên các tạng ở ô bụng và các chi tuy nhiên tác dụng của hệ phó giao cảm cũng xảy ra cùng lúc như làm tăng hoạt động của hệ tiêu hóa.

**Các thuốc ức chế hạch.** Các thuốc ngăn sự dẫn truyền từ các neuron tiền hạch tới các neuron hậu hạch bao gồm *tetraethyl ammonium ion*, *hexamethonium ion*, và *pentolinium*. Những thuốc này ngăn chặn sự kích thích của acetylcholin từ sợi tiền hạch tới sợi hậu hạch của cả hệ giao cảm và phó giao cảm. Chúng thường được sử dụng để ức chế hoạt động của hệ giao cảm nhưng rất hiếm khi được dùng đối với hệ phó giao cảm do tác dụng của chúng trong việc phong bế hệ giao cảm thường che lấp tác dụng trên hệ phó giao cảm. Các thuốc ức chế hạch có thể làm giảm huyết áp động mạch một cách nhanh chóng, tuy nhiên chúng rất không hữu dụng về mặt lâm sàng do tác dụng của chúng rất khó kiểm soát.

## Danh mục tham khảo

- Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.
- Dajas-Bailador F, Wonnacott S: Nicotinic acetylcholine receptors and the regulation of neuronal signalling. *Trends Pharmacol Sci* 25:317, 2004.
- DiBona GF: Sympathetic nervous system and hypertension. *Hypertension* 61:556, 2013.
- Eisenhofer G, Kopin IJ, Goldstein DS: Catecholamine metabolism: a contemporary view with implications for physiology and medicine. *Pharmacol Rev* 56:331, 2004.
- Florea VG, Cohn JN: The autonomic nervous system and heart failure. *Circ Res* 114:1815, 2014.
- Goldstein DS, Sharabi Y: Neurogenic orthostatic hypotension: a pathophysiological approach. *Circulation* 119:139, 2009.
- Guyenet PG: The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci* 7:335, 2006.
- Guyenet PG, Stornetta RL, Bochorishvili G, et al: C1 neurons: the body's EMTs. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R187, 2013.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 285(23):17271, 2010.
- Kvetnansky R, Sabban EL, Palkovits M: Catecholaminergic systems in stress: structural and molecular genetic approaches. *Physiol Rev* 89:535, 2009.
- Lohmeier TE, Iliescu R: Lowering of blood pressure by chronic suppression of central sympathetic outflow: insight from prolonged baroreflex activation. *J Appl Physiol* 113:1652, 2012.
- Lympertopoulos A, Rengo G, Koch WJ: Adrenergic nervous system in heart failure: pathophysiology and therapy. *Circ Res* 113:739, 2013.
- Malpas SC: Sympathetic nervous system overactivity and its role in the development of cardiovascular disease. *Physiol Rev* 90:513, 2010.
- Mancia G, Grassi G: The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res* 114:1804, 2014.
- Taylor EW, Jordan D, Coote JH: Central control of the cardiovascular and respiratory systems and their interactions in vertebrates. *Physiol Rev* 79:855, 1999.
- Ulrich-Lai YM, Herman JP: Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 10:397, 2009.



# Lưu lượng máu não, Dịch não tủy và Chuyển hóa của não

Như vậy, chúng ta đã bàn luận về chức năng của bộ não một cách độc lập với sự cấp máu, chuyển hóa của nó cũng như dịch não tủy. Tuy nhiên điều này không hoàn toàn đúng bởi sự bất thường của bất cứ một trong ba yếu tố trên đều có thể ảnh hưởng sâu sắc đến chức năng não bộ. Ví dụ, ngừng hoàn toàn cấp máu não gây mất ý thức trong 5 đến 10 giây bởi thiếu oxy cung cấp cho tế bào não sẽ gần như dừng chuyển hóa của tế bào. Hay trong dài hạn, bất thường của dịch não tủy, trong thành phần hay áp suất, có thể gây tác động nghiêm trọng lên chức năng não bộ.

## Lưu lượng máu não

Não bộ được cấp máu bởi 4 động mạch lớn - hai động mạch cảnh và hai động mạch đốt sống - nối với nhau thành đa giác Willis ở mặt dưới não. Các động mạch từ đa giác Willis chạy trên bề mặt não và cho các nhánh động mạch màng mềm rồi chia nhánh nhỏ hơn cho các động mạch xuyên và tiểu động mạch (Hình 62-1). Các mạch xuyên được ngăn cách với mô não bởi phần mở rộng của khoang dưới nhện gọi là khoảng Virchow-Robin. Các động mạch xuyên đâm sâu vào mô não rồi chia ra các tiểu động mạch trong não, thứ cuối cùng phân nhánh thành các mao mạch nơi diễn ra sự trao đổi oxy, khí carbonic, các chất dinh dưỡng giữa máu và mô não.

## ĐIỀU HÒA LƯU LƯỢNG MÁU NÃO

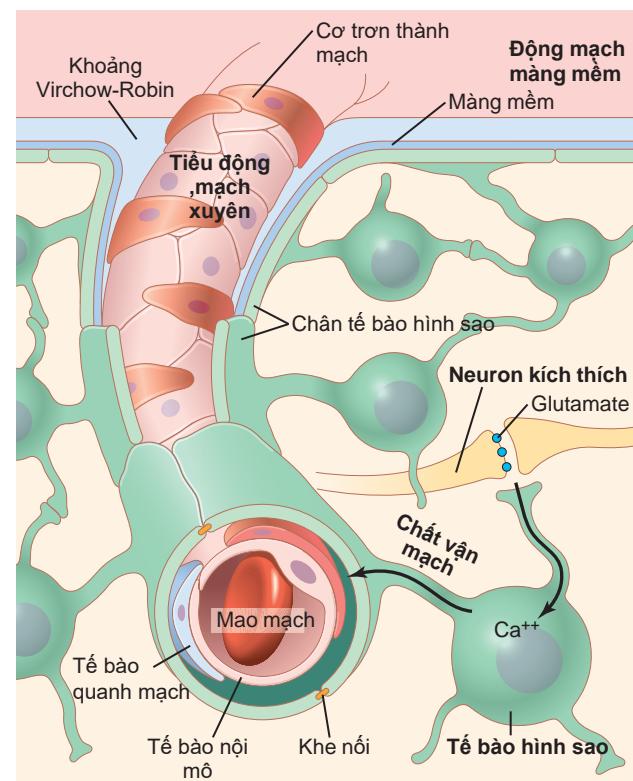
Bình thường lưu lượng máu não của một người trưởng thành trung bình là 50 đến 65 ml/100 gam nhu mô não mỗi phút. Với toàn bộ não là từ 750 đến 900 ml/ phút. Theo đó, não bộ chỉ chiếm 2% trọng lượng cơ thể nhưng nhận 15% cung lượng tim lúc nghỉ.

Giống như phần lớn các mô khác, lưu lượng máu não liên quan mật thiết đến mức chuyển hóa của mô não. Nhiều yếu tố liên quan đến chuyển hóa được cho là đóng góp vào sự điều hòa lưu lượng máu não: (1) nồng độ CO<sub>2</sub>, (2) nồng độ ion H<sup>+</sup>, (3) nồng độ oxy và (4) chất tiết từ tế bào hình sao, tế bào thần kinh đệm đặc biệt kết nối hoạt động thần kinh với điều hòa

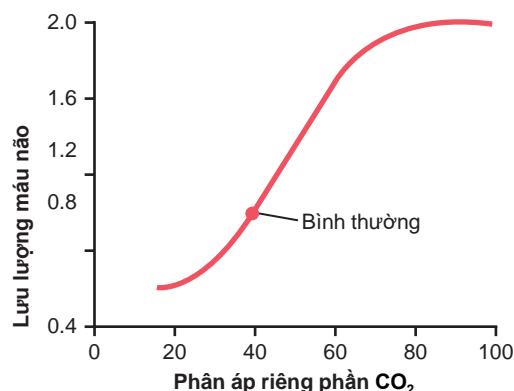
lưu lượng máu tại chỗ.

**Tăng nồng độ CO<sub>2</sub> hoặc ion H<sup>+</sup> gây tăng lưu lượng máu não.** Sự gia tăng nồng độ CO<sub>2</sub> trong động mạch cấp máu cho não làm tăng rõ rệt lưu lượng máu não. **Hình 62-2** chỉ ra rằng khi áp lực riêng phần khí CO<sub>2</sub> (P<sub>CO<sub>2</sub></sub>) tăng 70% thì lưu lượng máu não tăng gần gấp đôi.

CO<sub>2</sub> được cho rằng gây tăng lưu lượng máu não bằng cách kết hợp với nước trong thể dịch để tạo thành acid carbonic, acid này sau đó phân ly thành



**Hình 62-1** Cấu trúc của mạch máu não và cơ chế điều hòa lưu lượng máu của tế bào hình sao. Động mạch màng mềm nằm trên glia limitans và các động mạch xuyên được bao bọc bởi chân của các tế bào hình sao. Chú ý rằng tế bào hình sao cũng có các chân nhỏ liên hệ chặt chẽ với synap.



Hình 62-2 Liên quan giữa phân áp riêng phần CO<sub>2</sub> và lưu lượng máu não

ion H<sup>+</sup>. ion H<sup>+</sup> gây giãn mạch não, mức độ giãn mạch tỉ lệ thuận với nồng độ ion H<sup>+</sup> đến một mức lưu lượng giới hạn khoảng gấp đôi bình thường.

Các chất khác làm tăng độ acid của mô não và theo đó làm tăng nồng độ ion H<sup>+</sup> đều làm tăng lưu lượng máu não, bao gồm acid lactic, acid pyruvic và những acid được hình thành trong quá trình chuyển hóa ở não.

**Tầm quan trọng của điều hòa lưu lượng máu não qua nồng độ khí CO<sub>2</sub> và ion H<sup>+</sup>.** Gia tăng nồng độ H<sup>+</sup> ức chế mạnh hoạt động thần kinh. Theo đó, may mắn là tăng nồng độ H<sup>+</sup> cũng làm tăng lưu lượng máu não, qua đó mang ion H<sup>+</sup>, CO<sub>2</sub> và các chất dạng acid ra khỏi mô não. Loại bỏ CO<sub>2</sub> ra khỏi mô não cùng với loại bỏ các acid làm giảm nồng độ ion H<sup>+</sup> về mức bình thường. Theo đó, cơ chế này giúp duy trì một nồng độ hằng định của ion H<sup>+</sup> trong mô não và duy trì hoạt động thần kinh ở mức bình thường và hằng định.

**Điều hòa lưu lượng máu não khi thiếu Oxy.** Trừ giai đoạn hoạt động trí não căng thẳng, mức độ sử dụng oxy của mô não duy trì trong một giới hạn hẹp - gần đúng bằng 3.5(±0.2) ml oxy/ 100 gam mô não mỗi phút. Nếu lưu lượng máu não không cung cấp đủ lượng oxy cần thiết này, tình trạng thiếu hụt oxy gần như lập tức gây giãn mạch, đưa lưu lượng máu não và lượng oxy vận chuyển tới mô não về mức gần bình thường. Theo đó, cơ chế điều hòa lưu lượng tại chỗ này gần như giống nhau hoàn toàn giữa não với hệ mạch vành, cơ vân và hầu hết các tuần hoàn địa phương khác trong cơ thể.

Thực nghiệm đã cho thấy, giảm áp lực riêng phần của oxy (P<sub>O<sub>2</sub></sub>) trong mô não dưới 30mmHg (giá trị bình thường là 35 đến 40mmHg) ngay lập tức bắt đầu

làm tăng lưu lượng máu não. Tình cờ là chức năng não bộ bị xáo trộn khi giá trị P<sub>O<sub>2</sub></sub> giảm, đặc biệt ở mức P<sub>O<sub>2</sub></sub> dưới 20mmHg có thể dẫn đến hôn mê. Theo đó cơ chế điều hòa lưu lượng máu não bởi oxy là cơ chế quan trọng bảo vệ não bộ khỏi giảm hoạt động thần kinh và rối loạn năng lực trí tuệ.

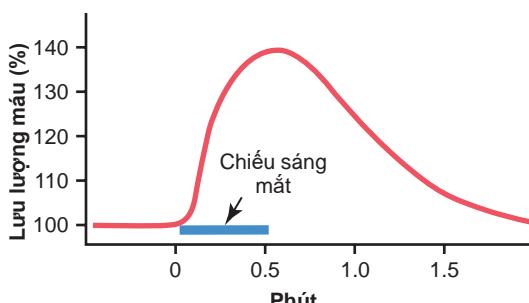
#### Các chất giải phóng từ tế bào hình sao điều hòa lưu lượng máu não.

Ngày càng nhiều chứng cứ gợi ý rằng sự song hành chặt chẽ giữa hoạt động thần kinh và lưu lượng máu não là bởi, một phần, các chất giải phóng từ các tế bào hình sao (Astrocytes) bao quanh các mạch máu của hệ thần kinh trung ương. Tế bào hình sao là các tế bào thần kinh đệm có hình dạng ngôi sao, có chức năng nâng đỡ, bảo vệ cũng như cung cấp dinh dưỡng cho các neuron. Chúng có nhiều tua kết nối với neuron và bao quanh các mạch máu, cung cấp một cơ chế liên hệ giữa các neuron và mạch máu. Tế bào sao chất xám (protoplasmic astrocytes) vươn các nhánh gai nhỏ để phủ phần lớn các synap và cho các nhánh gai lớn tiến sát đến thành mạch (Hình 62-1).

Thực nghiệm chỉ ra kích thích điện các neuron kích thích của hệ glutaminergic làm tăng nồng độ ion calci nội bào ở nhánh gai lớn tế bào hình sao và gây giãn các tiểu động mạch gần kề.Thêm vào đó, nghiên cứu còn gợi ý rằng quá trình giãn mạch diễn ra qua trung gian các chất chuyển hóa có tính vận mạch giải phóng từ tế bào hình sao. Dù các chất trung gian chưa được biết rõ, nitric oxit, các chất chuyển hóa của acid arachidonic, ion kali, adenosin và các chất khác tạo ra bởi tế bào hình sao dưới kích thích của các neuron kích thích gần kề đều được cho là các chất trung gian giãn mạch quan trọng.

**Đo lưu lượng máu não và tác động của hoạt động não bộ trên lưu lượng máu não.** Một phương pháp đã được phát triển để ghi lại đồng thời lưu lượng máu trên 256 vùng riêng biệt của vỏ não người. Để ghi được lưu lượng máu qua các vùng này, một chất phóng xạ, như là xenon phóng xạ, được tiêm vào động mạch cảnh; sau đó hoạt độ phóng xạ của mỗi vùng của vỏ não được ghi lại khi chất phóng xạ đi qua não. Với mục đích này, 256 đầu dò phóng xạ nhấp nháy nhỏ được áp trên bề mặt vỏ não. Sự tăng giảm nhanh chóng của hoạt độ phóng xạ tại mỗi vùng não là phép đo trực tiếp của lưu lượng máu qua vùng đó.

Sử dụng kỹ thuật này, chúng ta biết rằng lưu lượng máu tại mỗi vùng riêng biệt của não thay đổi từ 100 đến 150% trong khoảng vài giây khi đáp ứng với thay đổi hoạt động thần kinh tại chỗ. Ví dụ, chỉ đơn thuần nắm chặt bàn tay cũng ngay lập tức làm tăng lưu lượng máu não tại vùng vỏ não vận động ở bán cầu đối diện. Đọc một cuốn sách làm tăng lưu lượng máu, đặc biệt tại vùng vỏ não thị giác ở thùy chẩm và vùng nhận thức ngôn ngữ ở thùy thái dương. Cách đo này còn có thể sử dụng để định khu khởi phát cơn động kinh bởi lưu lượng máu não tăng cao nhanh và rõ rệt ở trung tâm của mỗi cơn.



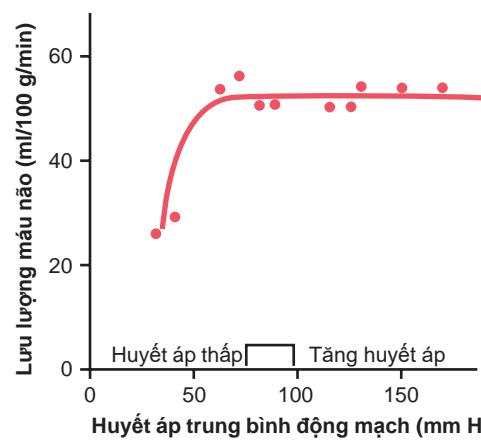
Hình 62-3 Gia tăng lưu lượng máu đến thùy chẩm của não mèo khi chiếu sáng vào mắt

**Hình 62-3** chứng minh tác động của hoạt động thần kinh tại chỗ trên lưu lượng máu não bằng cách chỉ ra sự gia tăng đặc hiệu lưu lượng máu vùng chẩm ghi lại trên não một con mèo khi chiếu ánh sáng mạnh vào mắt nó trong một phút rưỡi.

Lưu lượng máu và hoạt động thần kinh ở những vùng khác của bộ não cũng có thể được đánh giá gián tiếp bởi chụp cộng hưởng từ chức năng (fMRI). Phương pháp này dựa trên sự quan sát thấy oxyhemoglobin và deoxyhemoglobin chịu tác động khác nhau trong từ trường. Deoxyhemoglobin là một chất thuận từ (bị hút bởi một từ trường bên ngoài), trong khi oxyhemoglobin là một chất nghịch từ (bị đẩy bởi từ trường). Sự hiện diện của deoxyhemoglobin trong mạch máu tạo ra một sự khác biệt có thể đo được của tín hiệu cộng hưởng từ (MR) của mạch máu và các mô xung quanh. Tín hiệu phụ thuộc mức oxy máu (BOLD) thu được từ fMRI phụ thuộc vào tổng lượng deoxyhemoglobin trong khoảng không gian ba chiều (voxel) đặc hiệu của mô não được đánh giá, yếu tố này, đến lượt nó, chịu ảnh hưởng của lưu lượng máu, thể tích máu và tốc độ tiêu thụ oxy trong voxel đặc hiệu của mô não. Vì thế, BOLD fMRI chỉ cung cấp một đánh giá gián tiếp của lưu lượng máu vùng, mặc dù nó có thể dùng để tái tạo bản đồ các vùng não được kích hoạt trong các quá trình tư duy riêng biệt.

Một phương pháp MRI thay thế được gọi là arterial spin labeling (ASL) có thể được dùng để cung cấp một đánh giá có tính định lượng cao hơn về lưu lượng máu vùng. ASL thay đổi tín hiệu MR của máu động mạch trước khi nó được đưa đến những vùng khác nhau của não. Thông qua so sánh hai hình ảnh mà máu động mạch bị thay đổi, tín hiệu tĩnh trong trạng thái nghỉ của mô được loại trừ, chỉ để lại tín hiệu sinh ra từ dòng máu đến mô. ASL và BOLD có thể được sử dụng cùng nhau nhằm khảo sát cùng lúc lưu lượng máu vùng và hoạt động thần kinh.

**Sự tự điều hòa lưu lượng máu não bảo vệ não trước sự dao động của huyết áp động mạch.** Trong hoạt động thường ngày, huyết áp động mạch có thể dao động rộng, tăng lên mức cao trong trạng thái kích thích hoặc hoạt động căng thẳng và giảm xuống mức thấp khi ngủ. Tuy vậy, lưu lượng máu não “tự điều hòa” rất tốt trong khoảng huyết áp từ 60 đến 140mmHg. Điều đó có nghĩa là, huyết áp động mạch trung



Hình 62-4. Tác động của khác biệt huyết áp trung bình động mạch từ mức huyết áp thấp đến tăng huyết áp trên lưu lượng máu não ở người (Sửa đổi từ Lassen NA: Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. Physiol Rev 39:183, 1959.)

bình có thể hạ thấp xuống 60mmHg hoặc tăng cao đến 140mmHg mà không gây thay đổi đáng kể lưu lượng máu não.Thêm vào đó, ở người tăng huyết áp, sự tự điều hòa lưu lượng máu não thậm chí diễn ra khi mức huyết áp trung bình tăng cao đến 160 đến 180mmHg. Điều này được chứng minh trong Hình 62-4, chỉ ra lưu lượng máu não đo được ở cả người có huyết áp bình thường, người tăng huyết áp và người huyết áp thấp. Lưu ý lưu lượng máu gần như hằng định khi huyết áp trung bình trogn khoảng 60 đến 180mmHg. Tuy vậy, khi huyết áp giảm xuống dưới 60mmHg, lưu lượng máu não sụt giảm nghiêm trọng.

**Vai trò của hệ thần kinh giao cảm trong kiểm soát lưu lượng máu não.** Hệ tuần hoàn não nhận chi phối giao cảm đi lên từ hạch giao cảm cổ trên ở vùng cổ, đi dọc theo các động mạch của não. Nó chi phối cả các động mạch lớn của não cũng như các động mạch xuyên sâu vào nhu mô não. Tuy vậy, cắt bỏ sợi giao cảm hoặc kích thích vừa và nhẹ thường chỉ gây thay đổi nhẹ lưu lượng máu não bởi cơ chế tự điều hòa có thể lấn át tác dụng của thần kinh.

Khi huyết áp trung bình tăng đột ngột đến một mức cao đặc biệt, như là trong hoạt động căng thẳng hoặc các trạng thái hoạt động tuần hoàn quá mức, hệ giao cảm thường là co các động mạch cổ lớn và trung bình đủ để ngăn áp lực cao tới các mạch máu nhỏ trong não. Cơ chế này rất quan trọng để ngăn sự xuất huyết trong não, hay tình trạng đột quỵ não.

## VI TUẦN HOÀN NÃO

Giống với phần lớn các mô khác trong cơ thể, số lượng mao mạch não sẽ nhiều nhất ở nơi nhu cầu chuyển hóa cao nhất. Tốc độ chuyển hóa chung cho chất xám nơi chứa các nhân neuron cao gấp 4 lần so với chất trắng, đồng thời, số mao mạch và lưu lượng máu trong chất xám cũng cao hơn khoảng 4 lần.

Một đặc điểm cấu trúc quan trọng của mao mạch não là chúng ít “thẩm” hơn mao mạch ở phần lớn các mô khác trong cơ thể. Một lý do cho hiện tượng này là các mao mạch được bao bọc từ mọi phía bởi các “glial feet” các tua nhỏ từ các tế bào đệm xung quanh (ví dụ như tế bào hình sao) nằm sát bề mặt của mao mạch và có chức năng chống đỡ cơ học nhằm tránh sự căng quá mức của các mao mạch khi áp suất máu mao mạch quá cao.

Thành của các tiểu động mạch nhỏ sát mao mạch trở lên rất dày ở những người có tăng huyết áp, và các tiểu động mạch đó duy trì tình trạng co thắt rõ rệt liên tục nhằm ngăn áp lực cao truyền đến mao mạch. Chúng ta sẽ thấy về sau trong chương này rằng bắt cứ khi nào hệ thống chống lại sự thoát dịch vào nhu mô não bị phá vỡ, phù não nghiêm trọng sẽ xảy ra và nhanh chóng dẫn đến hôn mê và chết.

#### **“Đột quy” xảy ra khi mạch máu não bị tắc.**

Phần lớn người già bị tẩn nghẽn một số động mạch nhỏ trong não, và có đến 10% thực sự gây ra suy giảm chức năng não bộ nghiêm trọng, tình trạng gọi là “đột quy”

Phàn lướn đột quy xảy ra do mảng xơ vữa động mạch hình thành trong một hoặc nhiều động mạch cấp máu cho não. Mảng xơ vữa có thể khởi động cơ chế đông máu, hình thành cục máu đông và gây tắc mạch, từ đó dẫn đến mất đột gột chức năng não bộ vùng tương ứng.

Ở  $\frac{1}{4}$  số người bị đột quy, áp lực máu cao khiến cho một mạch máu bị vỡ, dẫn đến chảy máu, chèn ép nhu mô não tại chỗ và gây mất chức năng. Tác động thần kinh của cơ đột quy được xác định bởi vùng não bị ảnh hưởng. Một trong những thể phổ biến nhất của đột quy là tắc động mạch não giữa cấp máu cho phần giữa của một bán cầu. Ví dụ, nếu động mạch não giữa bị tắc ở phía bên não trái, bệnh nhân sẽ gần như mất trí hoàn toàn vì mất chức năng vùng Wernicke - vùng nhận thức ngôn ngữ bên bán cầu trái và đồng thời không thể nói thành từ do mất chức năng vùng Broca - vùng vận động ngôn ngữ. Thêm vào đó, mất chức năng của vùng kiểm soát vận động của bán cầu não trái có thể dẫn đến liệt cứng phần lớn các cơ đối bên.

Một cách tương tự, tắc động mạch não sau sẽ gây nhồi máu vùng chẩm của bán cầu cùng bên, dẫn đến mất thị trường của nửa võng mạc cùng bên tổn thương ở cả hai mắt. Đột quy liên quan đến mạch máu cấp máu cho não giữa gây tàn phá nghiêm trọng vì nó có thể chặn đường dẫn thần kinh chính giữa não và tủy sống, dẫn đến bất thường cả cảm giác và vận động

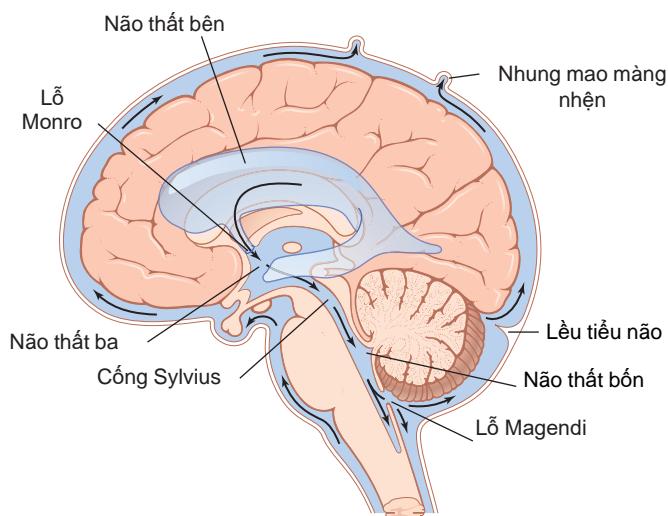
## DỊCH NÃO TỦY

Toàn bộ khoang bao quanh não và tủy sống có dung tích khoảng 1600 đến 1700 ml. Khoảng 150ml dung tích bị chiếm chỗ bởi dịch não tủy và phần còn lại bởi não và tủy sống. Lượng dịch này, như trong **Hình 62-5**, có mặt trong các não thất, bể quanh não và trong khoang dưới nhện bao quanh não và tủy sống. Các khoang đó thông nối với nhau và áp suất dịch được duy trì ở mức hằng định đáng ngạc nhiên.

## CHỨC NĂNG ĐỆM CỦA DỊCH NÃO TỦY

Chức năng chính của dịch não tủy là lót đệm cho não trong hộp sọ cứng. Não và dịch não tủy có cùng trọng lượng riêng (chỉ khác biệt 4%), do đó não nổi trong dịch não tủy. Nhờ đó, một cú đập vào đầu, nếu không quá mạnh, làm não chuyển động cùng với hộp sọ, và không gây biến dạng bất cứ phần nào của não.

**Contrecoup.** Khi một cú đập vào đầu quá mạnh, nó có thể không gây tổn thương vùng não phía bị đập mà lại gây tổn thương bên đối diện. Hiện tượng này gọi là “contrecoup”, và lý do cho hiện tượng này là: Khi xảy ra va chạm, dịch não tủy phía va chạm không chịu né ép khi hộp sọ di chuyển, do đó dịch não tủy đẩy não di chuyển cùng với hộp sọ. Ở phía đối diện, chuyển động đột ngột của hộp sọ khiến nó bị kéo xa khỏi não trong thoảng chốc do quán tính của bộ não, tạo ra một khoảng chân không trong hộp sọ ở vị trí



**Hình 62-5.** Mũi tên chỉ ra đường lưu thông dịch não tủy từ đàm rối mạch mạc não thất bên đến nhung mao màng nhện trồi vào xoang màng cứng

đối diện cú đập. Sau đó khi hộp sọ ngừng di chuyển, khoảng chân không đột ngột xẹp xuống và não đập vào bề mặt phía trong của hộp sọ.

Cực và mặt dưới thùy trán và thùy thái dương, nơi não tiếp xúc với các ụ xương của nền sọ, thường xuyên bị tổn thương và đụng dập sau những cú đập mạnh vào đầu, ví dụ như trường hợp các võ sĩ đấm bốc. Nếu đụng dập ở cùng bên lực tác động thì gọi là tổn thương cùng bên; nếu đụng dập ở bên đối diện thì gọi là tổn thương đối bên.

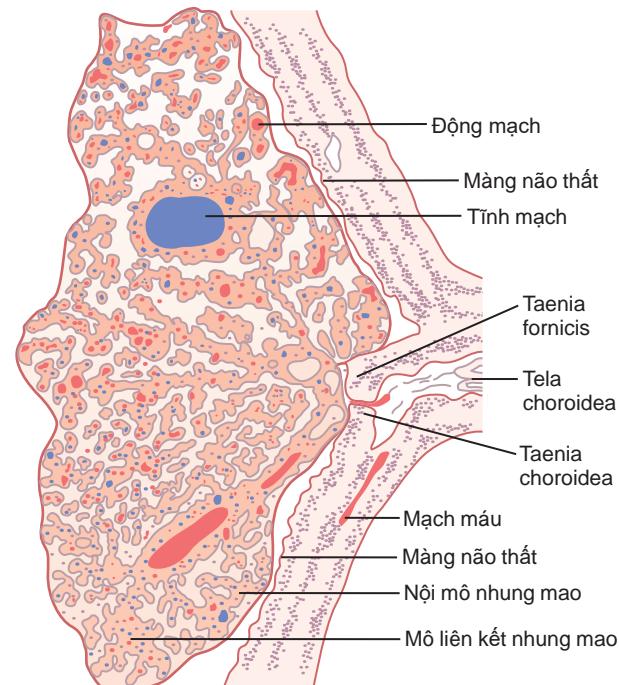
Tổn thương cùng và đối bên cũng có thể gây ra bởi sự tăng hoặc giảm tốc đột ngột mà không có mặt tác động vật lý do một cú đánh vào đầu. Trong trường hợp đó, não có thể va vào thành hộp sọ gây tổn thương cùng bên rồi văng vào thành đối diện gây tổn thương đối bên. Những tổn thương đó có thể xảy ra trong "hội chứng rung lắc ở trẻ em" hoặc đôi khi trong tai nạn xe cộ.

## SỰ HÌNH THÀNH, LƯU THÔNG VÀ HẤP THU DỊCH NÃO TÚY

Dịch não túy được sản xuất khoảng 500ml mỗi ngày, gấp 3 đến 4 lần thể tích dịch não túy. Khoảng 2/3 hoặc hơn được bài tiết từ đám rối mạch mạc trong các não thất, chủ yếu là hai não thất bên. Một lượng nhỏ được bài tiết từ màng bì mặt của tất cả các não thất và từ màng nhện. Một lượng nhỏ hình thành từ mô não qua các khoang quanh mạch bao quanh các mạch xuyên của não.

Mũi tên trong **Hình 62-5** chỉ ra sự lưu thông dịch não túy từ đám rối mạch mạc qua hệ thống dịch não túy. Dịch được bài tiết từ não thất bên đầu tiên đến não thất ba, sau khi bổ sung thêm một lượng nhỏ dịch từ não thất ba, chảy xuống qua công Sylvius vào não thất bốn, nơi một lượng nhỏ dịch tiếp tục được bài tiết thêm. Cuối cùng, dịch não túy ra khỏi não thất bốn qua ba đường, hai lỗ bên của Luschka và một lỗ Magendie ở giữa, vào bể lớn, một khoang chứa dịch nằm sau hành não và dưới tiểu não.

Bể lớn liên tiếp với khoang dưới nhện bao quanh toàn bộ não và tủy sống. Phần lớn dịch não túy sau đó chảy hướng lên từ bể lớn qua khoang dưới nhện quanh tiểu não. Từ đây, dịch não túy chảy qua vô số nhung mao màng nhện lồi vào lòng xoang dọc giữa và các xoang tĩnh mạch khác của tiểu não. Sau đó, dịch chảy vào máu tĩnh mạch qua các lỗ của nhung mao màng nhện.



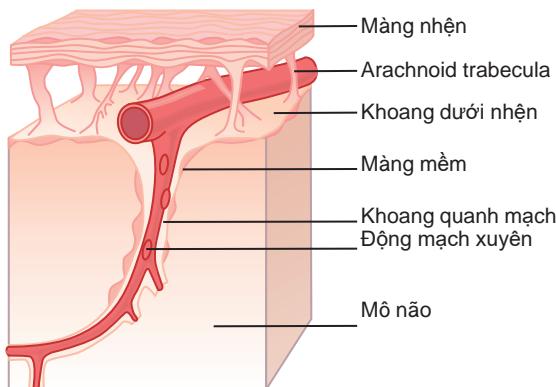
Hình 62-6. Đám rối mạch mạc não thất bên.

**Sự bài tiết của đám rối mạch mạc.** Đám rối mạch mạc, một lát cắt của nó được trình bày trong **Hình 62-6**, là một cấu trúc phát triển từ mạch máu có dạng hoa lơ và được bao phủ một lớp mỏng tế bào biểu mô. Đám rối này lan vào sừng thái dương của mỗi não thất bên, phần sau não thất ba và mái của não thất bốn.

Bài tiết dịch não túy vào não thất bởi đám rối mạch mạc phụ thuộc chủ yếu vào sự vận chuyển tích cực ion natri qua hàng tế bào biểu mô nằm ngoài đám rối. Ion natri sẽ kéo theo một lượng lớn ion clo do điện tích dương của ion natri sẽ thu hút điện tích âm của ion clo. Hai ion này kết hợp làm tăng áp lực thẩm thấu do đó ngay lập tức kéo nước qua màng để cân bằng.

Quá trình phụ vận chuyển một lượng nhỏ glucose vào trong dịch não túy và cả ion kali và bicarbonate ra khỏi dịch não túy vào lòng mao mạch. Do đó, tính chất cuối cùng của dịch não túy như sau: áp lực thẩm thấu xấp xỉ bằng huyết tương, nồng độ ion natri xấp xỉ bằng trong huyết tương, ion clo nhiều hơn huyết tương khoảng 15%, ion kali ít hơn 40% và glucose ít hơn 30%.

**Hấp thu dịch não túy qua hạt màng nhện.** Nhung mao màng nhện là các cấu trúc vi thể của màng nhện như ngón tay trồi qua thành



Hình 62-7. Dẫn lưu của khoang quanh mạch vào khoang dưới nhện (Sửa đổi từ Ranson SW, Clark SL: Anatomy of the Nervous System. Philadelphia: WB Saunders, 1959.)

và vào trong xoang tĩnh mạch. Các nhung mao tập hợp lại thành cấu trúc gọi là hạt màng nhện trồi vào xoang tĩnh mạch. Các tế bào biểu mô bao phủ nhung mao, dưới kính hiển vi điện tử, có các hốc xuyên trực tiếp qua thân tế bào đủ rộng cho sự lưu thông tự do của (1) dịch não tủy, (2) các phân tử protein hòa tan, (3) cả các thành phần lớn như hồng cầu và bạch cầu vào máu tĩnh mạch.

**Khoang quanh mạch và dịch não tủy.** Các động và tĩnh mạch lớn của não nằm trên bề mặt não nhưng đầu tận của nó xuyên vào trong, mang theo lớp màng nuôi vốn che phủ bề mặt não, **Hình 62-7**. Màng nuôi chỉ dính lỏng lẻo vào các mạch máu, nên một khoảng trống, khoang quanh mạch, tồn tại giữa nó và mạch máu. Màng nuôi đi theo các động và tĩnh mạch đến tận các tiểu động mạch và tiểu tĩnh mạch.

**Chức năng bạch huyết của khoang quanh mạch.** Giống với các phần khác trong cơ thể, một lượng nhỏ protein thoát ra ngoài mao mạch não vào khoảng kẽ. Bởi lẽ không có một hệ bạch huyết thực thụ trong mô não, các protein này và dịch kẽ theo khoang quanh mạch chảy vào khoang dưới nhện. Khi đến khoang dưới nhện, protein sẽ chảy theo dịch não tủy và được hấp thu qua nhung mao màng nhện vào máu tĩnh mạch. Do đó, khoang quanh mạch, về chức năng, là hệ bạch huyết đặc biệt ở não.

Ngoài vận chuyển dịch và protein, khoang quanh mạch còn vận chuyển các chất ngoại lai ra khỏi não. Ví dụ, khi nhiễm trùng xảy ra trong não, bạch cầu chét và các mảnh mô chết được vận chuyển khỏi não qua khoang quanh mạch.

### Áp suất dịch não tủy

Áp suất dịch não tủy bình thường khi nằm trung bình là 130mm nước (10mmHg), tuy nhiên áp suất này cũng có thể thấp chỉ 65mm nước hoặc cao đến 195mm nước ở người khỏe mạnh bình thường.

**Điều hòa áp suất dịch não tủy nhờ nhung mao màng nhện.** Tốc độ sản xuất dịch não tủy bình thường là không đổi nên hiếm khi ảnh hưởng đến điều hòa áp suất. Ngược lại, nhung mao màng nhện hoạt động như một "van" chỉ cho dịch não tủy và các thành phần khác chảy vào máu tĩnh mạch mà không theo hướng ngược lại. Thông thường, van này sẽ cho dịch não tủy chảy vào máu khi áp suất dịch não tủy cao hơn 1,5mmHg so với áp suất máu trong xoang tĩnh mạch. Nếu áp suất dịch não tủy tăng cao hơn nữa thì van sẽ mở rộng hơn. Trong điều kiện bình thường, áp suất dịch não tủy gần như không cao quá vài milimet thủy ngân so với áp suất trong xoang tĩnh mạch.

Trong tình trạng bệnh lý, các nhung mao đôi khi bị tắc bởi các mảnh kích thước lớn, bởi sợi huyết, hoặc quá nhiều tế bào máu thoát vào dịch não tủy trong các bệnh não. Sự tắc nghẽn đó có thể làm tăng áp suất dịch não tủy như được mô tả dưới đây.

**Tăng áp suất dịch não tủy trong các tình trạng bệnh lý của não.** Một khối u não lớn thường làm tăng áp suất dịch não tủy do làm giảm hấp thu dịch não tủy trở lại máu. Kết quả là áp suất dịch não tủy có thể tăng cao đến 500mm nước (37mmHg) hay gấp 4 lần bình thường.

Áp suất dịch não tủy có thể cũng tăng cao khi có nhiễm trùng hoặc chảy máu trong hộp sọ. Trong cả hai trường hợp, số lượng lớn hồng cầu và/hoặc bạch cầu đột ngột có mặt trong dịch não tủy có thể gây tắc nghiêm trọng những kênh hấp thu qua nhung mao màng nhện. Doi khi áp suất dịch não tủy cũn tăng cao 400 đến 600mm nước (gấp khoảng 4 lần bình thường).

Một số trẻ em sinh ra với áp suất dịch não tủy cao hơn bình thường, nguyên nhân thường do sự hấp thu dịch não tủy qua nhung mao màng nhện bị cản trở, hậu quả của việc có quá ít nhung mao hoặc bất thường trong quá trình hấp thu. Vấn đề này sẽ được bàn luận cùng với bệnh não úng thủy.

**Đo áp suất dịch não tủy.** Cách thức đo áp suất dịch não tủy khá đơn giản: đầu tiên, bệnh nhân nằm trên mặt phẳng ngang để áp suất dịch trong hộp sọ cân bằng với trong ống tủy. Một kim nhỏ được chọc vào ống tủy đoạn thắt lưng dưới chót tủy, sau đó kim được nối với một ống thủy tinh đựng thẳng đứng, đầu trên ống để hút. Dịch não tủy sẽ tự dâng cao trong ống, nếu nó dâng lên mức 136mm so với kim thì áp suất đo được là 136mm nước - hay, chia con số này cho

13,6 là trọng lượng riêng của thủy ngân, khoảng 10mmHg.

**Tắc nghẽn dòng chảy dịch não túy có thể gây não úng thủy.** "Não úng thủy" nghĩa là có quá nhiều nước trong hộp sọ. Tình trạng này thường được chia thành thể lưu thông và thể không lưu thông. Trong thể lưu thông, dịch não túy chảy từ hệ não thất đến được khoang dưới nhện, ngược lại trong thể không lưu thông, dịch não túy bị tắc lại ở một hay nhiều não thất.

Não úng thủy thể không lưu thông thường do tắc ở cổng Sylvius, hậu quả của hẹp, tắc trước sinh ở nhiều trẻ em hoặc bị chèn ép bởi u não ở bất kỳ lứa tuổi. Dịch não túy sinh ra ở não thất bên và não thất ba khiến thể tích của chúng tăng mạnh, khiến não căng lên thành một vỏ mỏng dưới xương sọ. Ở trẻ sơ sinh, tăng áp suất dịch não túy cũng khiến đầu chúng phòng to bởi các xương sọ chưa liền với nhau.

Não úng thủy thể lưu thông thường do tắc nghẽn ở khoang dưới nhện xung quanh vùng nền sọ hoặc do tắc nghẽn các nhung mao mạch nhện nơi mà thông thường dịch não túy được hấp thu vào xoang tĩnh mạch. Dịch não túy sẽ tập trung quanh não cũng như một phần ít hơn trong các não thất. Tình trạng này cũng gây phồng to đầu nếu xảy ra ở trẻ nhỏ khi mà hộp sọ còn mềm và có thể dãn nở, nó cũng gây tổn thương não dù ở bất kỳ lứa tuổi nào. Một phương pháp điều trị cho nhiều thể khác nhau của não úng thủy là phẫu thuật đặt một ống silicon nối thông từ não thất đến khoang phúc mạc, nơi mà dịch não túy có thể được hấp thu vào máu.

#### Hàng rào máu-dịch não túy và hàng rào máu-não.

Người ta thấy rằng nồng độ của nhiều thành phần quan trọng trong dịch não túy không giống với dịch ngoại bào ở các vùng khác trong cơ thể. Hơn nữa, nhiều phân tử lớn rất dễ chuyển từ máu vào trong dịch não túy hay vào dịch kẽ của mô não, mặc dù chất đó thẩm hoàn toàn vào dịch kẽ ở các vùng khác. Do đó, người ta cho rằng có một hàng rào, gọi là hàng rào máu - dịch não túy và hàng rào máu - não, tồn tại riêng biệt giữa máu và dịch não túy và dịch kẽ của não.

Hàng rào tồn tại ở cả đám rối mạch mạc và ở quanh mao mạch não tại hầu hết các vùng nhu mô não ngoại trừ một số vùng như vùng dưới đồi, tuyến tùng và vùng postrema, nơi các chất khuếch tán dễ dàng vào mô não. Sự khuếch tán dễ dàng ở các vùng diencephalic vai trò quan trọng vì ở đó có các thụ thể đáp ứng với những thay đổi đặc hiệu của dịch ngoại bào, như là áp suất thẩm thấu hay nồng độ glucose cũng như thụ thể cho các hormon loại peptid điều họa sự khát như là angiotensin II. Hàng rào máu - não cũng chứa những chất mang đặc biệt, tăng cường sự vận chuyển của hormon, chẳng hạn là leptin, từ máu

vào vùng dưới đồi, nơi chúng gắn với thụ thể đặc biệt nhằm kiểm soát các chức năng khác như sự ngon miệng và hoạt động hệ giao cảm.

Thông thường, hàng rào máu - não và hàng rào máu - dịch não túy có tính thẩm cao với nước, CO<sub>2</sub>, oxy và phần lớn các chất tan trong lipid như rượu và các chất gây tê; kém thẩm với các chất điện giải như natri, clo và kali; và gần như không cho các protein huyết tương và các chất kích thước lớn không tan trong lipid đi qua. Do đó, hàng rào máu - não và hàng rào máu - dịch não túy khiến việc đạt được nồng độ hiệu dụng của các thuốc điều trị, như là các kháng thể bắn chất protein và các thuốc không tan trong lipid, trong nhu mô não hay trong dịch não túy rất khó khăn.

Nguyên nhân của tính thẩm thấp của hàng rào máu - não và hàng rào máu - dịch não túy là do cách mà các tế bào nội mô của mao mạch não nối với nhau. Chúng nối với nhau bởi các kết nối chật chẽ, nghĩa là màng của các tế bào nội mô gần kề hòa vào nhau chật chẽ chứ không tạo thành các khe như ở phần lớn các mao mạch khác trong cơ thể.

#### Phù não.

Một biến chứng nguy hiểm của rối loạn động học dịch trong não là sự hình thành phù não. Bởi não nằm trong hộp sọ cứng, ứ đọng dịch sẽ gây chèn ép các mạch máu, gây giảm lưu lượng máu nghiêm trọng và phá hủy nhu mô não.

Nguyên nhân thường gặp của phù não là do tăng áp lực trong mao mạch hoặc tổn thương thành mao mạch khiến dịch thẩm qua thành mạch. Một nguyên nhân phổ biến là do chấn thương vùng đầu, dẫn đến chấn thương não, tình trạng tổn thương nhu mô não và các mao mạch khiến dịch trong lòng mạch rò rỉ vào mô tổn thương.

Khi phù não xảy ra, nó thường dẫn đến hai vòng xoắn bởi các phản hồi ngược dương tính sau:

1. Phù chèn ép mạch máu dẫn đến giảm lưu lượng máu và gây thiếu máu não. Thiếu máu não lại dẫn đến giãn tiêu động mạch khiến cho áp lực trong mao mạch càng tăng cao. Tăng áp lực mao mạch gây thoát nhiều dịch hơn và phù não tiến triển xấu nhanh chóng.
2. Giảm lưu lượng máu não đồng thời làm giảm cung cấp oxy cho não, điều này làm tăng tính thẩm mao mạch khiến thoát dịch nhiều hơn. Nó đồng thời cũng ngừng hoạt động của bơm natri của các tế bào thần kinh khiến các tế bào bị trương phồng.

Khi hai vòng xoắn trên đã bắt đầu, cần tiến hành các biện pháp cấp bách để ngăn sự phá hủy hoàn toàn nhu mô não. Một biện pháp đó là truyền một chất có nồng độ thẩm thấu cao, như là dung dịch mannitol nồng độ cao, nhằm kéo dịch ra khỏi nhu mô não và phá vỡ vòng xoắn trên. Một biện pháp khác là loại bỏ dịch một cách nhanh chóng từ não thất bên của não bằng cách chọc kim và não thất, nhờ đó giảm áp lực nội sọ.

## CHUYỂN HÓA CỦA NÃO

Như các mô khác, não cần oxy và các chất dinh dưỡng cho nhu cầu chuyển hóa. Tuy vậy, chuyển hóa của não có những nét riêng biệt cần chú ý.

**Tốc độ chuyển hóa toàn phần của não và tốc độ chuyển hóa của neuron.** Trong trạng thái nghỉ ngoại nhưng hoàn toàn tinh táo, chuyển hóa của não chiếm 15% tổng chuyển hóa trong cơ thể mặc dù bộ não chỉ chiếm 2% trọng lượng cơ thể. Theo đó, trong trạng thái nghỉ, tốc độ chuyển hóa của một đơn vị khối lượng nhu mô não cao gấp 7,5 lần trung bình các mô khác.

Phần lớn sự chuyển hóa của não xảy ra ở các neuron mà không phải ở các tế bào thần kinh đệm. Nhu cầu chuyển hóa chính của các neuron là để bơm các ion qua màng, chủ yếu là vận chuyển natri và canxi ra phía ngoài màng và vận chuyển kali vào bên trong màng. Mỗi khi neuron dẫn truyền một điện thế hoạt động, các ion di chuyển qua màng, gia tăng nhu cầu vận chuyển qua màng nhằm tái lập sự chênh lệch nồng độ các ion ở hai phía màng neuron. Do đó khi các neuron hoạt động tích cực, tốc độ chuyển hóa của chúng có thể tăng cao 100 đến 150%.

**Nhu cầu oxy đặc biệt của não - Sự thiếu hụt quá trình chuyển hóa yếm khí.** Phản ứng các mô trong cơ thể có thể tồn tại khi thiếu oxy trong vài phút và đôi khi đến 30 phút. Trong thời gian đó, các tế bào lấy năng lượng từ quá trình chuyển hóa yếm khí, tức là phản gián năng lượng từ việc phá vỡ cấu trúc phân tử glucose và glycogen mà không kết hợp chúng với oxy. Quá trình phản gián năng lượng này tiêu thị một lượng lớn glucose và glycogen để duy trì tế bào tồn tại.

Khả năng chuyển hóa yếm khí của não rất hạn chế. Một nguyên nhân là do tốc độ chuyển hóa cao của neuron, nên phản ứng hoạt động thần kinh phụ thuộc vào sự vận chuyển liên tục oxy tới từ dòng máu. Phối hợp các yếu tố trên, chúng ta có thể hiểu vì sao ngừng đột ngột cấp máu cho não hoặc đột ngột giảm oxy trong máu có thể gây mất ý thức trong vòng 5 đến 10 giây.

**Trong điều kiện bình thường, phản ứng năng lượng của não được cung cấp bởi glucose.** Trong điều kiện bình thường, phản ứng năng lượng sử dụng bởi tế bào não được cung cấp bởi glucose đến từ máu. Giống như với oxy, lượng glucose này được cung cấp liên tục từ dòng máu, với tổng cộng chỉ khoảng 2-phút cung cấp của glucose được dự trữ dưới dạng glycogen trong neuron ở bất cứ thời điểm nào.

Một đặc trưng của cung cấp glucose đến các neuron là sự vận chuyển glucose vào trong các neuron không phụ thuộc insulin, dù insulin là cần thiết cho sự vận chuyển glucose vào hầu hết các tế bào khác. Do đó, ở những bệnh nhân bị đái tháo đường nặng, gần như không bài tiết insulin, glucose vẫn khuếch tán được vào trong các neuron, nhờ đó ngăn chặn tình trạng mất trí giác ở các bệnh nhân đái tháo đường. Khi bệnh nhân đái tháo đường bị điều trị quá liều insulin, nồng độ glucose trong máu có thể hạ xuống rất thấp vì quá nhiều insulin khiến gần như toàn bộ glucose máu bị vận chuyển nhanh chóng vào trong số lượng lớn các tế bào nhạy cảm insulin trong cơ thể, đặc biệt là tế bào cơ và tế bào gan. Khi điều này xảy ra, lượng glucose còn lại trong máu không đáp ứng đủ nhu cầu của các neuron và chức năng thần kinh bị suy giảm nghiêm trọng, đôi khi dẫn đến hôn mê và phổi biến hơn là mất cân bằng nhận thức và rối loạn tâm thần - đều do điều trị quá liều insulin.

## Bibliography

- Ainslie PN, Duffin J: Integration of cerebrovascular CO<sub>2</sub> reactivity and chemoreflex control of breathing: mechanisms of regulation, measurement, and interpretation. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 296:R1473, 2009.
- Barres BA: The mystery and magic of glia: a perspective on their roles in health and disease. Neuron 60:430, 2008.
- Chesler M: Regulation and modulation of pH in the brain. Physiol Rev 83:1183, 2003.
- Damkier HH, Brown PD, Praetorius J: Cerebrospinal fluid secretion by the choroid plexus. Physiol Rev 93:1847, 2013.
- Dunn KM, Nelson MT: Neurovascular signaling in the brain and the pathological consequences of hypertension. Am J Physiol Heart Circ Physiol 306:H1, 2014.
- Filosa JA, Iddings JA: Astrocyte regulation of cerebral vascular tone. Am J Physiol Heart Circ Physiol 305:H609, 2013.
- Gore JC: Principles and practice of functional MRI of the human brain. J Clin Invest 112:4, 2003.
- Haydon PG, Carmignoto G: Astrocyte control of synaptic transmission and neurovascular coupling. Physiol Rev 86:1009, 2006.
- Iadecola C, Nedergaard M: Glial regulation of the cerebral microvasculature. Nat Neurosci 10:1369, 2007.
- Iliiff JJ, Nedergaard M: Is there a cerebral lymphatic system? Stroke 44(6 Suppl 1):S93, 2013.
- Kahle KT, Simard JM, Staley KJ, et al: Molecular mechanisms of ischemic cerebral edema: role of electroneutral ion transport. Physiology (Bethesda) 24:257, 2009.
- Pires PW, Dams Ramos CM, Matin N, Dorrance AM: The effects of hypertension on the cerebral circulation. Am J Physiol Heart Circ Physiol 304:H1598, 2013.
- Schönfeld P, Reiser G: Why does brain metabolism not favor burning of fatty acids to provide energy? Reflections on disadvantages of the use of free fatty acids as fuel for brain. J Cereb Blood Flow Metab 33:1493, 2013.
- Sloan SA, Barres BA: Mechanisms of astrocyte development and their contributions to neurodevelopmental disorders. Curr Opin Neurobiol 27C:75, 2014.
- Sykova E, Nicholson C: Diffusion in brain extracellular space. Physiol Rev 88:1277, 2008.



## Đại Cương Về Nguyên Lý Chức Năng Của Đường Tiêu Hóá – Vận Động, Thần Kinh Chi Phối, Tuần Hoàn Máu

Bộ máy tiêu hóa là nguồn cung cấp nước, điện giải, vitamin và các chất dinh dưỡng cho cơ thể, quá trình đó cần phải có (1) sự di chuyển của thức ăn qua đường tiêu hóa; (2) sự bài tiết dịch tiêu hóa và sự tiêu hóa thức ăn; (3) sự hấp thu nước, các chất điện giải, các loại vitamin và sản phẩm tiêu hóa; (4) tuần hoàn máu qua các cơ quan tiêu hóa sẽ mang đi các chất được hấp thu; và (5) điều khiển tất cả các chức năng này bằng hệ thần kinh nội tại và hệ thống hormon.

**Figure 63-1** cho thấy toàn bộ bộ máy tiêu hóa. Mỗi vùng đều được thích nghi với chức năng riêng biệt của nó: 1 số vùng chủ yếu vận chuyển thức ăn, VD như thực quản; 1 số vùng khác có thể lưu trữ thức ăn tạm thời, VD như dạ dày; và vùng để tiêu hóa và hấp thu, VD như ruột non. Ở bài này chúng ta sẽ bàn về những nguyên lý cơ bản về chức năng và ở bài sau sẽ nói về chức năng riêng biệt của từng vùng khác nhau của bộ máy tiêu hóa.

### ĐẠI CƯƠNG VỀ NGUYÊN LÝ VẬN ĐỘNG CỦA ỐNG TIÊU HÓA

#### GIẢI PHẪU SINH LÝ CỦA THÀNH ỐNG TIÊU HÓA

**Figure 63-2** cho thấy một lát cắt ngang đặc trưng của thành ruột, từ ngoài vào trong bao gồm các lớp sau đây: (1) lớp thanh mạc, (2) lớp cơ trơn dọc, (3) lớp cơ trơn vòng, (4) lớp dưới niêm mạc, và (5) lớp niêm mạc.Thêm vào đó, có rải rác các sợi cơ trơn nằm sâu ở lớp niêm mạc được gọi là lớp cơ niêm. Chức năng vận động của ruột được thực hiện bởi từng lớp cơ trơn khác nhau.

Đặc tính chung của lớp cơ trơn và chức năng của nó được thảo luận ở Chương 8, chúng ta chỉ khái quát lại kiến thức cơ bản trong các phần tiếp theo ở chương này.

#### Chức Năng Của Cơ Trơn Ống Tiêu Hóá Như

**Một Thể Đồng Nhất.** Mỗi sợi cơ trơn trong đường ống tiêu hóa dài 200-500 micrometers và có đường kính 2-10 micrometers, chúng được xếp thành từng bó gồm 1000 sợi xếp song song.

Ở lớp cơ dọc, các bó cơ chạy dài theo chiều dọc của ruột; Ở lớp cơ vòng, chúng chạy vòng quanh ruột.

Trong mỗi bó cơ, sợi cơ được kết nối điện với nhau thông qua một số lượng lớn các *khoảng nối* cho phép các ion điện trở thấp di chuyển từ giữa các tế bào cơ. Do đó, các tín hiệu điện mà kích thích sợi cơ có thể truyền dễ dàng từ sợi này sang sợi khác trong mỗi bó cơ nhưng khi truyền theo chiều dọc của bó cơ nhanh hơn là truyền sang bên cạnh.

Mỗi bó cơ trơn được ngăn với nhau bởi mô liên kết lỏng lẻo, nhưng các bó cơ kết nối với nhau tại nhiều điểm, vì vậy thực tế mỗi lớp cơ tượng trưng bởi một lưới mắt cáo các bó cơ đan với nhau. Bởi vậy, chức năng của mỗi lớp cơ như một *thể đồng nhất*; Có nghĩa là, khi xuất hiện một điện thế hoạt động ở bất cứ đâu trong khối cơ, nó thường truyền đi theo mọi hướng trong khối cơ. Khoảng cách mà điện thế hoạt động truyền đi phụ thuộc vào tính kích thích của khối cơ; đôi khi nó dừng lại sau chỉ vài milimeters, cũng có khi nó truyền đi vài centimetes hoặc thậm chí toàn bộ chiều dài và chiều rộng của đường ruột.

Hơn nữa, vì có một vài đường kết nối tồn tại giữa lớp cơ vòng và cơ dọc, kích thích vào lớp cơ vòng có thể lan sang lớp cơ dọc và ngược lại.

#### Hoạt Động Điện Của Lớp Cơ Trơn Ống Tiêu Hóá

Lớp cơ trơn ống tiêu hóa được kích thích chậm, liên tục bởi hoạt động điện nội tại của màng sợi cơ. Hoạt động điện này có 2 loại sóng cơ bản: (1) sóng chậm và (2) sóng nhọn, cả hai được biểu thị trong **Figure 63-3**. Thêm vào đó hiệu điện thế nghỉ của màng tế bào cơ trơn ống tiêu hóa có thể thay đổi tới các mức độ khác nhau, điều này có thể có vai trò quan trọng trong kiểm soát vận động của ống tiêu hóa.

**Sóng Chậm.** Phần lớn vận động co bóp của ống tiêu hóa xuất hiện theo nhịp đều, và nhịp đều này được xác định chủ yếu bởi tần số sóng chậm của điện thế màng lớp cơ trơn. Những sóng này được biểu diễn ở **Figure 63-3**,

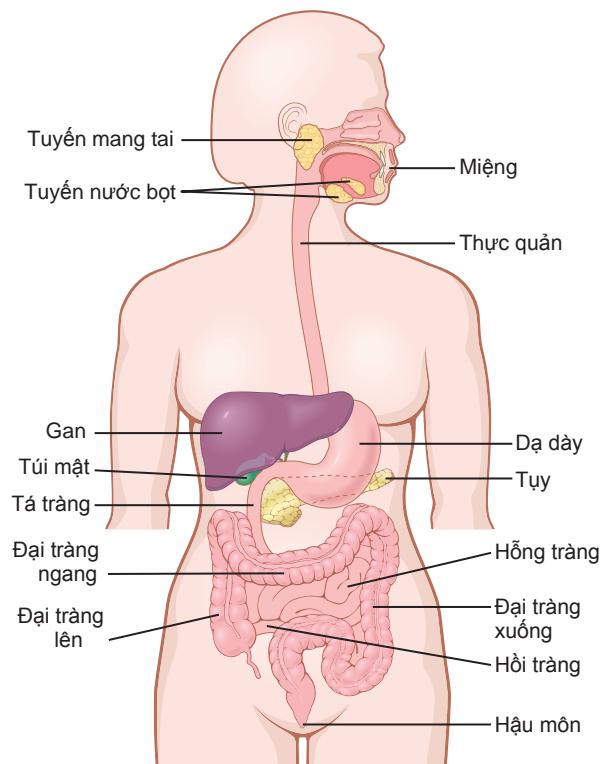


Figure 63-1. Bộ máy tiêu hóa.

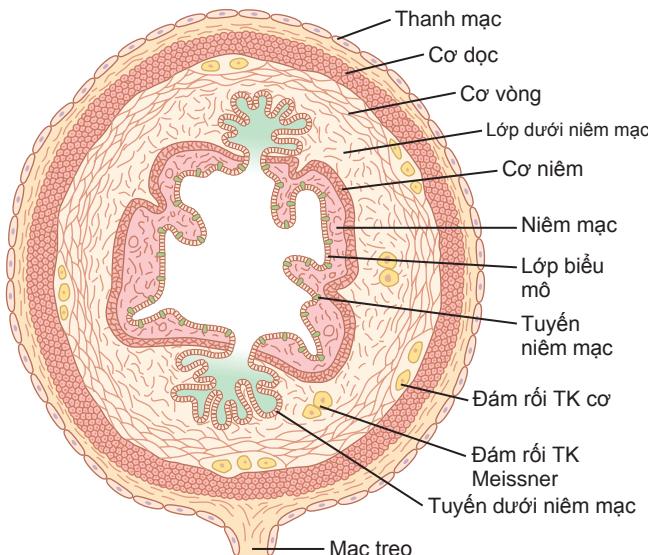


Figure 63-2. Lát cắt ngang của ruột.

chúng không phải điện thế hoạt động. Thay vào đó là những khoảng thay đổi chậm, dang gọn sóng trong giai đoạn điện thế nghỉ. Cường độ của chúng dao động trong khoảng 5-15 milivolts và dài tần số ở các phần khác nhau của bộ máy tiêu hóa là 3-12 lần/phút. Tại thân vị là 3 lần/phút, nhiều nhất là 12 lần/phút ở tá tràng và trung bình 8-9 lần/phút ở cuối hòi tràng. Bởi vậy nhịp co bóp ở các phần thân vị, tá tràng, hòi tràng lần lượt là 3 lần/phút, 12 lần/phút và 8-9 lần/phút.

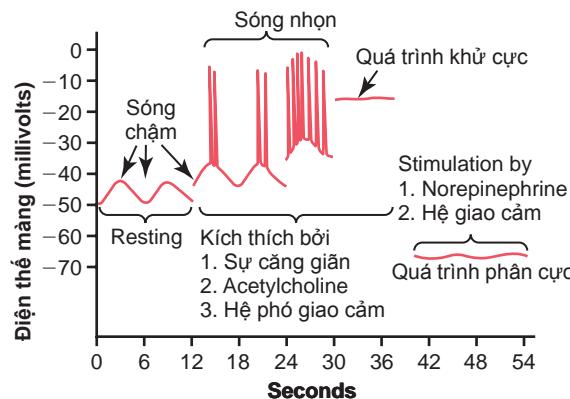


Figure 63-3. Điện thế màng TB cơ trơn ruột. Miêu tả sóng chậm, điện thế nhọn, quá trình khử cực và quá trình phân cực xuất hiện ở các điều kiện sinh lý khác nhau của ruột.

Nguyên nhân chính xác gây ra sóng chậm chưa được tìm hiểu rõ ràng, mặc dù chúng xuất hiện bởi sự tương tác phức tạp giữa các tế bào cơ trơn và tế bào đặc biệt còn được gọi là *tế bào kẽ Cajal*, chúng được cho là hoạt động như *yếu tố dẫn nhịp điện thế* cho tế bào cơ trơn. Những tế bào kẽ này hình thành nên 1 mạng lưới nằm xen giữa các lớp cơ trơn và tiếp xúc kiểu synap với tế bào cơ trơn. Tế bào kẽ Cajal trải qua vòng biến đổi tuần hoàn ở điện thế màng bởi các kênh ion duy nhất này chỉ mở theo chu kỳ và sinh ra luồng ion hướng tâm có khả năng phát ra sóng chậm.

Các sóng chậm thường không tự gây ra vận động co cơ tại phần lớn các cơ quan của đường tiêu hóa, có thể ngoại trừ dạ dày. Thay vào đó chúng chủ yếu kích thích sự xuất hiện của điện thế nhọn, và điện thế nhọn kích thích trở lại vận động co cơ.

**Điện Thế Nhọn.** Điện thế nhọn là điện thế hoạt động thực. Chúng tự xuất hiện khi điện thế nghỉ màng của hệ thống cơ trơn đường tiêu hóa lớn hơn -40 milivolts (điện thế nghỉ màng bình thường của hệ cơ trơn tại ruột non khoảng -50 đến -60 milivolts). Chú thích ở **Figure 63-3** cho thấy mỗi lần định sóng chậm tạm thời dương hơn -40 milivolts thì xuất hiện điện thế nhọn ở định đó. Mức tăng của điện thế sóng chậm càng cao thì tần số của điện thế nhọn càng lớn, thường trong khoảng 1-10 sóng/giây điện thế nhọn kéo dài 10-40 lần chạy dọc theo chiều dài hệ cơ đường tiêu hóa như điện thế hoạt động trong các sợi thần kinh lớn, trong đó mỗi điện thế nhọn đường tiêu hóa kéo dài 10-20 milliseconds.

Sự khác biệt quan trọng khác giữa điện thế hoạt động của hệ cơ trơn đường tiêu hóa và các rễ thần kinh của chúng là cách chúng được phát sinh. Ở các rễ thần kinh, điện thế hoạt động được gây ra chủ yếu bởi quá trình nhập nhanh ion Natri qua kênh Natri vào trong các sợi thần kinh.

Ở sợi cơ trơn đường tiêu hóa, các kênh chịu trách nhiệm cho điện thế hoại động lại hơi khác, chúng cho phép 1 lượng lớn ion Canxi cùng 1 lượng nhỏ ion Natri đi vào, do đó còn gọi là kênh Canxi - Natri. Những kênh này mở chậm và hép hơn kênh Natri nhanh của các sợi thần kinh lớn, đặc điểm đó giải thích cho sự kéo dài thời gian của điện thế hoạt động. Ngoài ta, sự chuyên động 1 lượng lớn ion Canxi tới mặt trong sợi cơ trong quãng điện thế hoạt động góp phần gây ra sự co cơ ở ruột như chúng ta vừa thảo luận.

### Những Thay Đổi Điện Áp Của Điện Thể Nghỉ Màng.

Bên cạnh điện thế của sóng chậm và sóng nhọn, đường biểu thị mức độ điện áp của điện thế nghỉ màng tại cơ trơn có thể thay đổi. Dưới điều kiện bình thường điện thế nghỉ màng trung bình khoảng -56 milivolts, nhưng có thể bị thay đổi bởi nhiều yếu tố. Khi điện thế trở nên ít âm hơn, hay còn gọi là *sự khử cực* của màng, thì sợi cơ trở nên dễ kích thích hơn. Khi điện thế càng âm hơn, hay còn gọi là *sự phân cực*, thì sợi cơ kém kích thích hơn.

Yếu tố gây ra sự khử cực của màng, hay là làm nó dễ kích thích hơn, bao gồm: (1) *Sự kéo giãn cơ*, (2) *Sự kích thích bởi acetylcholine* giải phóng từ đầu tận của dây phô giao cảm, và (3) *Sự kích thích bởi vài hormone tiêu hóa đặc hiệu*.

Những yếu tố quan trọng làm điện thế màng âm hơn, hay là quá trình phân cực màng TB và làm sợi cơ kém bị kích thích hơn, bao gồm: (1) *Sự ảnh hưởng của norepinephrine* hoặc *epinephrine* ở màng TB và (2) *Sự kích thích của các sợi giao cảm mà chủ yếu tiết ra norepinephrine* ở đoạn cuối của chúng.

### Quá Trình Nhập Ion Canxi Gây Ra Sự Co Cơ Trơn.

Co cơ trơn xuất hiện để đáp ứng với quá trình nhập ion Canxi vào trong sợi cơ. Như đã giải thích trong Chương 8, ion Canxi, hoạt động như 1 hệ thống kiểm soát calmodulin, kích hoạt sợi myosin trong cơ, gây ra lực hút giữa sợi myosin và sợi actin làm cơ co.

Các nhịp sóng chậm không làm tăng nhập ion Canxi mà chỉ nhập ion Natri vào sợi cơ trơn. Bởi vậy, sóng chậm không tự chúng gây ra co cơ. Thay vào đó, trong suốt khoảng điện thế nhọn được phát ra tại đỉnh các sóng chậm, số lượng đáng kể các ion Canxi nhập vào sợi cơ đã gây ra sự co cơ.

### Sự Tăng Trương Lực Của Một Số Vùng Cơ Trơn

**Đường Tiêu HóA.** Một vài vùng cơ trơn đường tiêu hóa có biểu hiện *tăng trương lực*, tương đương hoặc thay cho sự co bóp theo nhịp điệu.

Tăng trương lực diễn ra liên tục, nó không liên quan tới nhịp điện học cơ bản của sóng chậm nhưng thường kéo dài vài phút, thậm chí vài giờ. Quá trình tăng trương lực thường thay đổi cường độ nhưng diễn ra liên tục.

Hiện tượng tăng trương lực đôi khi gây ra bởi các điện thế nhọn lặp đi lặp lại liên tục, lần số càng tăng thì mức độ co bóp càng mạnh. Đôi khi hiện tượng này gây ra bởi các hormon hoặc các yếu tố khác gây ra sự khử cực cục bộ tái diễn của lớp màng cơ trơn mà không phát sinh điện thế hoạt động. Nguyên nhân thứ 3 gây ra tăng trương lực là sự tăng nhập tái diễn ion Canxi vào trong tế bào bằng nhiều con đường mà không liên quan tới thay đổi điện thế màng. Cơ chế cụ thể của quá trình này chưa được làm rõ.

## CHI PHỐI THẦN KINH CỦA ĐƯỜNG TIÊU HÓA — HỆ THỐNG THẦN KINH RUỘT

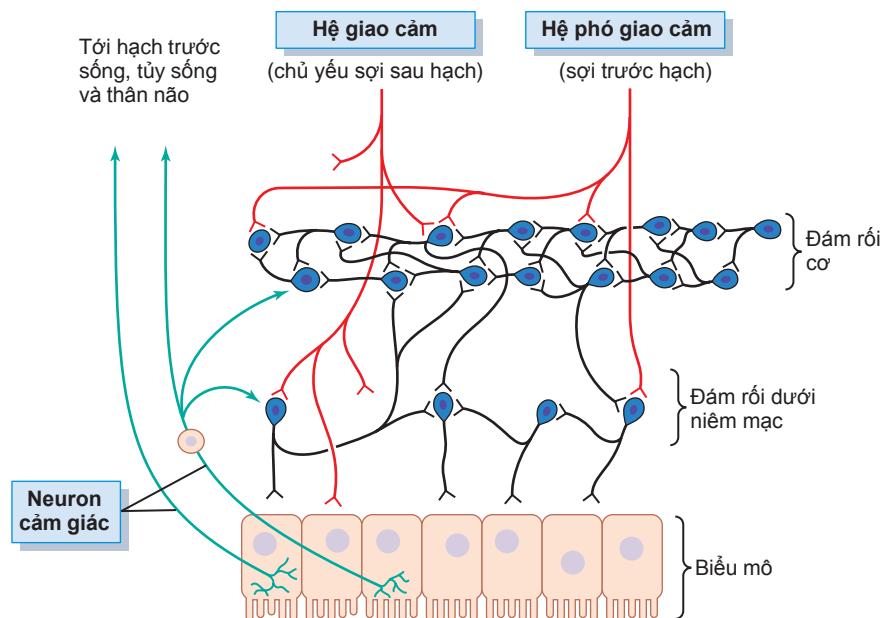
Đường tiêu hóa có 1 hệ thống thần kinh tự chủ được gọi là *hệ thần kinh ruột*. Nó nằm toàn bộ trong thành ruột, bắt đầu từ thực quản và kéo dài cho tới hậu môn. Số lượng neurons trong toàn bộ hệ thống này khoảng 100 triệu neuron, gần bằng số lượng neuron trong tủy sống. Điều này chứng tỏ rằng hệ thần kinh ruột có vai trò quan trọng trong việc kiểm soát hoạt động vận động và bài tiết của đường tiêu hóa.

Hệ thần kinh ruột chủ yếu bao gồm 2 đám rối, được miêu tả ở **Figure 63-4**: (1) đám rối ở ngoài nằm giữa lớp cơ dọc và cơ vòng, được gọi là *đám rối TK cơ ruột* hoặc *đám rối TK Auerbach*, và (2) đám rối ở trong, được gọi là *đám rối dưới niêm mạc* hay *đám rối TK Meissner*, nằm ở phần dưới niêm mạc. Sự kết nối thần kinh giữa hai đám rối này cũng được miêu tả trong **Figure 63-4**.

Đám rối TK cơ ruột chủ yếu chi phối hoạt động vận động, và đám rối dưới niêm mạc chủ yếu chi phối hoạt động bài tiết và tuần hoàn tại chỗ.

Trong **Figure 63-4**, đặc biệt lưu ý các sợi giao cảm và phô giao cảm kết nối cả hai đám rối với nhau. Mặc dù hệ thần kinh ruột có chức năng độc lập với hệ thần kinh ở bên ngoài, nhưng khi bị kích thích bởi hệ giao cảm và phô giao cảm có thể làm tăng hoặc giảm chức năng của ruột, điều này chúng ta sẽ thảo luận sau.

Cũng được miêu tả trong **Figure 63-4** là tận cùng của TK cảm giác bắt đầu ở biểu mô hoặc thành ruột và cho sợi hướng tâm tới cả 2 đám rối của hệ TK ruột, cũng như tới (1) hạch trước cột sống của hệ TK giao cảm, (2) tủy sống và (3) theo dây TK phế vị tới thân não. Các dây cảm giác liên quan đến những phản xạ tại chỗ ở thành ruột và cả những phản xạ do hạch trước sống và hạch nền não chi phối.



**Figure 63-4.** Mô tả chi phối TK tại thành ruột (1) đám rối cơ và dưới niêm mạc (sợi màu đen); (2) chi phối đám rối bên ngoài bởi hệ phó giao cảm và giao cảm (sợi màu đỏ); và (3) sợi cảm giác đi từ trong biểu mô và thành ruột tới đám rối TK ruột, sau đó tới hạch trước sống của tủy sống và trực tiếp tới tủy sống và thân não (sợi màu xanh).

### SỰ KHÁC BIỆT GIỮA ĐÁM RỐI TK CƠ RUỘT VÀ CÁC ĐÁM RỐI DƯỚI NIÊM MẠC

Đám rối TK cơ ruột bao gồm phần lớn các chuỗi kết nối của nhiều neuron liên kết trải rộng suốt chiều dài của đường ống tiêu hóa. Một mặt cắt của chuỗi này được thể hiện ở **Figure 63-4**.

Bởi vì đám rối TK cơ ruột trải dài trên tất cả vị trí của thành ruột và nằm giữa lớp cơ dọc và cơ vòng của cơ trơn đường tiêu hóa, nó liên quan chủ yếu tới việc kiểm soát hoạt động cơ theo khắp chiều dài của ruột. Khi đám rối này bị kích thích, nguyên lý hoạt động của nó là (1) tăng trương lực của thành ruột; (2) tăng cường độ nhịp co cơ; (3) tăng nhẹ tốc độ nhịp co cơ; và (4) tăng tính dẫn truyền của sóng kích thích, làm tăng sóng nhu động ruột.

Đám rối TK cơ ruột không hoàn toàn có tác dụng kích thích vì một số neuron của nó có tác dụng úc chế; tận cùng của các sợi đó tiết ra một chất úc chế dẫn truyền, có thể là “*polypeptide hoạt mạch ruột*” hoặc vài loại peptide úc chế khác. Kết quả của tín hiệu úc chế đặc biệt có ích trong việc úc chế cơ thắt ruột làm giảm sự cảm trở lưu thông của thức ăn ở từng đoạn liên tiếp của đường tiêu hóa, VD như *cơ thắt môn vị*, có chức năng kiểm soát sự tổng thức ăn từ dạ dày vào tá tràng, và *cơ thắt hòi manh tràng*, có chức năng kiểm soát sự tổng thức ăn từ hòi tràng vào manh tràng.

Đám rối dưới niêm mạc đối lập với đám rối TK cơ ruột, nó chủ yếu kiểm soát chức năng tại chỗ của từng đoạn ruột nhỏ.

VD, các tín hiệu cảm giác xuất phát từ biểu mô đường tiêu hóa được tiếp nhận bởi đám rối dưới niêm mạc giúp kiểm soát *sự bài tiếp dịch ruột* tại chỗ, *sự hấp thu* tại chỗ, và *sự co cơ niêm* tại chỗ, điều này gây ra nhiều mức độ gấp nếp khác nhau của niêm mạc đường tiêu hóa.

### CÁC LOẠI CHẤT DẪN TRUYỀN THẦN KINH CỦA CÁC TẾ BÀO THẦN KINH RUỘT

Trong cố gắng để hiểu được rõ hơn chức năng phức tạp của hệ TK ruột, các nhà nghiên cứu đã phát ra nhiều loại chất dẫn truyền TK khác nhau được bài tiết bởi đầu tận cùng TK của các TB TK ruột khác nhau, bao gồm: (1) *acetylcholine*, (2) *norepinephrine*, (3) *adenosine triphosphate*, (4) *serotonin*, (5) *dopamine*, (6) *cholecystokinin*, (7) *substance P*, (8) *polypeptide hoạt mạch ruột*, (9) *somatostatin*, (10) *leu-enkephalin*, (11) *met-enkephalin*, và (12) *bombesin*. Chức năng của 1 số chất này chưa hoàn toàn được hiểu rõ để có thể thảo luận ở đây, 1 số khác thì đã biết được các đặc tính sau.

*Acetylcholin* chủ yếu kích thích hoạt động tiêu hóa. *Norepinephrine*, *epinephrine* hầu như luôn luôn úc chế hoạt động tiêu hóa, chúng đến đường tiêu hóa bằng đường máu sau khi được bài tiết bởi tuyến tủy thượng thận vào vòng tuần hoàn. Một số chất dẫn truyền khác thì vừa là tác nhân kích thích, vừa là tác nhân úc chế, chúng ta sẽ thảo luận về chúng ở Chương 64.

## Hệ TK Thực Vật Chi Phối Đường Tiêu Hó

### Hệ Phó Giao Cảm Kích Thích Tăng Hoạt Động

**Của Hệ TK Ruột.** Hệ phó giao cảm chi phối ruột được chia thành loại *thuộc sợi và thuộc tuy cùng*, điều này đã được trình bày ở Chương 61.

Ngoài trừ 1 số ít sợi phó giao cảm tới vùng miệng và hầu của bộ máy tiêu hóa, các sợi TK *phó giao cảm sợi* hầu như nằm toàn bộ trong *TK phế vị*. Những sợi này phân bố kéo dài cho tới thực quản, dạ dày và tụy và 1 số ít xuống vùng ruột cho tới nửa đầu tiên của đại tràng.

TK *phó giao cảm tuy cùng* xuất phát từ đốt sống tuy 2,3,4 của vùng tuy cùng và đi qua các *dây TK chậu hông* tới nửa còn lại của đại tràng cho tới tận hậu môn. Vùng đại tràng sigma, trực tràng, hậu môn được chi phối bởi sợi phó giao cảm tốt hơn các vùng ruột khác. Chức năng của những sợi TK này đặc biệt quan trọng trong phản xạ tổng phân, được nói đến ở Chương 64.

Các *neuron hậu hạch* của hệ phó giao cảm ruột nằm chủ yếu ở đám rối TK cơ ruột và đám rối dưới niêm mạc. Kích thích những sợi TK này gây chức năng chung là tăng hoạt động của toàn bộ hệ TK ruột và làm tăng hoạt động đường tiêu hóa.

### Kích Thích Hệ Giao Cảm Thường Úc Chế Hoạt

**Động Đường Tiêu Hó**a. Các sợi giao cảm của đường tiêu hóa xuất phát từ đốt sống tuy T5 tới L2. Đa số các sợi trước hạch mà chi phối ruột sau khi rời tuy sống sẽ đi vào *chuỗi giao cảm* nằm ở bên cạnh cột sống, và nhiều sợi này sau đó đi tiếp qua các chuỗi tới các hạch ngoại vi, VD như *hạch tạng* và *hạch mạc treo*. Phần lớn các *thân neuron sau hạch giao cảm* nằm trong các hạch này, và các sợi sau hạch sẽ đi qua các sợi TK sau hạch giao cảm tới tất cả các đoạn ruột. Hệ giao cảm chi phối gần như tất cả đường tiêu hóa, tập trung nhiều ở khoang miệng và lỗ hậu môn, điều này cũng giống hệ phó giao cảm. Đầu tinh của dây TK giao cảm tiết chủ yếu là norepinephrine.

Về cơ bản, sự kích thích hệ giao cảm sẽ úc chế hoạt động của đường tiêu hóa, đối lập với hệ phó giao cảm. Nó tác động theo 2 đường: (1) ở phạm vi hẹp bởi tác dụng trực tiếp của norepinephrine gây úc chế cơ trơn đường ruột (ngoại trừ cơ niêm, nó có tác dụng kích thích) và (2) ở phạm vi rộng do norepinephrine sự úc chế các toàn bộ neuron của hệ TK ruột.

Kích thích mạnh vào hệ giao cảm có thể úc chế vận động ruột nên nó có thể gây ứ đọng thức ăn ở đường tiêu hóa.

## Các Sợi Thần Kinh Cảm Giác Hướng Tâm Từ Ruột

Có nhiều sợi TK cảm giác hướng tâm phân bố tại ruột. Một số sợi TK có thân neuron nằm trong hệ TK ruột và một số lại nằm trong hạch gai của tuy sống. Những TK cảm giác này có thể bị kích thích bởi (1) sự kích thích lớp niêm mạc ruột, (2) sự căng phòng quá mức của ruột, hoặc (3) sự có mặt của các chất hóa học đặc biệt trong ruột. Tín hiệu dẫn truyền thông qua các sợi TK có thể gây ra kích thích hoặc úc chế vận động, bài tiết của ruột tùy theo điều kiện khác nhau.

Ngoài ra, các tín hiệu cảm giác khác từ ruột sẽ đi tới các nơi khác ở tuy sống và cả thân não. VD, 80% sợi TK trong dây TK phế vị là sợi hướng tâm. Những sợi hướng tâm này truyền tín hiệu cảm giác từ đường tiêu hóa tới hành tuy, sau đó tín hiệu phản xạ sẽ truyền theo dây TK phế vị quay trở lại để kiểm soát các chức năng của đường tiêu hóa.

### Phản Xạ Dạ Dày-Ruột

Sự sắp xếp về mặt giải phẫu của hệ TK ruột và các đường kết nối của nó với hệ TK thực vật giúp thực hiện 3 loại phản xạ dạ dày-ruột có vai trò thiết yếu:

1. *Phản xạ tự động* của hệ TK ruột. Những phản xạ này dùng để kiểm soát sự bài tiết dịch tiêu hóa, nhu động ruột, sự co bóp nhào trộn, tác dụng úc chế tại chỗ...
2. *Phản xạ từ ruột tới hạch giao cảm trước sống sau đó quay trở lại đường tiêu hóa*. Những tín hiệu phản xạ này truyền đi xa tới các vùng khác của đường tiêu hóa, VD tín hiệu từ dạ dày sẽ gây ra sự bài xuất của đại tràng (*phản xạ dạ dày-dại tràng*), tín hiệu từ đại tràng và ruột non úc chế dạ dày co bóp và bài tiết (*phản xạ ruột-dạ dày*), và phản xạ từ đại tràng úc chế sự dày thúc ăn từ hòi tràng vào đại tràng (*phản xạ đại tràng-hòi tràng*).
3. *Phản xạ từ ruột tới tuy sống hoặc hành não sau đó trở lại đường tiêu hóa*. Những phản xạ này bao gồm (1) phản xạ từ dạ dày và tá tràng tới hành não và quay trở lại dạ dày - theo dây TK phế vị - để kiểm soát hoạt động vận động và bài tiết của dạ dày; (2) phản xạ đau gây ra úc chế toàn bộ đường tiêu hóa; và (3) phản xạ tổng phân từ đại tràng và trực tràng tới tuy sống và quay trở lại gây co bóp mạnh đại tràng, trực tràng và thành bụng để tổng phân ra ngoài (*phản xạ tổng phân*).

## HORMON ĐIỀU HÒA VÂN ĐỘNG ĐƯỜNG TIÊU HÓA

Hormon đường tiêu hóa được bài tiết vào hệ tuần hoàn cửa và có tác dụng sinh lý trên các TB đích có receptor đặc hiệu cho từng hormone. Tác dụng của các hormone kéo dài ngay cả khi các đường kết nối TK giữa cơ quan bài tiết và cơ quan đích đã bị cắt đứt. **Table 63-1** sơ lược tác động của từng hormone đường tiêu hóa, kích thích gây bài tiết và vị trí tác động của từng hormone.

Ở Chương 65, chúng sẽ bàn về sự quan trọng của một vài hormone điều hòa sự bài tiết ở đường tiêu hóa. Phần lớn những hormone này cũng tác động lên sự vận động 1 số vùng của đường tiêu hóa. Mặc dù tác dụng vận động thường ít quan trọng hơn tác dụng bài tiết, một số tác dụng vận động quan trọng được nói đến trong những phần tiếp theo.

*Gastrin* được bài tiết bởi TB “G” ở *vùng hang vị* có liên quan tới bữa ăn, VD như sự căng phòng của dạ dày, các sản phẩm protein và *peptid gây bài tiết gastrin* được bài tiết bởi TK của lớp niêm mạc dạ dày khi kích thích dây TK phế vị. Tác dụng chính của gastrin là (1) kích thích bài tiết dịch vị và (2) kích thích sự phát triển lớp niêm mạc dạ dày.

*Cholecystokinin* (CCK) được bài tiết bởi TB “I” ở lớp niêm mạc tá tràng và hổng tràng để tiêu hóa chất béo, acid béo, và các mono-glyceride tại ruột non. Những hormone này liên quan nhiều tới túi mật

có tác dụng tổng dịch mật vào ruột non, dịch mật có vai trò quan trọng trong việc nhũ hóa chất béo và cho phép chúng có thể được tiêu hóa và hấp thu. CCK cũng ức chế dạ dày co bóp. Vì vậy, khi hormone này gây bài xuất dịch mật ở túi mật nó đồng thời làm chậm quá trình tổng thức ăn từ dạ dày để có thời gian tiêu hóa chất béo ở đường tiêu hóa cao. CCK cũng ức chế sự thèm ăn để ngăn tình trạng ăn nhiều quá mức trong bữa ăn bằng cách kích thích các sợi TK cảm giác ở tá tràng; những sợi này sẽ chuyển tín hiệu theo dây TK phế vị ức chế trung tâm thèm ăn ở não, chúng ta sẽ thảo luận vấn đề này ở chương 72.

*Secretin* là hormone đường tiêu hóa đầu tiên được phát hiện, nó được tiết bởi TB “S” ở lớp niêm mạc tá tràng do đáp ứng với acid dịch vị khi xuống tá tràng từ môn vị. Secretin có ảnh hưởng nhẹ tới vận động của đường tiêu hóa và hoạt động bài tiết bicarbonate của tụy, đồng thời giúp trung hòa acid trong ruột non.

*Peptide phụ thuộc glucose có ái lực với insulin* (hay là *peptide ức chế dạ dày [GIP]*) được tiết ra ở lớp dưới niêm mạc phần cao của ruột non, chủ yếu do ảnh hưởng của acid béo và amino acid nhưng cũng do ảnh hưởng một phần nhỏ của carbohydrate. Nó gây giảm nhẹ vận động của dạ dày nên làm chậm quá trình tổng thức ăn từ dạ dày vào tá tràng khi phần cao ruột non đang đầy thức ăn. Peptide phụ thuộc glucose có ái lực với insulin ở nồng độ trong máu ngay cả khi thấp hơn cần thiết để ức chế nhu động dạ dày cũng gây kích thích tiết insulin.

**Table 63-1** Tác dụng của các hormon ruột, kích thích gây bài tiết, vị trí bài tiết

Hormone	Kích thích gây bài tiết	Vị trí bài tiết	Tác dụng
Gastrin	Protein Sự căng phòng Thần kinh (Giải phóng chất ức chế)	Tế bào G ở hang vị, tá tràng và hổng tràng	Kích thích Bài tiết acid dịch vị Phát triển niêm mạc
Cholecystokinin	Protein Chất béo Acid	Tế bào I ở tá tràng, hổng tràng, hồi tràng	Kích thích Tuy bài tiết enzym Tuy bài tiết bicarbonate Túi mật co bóp Phát triển tuyến tuy ngoại tiết Ức chế Co bóp dạ dày
Secretin	Acid Chất béo	Tế bào S ở tá tràng, hổng tràng, hồi tràng	Kích thích Tiết pepsin Tuy bài tiết bicarbonate Đường mật bài tiết bicarbonate Phát triển tuyến tuy ngoại tiết Ức chế Bài tiết acid dịch vị
Gastric inhibitory peptide	Protein Chất béo Carbohydrate	Tế bào K của tá tràng và hổng tràng	Kích thích Giải phóng insulin Ức chế Bài tiết acid dịch vị
Motilin	Chất béo Acid Thần kinh	Tế bào M của tá tràng và hổng tràng	Kích thích Nhu động dạ dày Nhu động ruột

Motilin được tiết bởi dạ dày và phần trên của tá tràng khi đói, và điều duy nhất biết về chức năng của hormone này là tác dụng *tăng nhu động tiêu hóa*. Motilin được bài tiết theo chu kỳ và kích thích sóng nhu động tiêu hóa gọi là “phức hợp điện cơ tiêu hóa” di chuyển qua dạ dày và ruột non mỗi 90 phút ở người đói. Sự bài tiết motilin bị ức chế sau khi ăn bởi cơ chế vẫn chưa được biết rõ.

## CÁC DẠNG CHỨC NĂNG CỦA VẬN ĐỘNG TRONG ĐƯỜNG ỐNG TIÊU HÓA

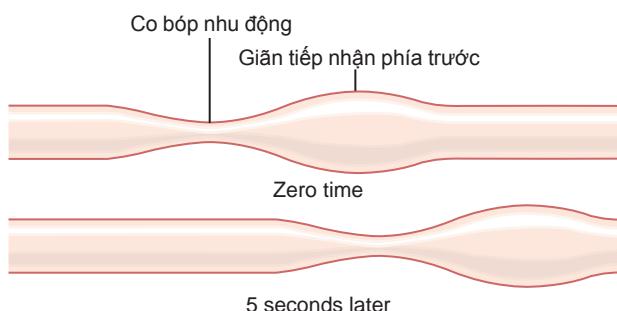
Có 2 dạng vận động xuất hiện ở đường ống tiêu hóa: (1) đẩy đi, giúp thức ăn tiến về phía trước dọc theo ống tiêu hóa với một nhịp độ phù hợp với khả năng tiêu hóa và hấp thu, (2) nhào trộn, giúp các cơ chất trong dạ dày luôn được trộn đều.

### HOẠT ĐỘNG ĐẨY ĐI—NHU ĐỘNG

Hoạt động đẩy đi cơ bản của đường tiêu hóa là nhu động, được minh họa trong **Figure 63-5**. Một vòng co cơ xuất hiện sau đó đẩy về phía trước; cơ chế này giống như khi đặt một vòng tròn bằng ngón tay quanh một ống cảng mỏng, sau đó co ngón tay lại và trượt về phía trước dọc theo ống. Bất cứ thứ gì ở trước vòng tròn sẽ được đẩy về phía trước.

Nhu động là một đặc tính có hưu của nhiều ống cơ trơn hợp bào; kích thích tại bất cứ điểm nào tại ruột có thể tạo một vòng co cơ ở lớp cơ vòng sau đó di chuyển dọc theo ống ruột. (Nhu động cũng xuất hiện trong ống mật, ống tuyến, niệu quản và nhiều ống cơ trơn khác trong cơ thể.)

Tác nhân kích thích bình thường sinh ra nhu động ruột là sự căng phòng của ruột. Có nghĩa là nếu có một lượng lớn thức ăn ở bất cứ điểm trong ruột, sự căng giãn của thành ruột kích thích hệ TK ruột gây co thành ruột ở sau điểm này 2-3 cm và vòng co cơ đó bắt đầu một nhu động.



**Figure 63-5.** Nhu động.

Các kích thích khác có thể tạo ra nhu động ruột bao gồm chát hóa học hoặc kích thích vật lý của biểu mô đường ruột. Ngoài ra, tín hiệu mạnh của TK phó giam cảm có thể tạo ra nhu động mạnh.

### Chức Năng Của Đám Rối TK Cơ Ruột Trong Việc Tạo Nhu Động

Nhu động chỉ xuất hiện yếu ớt hoặc không có tại những đoạn ống tiêu hóa mà thiếu đám rối TK cơ ruột bẩm sinh. Hơn nữa, nó giảm mạnh hoặc hoàn toàn không có ở toàn bộ ruột khi bệnh nhân được điều trị atropine làm tê liệt đâu tật TK cholinergic của đám rối TK cơ ruột. Vì vậy, *hiệu quả* của nhu động đòi hỏi đám rối TK cơ ruột hoạt động.

**Sóng Nhu Động Di Chuyển Về Phía Hậu Môn Cùng Sự Giãn Tiếp Nhận Xuôi Dòng—“Quy Luật Của Ruột”.** Về lý thuyết, nhu động có thể xuất hiện ở các hướng khác nhau từ điểm kích thích nhưng nhu động hướng về phía miệng thường mất nhanh chóng trong khi tiếp tục một quãng lớn về hướng hậu môn. Nguyên nhân chính xác gây ra hướng nhu động này chưa được hiểu rõ mặc dù nó có thể có nguyên nhân chính từ việc đám rối TK cơ ruột được “phân cực” về hướng hậu môn, nó có thể được giải thích như sau.

Khi một đoạn đường tiêu hóa được kích thích bởi sự căng phòng và từ đó bắt đầu nhu động, vòng co cơ gây ra nhu động thường bắt đầu ở mặt bên phía miệng (mặt bên đối diện là phía hậu môn) của khối phòng và di chuyển về phía đoạn căng phòng, đẩy thức ăn trong ruột hướng về phía hậu môn 5-10 centimeters trước khi mất đi. Cùng lúc đó, ruột đôi lúc giãn ra ở phía hậu môn cách đó vài centimeters, được gọi là “sự giãn tiếp nhận”, điều này cho phép đẩy thức ăn dễ dàng về phía hậu môn hơn về phía miệng.

Mô hình phức hợp này không xuất hiện khi thiếu đám rối TK cơ ruột. Vì vậy, phức hợp này được gọi là *phản xạ cơ ruột* hoặc *phản xạ nhu động*. Phản xạ nhu động cùng với chuyển động hướng về phía hậu môn của nhu động được gọi là “quy luật của ruột”.

### HOẠT ĐỘNG NHÀO TRỘN

Hoạt động nhào trộn có đặc điểm khác nhau ở những phần khác nhau của đường tiêu hóa. Ở một số đoạn, co bóp nhu động chủ yếu gây ra nhào trộn. Điều này đúng khi quá trình tiến về phía trước của thức ăn trong ruột được ngăn lại bởi một cơ thắt nên sóng nhu động chỉ có thể khuấy tung thức ăn trong ruột hơn là đẩy chúng về phía trước. Vào một thời điểm khác, *sự co thắt theo chu kỳ tại chỗ* xuất hiện sau vài centimeters ở thành ruột. Sự co thắt này thường kéo dài 5-30 giây; Sự co thắt mới sau đó xuất hiện tại vị trí khác, có tác dụng “cắt” và “nghiền” thức ăn. Nhu động và sự co thắt thay đổi theo từng đoạn đường tiêu hóa khác nhau theo nhu cầu chính là đẩy hay nhào trộn, điều này được bàn ở chương 64.

## TUẦN HOÀN MÁU ĐƯỜNG TIÊU HÓA— TUẦN HOÀN NỘI TẠNG

Mạch máu của bộ máy tiêu hóa là một phần của hệ thống lớn hơn được gọi là *tuần hoàn nội tạng*, được mô tả ở **Figure 63-6**. Nó bao gồm dòng máu chảy qua ruột và máu chảy qua lách, tụy và gan. Cấu trúc của hệ thống này làm cho máu chảy qua ruột, lách và tụy sau đó sẽ ngay lập tức chảy về gan qua *tĩnh mạch cửa*. Ở gan, dòng máu chảy qua hàng triệu *xoang chứa máu nhỏ* và cuối cùng rời gan bởi *tĩnh mạch gan* và đổ vào tĩnh mạch chủ dưới của hệ tuần hoàn chung. Trước khi đổ vào tĩnh mạch chủ dưới, dòng máu qua gan này được các *tế bào lưới nội mô* nằm ở trong các xoang chứa máu loại bỏ vi khuẩn và chất độc từ đường tiêu hóa vì vậy có thể ngăn cản sự vận chuyển trực tiếp các tác nhân có khả năng gây hại vào cơ thể.

Các chất dinh dưỡng không béo, hòa tan được trong nước từ ruột (VD như carbohydrate và protein) cũng được vận chuyển trong máu tĩnh mạch cửa vào xoang chứa máu. Ở đây, cả TB lưới nội mô và các TB gan đều hấp thu và dự trữ tạm thời từ  $\frac{1}{2}$  đến  $\frac{3}{4}$  lượng chất dinh dưỡng. Ngoài ra, nhiều chất hóa học trung gian chuyển hóa của những chất dinh dưỡng này xuất hiện trong TB gan. Những chức năng dinh dưỡng của gan được nói đến ở chương 68-72. Hầu hết tất cả chất béo được hấp thu tại ruột *không được vận chuyển trong máu TM cửa* mà được hấp thu vào hệ bạch huyết ở ruột sau đó được đổ vào hệ tuần hoàn bởi *ống ngực* và không đi qua gan.

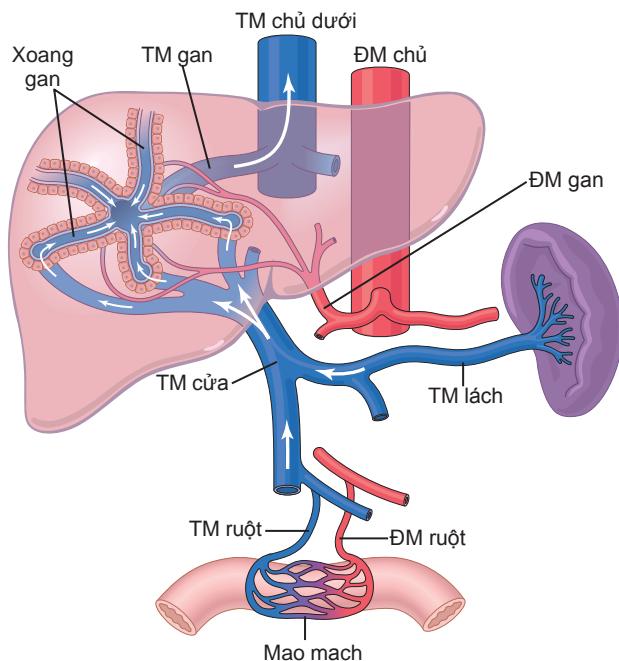


Figure 63-6. Tuần hoàn nội tạng.

## GIẢI PHẪU CỦA HỆ THỐNG CẤP MÁU ĐƯỜNG TIÊU HÓA

**Figure 63-7** mô tả khái quát của hệ thống động mạch cấp máu cho ruột, bao gồm động mạch treo tràng trên và mạc treo tràng dưới cấp máu cho thành ruột non và đại tràng bởi hệ thống cung động mạch. Động mạch thân tạng không được mô tả trên hình, nó cấp máu cho dạ dày.

Khi vào thành ruột, các động mạch tách nhánh nhỏ ôm vòng quanh ruột, đầu tận của các nhánh này gặp nhau ở mặt tự do của thành ruột. Từ các động mạch mảnh có các mảnh máu nhỏ hơn nữa đi vào bên trong thành ruột và trải dài (1) khắp các bó cơ, (2) vào nhung mao ruột và (3) vào lớp dưới niêm mạc để thực hiện chức năng bài tiết và hấp thu của ruột.

**Figure 63-8** mô tả cấu trúc đặc biệt của hệ thống mạch máu ở nhung mao ruột bao gồm các động mạch và tĩnh mạch nhỏ được kết nối với nhau bởi hệ thống mao mạch nhiều vòng. Thành của các động mạch có lớp cơ chiếm ưu thế nên có thể chủ động kiểm soát lưu lượng máu.

## ẢNH HƯỞNG CỦA HOẠT ĐỘNG RUỘT VÀ CÁC TÁC NHÂN CHUYỂN HÓA ĐẾN LƯU LƯỢNG MÁU ĐẾN RUỘT

Ở điều kiện bình thường, lưu lượng máu đến ruột ở mỗi khu vực đường tiêu hóa cũng như các lớp trong thành ruột phụ thuộc trực tiếp vào mức độ hoạt động của chúng. VD khi đang trong giai đoạn hấp thu chất dinh dưỡng, lượng máu đến các nhung mao và lớp dưới niêm mạc xung quanh tăng gấp 8 lần. Tương tự, lượng máu đến lớp cơ của thành ruột tăng khi ruột tăng vận động. VD, sau bữa ăn, tất cả hoạt động vận động, bài tiết, hấp thu đều tăng vì vậy lượng máu đến ruột tăng lên nhưng sẽ về bình thường sau đó 2-4 giờ.

**Các Nguyên Nhân Có Thể Làm Tăng Lượng Máu Khi Đường Tiêu Hóá Hoạt Động.** Mặc dù các nguyên nhân chính xác gây tăng lượng máu khi đường tiêu hóa hoạt động vẫn chưa được biết rõ, nhưng một vài phần đã được làm sáng tỏ.

Đầu tiên, các chất gây giãn mạch được giải phóng từ lớp niêm mạc đường tiêu hóa trong quá trình tiêu hóa. Đa phần các chất này là hormone peptide, bao gồm *cholecystokinin*, *polypeptide hoạt mạch ruột*, *gastrin*, *secretin*. Nhưng hormone này kiểm soát hoạt động vận động và bài tiết của ruột được nhắc đến ở chương 64-65.

Thứ hai, nhiều tuyến tiêu hóa cũng giải phóng vào thành ruột 2 chất *kallidin* và *bradykinin* cùng thời điểm các chất tiết khác được bài tiết vào lòng ống.

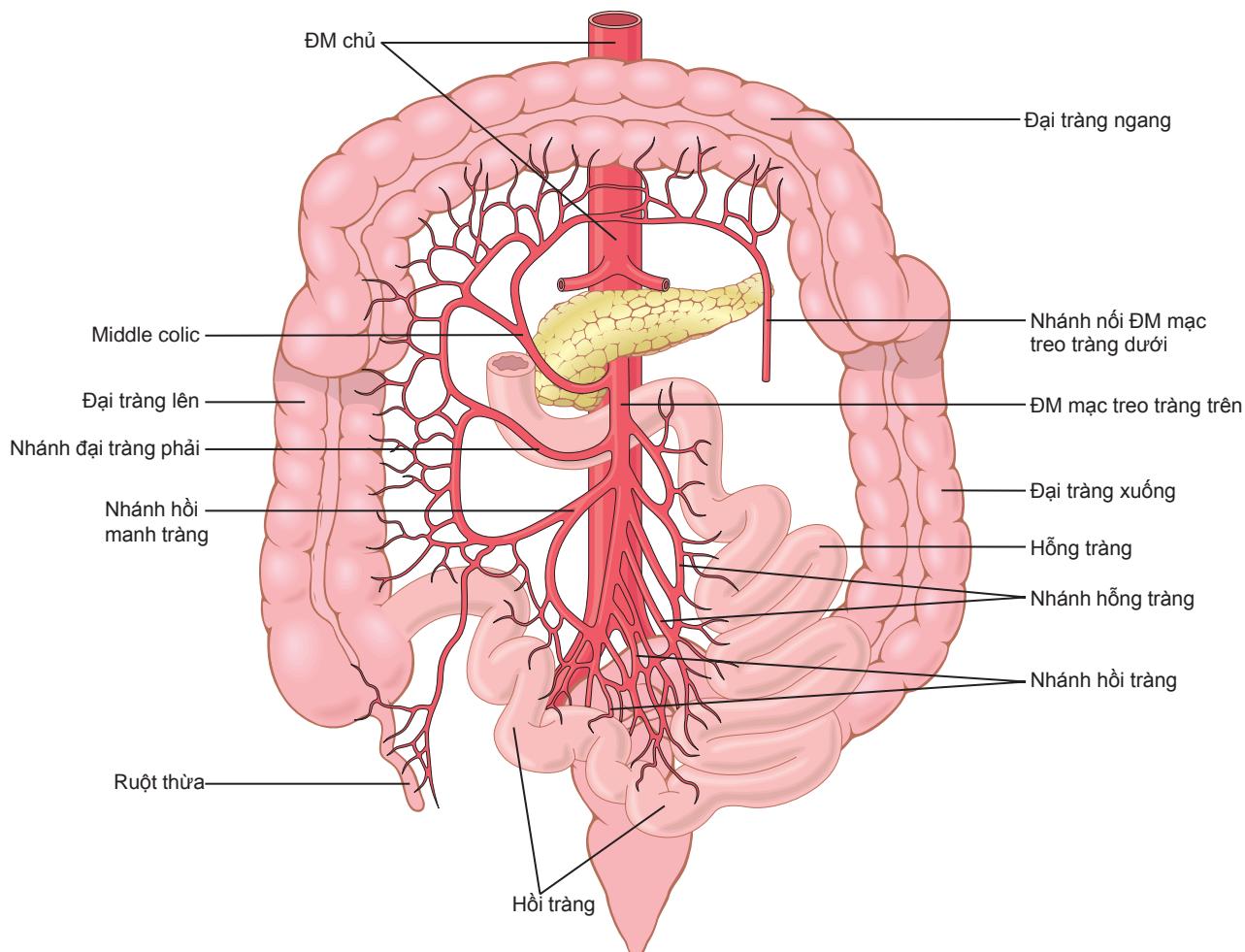


Figure 63-7. Cấp máu cho ruột qua mạng lưới mạch mạc treo.

Những chất này có tác dụng giãn mạch mạnh nên gây tăng giãn mạch niêm mạc trong quá trình bài tiết.

Thứ ba, sự giảm mức độ tập trung oxy ở thành ruột có thể làm tăng lưu lượng máu ở ruột lên 50 - 100%, bởi vậy sự tăng khả năng trao đổi chất ở niêm mạc và thành ruột trong hoạt động ruột có thể làm giảm mức tập trung oxy đủ để gây ra hiện tượng giãn mạch. Việc giảm lượng oxy cũng dẫn đến việc tăng gấp 4 lần lượng adenosine, 1 chất giãn mạch thường được biết đến có vai trò chính trong việc làm tăng lưu lượng.

Vì vậy, sự tăng lưu lượng máu trong gia tăng hoạt động ruột có thể là sự kết hợp giữa nhiều yếu tố kể trên và còn đang được nghiên cứu.

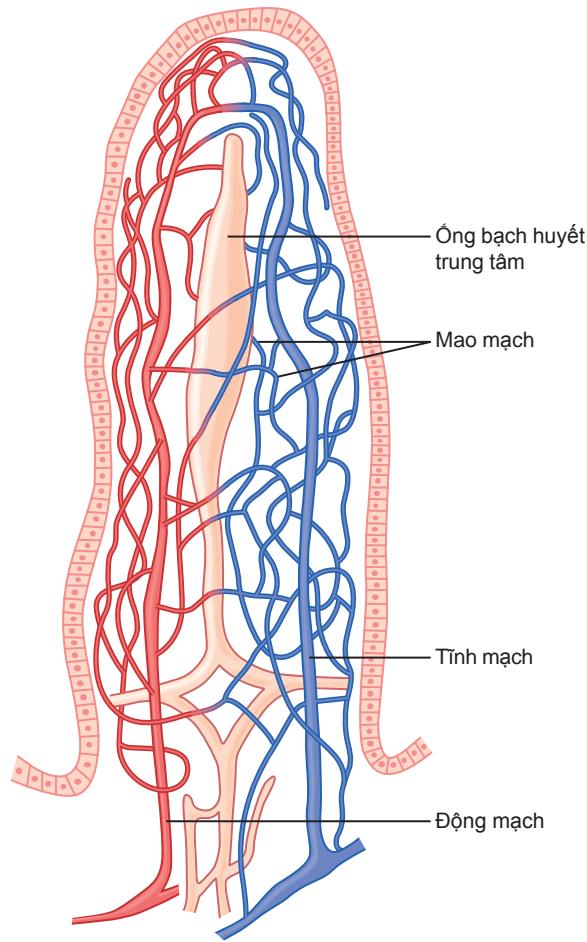
**Dòng Máu “Đối Lưu” Trong Nhung Mao** cho thấy dòng máu động mạch chảy vào các nhung mao và máu tĩnh mạch chảy ra khỏi nhung mao theo các hướng đối lập nhau còn các mao mạch nằm xen giữa chúng. Bởi sự sắp xếp hệ mạch như vậy, phần lớn lượng máu có oxy được khuếch tán từ động mạch vào thẳng các mao mạch lân cận mà không cần vận chuyển đến đỉnh nhung mao.

Có tới 80% lượng oxy có thể đi theo vòng tuần hoàn ngắn đó và không có chức năng trao đổi chất tại chỗ ở nhung mao. Ở đây người đọc sẽ nhận ra rằng cơ chế đối lưu ở nhung mao này tương tự với cơ chế đối lưu tại ống mạch thẳng của vùng tủy thận, vấn đề này đã được thảo luận rõ ở Chương 29.

Dưới điều kiện bình thường, sự chuyển hướng của oxy từ các động mạch tới mao mạch không gây hại cho nhung mao, nhưng trong điều kiện bệnh lí khi mà dòng máu tới ruột suy giảm như trường hợp shock tim, lượng oxy thiếu hụt ở đỉnh nhung mao có thể lớn tới mức đỉnh nhung mao hoặc cả nhung mao bị hoại tử do thiếu máu cục bộ và bị tiêu hủy. Vì những lý do trên, trong nhiều bệnh đường tiêu hóa, các nhung mao bị mòn đi dẫn tới giảm diện tích hấp thu của ruột.

### ĐIỀU HÒA THẦN KINH CỦA LƯU LƯỢNG MÁU ỐNG TIÊU HÓA

Sự kích thích hệ TK phó giao cảm dẫn truyền tới dạ dày và đại tràng làm tăng lượng máu tại chỗ trong cùng một lúc và làm tăng hoạt động bài tiết của tuyến.



**Figure 63-8.** Hệ thống vi mạch của nhung mao, mô tả sự đổi lưu dòng máu giữa động mạch và tĩnh mạch.

Lượng máu tăng lên này có thể là hậu quả thứ phát của việc tăng hoạt động của tuyến chứ không phải hậu quả trực tiếp của việc kích thích thần kinh.

Ngược lại, hệ giao cảm có ảnh hưởng trực tiếp lên cơ bắp tất cả hệ thống ống tiêu hóa và gây ra hiện tượng co các động mạch mạnh và làm giảm lượng máu. Sau khi hiện tượng này kéo dài sau vài phút thì lượng máu trở lại gần như bình thường nhờ cơ chế tự điều hòa. Tức là cơ chế giãn mạch bằng chuyển hóa tại chỗ khởi phát bởi hiện tượng thiếu máu cục bộ, đã kiểm soát ưu thế hơn cơ chế co mạch do hệ giao cảm và đưa lượng máu giàu dưỡng chất cần thiết tới các tuyến và cơ của ống tiêu hóa một cách bình thường.

**Tầm Quan Trọng Của Sự Suy Giảm Yếu Tố Thần Kinh Trong Lưu Lượng Máu Ống Tiêu Hóa Khi Các Cơ Quan Khác Của Cơ Thể Cần Bổ Sung Thêm Máu.** Giá trị chính của cơ chế co mạch bởi hệ TK giao cảm trong ruột là nó cho phép giảm lượng máu tới ống tiêu hóa và các tạng khác trong một khoảng

thời gian ngắn lúc lao động nặng, khi các cơ vận xương và tim cần bổ sung thêm lưu lượng máu. Ngoài ra trong shock tim, khi toàn bộ các mô sống của cơ thể có nguy cơ hoại tử do thiếu máu, đặc biệt là tế bào não và tim, kích thích hệ thần kinh giao cảm có thể làm giảm lượng máu trong các tạng tới mức rất thấp trong nhiều giờ.

Kích thích hệ giao cảm cũng gây ra sự co mạch rất mạnh ở các tĩnh mạch lớn tại ruột và mạc treo. Sự co mạch làm giảm dung tích của các tĩnh mạch này, theo đó làm di dời lượng máu lớn sang các cơ quan khác trong hệ tuần hoàn. Cụ thể trong tình trạng shock mất máu hoặc các hình thái giảm lưu lượng máu khác, cơ chế này có thể cung cấp tới 200 - 400 mililiter lượng máu bổ sung để đảm bảo tuần hoàn được bình thường.

### Bibliography

- Adelson DW, Million M: Tracking the moveable feast: sonomicrometry and gastrointestinal motility. *News Physiol Sci* 19:27, 2004.
- Brookes SJ, Spencer NJ, Costa M, Zagorodnyuk VP: Extrinsic primary afferent signalling in the gut. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:286, 2013.
- Campbell JE, Drucker DJ: Pharmacology, physiology, and mechanisms of incretin hormone action. *Cell Metab* 17:819, 2013.
- Côté CD, Zadeh-Tahmasebi M, Rasmussen BA, et al: Hormonal signaling in the gut. *J Biol Chem* 289:11642, 2014.
- Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. *J Physiol* 592:2951, 2014.
- Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:286, 2012.
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409, 2009.
- Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296:G1, 2009.
- Knowles CH, Lindberg G, Panza E, De Giorgio R: New perspectives in the diagnosis and management of enteric neuropathies. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:206, 2013.
- Lake JL, Heuckeroth RO: Enteric nervous system development: migration, differentiation, and disease. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 305:G1, 2013.
- Lammers WJ, Slack JR: Of slow waves and spike patches. *News Physiol Sci* 16:138, 2001.
- Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. *J Physiol* 592:2959, 2014.
- Obermayr F, Hotta R, Enomoto H, Young HM: Development and developmental disorders of the enteric nervous system. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 10:43, 2013.
- Powley TL, Phillips RJ: Musings on the wanderer: what's new in our understanding of vago-vagal reflexes? I. Morphology and topography of vagal afferents innervating the GI tract. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 283:G1217, 2002.
- Sanders KM, Koh SD, Ro S, Ward SM: Regulation of gastrointestinal motility—insights from smooth muscle biology. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 9:633, 2012.
- Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. *Physiol Rev* 94:859, 2014.
- Vanden Berghe P, Tack J, Boesmans W: Highlighting synaptic communication in the enteric nervous system. *Gastroenterology* 135:20, 2008.



## Sự nhào trộn và đẩy thức ăn ở đường tiêu hóa

Thời gian thức ăn đọng lại ở từng phần của ống tiêu hóa rất quan trọng với quá trình biến đổi và hấp thu các chất dinh dưỡng. Thêm vào đó, quá trình nhào trộn thức ăn cần được thực hiện một cách hợp lí. Vì yêu cầu đối với quá trình nhào trộn và đẩy thức ăn đi khá khác nhau ở từng giai đoạn của quá trình tiêu hóa nên cơ chế thần kinh tự chủ và cơ chế hormon tham gia điều khiển thời gian của từng hoạt động để có thể đạt được hiệu quả tốt nhất – không quá nhanh và cũng không quá chậm.

Chương này sẽ đề cập đến các quá trình vận chuyển, nhất là dưới sự điều khiển của cơ chế thần kinh tự chủ.

### SỰ TIÊU HÓA THỨC ĂN

Lượng thức ăn mà một người tiêu hóa được xác định chủ yếu bằng cảm giác đói (*hunger*). Loại thức ăn mà một người yêu thích hơn được xác định bằng cảm giác thèm ăn (*appetite*). Những cơ chế này cực kì quan trọng đối với việc duy trì nguồn cung cấp chất dinh dưỡng hợp lí cho cơ thể và sẽ được nhắc đến ở chương 72. Nay chúng ta sẽ thảo luận về sự tiêu hóa cơ học, đặc biệt là nhai (*mastication / chewing*) và nuốt (*swallowing*).

### NHAI

Bộ răng của chúng ta rất phù hợp cho hoạt động nhai. Răng cửa (incisor) cắn xé rất mạnh và răng hàm (molar) nghiền thức ăn. Tất cả các cơ hàm hoạt động cùng nhau có thể làm hàm răng đóng lại với một lực tương đương 250N ở các răng cửa và 910N ở các răng hàm.

Hầu hết các cơ tham gia động tác nhai được chi phối bởi các nhánh vận động của dây thần kinh sọ số V, và quá trình nhai được điều khiển bởi các nhân ở thân não. Sự kích thích từ các vùng cấu tạo lưỡi đặc biệt ở thân não sẽ tạo nên các vận động nhai có chu kỳ.Thêm vào đó, sự kích thích từ các khu vực vùng dưới đồi, amiđan và vỏ não gần vùng nhận cảm ném và ngực cũng có thể tạo nên vận động nhai.

Quá trình nhai gây ra chủ yếu bởi phản xạ nhai (*chewing reflex*). Lượng thức ăn trong miệng lúc đầu sẽ gây ra sự ức chế phản xạ (*reflex inhibition*) các cơ nhai, làm hàm dưới hạ xuống. Động tác này sẽ khởi động phản xạ căng các cơ hàm gây nên sự co cơ hồi ứng (*rebound*). Điều này sẽ làm nâng hàm lên một cách

tự động làm hàm răng đóng lại, nhưng nó cũng làm thức ăn bị nén nhỏ lại lần nữa trong miệng, điều này lại ức chế các cơ hàm, dẫn đến hàm hạ xuống và làm co cơ hồi ứng. Quá trình này sẽ được lặp đi lặp lại.

Động tác nhai có vai trò quan trọng trong tiêu hóa mọi loại thức ăn, nhưng nó đặc biệt quan trọng với các loại trái cây và rau tươi sống bởi vì chúng có một lớp màng cellulose bao quanh các thành phần dinh dưỡng, lớp màng này phải bị phá vỡ trước khi thức ăn được tiêu hóa. Thêm nữa, nhai hỗ trợ tiêu hóa thức ăn vì một lí do đơn giản là: *Các enzym tiêu hóa chỉ hoạt động trên bề mặt các mảnh thức ăn*. Do vậy, tỉ lệ thức ăn được tiêu hóa phụ thuộc vào tổng toàn bộ bề mặt tiếp xúc với các dịch tiêu hóa. Thêm vào đó, nghiên thức ăn thành các mảnh nhỏ sẽ ngăn ngừa sự tổn thương đường tiêu hóa và làm thức ăn được vận chuyển từ dạ dày xuống ruột non dễ dàng hơn, sau đó xuống các phân đoạn ruột tiếp theo.

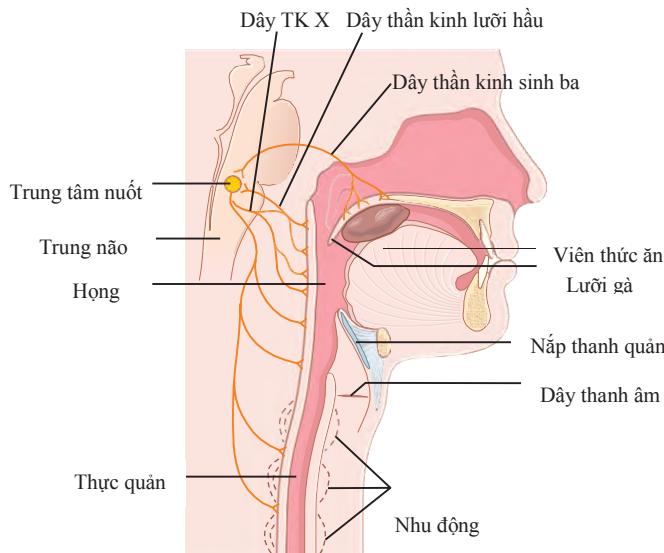
### NUỐT

Nuốt là một cơ chế phức tạp, chủ yếu vì họng đảm nhiệm cả hai nhiệm vụ là thở và nuốt. Họng sẽ chuyển sang dạng hình ống để đẩy thức ăn đi chỉ trong vòng một vài giây. Điều này đặc biệt quan trọng vì lúc nuốt thì chúng ta không thể thở được.

Nói chung, quá trình nuốt có thể chia làm 3 giai đoạn:

- (1) *giai đoạn nuốt có ý thức*: khởi đầu quá trình nuốt
- (2) *giai đoạn hụt họng*: giai đoạn này xảy ra tự động và sẽ tạo nên dòng thức ăn từ họng xuống đến thực quản
- (3) *giai đoạn thực quản*: một giai đoạn tự động khác để vận chuyển thức ăn từ họng xuống đến dạ dày.

**Giai đoạn nuốt có ý thức.** Khi thức ăn đã sẵn sàng để nuốt, nó được ép lại hay cuộn lại ra sau để đi vào họng bằng áp lực do sự chuyển động lên trên và ra sau của lưỡi chống lại vòm miệng, như hình 64.1 minh họa. Bắt đầu từ đây, nuốt xảy ra hoàn toàn (hoặc gần như hoàn toàn) tự động và thường thì không thể làm ngưng lại được.

**Hình 64-1.** Cơ chế nuốt

**Giai đoạn họng (không có ý thức).** Khi viên thức ăn đến phần miệng sau và họng, nó kích thích các vùng receptor nuốt ở biểu mô xung quanh đường vào họng, đặc biệt trên các cột hạnh nhân, các xung động từ các khu vực này sẽ đến thân não để khởi động sự co cơ họng một cách tự động như sau:

- Khẩu cái mềm được nâng lên đóng các lỗ mũi sau để ngăn ngừa sự trào ngược thức ăn vào khoang mũi.
- Các nếp gấp của vòm họng ở mỗi bên được kéo vào giữa để gắn với nhau. Theo cách này, các nếp gấp này sẽ tạo thành một rãnh dọc để qua đó thức ăn đi vào phần họng sau. Rãnh này hoạt động có chọn lọc, chỉ cho những thức ăn đã được nghiên kỹ đi qua dễ dàng. Bởi vì giai đoạn này kéo dài dưới 1 giây nên bất kì vật nào có kích thước lớn thường sẽ bị ngăn cản không thể xuống thực quản.
- Các dây thanh âm nằm rất sát nhau, thanh quản được nâng lên và ra trước bởi các cơ cổ. Những chuyển động này cộng với sự co mặt của các dây chằng ngăn ngừa sự chuyển động lên trên của nắp thanh quản, làm nắp thanh quản chuyển động ra sau ngay trên đường vào thanh quản. Tất cả những chuyển động này cùng nhau ngăn ngừa dòng thức ăn đi vào mũi và khì quản. Điều cần thiết nhất chính là các dây thanh âm nằm sát nhau, nhưng nắp thanh quản lại giúp các dây thanh âm tránh xa khỏi thức ăn. Sự tồn thương ở các dây thanh âm hoặc ở các cơ (có chức năng giúp các dây thanh âm sát lại gần nhau) có thể gây nên tắc nghẽn (strangulation).
- Chuyển động đi lên của thanh quản cũng làm nâng lên và mở rộng đường vào thực quản. Cùng lúc này, cơ thắt thực quản trên (upper esophageal sphincter) giãn ra (cơ này ở 3-4cm đoạn trên thành cơ thực quản). Do đó, thức ăn di chuyển dễ dàng và tự do

từ thành họng sau xuống thực quản trên. Trong quá trình nuốt, cơ thắt này duy trì một lực co mạnh, do đó ngăn ngừa khì đi vào thực quản trong lúc thở. Chuyển động đi lên của thanh quản cũng đồng thời nâng thanh môn ra khỏi dòng thức ăn, do đó thức ăn chủ yếu đi qua hai bên nắp thanh quản hơn là trên bề mặt của nó; đây là một cơ chế bảo vệ khác ngăn ngừa thức ăn đi vào khì quản.

- Khi thanh quản được nâng lên và cơ thắt thực quản trên giãn ra, toàn bộ cơ ở thành họng co lại, bắt đầu từ phần trên sau đó lan xuống qua phần giữa và phần dưới, đẩy thức ăn xuống thực quản bằng các sóng nhu động.

**Tóm tắt cơ chế nuốt ở giai đoạn họng:** Khì quản được đóng lại, thực quản được mở ra, và một sóng nhu động nhanh được khởi động bằng hệ thống thần kinh của họng để đẩy thức ăn xuống phần thực quản trên, toàn bộ quá trình này diễn ra chưa đến 2 giây.

#### Cơ chế thần kinh khởi động giai đoạn họng.

Những vùng nhận cảm nhạy cảm nhất của phần miệng sau và họng đảm nhiệm khởi động giai đoạn họng nằm trên một vòng tròn xung quanh đường vào họng, nhạy cảm nhất ở trên các cột hạnh nhân. Những xung động được truyền từ những vùng này qua phản cảm giác của dây thần kinh sinh ba và dây lưỡi hầu đến hành não, nhập vào hoặc liên hệ chặt chẽ với bó đơn độc (*tractus solitarius*) là nơi nhận tất cả các xung động cảm giác từ miệng.

Các giai đoạn kế tiếp của quá trình nuốt được khởi động lần lượt sau đó một cách tự động bởi chất lưỡi ở hành não và phần dưới của cầu não. Trình tự và thời gian toàn bộ của phản xạ nuốt giống nhau giữa các lần. Những vùng ở hành não và phần dưới của cầu não điều khiển hoạt động nuốt được gọi là trung tâm nuốt (*swallowing center*).

Những tín hiệu vận động đi từ trung tâm nuốt đến họng và phần trên của thực quản được truyền lần lượt qua dây thần kinh số 5, 9, 10 và 12 và thậm chí một vài dây thần kinh số khác nữa.

Tóm lại, giai đoạn họng chủ yếu là một hoạt động phản xạ. Nó hầu như luôn được khởi động bởi các cử động của thức ăn vào phần miệng sau, từ đó kích thích các receptor nhận cảm ở họng để gây nên phản xạ nuốt.

**Tác động của giai đoạn họng đến hô hấp.** Toàn bộ giai đoạn họng thường xảy ra trong thời gian chưa tới

6 giây [?], do đó làm gián đoạn chu kì hô hấp một phần nhỏ. Trung tâm nuốt ức chế trung tâm hô hấp ở hành não trong khoảng thời gian này, làm ngưng lại quá trình hô hấp ở bất kỳ thời điểm nào của chu kì để quá trình nuốt được diễn ra. Ngay cả khi một người đang nói, nuốt cũng làm gián đoạn hô hấp một khoảng thời gian ngắn mà hầu như không thể nhận ra được.

**Giai đoạn thực quản có hai loại nhu động.** Thực quản hoạt động để đưa thức ăn từ họng xuống dạ dày; để đảm nhiệm chức năng này, những cử động của nó được sắp xếp rất hợp lí.

Thông thường thực quản sẽ có hai loại nhu động: *nhu động nguyên phát* và *nhu động thứ phát*. Nhu động nguyên phát đơn giản là sự tiếp nối các sóng nhu động bắt đầu từ họng và lan truyền xuống thực quản trong giai đoạn hau họng của cơ ché nuốt. Sóng này sẽ lan truyền từ họng xuống dạ dày trong khoảng từ 8 đến 10 giây. Khi người đứng thẳng, thậm chí thức ăn được chuyển xuống phần thấp của thực quản nhanh hơn các sóng nhu động, khoảng 5 đến 8 giây, do có ảnh hưởng của trọng lực kéo thức ăn đi xuống.

Nếu sóng nhu động nguyên phát không thể chuyển được toàn bộ lượng thức ăn ở thực quản xuống dạ dày, *các sóng nhu động thứ phát* được tạo ra từ sự căng phình của thực quản do chứa thức ăn. Những sóng này tồn tại cho đến khi thức ăn được chuyển xuống hết dạ dày. Những sóng nhu động thứ phát được khởi động từng phần bởi thần kinh nội tại ở đám rối thần kinh Auerbach (*myenteric nervous system = Auerbach's plexus – người dịch*) và bằng phản xạ bắt đầu ở họng sau đó truyền qua các sợi hướng tâm của dây thần kinh số X lên hành não và truyền xuống thực quản qua dây thần kinh lưỡi hầu (IX) và các sợi ly tâm của dây thần kinh số X.

Cơ ở thành họng và 1/3 trên của thực quản thuộc loại cơ vân. Do đó, các sóng nhu động ở những vùng này được điều khiển bởi các xung động thần kinh vận động của dây thần kinh số IX và X. Ở 2/3 dưới của thực quản, cơ thuộc loại cơ trơn, tuy nhiên phần thực quản này được điều khiển bởi sự liên kết giữa dây thần kinh số X và đám rối thực quản. Khi cắt các nhánh dây thần kinh X chi phối thực quản, đám rối thực quản sau vài ngày sẽ có thể tự mình tạo nên những sóng nhu động thứ phát mạnh mẽ ngay cả khi không có sự hỗ trợ của dây thần kinh số X. Do vậy, ngay cả khi liệt phản xạ nuốt của hành não, thức ăn vào thực quản qua đường ống hoặc những đường khác vẫn đi xuống được dạ dày.

**Sự giãn cơ (tiếp nhận) của dạ dày.** Khi sóng nhu động của thực quản xuống đến dạ dày, một sóng tín hiệu giãn cơ được lan truyền qua các neuron ức chế hệ thần kinh cơ ruột sẽ đi trước sóng nhu động. Toàn bộ dạ dày và thậm chí tá tràng sẽ giãn ra khi sóng tín hiệu này đến phần cuối thực quản và điều này giúp chuẩn bị thời gian cho quá trình nhận thức ăn từ thực quản trong động tác nuốt.

**Chức năng của cơ thắt thực quản dưới.** Tại phần dưới cùng của thực quản, trên chỗ nối với dạ dày khoảng 3 cm có cơ vòng thực quản hay cơ thắt thực quản dưới (*lower esophageal sphincter, gastroesophageal sphincter*). Cơ thắt này bình thường duy trì trương lực với áp suất trong lồng ngực tại điểm này khoảng 30 mmHg, trái ngược với phần giữa thực quản duy trì tình trạng giãn. Khi một sóng nhu động nuốt đi xuống thực quản, cơ thắt thực quản dưới sẽ giãn ra trước sóng nhu động để thức ăn được đẩy dễ dàng xuống dạ dày. Hiếm khi cơ thắt này không giãn ra, tình trạng này được gọi là *achalasia* (sẽ được nhắc đến ở chương 67).

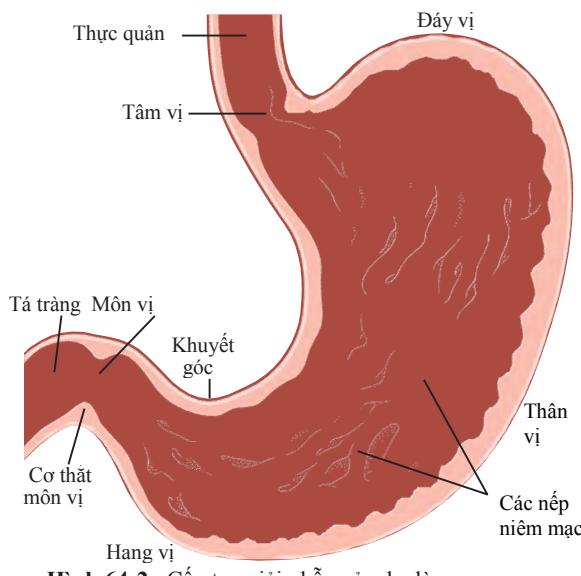
Dịch tiết của dạ dày rất giàu acid và chứa nhiều enzym tiêu protein. Niêm mạc thực quản, ngoại trừ phần 1/8 dưới, không có khả năng chịu được hoạt động tiêu hóa của dịch dạ dày trong một thời gian dài. May mắn thay, bình thường trương lực co cơ của cơ thắt thực quản dưới giúp ngăn ngừa sự trào ngược của các chất chứa trong dạ dày lên thực quản.

**Cơ ché bỗ sung để ngăn ngừa trào ngược thực quản bằng cấu tạo giống van ở phần cuối thực quản.** Một yếu tố khác góp phần giúp ngăn ngừa trào ngược là một bộ phận có cấu tạo như một chiếc van ở thực quản hơi nhô vào trong dạ dày. Áp lực ổ bụng tăng lên sẽ làm thực quản nhô vào tại điểm này. Do đó, cấu tạo giống van này ở phần thực quản dưới giúp ngăn ngừa trào ngược các chất ở trong dạ dày lên thực quản trong những trường hợp áp lực ổ bụng tăng lên. Nếu không thì mỗi khi chúng ta bước đi, ho hoặc thở mạnh, acid dạ dày có thể trào ngược lên thực quản.

## CHỨC NĂNG CƠ HỌC CỦA DẠ DÀY

Các chức năng cơ học của dạ dày gồm 3 quá trình: (1) lưu giữ một lượng lớn thức ăn cho đến khi thức ăn có thể được xử lý hoàn toàn ở dạ dày, tá tràng và đường tiêu hóa dưới; (2) nhào trộn thức ăn với các chất dịch của dạ dày cho đến khi tạo thành một chất bán lỏng gọi là vị tráp (*chyme*); và (3) Đưa vị tráp từ dạ dày xuống ruột non với tốc độ chậm phù hợp với sự tiêu hóa và hấp thu của ruột non.

**Hình 64-2:** Cấu tạo giải phẫu cơ bản của dạ dày



Hình 64-2. Cấu tạo giải phẫu của dạ dày

Về mặt giải phẫu, dạ dày thường được chia thành 2 phần chính: (1) thân vị và (2) hang vị. Về mặt sinh lý, nó được chia thành 2 phần: (1) phần phía miệng (orad) gồm khoảng 2/3 thân vị, và phần phía đuôi (caudad), gồm phần thân vị còn lại cộng thêm hang vị.

### CHỨC NĂNG LUU TRỮ CỦA DẠ DÀY

Khi thức ăn vào đến dạ dày, nó tạo nên những vòng thức ăn đồng tâm ở phần phía miệng của dạ dày, với phần thức ăn mới nhất nằm gần nhất với chỗ mở vào của thực quản và phần thức ăn cũ nhất nằm ngoài cùng. Bình thường, khi thức ăn phủ đầy dạ dày, một “phản xạ qua dây thần kinh số X” sẽ đi từ dạ dày lên não sau đó quay lại dạ dày để làm giảm trương lực cơ ở thành dạ dày từ đó dạ dày có thể phình ra tăng kích thước được nhiều hơn, lượng thức ăn chứa được ở dạ dày hoàn toàn giãn là từ 0.8 đến 1.5 lit. Áp suất trong dạ dày được giữ ở mức thấp cho đến khi đạt tới giới hạn này.

### NHÀO TRỘN VÀ ĐẨY THỨC ĂN TRONG DẠ DÀY-NHỊP ĐIỆN HỌC CỦA THÀNH DẠ DÀY

Dịch tiêu hóa của dạ dày được tiết bởi các tuyến dạ dày có ở hầu hết thành thân vị ngoại trừ một phần nhỏ ở bờ cong nhô. Những chất dịch này ngày lập tức đến tương tác với phần thức ăn được lưu trữ trên bề mặt niêm mạc dạ dày. Ngay khi thức ăn có mặt ở dạ dày, những sóng nhu động co bóp yếu được gọi là những sóng nhào trộn (*mixing waves*), bắt đầu từ phần giữa đến phần trên của thành dạ dày và di chuyển về phía hang vị khoảng mỗi 15 đến 20 giây. Những sóng này được khởi động bởi nhịp điện diệu học, bao gồm những sóng điện chậm xuất hiện tự nhiên ở thành dạ dày (tìm hiểu kỹ hơn ở chương 63).

Khi những sóng co bóp đi từ thân vị xuống đến hang vị, cường độ của chúng ngày càng mạnh hơn, một số sóng có cường độ tăng rất lớn và trở thành những vòng co bóp, nén thức ăn ở hang vị dưới một áp lực càng ngày càng cao để đẩy xuống đến môn vị.

Những vòng co bóp này có vai trò quan trọng trong quá trình nhào trộn thức ăn trong dạ dày theo cách sau: Mỗi lần sóng nhu động đi từ hang vị đến môn vị, nó tác động sâu vào phần thức ăn trong môn vị. Hơn nữa, môn vị mở ra rất nhỏ nên chỉ có một vài ml thức ăn hoặc ít hơn thế được đẩy xuống tá tràng mỗi đợt sóng nhu động. Ngoài ra, mỗi khi sóng nhu động đến môn vị, cơ môn vị thường co lại, càng làm trói quá trình tổng xuất thức ăn. Do đó, đa số thức ăn ở hang vị đã được nén ép ngược dòng bởi các vòng nhu động co bóp hướng đến thân vị chứ không phải qua môn vị. Do vậy, những vòng nhu động co bóp này, kết hợp với tác động nén ép ngược dòng (*retropulsion*), là một cơ chế nhào trộn cực kì quan trọng ở dạ dày.

**Vị tráp (Chyme).** Sau khi thức ăn đã được nhào trộn với các chất dịch dạ dày, hỗn hợp thu được đi xuống ruột gọi là vị tráp. Độ lỏng của vị tráp phụ thuộc vào lượng thức ăn, lượng nước, các chất dịch dạ dày và sự tiêu hóa đã được thực hiện. Hình thái của vị tráp là một chất bán lỏng hoặc giống như bột nhão, có màu đục.

**Những co bóp lúc đói.** Bên cạnh các nhu động xảy ra khi thức ăn có mặt trong dạ dày, có một dạng co bóp khác xảy ra khi dạ dày rỗng thức ăn vài giờ hoặc hơn, gọi là *hunger contractions*. Những co bóp này xảy ra theo nhịp ở thân vị. Khi co bóp trở nên rất mạnh, chúng thường gây nên những cơn co bóp mà thỉnh thoảng có thể kéo dài 2 đến 3 phút.

Co bóp lúc đói mạnh nhất ở người trẻ tuổi, khỏe mạnh - những người có trương lực cơ tiêu hóa rất cao; chúng cũng tăng cường độ hơn nhiều ở người có nồng độ đường huyết thấp hơn là nồng độ bình thường. Khi co bóp lúc đói xảy ra, thỉnh thoảng chúng ta sẽ cảm thấy đau nhẹ ở dạ dày, gọi là *hunger pang*. “Hunger pang” thường không bắt đầu cho đến thời điểm 12 đến 24 giờ sau lần tiêu hóa thức ăn cuối cùng; ở những người đói lâu ngày, họ thường phải trải qua cường độ đau mạnh nhất trong 3 đến 4 ngày, sau đó cường độ yếu dần trong những ngày tiếp theo.

## LÀM RỖNG DẠ DÀY

Quá trình làm rỗng dạ dày được thúc đẩy bởi những nhu động co bóp ở hang vị. Cùng lúc đó, quá trình này bị đối lập bởi những sự kháng trở của dòng vị tráp ở môn vị.

**Những sóng nhu động co bóp ở hang vị trong quá trình làm rỗng dạ dày-Bơm môn vị.** Trong đa số thời gian, những cơn co bóp theo nhịp của dạ dày đều yếu và có chức năng chủ yếu để nhào trộn thức ăn với chất dịch dạ dày. Tuy nhiên, khoảng 20% thời gian khi thức ăn còn ở dạ dày, những cơn co bóp trở nên mạnh hơn, bắt đầu từ phần giữa dạ dày và lan tỏa qua phần đuôi dạ dày (caudad); những co bóp này là những sóng nhu động co bóp mạnh, có dạng vòng tròn để làm rỗng dạ dày. Khi dạ dày ngày càng rỗng, những co bóp này bắt đầu lên đến phần thân vị, từ từ đẩy thức ăn xuống vị tráp ở hang vị. Những co bóp nhu động này thường tạo ra áp suất khoảng 50-70 cm nước, gấp 6 lần so với các sóng nhu động nhào trộn thức ăn bình thường.

Khi trương lực cơ môn vị bình thường, mỗi sóng nhu động mạnh sẽ đẩy một vài ml vị tráp xuống tá tràng. Do đó, ngoài vai trò nhào trộn thức ăn trong dạ dày, những sóng nhu động này còn được gọi là “bơm môn vị” (pyloric pump).

**Vai trò của môn vị trong việc kiểm soát quá trình làm rỗng dạ dày.** Môn vị là chỗ mở của dạ dày về phía đuôi. Tại đây độ dày của cơ vòng ở thành dạ dày lớn hơn 50% đến 100% các phần ở trước của hang vị, và nó duy trì một trương lực co nhẹ trong phần lớn thời gian. Do vậy, cơ vòng của môn vị được gọi là cơ thắt môn vị (*pyloric sphincter*).

Cho dù khi cơ thắt giữ một trương lực co bình thường, môn vị vẫn thường mở một khoảng đủ để nước và các chất dịch khác đi qua xuống tá tràng dễ dàng. Trái lại, cơ thắt thường sẽ ngăn ngừa dòng thức ăn đi qua cho đến khi chúng được nhào trộn trong vị tráp. Mức độ co cơ của môn vị tăng hay giảm phụ thuộc vào tín hiệu thần kinh và hormon từ cả dạ dày và tá tràng.

## ĐIỀU HÒA QUÁ TRÌNH LÀM RỖNG DẠ DÀY

Mức độ rỗng dạ dày được điều hòa bởi các tín hiệu từ cả dạ dày và tá tràng. Tuy nhiên, tín hiệu mạnh hơn đến từ tá tràng, nó sẽ điều khiển sự tổng xuất vị tráp xuống tá tràng ở mức độ không lớn hơn mức độ mà vị tráp có thể được tiêu hóa và hấp thu ở ruột non.

### Các yếu tố dạ dày thúc đẩy quá trình làm rỗng thúc ăn

**Tác động của thể tích thức ăn chứa trong dạ dày đến mức độ làm rỗng.** Tăng thể tích thức ăn chứa trong dạ dày sẽ thúc đẩy quá trình làm rỗng dạ dày, không phải là tăng áp suất của lượng thức ăn chứa trong dạ dày bởi vì khi ở trong giới hạn thể tích bình thường, thể tích tăng không làm áp suất tăng nhiều. Tuy nhiên, sự kéo giãn thành dạ dày sẽ làm xuất hiện các phản xạ của đám rối thần kinh Auerbach tại chỗ từ đó làm mạnh thêm hoạt động của “bơm môn vị” và làm kìm hãm môn vị cùng lúc.

**Tác động của hormon gastrin đến quá trình làm rỗng dạ dày.** Ở chương 65, chúng ta sẽ đề cập đến thành dạ dày giãn ra như thế nào và một số loại thức ăn trong dạ dày, trong đó có sản phẩm tiêu hóa của thịt làm giải phóng hormon gastrin từ các tế bào G ở niêm mạc hang vị. Chất này có tác động mạnh mẽ đến quá trình tiết dịch dạ dày giàu acid từ các tuyến dạ dày. Gastrin cũng có tác động kích thích các chức năng cơ học của thân vị ở mức độ từ nhẹ đến trung bình. Tác động quan trọng nhất có vẻ như nó làm tăng hoạt động của “bơm môn vị”. Do đó, gastrin như là một chất thúc đẩy quá trình làm rỗng dạ dày.

### Các yếu tố của tá tràng kìm hãm quá trình làm rỗng dạ dày.

**Tác động ức chế do các phản xạ thần kinh ruột-dạ dày từ tá tràng.** Khi thức ăn xuống đến tá tràng, các phản xạ thần kinh liên hợp sẽ được khởi động từ thành tá tràng. Những phản xạ này sẽ trở về dạ dày để làm chậm lại, thậm chí dừng quá trình làm rỗng dạ dày lại nếu lượng vị tráp ở tá tràng quá nhiều. Các phản xạ này được điều hòa bởi 3 con đường: (1) trực tiếp từ tá tràng đến dạ dày qua hệ thần kinh ruột ở thành ruột, (2) qua các dây thần kinh ngoại biên đến các hạch giao cảm trước cột sống sau đó trở về dạ dày qua các dây thần kinh ức chế giao cảm, và (3) có thể qua dây thần kinh số X đến thân não - nơi chúng ức chế các tín hiệu kích thích bình thường đi đến dạ dày qua dây thần kinh số X. Tất cả những phản xạ này có hai tác động đến quá trình làm rỗng dạ dày: Thứ nhất, chúng ức chế mạnh mẽ hoạt động co bóp đẩy thức ăn của “bơm môn vị”, và thứ hai, chúng làm tăng trương lực cơ thắt môn vị.

Những yếu tố ở tá tràng và có thể khởi động các phản xạ ức chế ruột-dạ dày bao gồm:

1. Sự căng phình của tá tràng
2. Có sự xuất hiện của bất kì kích thích nào ở niêm mạc tá tràng
3. Độ Acid của nhũ tráp ở tá tràng (thức ăn xuống ruột non được gọi là nhũ tráp)
4. Nồng độ thẩm thấu của nhũ tráp

5. Có các sản phẩm giáng hóa trong nhũ tráp, đặc biệt là các sản phẩm giáng hóa của protein và có thể là chất béo.

Các phản xạ ức chế ruột-dạ dày đặc biệt nhạy cảm với các chất gây kích thích và acid trong nhũ tráp tá tràng, và chúng thường được kích hoạt mạnh mẽ chỉ trong vòng 30 giây. Ví dụ, khi pH của nhũ tráp tá tràng hạ xuống khoảng 3.5 đến 4, các phản xạ thường ngăn quá trình tiết acid dạ dày xuống tá tràng cho đến khi nhũ tráp tá tràng được trung hòa bởi dịch vị và các dịch tiết khác.

Các sản phẩm giáng hóa của protein cũng khởi động các phản xạ ức chế ruột-dạ dày; bằng cách làm giảm tốc độ quá trình làm rỗng dạ dày, tá tràng và ruột non có đủ thời gian để tiêu hóa protein một cách thích hợp.

Cuối cùng, cả dung dịch nhược trương và nhất là dung dịch ưu trương sẽ khởi động các phản xạ ức chế. Do vậy, dòng chảy các dung dịch này vào ruột non sẽ không xảy ra với tốc độ quá nhanh, điều này cũng ngăn ngừa sự thay đổi điện giải quá nhanh trong dịch ngoại bào toàn thân qua quá trình hấp thu ở ruột non.

**Feedback hormon từ tá tràng ức chế quá trình làm rỗng dạ dày-Vai trò của các chất béo và hormon Cholecystokinin.** Các hormon được giải phóng từ phân trên ruột non cũng ức chế quá trình làm rỗng dạ dày. Tác nhân kích thích chủ yếu là các chất béo đi xuống tá tràng, các loại thức ăn khác có thể làm tăng hormon ở mức độ thấp hơn.

Khi xuống tá tràng, các chất béo làm giải phóng một vài hormon khác nhau từ biểu mô tá tràng và hồng tràng, theo cơ chế gắn với các receptor trên các tế bào biểu mô hoặc theo các cách khác. Các hormon sẽ được chuyển theo đường máu tới dạ dày; tại đây, chúng cùng lúc ức chế “bơm môn vị” và làm tăng sức co của cơ thắt môn vị. Những tác động này rất quan trọng vì các chất béo được tiêu hóa chậm hơn các thức ăn khác.

Cơ chế feedback hormon này chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn. Hormon có tác động mạnh nhất là cholecystokinin(CCK), được giải phóng từ niêm mạc hồng tràng để tương tác với các chất béo trong nhũ tráp. Hormon này hoạt động như một chất ức chế, kìm hãm sự tăng tính vận động của dạ dày gây ra bởi gastrin.

Các chất khác làm ức chế quá trình làm rỗng dạ dày có thể kể đến như hormon secretin và glucose-dependent insulinotropic peptide, còn được gọi là gastric inhibitory peptide (GIP). Secretin được giải phóng chủ yếu từ niêm mạc tá tràng để tương tác với acid dạ dày đi qua môn vị. GIP có tác động yếu đến sự tăng tính vận động của dạ dày.

GIP được giải phóng từ phân trên ruột non chủ yếu để tương tác với chất béo có trong nhũ tráp, một phần nhỏ tương tác với carbohydrate. Mặc dù GIP ức chế sự vận động của dạ dày trong một vài điều kiện, tác động chính của nó ở nồng độ sinh lý là kích thích tiết insulin từ tuyến tụy.

Những hormon này sẽ được nói đến kĩ hơn ở những nơi khác, nhất là ở chương 65 trong việc điều khiển quá trình tiết mật và điều chỉnh mức độ tiết các chất từ tuyến tụy.

Tóm lại, các hormon mà trong đó đặc biệt là CCK có thể ức chế quá trình làm rỗng dạ dày khi lượng nhũ tráp ở tá tràng quá nhiều, nhất là nhũ tráp giàu acid hoặc giàu chất béo.

### Tổng kết về điều hòa quá trình làm rỗng dạ dày

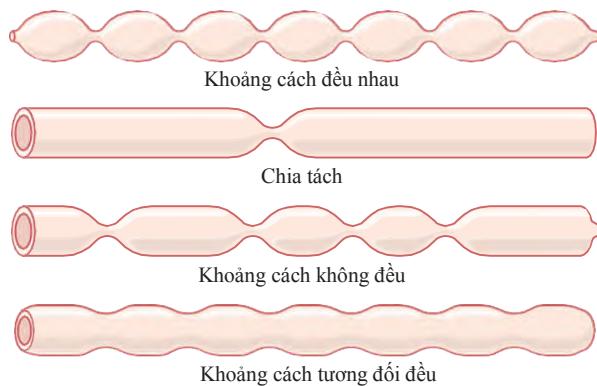
Quá trình làm rỗng dạ dày được điều khiển ở một mức độ vừa phải bởi các yếu tố dạ dày như sự đồ đầy dạ dày và tác động kích thích của gastrin đối với nhu động. Có thể vai trò quan trọng hơn thuộc về những tín hiệu feedback ức chế từ tá tràng, bao gồm những phản xạ feedback ức chế ruột-dạ dày và feedback hormon bởi CCK. Những cơ chế feedback này phối hợp cùng nhau để làm giảm tốc độ của quá trình làm rỗng dạ dày khi: (1) có quá nhiều nhũ tráp đang có trong ruột non hoặc (2) nhũ tráp rất giàu acid, chứa quá nhiều protein hoặc chất béo chưa giáng hóa, hoặc đang là dung dịch nhược trương hoặc ưu trương, hoặc chứa tác nhân kích thích. Bằng cách này, tốc độ của quá trình làm rỗng dạ dày bị giới hạn, phù hợp với lượng nhũ tráp mà ruột non có thể xử lý được.

## NHỮNG VẬN ĐỘNG CỦA RUỘT NON

Những vận động của ruột non, hay của bất cứ phần nào của ống tiêu hóa, có thể chia ra làm co bóp nhào trộn (mixing contraction) và co bóp đẩy đi (propulsive contraction). Cách phân chia này là tương đối vì về bản chất, tất cả các vận động của ruột non đều là sự phối hợp động tác nhào trộn và đẩy đi. Cách phân chia thường dùng sẽ được mô tả dưới đây.

### CO BÓP NHÀO TRỘN (CO BÓP PHÂN ĐOẠN)

Khi một phần của ruột non căng phình lên để chứa nhũ tráp, sự giãn ra của thành ruột sẽ làm xuất hiện những co bóp đồng tâm tại chỗ dọc theo ruột non và kéo dài chưa đến 1 phút. Những co bóp này tạo ra các phân đoạn của ruột non như hình 64-3 – có hình dạng giống như một dây xích. Khi một đợt co bóp dừng lại sẽ bắt đầu một đợt co bóp mới, nhưng lần này co bóp sẽ xảy ra chủ yếu ở những điểm giữa những co bóp trước. Do vậy, những co bóp nhào trộn này sẽ “chặt” nhũ tráp 2 hoặc 3 lần trong mỗi 1 phút, bằng cách này sẽ thúc đẩy quá trình nhào trộn thức ăn với dịch tiết của ruột non.



**Hình 64-3.** Những vận động phân đoạn của ruột non

Tần số lớn nhất của co bóp phân đoạn ở ruột non được xác định bởi tần số của sóng điện chậm ở thành ruột (là những dao động điện cơ bản được nói đến ở chương 63). Bởi vì bình thường tần số này không lớn hơn 12 lần/phút ở tá tràng và đoạn đầu hông tràng, giá trị lớn nhất của tần số co bóp phân đoạn ở những khu vực này khoảng 12 lần/phút, nhưng chỉ xảy ra dưới những điều kiện kích thích mạnh mẽ. Ở đoạn cuối hòi tràng, tần số lớn nhất thường là 8 đến 9 co bóp một phút.

Những co bóp phân đoạn trở nên rất yếu khi tác động kích thích của hệ thần kinh ruột bị kim hâm bởi atropin. Do vậy, mặc dù những sóng chậm ở cơ trơn có thể tạo nên những co bóp phân đoạn, những co bóp này không có hiệu quả nếu không có những sự kích thích mà chủ yếu đến từ đàm rối thần kinh Auerbach.

## CO BÓP ĐẨY ĐI

**Nhu động ở ruột non.** Nhũ tráp được đẩy đi trong lòng ruột non bằng các sóng nhu động. Những sóng này có thể xảy ra ở bất kì phần nào của ruột non và chuyển động về phía hậu môn với tốc độ 0.5 đến 2.0 cm/giây – nhanh hơn ở đoạn ruột đầu và chậm hơn ở đoạn ruột cuối. Chúng thường yếu và biến mất sau khi đi được 3 đến 5 cm. Những sóng này hiêm khi đi được hơn 10 cm, nên nhũ tráp được vận chuyển về phía trước rất chậm, chậm đến nỗi chuyển động tổng thể dọc ruột non trung bình chỉ là 1cm/phút. Điều này có nghĩa là cần 3 đến 5 giờ để vận chuyển dòng nhũ tráp từ mõm vị đến van hòi-manh tràng.

**Sự điều khiển nhu động bằng các tín hiệu thần kinh và hormon.** Hoạt động nhu động của ruột non tăng lên rất nhiều sau bữa ăn. Điều này được gây ra một phần bởi sự xuất hiện của nhũ tráp đi vào tá tràng, làm thành tá tràng giãn ra.Thêm vào đó, hoạt động nhu động tăng lên bởi phản xạ dạ dày-ruột – được khởi động bởi sự căng phình của dạ dày và được truyền dẫn chủ yếu qua đàm rối thần

kinh Auerbach từ dạ dày đi xuống thành ruột non.

Ngoài các tín hiệu thần kinh, một số yếu tố hormone cũng tác động đến nhu động ruột non. Những yếu tố này bao gồm gastrin, CCK, insulin, motilin, và serotonin, tất cả đều làm tăng tính vận động của ruột và được tiết ra trong suốt những giai đoạn tiêu hóa thức ăn. Ngược lại, secretin và glucagon làm giảm sự vận động của ruột non. Tầm quan trọng của những yếu tố hormone này đối với việc điều chỉnh sự vận động của ruột vẫn chưa được giải đáp.

Chức năng của những sóng nhu động của ruột non không chỉ là chuyển nhũ tráp đến van hòi-manh tràng mà còn phủ nhũ tráp suốt chiều dài niêm mạc ruột. Khi nhũ tráp xuống đến ruột và gây ra nhu động, nhu động sẽ ngay lập tức phủ nhũ tráp dọc chiều dài ruột, quá trình này diễn ra mạnh mẽ như khi có vị tráp xuống thêm ở tá tràng. Khi có mặt ở van hòi-manh tràng, đôi khi nhũ tráp dừng lại ở đó vài giờ cho đến khi người ăn bữa ăn khác; lúc đó, một phản xạ dạ dày-hòi tràng sẽ làm tăng cường nhu động ở hòi tràng và đẩy phần nhũ tráp còn lại qua van hòi-manh tràng để đến manh tràng.

**Tác dụng đẩy thức ăn đi của co bóp phân đoạn.** Những co bóp phân đoạn mặc dù một lần chỉ diễn ra trong ít giây nhưng thường cũng làm thúc ăn dịch chuyên được khoảng 1 cm hướng về phía hậu môn, và trong thời gian này chúng giúp thức ăn đi xuống phần ruột dưới. Sự khác nhau giữa co bóp phân đoạn và co bóp nhu động không rõ ràng như cách phân chia vào 2 nhóm khác nhau.

**Nhu động dồn dập (Peristaltic Rush).** Mặc dù nhu động ruột non thường yếu, trong một số trường hợp niêm mạc ruột được kích thích mạnh, ví dụ như trong tiêu chảy nghiêm trọng, có thể tạo nên nhu động vừa nhanh vừa mạnh, gọi là “nhu động dồn dập” (peristaltic rush). Hiện tượng này được khởi phát một phần bởi các phản xạ thần kinh bao gồm hệ thần kinh tự chủ và thần não và một phần bởi sự tăng cường các phản xạ của đàm rối thần kinh Auerbach nội tại ở thành ruột. Những co bóp nhu động mạnh mẽ này di chuyển trên một đoạn đường dài ở ruột non trong vòng vài phút, cuốn theo những chất chứa trong lòng ruột non vào ruột già và do đó giải phóng ruột non khỏi nhũ tráp và sự căng phình quá mức.

**Những chuyển động tạo ra bởi cơ niêm (Muscularis Mucosae) và các sợi cơ của nhung mao.** Cơ niêm có thể tạo nên các nếp gấp ngắn ở niêm mạc ruột. Thêm vào đó, các sợi cơ còn nhỏ vào các nhung mao và làm co theo từng đợt. Các nếp gấp niêm mạc làm tăng diện tích bề mặt tiếp xúc với nhũ tráp, do đó làm tăng quá trình hấp thu.

Sự co giãn các nhung mao sẽ làm dòng bạch huyết chảy tự do từ trung tâm nhung mao vào hệ thống bạch huyết. Quá trình co niêm mạc và co nhung mao này được khởi động chủ yếu bởi các phản xạ thần kinh tại chỗ ở đám rối thần kinh dưới niêm mạc để đáp ứng với nhũ tráp trong ruột non.

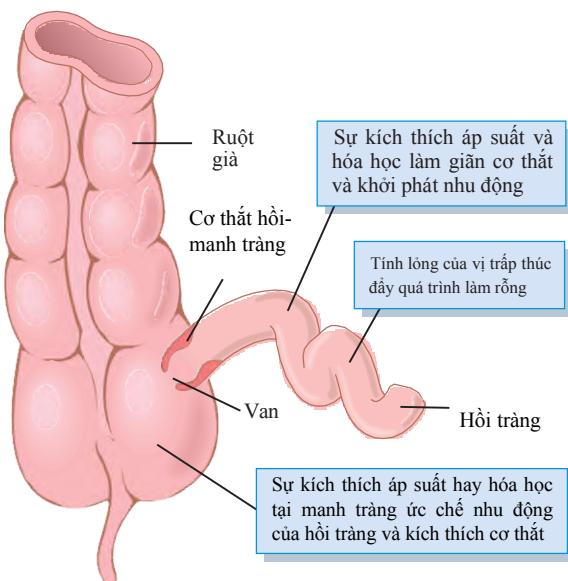
## VAN HỒI-MANH TRÀNG NGĂN NGỪA ĐỒNG CHẢY NGƯỢC TỪ RUỘT GIÀ SANG RUỘT NON

Như minh họa ở hình 64-4, van hồi-manh tràng nhô vào lỗ manh tràng và do đó sẽ đóng lại khi áp suất ở manh tràng tăng quá mức, cố đẩy các chất chứa trong manh tràng trở lại, kháng lại các vành van. Van thường kháng lại áp suất ít nhất là 50 đến 60 cm nước.

Thêm vào đó, thành hồi tràng ngay trên van vài cm có cơ vòng dày được gọi là cơ thắt hồi-manh tràng (*ileocecal sphincter*). Cơ thắt này thường duy trì một lực co nhẹ và làm chậm đi quá trình vận chuyển các chất chứa trong hồi tràng sang manh tràng. Tuy nhiên, ngay sau khi ăn xong, phản xạ dạ dày-hồi tràng (đã được đề cập ở trước) sẽ làm tăng cường nhu động ở hồi tràng, vận chuyển các chất chứa trong hồi tràng sang manh tràng.

Sự kháng lại quá trình làm rỗng hồi tràng tại van hồi-manh tràng sẽ kéo dài thời gian nhũ tráp ở hồi tràng và do đó tạo thuận lợi cho quá trình hấp thu. Bình thường, chỉ có khoảng 1500 đến 2000 ml nhũ tráp đi vào manh tràng mỗi ngày.

**Cơ chế điều hòa feedback của cơ thắt hồi-manh tràng.** Mức độ co của cơ thắt hồi-manh tràng và cường độ nhu động ở đoạn cuối hồi tràng được điều khiển phần lớn bởi các phản xạ từ manh tràng. Khi manh tràng căng phình,



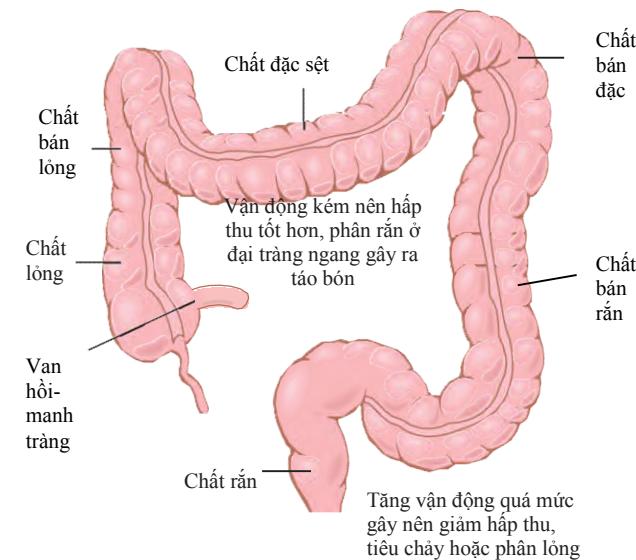
Hình 64-4. Quá trình vận chuyển tại van hồi-manh tràng

cơ thắt hồi-manh tràng co mạnh và nhu động hồi tràng bị úc chế, cả hai điều này làm kìm hãm quá trình vận chuyển nhũ tráp từ hồi tràng sang manh tràng. Tương tự, bất kì chất gây kích thích nào ở manh tràng cũng làm kìm hãm quá trình làm rỗng hồi tràng. Ví dụ, khi một người bị viêm ruột thừa, sự kích thích từ cơ quan di tích này của manh tràng có thể gây nên những cơn co mạnh của cơ thắt hồi-manh tràng và tê liệt một phần hồi tràng, những điều này kết hợp làm kìm hãm quá trình làm rỗng hồi tràng. Những phản xạ từ manh tràng đến cơ thắt hồi-manh tràng và hồi tràng được điều hòa đồng thời bởi đám rối Auerbach ở thành ruột và các dây thần kinh tự chủ ngoại biên, đặc biệt là từ các hạch giao cảm trước cột sống.

## NHỮNG VẬN ĐỘNG CỦA RUỘT GIÀ

Những chức năng chủ yếu của ruột già là (1) hấp thu nước và các chất điện giải từ nhũ tráp để tạo phân rắn và (2) lưu giữ phân cho đến khi nó được thái ra. Phân nửa ruột già đoạn gần (như hình 64-5 minh họa) chủ yếu hấp thu, còn phân nửa đoạn xa là lưu giữ. Bởi vì những chức năng này không cần những vận động mạnh của thành ruột già nên bình thường những vận động của ruột già xảy ra rất chậm chạp. Tuy chậm chạp nhưng những vận động vẫn còn những tính chất tương tự như ở ruột non và có thể được chia thành những vận động nhào trộn và những vận động đẩy đi.

**Vận động nhào trộn (phân đoạn) – Hastruation.** Giống như các vận động phân đoạn xảy ra ở ruột non, những vòng co bóp lớn xảy ra ở ruột già. Ở mỗi lần co bóp này, có khoảng 2.5 cm cơ vòng co lại, đôi khi làm co lòng ruột già đến gần như tắc lại.



Hình 64-5. Chức năng hấp thu và lưu giữ của ruột già

3 dải cơ dọc của đại tràng (*teniae coli*) sẽ co cùng một lúc. Sự co kết hợp của cơ vòng và các dải cơ dọc làm cho phần không được kích thích của ruột già phồng lên như một cái túi gọi là các *hastrations*.

Mỗi một hastration thường đạt kích cỡ lớn nhất trong khoảng 30 giây và sau đó biến mất trong 60 giây tiếp theo. Chúng cũng chuyển động chậm về phía hậu môn trong thời gian co, đặc biệt là ở manh tràng và đại tràng lên, do đó có tác dụng đẩy các chất chứa trong lòng đại tràng đi một chút. Sau một ít phút khác, những cơn co bóp hastration xảy ra ở các khu vực khác gần đó. Do đó, chất phân ở đại tràng chuyển động chậm theo kiểu đào xới và cuộn tròn như cách người ta đào đất [?]. Bằng cách này, chất phân dần dần được phủ khắp bề mặt niêm mạc của đại tràng, chất lỏng và các chất tan được được hấp thu ngày càng nhiều cho đến khi chỉ có từ 80 đến 200 ml phân được thải ra mỗi ngày.

**Vận động đẩy đi - "Vận động khối (mass movement)".** Nhiều vận động đẩy đi ở manh tràng và đại tràng lên là từ những cơn co bóp hastration diễn ra chậm và nhiều lần, cần 8 đến 15 giờ mới vận chuyển được nhũ tráp từ van hòi-manh tràng đi trong lòng đại tràng, khi đó nhũ tráp trở nên giống phân hon-một chất bán rắn thay cho chất bán lỏng.

Từ manh tràng đến đại tràng sigma, những vận động khối có thể đảm nhiệm vai trò đẩy nhũ tráp đi, mỗi lần diễn ra trong nhiều phút. Những vận động này thường diễn ra từ 1 đến 3 lần mỗi ngày, đặc biệt, ở nhiều người có thể xảy ra sau bữa ăn sáng khoảng 15 phút.

Một vận động khối là một dạng nhu động đặc trưng bởi những quá trình sau: Đầu tiên, một vòng co bóp xảy ra để phản ứng lại với điểm căng phình hoặc bị kích thích ở đại tràng, thường ở đại tràng ngang. Rất nhanh sau đó, một đoạn ruột dài 20 cm (hoặc hơn thế) cách xa vòng co bóp sẽ mất các hastration và co lại đồng bộ, đẩy chất phân thành một khối xuống đại tràng. Sự co bóp mạnh lên trong khoảng 30 giây, sau đó giãn ra trong 2 đến 3 phút tiếp theo. Sau đó một vận động khối nữa lại xuất hiện, cứ thế dọc theo đại tràng.

Một chuỗi vận động khối thường kéo dài từ 10 đến 30 phút. Sau đó chúng ngưng lại nhưng sẽ trở lại nửa ngày sau đó. Khi chúng đẩy khối phân vào trực tràng thì sẽ có cảm giác muốn đi đại tiện.

**Khởi phát các vận động khối bằng các phản xạ dạ dày-đại tràng và tá tràng-đại tràng.** Sự xuất hiện của những vận động khối xảy ra sau bữa ăn là từ các phản xạ dạ dày-đại tràng và tá tràng-đại tràng. Những phản xạ này có từ sự căng phình của dạ dày và tá tràng. Chúng sẽ không xảy ra hoặc khó xảy ra khi các dây thần kinh tự chủ ngoại biên bị loại bỏ; do vậy, hầu như chắc chắn rằng các phản xạ này được truyền qua hệ thần kinh tự chủ.

Sự kích thích ở đại tràng cũng có thể làm khởi phát những vận động khối. Ví dụ, một người bị loét niêm mạc đại tràng (*viêm loét đại tràng-ulcerative colitis*) hầu như lúc nào cũng xảy ra những vận động khối.

## ĐỘNG TÁC ĐẠI TIỆN

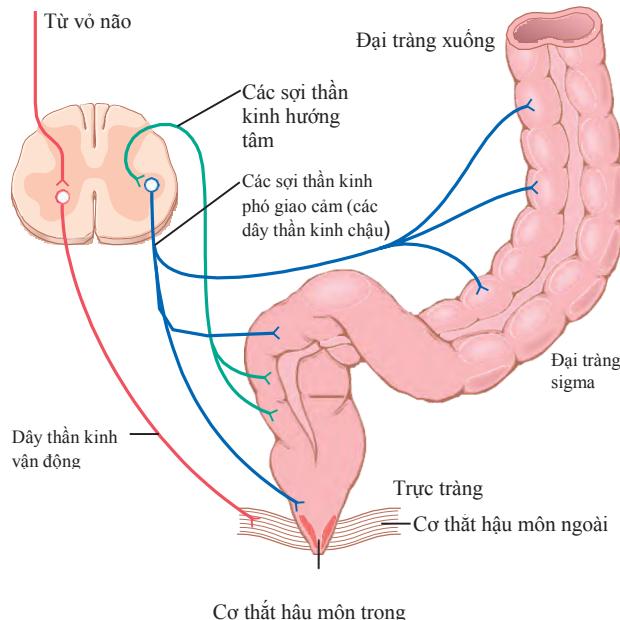
Phần lớn thời gian, trực tràng không có phân, một phần bởi vì có một cơ thắt yếu ở chỗ nối giữa đại tràng sigma và trực tràng, cách hậu môn khoảng 20cm. Tại đây tạo thành một góc rõ rệt nên góp phần chống lại sự đổ đầy trực tràng.

Khi một vận động khối đẩy phân vào trực tràng, cảm giác buồn đại tiện xảy ra ngay tức thì, bao gồm sự co thắt phản xạ của trực tràng và sự giãn cơ thắt hậu môn.

Quá trình đẩy liên tục chất phân qua hậu môn được ngăn ngừa bởi sức co trương lực của (1) một *cơ thắt hệ môn trong*, là cơ trơn dạng vòng dày vài cm nằm ngay trong hậu môn, và (2) một *cơ thắt hậu môn ngoài*, là cơ vân bao gồm phần bao quanh cơ thắt trong và phần cách xa cơ thắt trong. Cơ thắt ngoài được điều khiển bởi các dây thần kinh của dây thần kinh thẹn (*pudendal nerve*), một phần của hệ thần kinh thân thể, tức là có thể điều khiển được, hoặc ít nhất là điều khiển tiềm thức; theo tiềm thức, cơ thắt ngoài thường giữ lực co liên tục trừ khi những tín hiệu thần kinh có ý thức úc chế quá trình co.

**Các phản xạ đại tiện.** Thông thường, động tác đại tiện được khởi động bằng các *phản xạ đại tiện*. Một trong những phản xạ này là một phản xạ nội sinh được điều hòa bởi hệ thần kinh ruột tại chỗ ở thành trực tràng. Khi phân vào trực tràng, sự căng phình của thành trực tràng sẽ khởi động các tín hiệu thần kinh hướng tâm lan truyền qua đám rối Auerbach để bắt đầu các sóng nhu động trong đại tràng xuống, đại tràng sigma và trực tràng, đẩy phân đến hậu môn. Khi sóng nhu động đến hậu môn, cơ thắt hậu môn trong sẽ giãn ra bởi các tín hiệu úc chế từ đám rối Auerbach; nếu cơ thắt hậu môn ngoài cũng giãn ra có ý thức tại thời điểm đó, động tác đại tiện sẽ xảy ra.

Bình thường khi phản xạ đại tiện nội sinh xảy ra một mình, nó tương đối yếu. Để dẫn đến động tác đại tiện một cách hiệu quả, nó thường phải được tăng cường bằng một loại phản xạ đại tiện khác gọi là phản xạ đại tiện phó giao cảm bao gồm đoạn tuy cùng như trong hình 64-6. Khi tận cùng thần kinh ở trực tràng được kích thích, các tín hiệu được truyền đến tuy sống trước tiên và sau đó quay trở lại đại tràng xuống, đại tràng sigma, trực tràng và hậu môn bằng con đường qua các sợi thần kinh phó giao cảm của các dây thần kinh chậu (*pelvic nerves*). Những tín hiệu phó giao cảm này làm thúc đẩy mạnh mẽ các sóng nhu động và làm giãn cơ thắt hậu môn trong, do đó làm chuyển đổi phản xạ đại tiện nội sinh thành một quá trình mạnh mẽ mà đôi khi có hiệu quả trong việc làm rỗng đại tràng từ góc lách đến hậu môn.



**Hình 64-6.** Con đường hướng tâm và ly tâm của cơ ché thần kinh giao cảm để làm tăng cường phản xạ đại tiện.

Các tín hiệu đại tiện đến tuy sống và khởi động những tác động khác, ví dụ như hít sâu, đóng thanh môn và co các cơ thành bụng để đẩy phân ở trong đại tràng xuống, đồng thời làm đáy chậu hạ xuống và kéo cơ vòng hậu môn ra ngoài để tống phân ra.

Khi việc đại tiện ở thời điểm thuận tiện hơn, các phản xạ đại tiện có thể được kích hoạt có chủ đích bằng việc hít sâu để làm hạ cơ hoành xuống và sau đó co các cơ thành bụng để tăng áp suất trong ổ bụng, đẩy chất phân vào trực tràng để gây ra các phản xạ mới. Những phản xạ được khởi động theo cách này hầu như không hiệu quả bằng những phản xạ tự nhiên, do vậy người nào kiềm chế những phản xạ tự nhiên quá nhiều sẽ bị táo bón nặng.

Ở trẻ sơ sinh và một số người bị cắt ngang tuy sống, những phản xạ đại tiện sẽ làm rỗng đường tiêu hóa dưới ở những thời điểm không thuận tiện suốt cả ngày bởi vì thiếu đi sự điều khiển có ý thức được luyện tập qua sự co giãn của cơ thắt hậu môn ngoài.

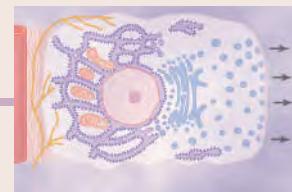
## CÁC PHẢN XẠ TỰ CHỦ KHÁC ẢNH HƯỚNG ĐẾN HOẠT ĐỘNG TIÊU HÓA

Bên cạnh các phản xạ tá tràng-đại tràng, dạ dày-đại tràng, dạ dày-hồi tràng, ruột-dạ dày và phản xạ đại tiện đã được nói đến trong chương này, một số phản xạ thần kinh quan trọng khác cũng có thể ảnh hưởng đến hoạt động tiêu hóa. Chúng là phản xạ phúc mạc-ruột, thận-ruột và bàng quang-ruột.

Phản xạ phúc mạc-ruột có từ sự kích thích phúc mạc; nó ức chế mạnh mẽ các dây thần kinh ruột, do đó có thể gây liệt ruột, đặc biệt là bệnh nhân bị viêm phúc mạc. Các phản xạ thận-ruột và bàng quang-ruột ức chế hoạt động của ruột do kích thích thận hoặc bàng quang theo tương ứng.

### Tài liệu tham khảo

- Boeckxstaens GE, Zaninotto G, Richter JE: Achalasia. Lancet 383:83, 2014.  
 Camilleri M: Pharmacological agents currently in clinical trials for disorders in neurogastroenterology. J Clin Invest 123:4111, 2013.  
 Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.  
 Cooke HJ, Wunderlich J, Christofoli FL: "The force be with you": ATP in gut mechanosensory transduction. News Physiol Sci 18:43, 2003.  
 Farré R, Tack J: Food and symptom generation in functional gastrointestinal disorders: physiological aspects. Am J Gastroenterol 108:698, 2013.  
 Furness JB: The enteric nervous system and neurogastroenterology. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 9:286, 2012.  
 Huizinga JD, Lammers WJ: Gut peristalsis is governed by a multitude of cooperating mechanisms. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G1, 2009.  
 Miller L, Clavé P, Farré R, et al: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.  
 Neunlist M, Schemann M: Nutrient-induced changes in the phenotype and function of the enteric nervous system. J Physiol 592:2959, 2014.  
 Ouyang A, Regan J, McMahon BP: Physiology of the upper segment, body, and lower segment of the esophagus. Ann N Y Acad Sci 1300:261, 2013.  
 Reimann F, Tolhurst G, Gribble FM: G-protein-coupled receptors in intestinal chemosensation. Cell Metab 15:421, 2012.  
 Sanders KM, Ward SM, Koh SD: Interstitial cells: regulators of smooth muscle function. Physiol Rev 94:859, 2014.  
 Sarna SK: Molecular, functional, and pharmacological targets for the development of gut promotility drugs. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 291:G545, 2006.  
 Sarna SK: Are interstitial cells of Cajal plurifunction cells in the gut? Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G372, 2008.  
 Szarka LA, Camilleri M: Methods for measurement of gastric motility. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 296:G461, 2009.  
 Wu T, Rayner CK, Young RL, Horowitz M: Gut motility and enteroendocrine secretion. Curr Opin Pharmacol 13:928, 2013.



# Hoạt động bài tiết trong đường tiêu hóa

Xuyên suốt chiều dài của đường tiêu hóa, các tuyến bài tiết phục vụ 2 mục đích căn bản: Thứ nhất, các enzym tiêu hóa được bài xuất ở phần lớn các vùng của đường tiêu hóa, từ miệng cho tới điểm tận cùng ở hòi tràng. Thứ hai, các tuyến nhày nằm từ miệng cho đến lỗ hậu môn cung cấp chất nhày nhầm bôi trơn và bảo vệ tất cả các phần của đường tiêu hóa.

Hầu hết sự tạo thành các enzym tiêu hóa đều là do việc đáp ứng lại với sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa, và lượng được bài tiết trong mỗi đoạn của đường tiêu hóa luôn luôn phù hợp với lượng thức ăn đó. Hơn thế nữa, tại một số phần của đường tiêu hóa, ngay cả loại enzym và cấu thành của các chất bài xuất cũng có sự phù hợp với loại thức ăn được tiêu hóa. Mục đích của chương này nhằm mô tả những sự bài tiết các tuyến tiêu hóa khác nhau, hoạt động và sự điều tiết các sản phẩm của chúng.

## Những nguyên tắc cơ bản của sự bài tiết các đường tiêu hóa

### Các dạng khác nhau của các tuyến tiêu hóa.

Các dạng tuyến khác nhau cung cấp các chất tiết khác nhau trong đường tiêu hóa. Thứ nhất, trên bề mặt biểu mô của đa số các phần của đường tiêu hóa là hàng triệu các tuyến đơn tế bào nhày gọi là các tế bào nhày đơn giản hoặc đôi khi được gọi là các tế bào hình dài do có hình dạng giống như chiếc ly có chén. Chúng hoạt động chủ yếu khi đáp ứng với những kích thích tại chỗ vào bề mặt niêm mạc: chúng bài xuất chất nhày trực tiếp lên bề mặt của lớp niêm mạc để hoạt động như một chất bôi trơn, đồng thời cũng có tác dụng bảo vệ bề mặt niêm mạc khỏi bi trầy xước và phân hủy.

Thứ hai, nhiều vùng bề mặt của đường tiêu hóa có các nếp nhăn dạng hốc được hình thành do lớp biểu mô lõm vào lớp dưới niêm mạc. Ở ruột non, những nếp nhăn này, được gọi là các tiêu nang Lieberkuhn, chúng lõm sâu và chứa những tế bào bài tiết chuyên biệt. Một trong những tế bào này được mô tả ở **Hình 65 -1**.

Thứ ba, ở dạ dày và phần trên của tá tràng là một số lượng lớn các ống tuyến sâu. Một ống tuyến điển hình được trình bày ở **Hình 65-4**, với các tuyến tiết acid và pepsinogen ở dạ dày (oxyntic gland?).

Thứ tư, cũng có mối liên quan đến đường tiêu hóa là một vài tuyến phức hợp - *tuyến nước bọt*, *tuyến tụy* và

*gan* - cung cấp các chất tiết cho sự tiêu hóa và nhũ tương hóa thức ăn. Gan có cấu trúc đặc trưng cao được trình bày ở chương 71. Tuyến nước bọt và tuyến tụy là dạng tuyến nang phức hợp - được trình bày ở **Hình 65.2**.

Những tuyến này nằm bên ngoài đường tiêu hóa và, ở chính vì ở điểm này nên chúng khác biệt so với những tuyến bên trong đường tiêu hóa khác. Chúng chứa hàng triệu các tiêu thùy được lót bên trong bằng các tết bào tuyến bài tiết, những tiêu thùy này được dẫn vào một hệ thống các ống dẫn và cuối cùng đổ vào đường tiêu hóa.

## CƠ CHẾ KÍCH THÍCH CƠ BẢN CÁC TUYẾN TIÊU HÓA

### Mối liên hệ giữa thức ăn với sự kích thích bài tiết của tế bào biểu mô - Hoạt động kích thích hệ thống thần kinh ruột.

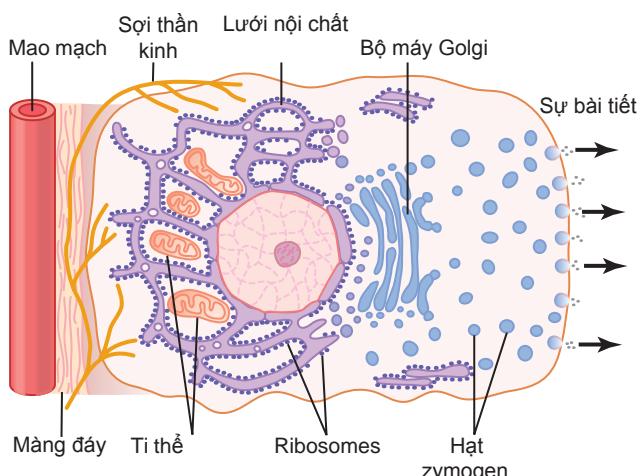
Sự xuất hiện của thức ăn ở những đoạn riêng biệt của đường tiêu hóa thường kích thích các tuyến của chính vùng đó và các vùng lân cận bài tiết ra một lượng trung bình đến nhiều dịch tiêu hóa. Một phần của tác động cục bộ này, đặc biệt là sự bài tiết của chất nhày bởi các tế bào tiết nhày, là kết quả của việc kích thích liên hệ trực tiếp của thức ăn tới các tế bào tuyến trên bề mặt.

Thêm vào đó, sự kích thích tế bào biểu mô tại chỗ cũng kích hoạt hệ thống thần kinh ruột trên thành ruột. Các dạng yếu tố kích thích có khả năng kích hoạt hệ thống này bao gồm (1) kích hoạt xúc giác (2) sự kích thích hóa học (3) sự căng giãn của thành ruột. Kết quả của phản xạ thần kinh này sẽ kích thích cả những tế bào tiết nhày ở biểu mô ruột và những tuyến ở phía sâu trong thành ruột tăng tiết.

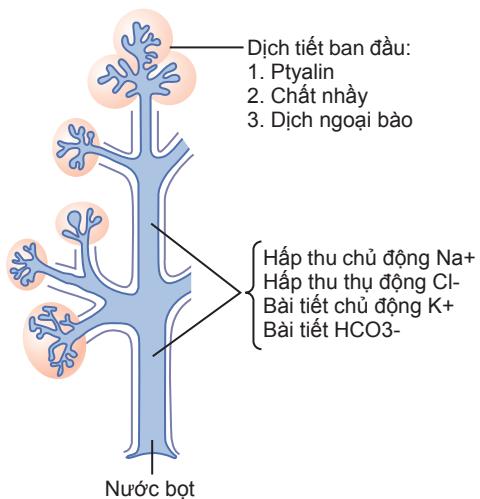
### Kích thích bài tiết tự động.

### Sự kích thích hệ thần kinh đối giao cảm làm tăng tốc độ bài tiết của các tuyến trong đường tiêu hóa.

Sự kích thích của hệ thần kinh đối giao cảm với đường tiêu hóa hầu như lúc nào cũng làm tăng tốc độ bài tiết của các tuyến tiêu hóa. Sự tăng tốc độ bài tiết này đặc biệt đúng đối với các tuyến nằm ở phần trên của đường tiêu hóa (có sự phân bố của dây thần kinh lưỡng hầu và dây thần kinh phế vị) như tuyến nước bọt, tuyến thực quản, tuyến của dạ dày, tuyến tụy và tuyến Brunner của tá tràng. Nó cũng đúng với một vài tuyến ở phần xa của



**Hình 65-1.** Chức năng diễn hình của một tế bào tuyến trong việc hình thành và bài tiết enzyme và các chất tiết khác.



**Hình 65-2.** Sự hình thành và bài tiết nước bọt bởi một tuyến dưới hàm.

đại tràng, được phân bố các nhánh phó giao cảm của thần kinh chậu hông. Sự bài tiết ở phần còn lại của ruột non và 2/3 trên của đại tràng diễn ra chủ yếu do sự đáp ứng lại kích thích của các dây thần kinh tại chỗ và của hormone tại mỗi đoạn ruột.

**Sự kích thích hệ giao cảm có tác động 2 mặt lên tốc độ bài tiết của các tuyến tiêu hóa.** Sự kích thích của các dây thần kinh giao cảm tới đường tiêu hóa làm cho các tuyến tại chỗ tăng bài tiết dịch từ mức độ nhẹ đến trung bình. Tuy nhiên, sự kích thích giao cảm cũng có thể dẫn đến sự co các mạch cấp máu cho các tuyến. Do đó, kích thích giao cảm có tác động 2 mặt: (1) Kích thích đơn độc hệ giao cảm thường gây tăng nhẹ sự bài tiết và (2) nếu sự kích thích hệ phó giao cảm và kích thích của các hormone đã và đang gây ra sự bài tiết đòi hỏi các sản phẩm tiết, thì sự bổ sung thêm kích thích giao cảm lại thường làm giảm sự bài tiết, đôi khi điều này là rất cần thiết, chủ yếu là do sự co mạch làm giảm lượng máu cung cấp cho tuyến.

### Điều hòa sự bài tiết của các tuyến bằng các hormone.

Tại dạ dày và ruột, một vài hormone tiêu hóa khác nhau giúp điều hòa thể tích và đặc tính của các dịch bài tiết. Các hormone này được giải phóng từ niêm mạc của đường tiêu hóa khi đáp ứng với sự có mặt của thức ăn trong lồng ruột. Những hormone này sau đó được hấp thu vào trong máu và được mang tới các tuyến - nơi chúng gây ra tác động kích thích bài tiết. Dạng kích thích này đặc biệt có giá trị với việc sản xuất dịch vị và dịch tụy khi thức ăn vào trong dạ dày và tá tràng.

Về phương diện hóa học, các hormone tiêu hóa hoặc là các polypeptit hoặc có nguồn gốc từ polypeptit và sẽ được nói chi tiết hơn ở sau.

### CƠ CHẾ BÀI TIẾT CƠ BẢN CỦA CÁC TẾ BÀO TUYẾN

**Sự bài tiết các chất hữu cơ.** Mặc dù tất cả cơ chế bài tiết cơ bản được thực hiện bởi các tế bào tuyến đến nay vẫn chưa được biết, nhưng những bằng chứng kinh nghiệm chỉ ra những nguyên lý bài tiết trình bày bên dưới, như trong **Hình 65-1**.

1. Những chất dinh dưỡng cần thiết cho sự hình thành các chất bài tiết đầu tiên phải khuếch tan hoặc vận chuyển tích cực theo dòng máu trong các mao mạch tới chất nền của các tế bào tuyến.
2. Rất nhiều *ti thể* nằm bên trong tế bào tuyến gần màng đáy sử dụng năng lượng oxi hóa để tạo ra Adenosin triphosphat (ATP)
3. Năng lượng từ ATP, cùng với cơ chất thích hợp được cung cấp từ các chất dinh dưỡng, sau đó được sử dụng để tổng hợp chất bài tiết hữu cơ, toàn bộ quá trình tổng hợp này diễn ra hầu hết ở *lưới nội chất* và *bộ máy Golgi* của tế bào tuyến.
4. Nhóm *ribosome* bám vào lưới nội chất chịu trách nhiệm cho việc tổng hợp các loại protein được bài tiết.
5. Trong bộ máy Golgi, các chất được biến đổi, thêm vào, tập trung, được bọc trong các *túi tiết* trong chất tế bào, các túi tiết này được dự trữ ở ngọn của tế bào tiết.
6. Những túi này được dự trữ duy trì cho đến khi có tín hiệu điều khiển thần kinh hoặc hormone sẽ khiến các tế bào này bài xuất những chất chứa bên túi qua bề mặt tế bào. Hoạt động này có lẽ hoạt động theo các dưới đây: Khi Hormon gắn với receptor của chính nó, và thông qua một trong những cơ chế truyền tín hiệu bên trong tế bào, sẽ làm tăng tính thẩm của màng tế bào với ion Ca. Ca đi vào trong tế bào và khiến rất nhiều túi tiết hòa màng với màng ở phần ngọn tế bào. Màng tế bào phần ngọn này sau đó sẽ bị vỡ ra, các chất trong các túi sẽ trào ra bên ngoài, quá trình này gọi là *Quá trình xuất bào*.



**Sự bài tiết nước và điện giải.** Yếu tố thiết yếu thứ 2 cho sự bài tiết của các tuyến là sự bài tiết dày dì nước và điện giải đi cùng với các chất hữu cơ. Sự bài tiết của tuyến nước bọt, được mô tả rõ hơn ở phần sau, là một ví dụ cho việc làm cách nào các kích thích thần kinh có thể khiến nước và muối đi qua các tế bào tuyến với một lượng dồi dào như vậy, đồng thời cùng lúc đây tất cả những vật chất hữu cơ qua ranh giới bài tiết của tế bào (?). Người ta cho rằng hoạt động của hormone lên màng tế bào của một số tế bào tuyến cũng gây nên tác động bài tiết tương tự như kích thích thần kinh.

#### Tính chất bôi trơn và bảo vệ của Chất nhày, và Tầm quan trọng của Chất nhày trong đường tiêu hóa.

Chất nhày là một chất tiết dày bao gồm nước, điện giải, và hỗn hợp một vài glycoprotein - được tạo bởi các số lượng lớn polysaccharide gắn với lượng ít hơn các protein. Chất nhày có vài sự khác biệt nhỏ giữa các phần của đường tiêu hóa, nhưng nói chung ở tất cả các vị trí thì nó đều có một vài đặc tính quan trọng khiến nó vừa hoạt động bôi trơn hiệu quả đồng thời là yếu tố bảo vệ niêm mạc đường tiêu hóa. Đầu tiên, Chất nhày có khả năng bám dính khiến nó có thể gắn kết chặt chẽ với thức ăn hoặc các thành phần nhỏ khác và bao phủ như một tấm phim mỏng quanh bề mặt chúng. Thứ 2, nó có cấu trúc dày dì nhằm bọc thành của đường ruột và ngăn cản ánh hưởng của phần lớn các thành tố của thức ăn tới bề mặt niêm mạc. Thứ ba, chất nhày có lực cản thấp để trượt, do vậy những mảnh nhỏ thức ăn có thể trượt trên lớp nội mô một cách rất dễ dàng. Thứ tư, chất nhày khiến cho các phần chất thải bám chặt lấy nhau để tạo thành khuôn phản sẽ được thải ra thông qua hoạt động di ngoài. Thứ năm, chất nhày rất bền vững với hoạt động phân giải của các enzyme tiêu hóa. Và thứ sáu, thành phần glycoprotein của chất nhày có tính chất lưỡng cực, có nghĩa là chúng vừa có khả năng đệm một lượng nhỏ acid hoặc bazơ; đồng thời chất nhày cũng chứa một lượng vừa các ion bicarbonat, có đặc tính trung hòa acid.

Vì vậy, chất nhày có khả năng khiến cho sự trượt của thức ăn trong đường tiêu hóa rất dễ dàng và ngăn cản sự trầy xước cơ học hoặc sự phân hủy hóa học cho lớp biểu mô. Người ta trở nên nhận thức một cách sâu sắc tính chất bôi trơn của chất nhày khi tuyến nước bọt mất khả năng bài tiết nước bọt, vì điều đó rất khó để nuốt các thức ăn rắn thậm chí khi ăn cùng với một lượng lớn nước.

#### SỰ BÀI TIẾT NƯỚC BỌT

**Nước bọt bao gồm một sự bài tiết huyết thanh và bài tiết chất nhày.** Các tuyến cơ bản của sự tiết nước bọt là tuyến mang tại, tuyến dưới hàm và tuyến dưới lưỡi; thêm vào đó có rất nhiều tuyến nhỏ quanh miệng. Sự bài tiết nước bọt hàng ngày thường biến động trong khoảng từ 800 - 1000ml, được thể hiện bằng giá trị trung bình khoảng 1000ml trong bảng 65-1.

Nước bọt gồm 2 typ bài tiết protein khác nhau: (1) Bài tiết huyết thanh bao gồm ptyalin ( một  $\alpha$ -amylase ) là một enzyme tiêu hóa tinh bột, và (2) Bài tiết chất nhày gồm mucin cho mục đích bôi trơn và bảo vệ bề mặt đường tiêu hóa.

Bảng 65-1 Sự bài tiết hàng ngày dịch ruột

Dạng bài tiết	Thể tích hàng ngày (ml)	pH
Nước bọt	1000	6.0-7.0
Dịch vị	1500	1.0-3.5
Dịch tuy	1000	8.0-8.3
Dịch mật	1000	7.8
Dịch ruột non	1800	7.5-8.0
Dịch tuyến Brunner	200	8.0-8.9
Dịch bài tiết đại tràng	200	7.5-8.0
Tổng	6700	

Tuyến mang tai bài tiết gần như toàn bộ dạng nước bọt huyết thanh, trong khi đó tuyến dưới hàm và dưới lưỡi bài tiết cả nước bọt giàu huyết thanh và chất nhày. Các tuyến quanh miệng thì chỉ bài tiết chất nhày. Nước bọt có độ pH nằm trong khoảng 6.0 - 7.0, là một khoảng thuận lợi cho hoạt động tiêu hóa của ptyalin.

Sự bài tiết các ion trong nước bọt. Nước bọt bao gồm một lượng lớn đặc biệt các ion K và HCO<sub>3</sub>. Ngược lại, nồng độ của cả 2 ion Na và Cl trong nước bọt lại thấp hơn vài lần so với trong huyết tương. Có thể hiểu tại sao lại có những nồng độ đặc biệt này của các ion trong nước bọt thông qua giải thích dưới đây về cơ chế bài tiết nước bọt.

**Hình 65-2** thể hiện sự bài tiết của tuyến dưới hàm - một tuyến phức hợp điển hình bao gồm tiêu thùy và các ống dẫn nước bọt. Sự bài tiết nước bọt là một quá trình gồm 2 giai đoạn: Giai đoạn đầu tiên có sự tham gia của các tiêu thùy, giai đoạn thứ hai có sự tham gia của các ống dẫn nước bọt. Tiêu thùy tiết ra chất tiết đầu tiên bao gồm ptyalin và/hoặc chất nhày nằm trong một dung dịch giàu điện giải với nồng độ không khác nhiều so với dịch ngoại bào điển hình. Khi chất tiết ban đầu này chảy qua các ống dẫn, 2 quá trình vận chuyển tích cực chủ yếu diễn ra làm thay đổi rõ rệt thành phần ion trong dịch tiết nước bọt.

Đầu tiên, ion Na<sup>+</sup> được tái hấp thu chủ động từ tất cả các ống dẫn nước bọt và các ion K<sup>+</sup> được tiết ra chủ động để trao đổi lượng ion Na<sup>+</sup>. Do đó, nồng độ ion Na<sup>+</sup> trong nước bọt bị giảm xuống một cách đáng kể trong khi nồng độ K<sup>+</sup> ngược lại lại tăng lên. Tuy nhiên, có sự tái hấp thu quá mức ion Na<sup>+</sup> so với sự bài tiết ion K<sup>+</sup>, điều này sẽ tạo lên sự tích điện âm khoảng -70 millivolts trong ống tiết nước bọt; sự tích điện âm này lần lượt gây nên tình trạng ion Cl<sup>-</sup> bị tái hấp thu một cách bị động. Chính vì vậy, nồng độ ion Cl<sup>-</sup> trong nước bọt bị giảm xuống rất thấp, phù hợp với sự giảm nồng độ ion Na<sup>+</sup> trong các ống tuyến.

Thứ hai, ion bicarbonate được bài tiết bởi các tế bào biểu mô ống tiết vào trong lòng của ống. Sự bài tiết này ít nhất một phần được gây ra bởi sự trao đổi bị động giữa ion bicarbonate và ion Cl<sup>-</sup>, nhưng cũng có thể gây ra một phần do quá trình bài tiết chủ động.



Kết quả thực của các quá trình vận chuyển này là dưới tình trạng nghỉ ngơi, nồng độ ion Na và ion Cl trong nước bọt chỉ vào khoảng 15 mEq/L, bằng khoảng 1/7 đến 1/10 nồng độ của chúng trong huyết tương. Ngược lại, nồng độ của ion K lại vào khoảng 30mEq/L, gấp 7 lần so với nồng độ của chúng trong huyết tương.

Trong suốt quá trình bài tiết nước bọt ở cường độ cao nhất, nồng độ các ion trong nước bọt cũng có thể thay đổi bởi tốc độ sản xuất chất tiết đầu tiên bởi các tiêu thùy có thể tăng gấp 20 lần trong điều kiện nghỉ ngơi. Dịch bài tiết của các tiêu thùy sau đó sẽ được dẫn vô cùng nhanh qua các óng tiết vì vậy sự điều chỉnh các thay đổi dịch bài tiết tại đây bị giảm một cách đáng kể. Do đó, một lượng dồi dào nước bọt được bài tiết ra, nồng độ muối NaCl vào khoảng 1/2 hoặc 2/3 nồng độ của nó trong huyết tương, và nồng độ ion K tăng gấp 4 lần so với nồng độ trong huyết tương.

#### Vai trò của nước bọt trong việc vệ sinh răng miệng.

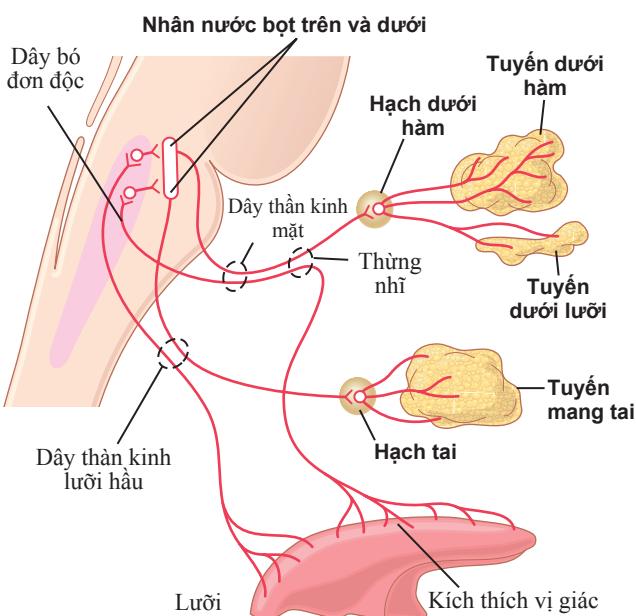
Khi tinh, khoảng 0.5 mL nước bọt được tiết ra trong mỗi phút, gần như toàn bộ đều là dạng tiết nhày; tuy nhiên, khi ngủ, sự bài tiết này rất ít. Sự bài tiết này có một vai trò cực kỳ quan trọng trong việc duy trì sự khỏe mạnh của các mô vùng miệng. Miệng luôn luôn phải chịu đựng một lượng lớn vi khuẩn gây bệnh có khả năng hủy hoại mô một cách dễ dàng và gây nên sâu răng. Nước bọt giúp ngăn cản quá trình có hại này theo một số cách:

1. Dòng chảy của nước bọt giúp tẩy sạch đi các vi khuẩn gây bệnh, cũng như các phần của thức ăn cung cấp năng lượng chuyển hóa cho chúng.
2. Nước bọt chứa một số yếu tố có thể diệt khuẩn: Một trong số chúng là ion HCN, số khác là một vài enzyme phân giải protein - quan trọng nhất, lysozyme - (a) tấn công vi khuẩn, (b) gắn ion HCN vào bên trong vi khuẩn - nơi mà các ion này lần lượt trở thành các chất diệt khuẩn, và (c) tiêu hóa các phần của thức ăn, do đó giúp sẽ giúp loại bỏ nguồn cung cấp các chất chuyển hóa cho vi khuẩn.
3. Nước bọt bao gồm các kháng thể quan trọng có thể tiêu diệt các vi khuẩn trong miệng, bao gồm những vi khuẩn gây sâu răng. Nếu sự bài tiết nước bọt không xảy ra, các mô vùng miệng thường bị loét và hòn thê nữa là bị nhiễm khuẩn, và gây lan tràn sâu răng.

#### SỰ ĐIỀU HÒA THẦN KINH TRONG VIỆC BÀI TIẾT NUỐC BỌT.

**Hình 65-3** thể hiện đường dẫn thần kinh phó giao cảm trong việc điều tiết sự bài tiết nước bọt và chứng minh rõ ràng rằng tuyến nước bọt được kiểm soát chủ yếu bởi các tín hiệu thần kinh phó giao cảm từ các nhân nước bọt trên và dưới trong thân não.

Nhân nước bọt nằm ở gần với ranh giới giữa tuy sống và cầu não và bị kích thích bởi cả xúc giác và vị giác từ lưỡi và những vùng khác của miệng và họng. Có rất nhiều yếu tố kích thích vị giác, đặc biệt là vị chua (gây ra bởi acid), gây nên sự bài tiết nước bọt - thường gấp 8- 20 lần



**Hình 65-3.** Điều hòa thần kinh phó giao cảm đối với sự bài tiết nước bọt.

lần lần suất bài tiết cơ bản. Cũng như vậy, sự kích thích xúc giác, như sự có mặt của các vật trơ nhẵn trong miệng (ví dụ như một viên sỏi) gây ra sự bài tiết rõ ràng, trong khi đó những vật xù xì gây ra sự bài tiết ít hơn và đôi khi còn úc chế sự bài tiết.

Sự bài tiết có thể bị kích thích hoặc úc chế bởi các tín hiệu thần kinh từ các nhân nước bọt ở những trung tâm cao hơn của hệ thống thần kinh trung ương. Ví dụ, khi một người ngủ hoặc ăn một đồ ăn mà họ rất thích, sự bài tiết nước bọt sẽ nhiều hơn so với khi ăn hoặc ngủ thấy đồ ăn mà họ không thích. Vùng nhận cảm vị giác của não bộ, điều chỉnh từng phần những tác động này, nằm ở vị trí gần với trung tâm đối giao cảm ở phần trước của vùng dưới đồi, và nó hoạt động với phạm vi lớn đáp ứng với các tín hiệu từ vùng vị giác và khứu giác tại vỏ não hoặc vùng hạnh nhân.

Sự bài tiết nước bọt cũng diễn ra khi đáp ứng với các phản xạ bắt nguồn từ dạ dày và phần trên của ruột non - đặc biệt khi thức ăn kích thích được nuốt hoặc khi một người cảm thấy buồn nôn bởi một vài sự bất thường trong đường tiêu hóa. Nước bọt, khi nuốt, giúp loại bỏ các yếu tố kích thích đường tiêu hóa bằng cách làm loãng hoặc trung hòa các chất kích thích.

Sự kích thích giao cảm có thể làm tăng một lượng nhỏ nước bọt - ít hơn so với kích thích phó giao cảm. Thần kinh giao cảm bắt nguồn từ các hạch cổ trên và đi dọc theo bề mặt của các mạch máu tới tuyến nước bọt.

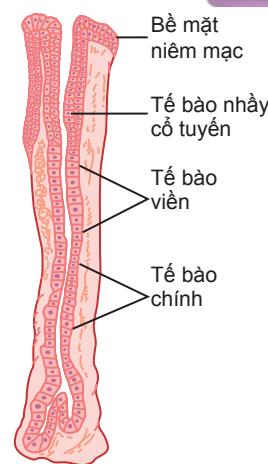
Yếu tố thứ yếu ảnh hưởng tới sự bài tiết nước bọt là *sự cấp máu tới tuyến* bởi vì sự bài tiết luôn luôn đòi hỏi các chất dinh dưỡng từ máu. Các tín hiệu thần kinh phó giao cảm gây tiết một lượng lớn sự bài tiết cũng giãn trung bình các mạch máu.Thêm vào đó, sự bài tiết cũng sẽ trực tiếp làm giãn các mạch, do đó tăng cung cấp các chất dinh dưỡng cần thiết bởi các tế bào bài tiết. Một phần ảnh hưởng của



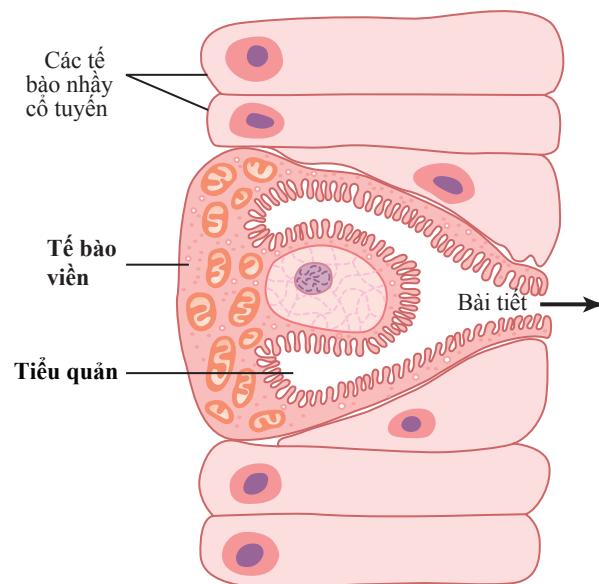
các yếu tố giãn mạch được gây ra bởi kallikrein - được vài tiết bởi các tế bào tiết nước bọt hoạt động, lần lượt sẽ hoạt động như một enzyme cắt một protein trong máu, một alpha2-globulin, để tạo thành bradykinin, một chất gây giãn mạch rất mạnh.

### SỰ BÀI TIẾT Ở THỰC QUẢN

Sự bài tiết ở thực quản toàn bộ là bài tiết chất nhầy và chủ yếu cung cấp chất bôi trơn khi nuốt. Toàn bộ thực quản được lót bởi rất nhiều *các tuyến đơn tiết nhầy*. Ở đoạn cuối của dạ dày và một phạm vi nhỏ hơn ở phần đầu của thực quản còn có thể tìm thấy nhiều tuyến nhầy phức hợp. Chất nhầy được bài tiết bởi các tuyến phức hợp ở phần trên của thực quản giúp ngăn cản sự trầy xước niêm mạc gây ra khi thức ăn mới đi vào, trong khi các tuyến phức hợp ở ranh giới giữa thực quản và dạ dày giúp bảo vệ thành của thực quản bởi sự phân hủy của dịch acid của dạ dày khi thường xuyên có sự trào ngược của dịch từ dạ dày trở lại phần thấp của thực quản. Mặc dù có sự bảo vệ này, các loét dạ dày đôi khi vẫn có thể xảy ra ở đoạn cuối dạ dày của thực quản.



Hình 65-4. Tuyến tiết acid ở thân dạ dày



Hình 65-5. Giải phẫu lược đồ cắt dọc qua các tiêu quản của tế bào viền

## SỰ BÀI TIẾT Ở DẠ DÀY

### ĐẶC ĐIỂM CỦA SỰ BÀI TIẾT Ở DẠ DÀY

Để bổ sung cho các tế bào bài tiết chất nhầy lót toàn bộ bề mặt của dạ dày, niêm mạc dạ dày có 2 loại ống tuyến quan trọng: Tuyến tiết acid (còn gọi là tuyến dạ dày) và tuyến môn vị. Tuyến acid tiết acid hydrochloric, pepsinogen, yếu tố nội, và chất nhầy. Tuyến môn vị tiết chủ yếu chất nhầy để bảo vệ biểu mô tuyến khởi tác động của acid dạ dày. Chúng cũng bài tiết hormone gastrin.

Tuyến tiết acid nằm ở bên trong bề mặt của thân và đáy của dạ dày - chiếm gần 80% diện tích dạ dày. Tuyến môn vị nằm ở hang vị - chiếm hơn 20% dạ dày.

### SỰ BÀI TIẾT CỦA TUYẾN ACID DẠ DÀY

Một tuyến acid dạ dày được trình bày ở hình 65-4.

Tuyến chứa 3 loại tế bào khác nhau: (1) Tế bào cỗ tuyến tiết chất nhầy, bài tiết chủ yếu là các chất nhầy; (2) Tế bào chính, bài tiết một lượng lớn enzyme pepsinogen; và (3) tế bào viền, bài tiết acid chlohydric và yếu tố nội tại. Sự bài tiết acid hydrochloric của tế bào viền gồm các cơ chế đặc biệt như dưới đây.

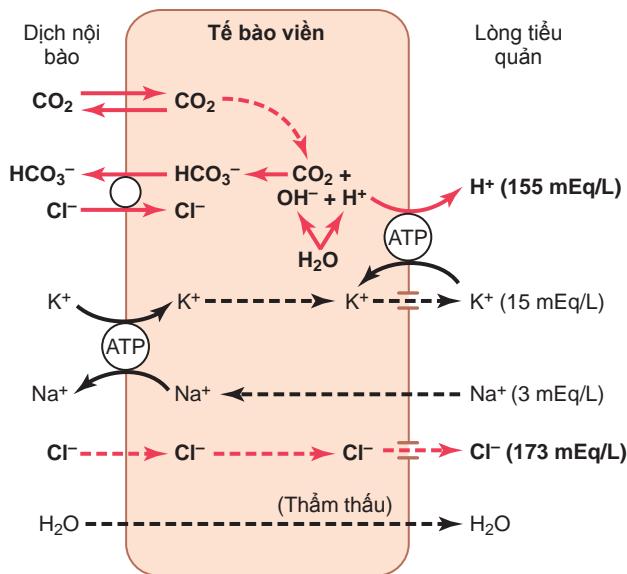
### CƠ CHẾ CƠ BẢN CỦA SỰ BÀI TIẾT ACID CHLOHYDRIC

Khi bị kích thích, các tế bào viền bài tiết dịch acid chứa khoảng 160mmol/L acid chlohydric, gần bằng trương với dịch của cơ thể. Độ pH của acid này vào khoảng 0.8 chứng tỏ tính rất acid của dịch. Tại độ pH này, nồng độ ion Hydro gấp khoảng 3 triệu lần so với trong máu động mạch. Để cõ đặc ion Hydro thành một lượng lớn như thế này đòi hỏi hơn 1500 calo năng lượng cho một Lít dịch vị.

Cùng lúc ion Hydro được bài tiết thì ion bicarbonate cũng được khuếch tán vào trong máu, do đó, máu tại các tĩnh mạch dạ dày có nồng độ pH cao hơn so với máu trong động mạch khi dạ dày bài tiết acid.

Hình 65-5 thể hiện sơ đồ cấu trúc hoạt động của tế bào viền (cũng được gọi là tế bào tiết acid), thể hiện rõ ràng chúng chứa một số lượng lớn các nhánh nhỏ bên trong tế bào gọi là các tiêu quản. Acid Hydrochloric được tạo thành từ các đoạn lồi ra giống như các vi lông trong các tiêu quản và sau đó được dẫn tới tiêu quản để kết thúc sự bài tiết bên trong tế bào.

Động lực chính cho sự bài tiết acid chlohydric của các tế bào viền là các bơm H - K (H-K adenosine triphosphatase [ATPase]). Cơ chế hóa học của sự hình thành acid hydrochloric được trình bày trong Hình 65-6 và bao gồm các bước như sau:



**Figure 65-6.** Cơ chế mặc định của sự bài tiết acid hydrochloric. (Vị trí ghi “ATP” nhằm chỉ các bơm chủ động, và những đường nét đứt chỉ sự khuếch tán hoặc thẩm thấu)

- Nước trong các tế bào viền phân li thành ion  $\text{H}^+$  và ion  $\text{OH}$  bên trong chất tế bào. Ion  $\text{H}$  sau đó được bài tiết chủ động vào trong các tiêu quản bằng cách trao đổi với ion  $\text{K}^+$ , quá trình trao đổi chủ động này được xúc tác bởi enzyme  $\text{H}^+-\text{K}^+$  ATPase. Ion  $\text{K}^+$  được vận chuyển vào trong tế bào bằng bơm  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase trên mặt bên của màng và có xu hướng rò rỉ vào trong lòng tiêu quản nhưng chúng sẽ được quay vòng trở lại bên trong tế bào bằng bơm ở  $\text{H}^+-\text{K}^+$  ATPase. Bơm mặt bên  $\text{Na}^+-\text{K}^+$  ATPase thiết lập nên nồng độ  $\text{Na}^+$  thấp bên trong tế bào, góp phần tạo nên sự tái hấp thu thụ động từ lòng các tiêu quản. Do đó, đa phần ion  $\text{K}^+$  và  $\text{Na}^+$  trong các tiêu quản được tái hấp thu vào trong chất tế bào, và ion  $\text{H}$  sẽ nằm lại trong các tiêu quản.
- Việc bơm ion  $\text{H}^+$  ra khỏi tế bào bởi bơm  $\text{H}^+-\text{K}^+$  ATPase cho phép ion  $\text{OH}^-$  được tích tụ và từ đó tạo thành ion bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ ) từ  $\text{CO}_2$ , thậm chí được tái thành trong suốt quá trình chuyển hóa của tế bào hoặc khi được vận chuyển từ máu vào tế bào. Phản ứng này được xúc tác bởi enzyme carbonic anhydrase. Ion  $\text{HCO}_3^-$  sau đó được vận chuyển thông qua màng bên tế bào tới dịch ngoại bào bằng cách trao đổi với ion  $\text{Cl}^-$ , ion này sau đó đi vào tế bào và được bài tiết thông qua kênh  $\text{Cl}^-$  vào bên trong lòng các tiêu quản, tạo thành dung dịch acid  $\text{HCl}$  trong tiêu quản. Dịch này sau đó được bài tiết ra bên ngoài thông qua tận cùng của các tiêu quản vào trong lumen.
- Nước đi vào bên trong các tiêu quản nhờ sự thẩm thấu được hình thành do sự bài tiết các ion lớn vào bên trong tiêu quản. Do đó, dịch bài tiết cuối cùng của tiêu quản bao gồm nước,  $\text{HCl}$  với nồng độ vào khoảng 150 đến 160 mEq/L,  $\text{KCl}$  vào khoảng 15 mEq/L, và một lượng nhỏ  $\text{NaCl}$ .

Để tạo được nồng độ lớn ion  $\text{H}^+$  trong dịch vị đòi hỏi một sự rò rỉ chỉ một lượng rất nhỏ acid ngược trở lại vào trong niêm mạc. Một phần lớn chức năng của dạ dày để ngăn cản sự rò rỉ ngược của acid là do khả năng tạo nên *màng ngăn dạ dày* nhờ chất nhày có tính bazo và khả năng gắn chặt các mối nối kết giữa các tế bào nội mô, sẽ được trình bày ở phần sau. Nếu màng ngăn này bị phá hủy bởi các chất độc, ví dụ như khi sử dụng quá nhiều aspirin hoặc rượu, acid được bài tiết ra sẽ rò ngược trở lại niêm mạc do chênh lệch gradient điện hóa, gây nên sự hủy hoại niêm mạc dạ dày.

**Các yếu tố cơ bản kích thích sự bài tiết dịch vị là Acetylcholine, Gastrin, và Histamine.** Acetylcholin được giải phóng ra do sự kích thích hệ dây giao cảm cảm kích thích sự bài tiết pepsinogen từ các tế bào chính, acid hydrochloric từ các tế bào viền và chất nhày từ các tế bào tiết nhày. So với acetylcholine, cả gastrin và histamine đều kích thích rất mạnh tế bào viền bài tiết acid, nhưng chúng ít có tác động tới các tế bào bài tiết khác.

**Sự bài tiết và hoạt hóa của pepsinogen.** Các dạng pepsinogen có một vài khác biệt nhỏ khi được bài tiết ra bởi các tế bào chính và tế bào tiết nhày của các tuyến dạ dày, nhưng tất cả các pepsinogens được tạo thành đều có một hoạt động cơ bản giống nhau.

Khi sự bài tiết ban đầu pepsinogen diễn ra, nó không có hoạt động tiêu hóa nào. Tuy nhiên, ngay khi chúng được gặp acid hydrochloric, nó sẽ được chuyển sang dạng *pepsin* hoạt động. Quá trình này, phân tử pepsinogen, có trọng lượng phân tử vào khoảng 42500, được phân cắt ra để tạo thành phân tử pepsin, vốn có trọng lượng phân tử vào khoảng 35000.

Pepsin hoạt động như một enzyme phân giải protein trong môi trường acid mạnh (trung bình pH từ 1.8 đến 3.5) nhưng khi pH vào khoảng 5 thì quá trình phân giải protein bị ngừng lại và enzyme trở nên bất hoạt hoàn toàn trong thời gian ngắn.  $\text{HCl}$  rất cần thiết cho hoạt động tiêu hóa của pepsin trong dạ dày, như sẽ được trình bày ở Chương 66.

**Sự bài tiết yếu tố nội của tế bào viền.** *Yếu tố nội* - là một chất rất cần thiết cho sự hấp thu vitamin B12 ở h้อง tràng - được bài tiết bởi các tế bào viền cùng với sự bài tiết acid  $\text{HCl}$ . Khi những tế bào viền sản xuất acid của dạ dày bị phá hủy, thường xảy ra ở những người bị viêm dạ dày mạn tính, thì không chỉ có *tình trạng thiếu acid dịch vị* (thiếu sự bài tiết acid trong dạ dày) tiến triển, mà còn gây ra bệnh thiếu máu ác tính do sự thiếu trưởng thành của các hòng cầu do vắng mặt yếu tố kích thích tủy xương B12. Trường hợp này được nói rõ trong chương 33.

## TUYẾN MÔN VỊ - BÀI TIẾT CHẤT NHÀY VÀ GASTRIN

Tuyến môn vị có cấu trúc tương tự như tuyến tiết acid nhưng chứa ít các tế bào chính và hầu như không có các tế bào viền. Thay vào đó, tuyến chứa hầu hết các tế bào tiết nhày giống hệt với những tế bào cổ tuyến của tuyến



acid dạ dày. Những tế bào này bài tiết một lượng nhỏ pepsinogen, như đã nói ở trên, và đặc biệt là bài tiết một lượng lớn lớp chất nhầy mỏng để giúp bôi trơn thực ăn khi di chuyển, cũng như bảo vệ thành của dạ dày khỏi sự phân hủy của các enzyme. Tuyến môn bị cũng bài tiết hormone gastrin, có vai trò chìa khóa trong việc kiểm soát sự bài tiết ở dạ dày, như chúng ta bàn luận ngay sau đây.

### CÁC TẾ BÀO TIẾT NHÀY BỀ MẶT

Toàn bộ bề mặt của biểu mô dạ dày giữa các tuyến được phủ bởi một lớp liên tục các dạng đặc biệt của tế bào tiết nhầy gọi là “tế bào tiết nhầy bề mặt”. Chúng bài tiết ra một số lượng lớn chất nhầy nhớt bao phủ biểu mô của dạ dày dưới dạng một lớp gel thường dày hơn 1 mm, do đó cung cấp lớp vỏ bọc bảo vệ quan trọng cho thành của dạ dày, cũng như góp phần bôi trơn để sự vận chuyển thức ăn được dễ dàng.

Một đặc tính khác của chất nhầy này là tính kiềm. Chính vì vậy, lớp mô bên dưới thành dạ dày không bị tiếp xúc trực tiếp với nồng độ acid cao cũng như với các enzyme phân giải protein của dạ dày. Thậm chí khi có sự tiếp xúc nhỏ nhất với thực ăn hoặc bất kỳ sự kích thích của chất nhầy thì đều trực tiếp kích thích bề mặt của các tế bào tiết nhầy nhằm bài tiết một lượng lớn chất nhầy nhót dinh, có tính kiềm này.

### SỰ KÍCH THÍCH BÀI TIẾT ACID DẠ DÀY

**Các tế bào viền của tuyến tiết acid là những tế bào duy nhất bài tiết Acid HCl** Như đã được nhắc tới ở phần trên, tính acid của dịch được bài tiết bởi các tế bào viền của tuyến tiết acid là rất cao, với độ pH rất thấp khoảng 0.8. Tuy nhiên, sự bài tiết acid này nằm dưới sự kiểm soát liên tục của cả tín hiệu thần kinh và nội tiết. Hơn thế nữa, tế bào viền thực hiện được chức năng khi phối hợp chặt chẽ với một typ tế bào khác gọi là các tế bào ruột ưa crom (tế bào ECL), với hoạt động tiên phát là bài tiết histamine.

Tế bào ECL nằm ở những hốc sâu của tuyến tiết acid và do đó chúng giải phóng histamine khi được tiếp xúc trực tiếp với tế bào viền của tuyến. Tốc độ hình thành và bài tiết acid HCl bởi các tế bào viền có liên quan trực tiếp với lượng histamine được bài tiết bởi các tế bào ECL. Lần lượt, các tế bào ECL bị kích thích sẽ bài tiết histamine nhờ tác động hormone gastrin - vốn được hình thành chủ yếu ở phần hang vị của biểu mô dạ dày khi đáp ứng với sự có mặt của protein trong thức ăn đang được tiêu hóa. Tế bào ECL cũng có thể bị kích thích bởi các hormone được bài tiết bởi hệ thống thần kinh ruột ở thành dạ dày. Chúng ta sẽ nói rõ hơn về cơ chế của gastrin trong việc kiểm soát hoạt động của các tế bào ECL và những kiểm soát sau đó với sự bài tiết acid HCl của tế bào viền.

**Sự kích thích bài tiết acid của Gastrin.** Gastrin là một hormone được bài tiết ra bởi các tế bào bài tiết gastrin, cũng còn gọi là các tế bào G. Những tế bào này nằm ở các tuyến môn vị tại phần tận cùng của dạ dày. Gastrin là một polypeptit lớn được bài tiết ra dưới 2 dạng:

Một dạng lớn gọi là G-34, chứa 34 amino acid và một dạng nhỏ hơn, G-17, chứa 17 amino acid. Mặc dù cả hai dạng này đều quan trọng, nhưng dạng nhỏ hơn lại đú thừa hơn.

Khi thịt hoặc những thức ăn khác có chứa protein tới vùng tận cùng hang vị của dạ dày, một vài protein từ thức ăn này sẽ có một tác động kích thích đặc biệt tới tế bào tiết gastrin của tuyến môn vị gây nên sự giải phóng Gastrin vào máu để sau đó được vận chuyển đến các tế bào ECL ở dạ dày. Hỗn hợp mạnh của dịch vị vận chuyển Gastrin cực kỳ nhanh tới các tế bào ECL ở thân vị, gây nên sự giải phóng trực tiếp histamine vào các tuyến tiết acid ở sâu. Histamin sau đó nhanh chóng làm hoạt động kích thích sự bài tiết acid hydrochloric của dạ dày.

### SỰ ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT PEPSINOGEN

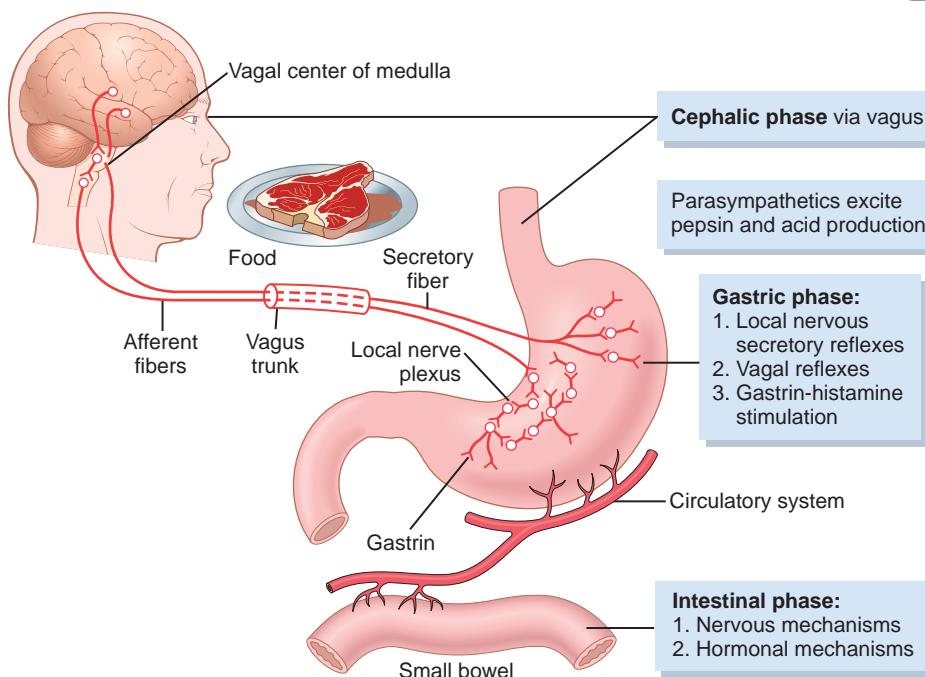
Sự kích thích bài tiết pepsinogen ở các tế bào chính dạ dày tại các tuyến tiết acid diễn ra khi đáp ứng với 2 tín hiệu: (1) Sự giải phóng Achetylcholin từ dây thần kinh phế vị hoặc từ lưỡi thần kinh dạ dày ruột, và (2) acid từ dạ dày. Acid có thể không kích thích trực tiếp các tế bào chính nhưng thay vào tăng cường thêm phản xạ thần kinh ruột giúp hỗ trợ cho các tín hiệu thần kinh ban đầu tới các tế bào chính. Do đó, tốc độ bài tiết pepsinogen - tiền chất của pepsin gây nên sự tiêu hóa protein - bị ảnh hưởng rất mạnh bởi lượng acid có mặt trong dạ dày. Ở những người mất khả năng bài tiết lượng acid cơ bản, sự bài tiết pepsinogen cũng giảm, thậm chí các tế bào chính có thể hoàn toàn bình thường.

#### Các giai đoạn bài tiết ở dạ dày

Sự bài tiết ở dạ dày đã được nói ở trên diễn ra qua 3 “giai đoạn” (như đã trình bày ở **Hình 65 - 7**): Một giai đoạn kích thích tâm lý, một giai đoạn ở dạ dày, và một giai đoạn ở ruột non.

**Giai đoạn kích thích tâm lý.** Giai đoạn kích thích tâm lý của sự bài tiết ở dạ dày diễn ra thậm chí trước khi thức ăn đi vào dạ dày, đặc biệt khi đang được ăn. Nó là kết quả của quá trình nhìn, ngửi, nghĩ hoặc nếm thức ăn, và khi sự them ăn càng lớn, thì sự kích thích lại càng mãnh liệt. Các tín hiệu thần kinh gây nên pha diễn ra trong đầu của sự bài tiết ở dạ dày này bắt nguồn từ não bộ và ở trung tâm them ăn ở hạnh nhân và vùng dưới đồi. Chúng sẽ được truyền thông qua nhân lồng vận động của dây phế vị và từ đó qua dây thần kinh phế vị tới dạ dày. Giai đoạn bài tiết này thường đóng góp khoảng 30% tổng sự bài tiết của dạ dày liên quan tới bữa ăn.

**Giai đoạn dạ dày.** Một khi thức ăn vào tới dạ dày, nó kích thích (1) phản xạ dài trung gian qua dây thần kinh phế vị từ dạ dày tới não bộ và ngược trở lại dạ dày, (2) Phản xạ thần kinh ruột địa phương, (3) Cơ chế tác động của Gastrin, tất cả gây ra sự bài tiết dịch vị trong khoảng vài giờ khi thức ăn chứa trong dạ dày. Giai đoạn bài tiết ở dạ dày



**Figure 65-7.** Phases of gastric secretion and their regulation.

dày góp khoảng 60% tổng số lượng bài tiết dạ dày khi ăn và do đó chiếm phần lớn trong tổng số 1500ml dịch vị bài tiết hàng ngày..

**Giai đoạn ở ruột non.** Sự xuất hiện của thức ăn ở phần trên của ruột non, đặc biệt ở tá tràng, sẽ tiếp tục khiếu nại cho dạ dày bài tiết một lượng nhỏ dịch vị, có thể một phần bởi một lượng nhỏ dịch dạ dày được giải phóng bởi niêm mạc tá tràng. Sự bài tiết này chiếm khoảng 10% tổng số dịch vị bài tiết do đáp ứng với thức ăn.

#### Sự ức chế bài tiết dịch dạ dày bởi các yếu tố ruột.

Mặc dù dịch nhũ cháp ruột có thể kích thích nhẹ sự bài tiết ở dạ dày trong đoạn đầu của giai đoạn ở ruột trong sự bài tiết ở dạ dày, chúng ngược lại lại ức chế sự bài tiết dịch vị trong khoảng thời gian còn lại. Sự ức chế này là kết quả ít nhất của 2 tác động:

1. Sự xuất hiện của thức ăn ở ruột non khởi xướng một phản xạ dạ dày ruột dự trữ, truyền qua hệ thống thần kinh cơ ruột và dây thần kinh giao cảm và phế vị, nó ức chế sự bài tiết ở dạ dày. Phản xạ này có thể được khởi đầu bởi (a) sự căng thẳng ruột non, (b) sự xuất hiện của dịch acid ở phần trên của ruột non, (c) sự xuất hiện các sản phẩm phân giải của protein, or (d) sự kích thích của niêm mạc. Phản xạ này là một phần của cơ chế phức hợp sẽ được nói đến ở Chương 64 nhằm làm chậm sự làm rỗng của dạ dày trong khi ruột non đã bị chứa đầy thức ăn.

2. Sự xuất hiện của acid, chất béo, sản phẩm phân giải của protein, dịch ưu trương hoặc dịch nhuộm trương, hoặc bất kỳ một yếu tố kích thích nào tác động vào phần trên của ruột non sẽ gây ra sự giải phóng một vài hormone đường ruột. Một trong những hormone này là secretin, có vai trò đặc biệt quan trọng trong việc kiềm

soát sự bài tiết dịch tụy. Tuy nhiên, hormone này lại đối kháng với sự bài tiết ở dạ dày. Ba hormone còn lại còn lại là- peptid ức chế bài tiết gastrin, polypeptid vận mạch ruột và somatostatin - cũng có ảnh hưởng từ nhẹ đến trung bình trong việc ức chế bài tiết ở dạ dày. Mục đích của các yếu tố của ruột khi ức chế sự bài tiết của dạ dày có thể nhằm làm chậm dòng nhũ cháp từ dạ dày xuống khi mà ruột non đã chứa đầy thức ăn hoặc tạm thời quá tải. Thực tế, các phản xạ ức chế dạ dày ruột cộng với các hormone ức chế thường cùng làm giảm nhu động của dạ dày cùng lúc với việc giảm sự bài tiết của nó, sẽ được nói rõ hơn trong chương 64.

#### Sự bài tiết ở dạ dày trong thời gian giữa các lần tiêu hóa thức ăn.

Dạ dày bài tiết một ít ml dịch vị mỗi giờ trong suốt giai đoạn giữa các lần phân giải thức ăn, khi mà có ít hoặc không có sự tiêu hóa diễn ra ở bất cứ vị trí nào của ruột. Sự bài tiết diễn ra thường ở dạng không acid, mà chứa chủ yếu là chất nhầy và một ít pepsin và hoàn toàn không có HCl. Sự kích thích cảm giác có thể làm tăng sự bài tiết dịch vị giữa các đợt tiêu hóa (chứ lượng lớn peptid và acid) tới 50ml hoặc hơn trong vòng một giờ, tương tự như cách mà sự bài tiết ở pha diễn ra trong đầu tại thời điểm bắt đầu bữa ăn. Sự tăng bài tiết này đáp ứng lại kích thích cảm xúc được tin rằng là yếu tố gò phản cho sự phát triển của loét dạ dày, sẽ được trình bày trong Chương 67.

#### Thành phần hóa học của Gastrin và những Hormone Dạ dày ruột khác.

Gastrin, cholecystokinin( CCK), và secretin đều là những polypeptides lớn với trọng lượng phân tử tương ứng xấp xỉ là 2000, 42000, và 3400. Năm acid amin cuối cùng của chuỗi phân tử Gastrin và CCK là giống nhau. Hoạt động chức năng của Gastrin nằm ở 4 acid amin cuối cùng, và hoạt động của CCK nằm ở 8 acid amin cuối của chuỗi. Tất cả acid amin



trong phân tử Secretin đều cần thiết.

Một phân tử gastrin tổng hợp, bao gồm 4 acid amin cuối cùng của gastrin tự nhiên cộng với acid amin alanine, đều có đầy đủ đặc tính sinh lý của gastrin tự nhiên. Gastrin tổng hợp này được gọi là *Pentagastrin*.

## SỰ BÀI TIẾT DỊCH TỤY

Tuyến tụy, nằm ở song song phía dưới dạ dày (mô tả trong **Hình 65-10**), là một tuyến phức hợp lớn, và phần lớn cấu trúc bên trong của nó tương tự với cấu trúc của tuyến nước bọt như đã được trình bày ở **Hình 65-2**. Các enzyme tiêu hóa của tuyến tụy được bài tiết bởi các *nang tuyến tụy*, và một thể tích lớn dung dịch NaHCO<sub>3</sub> được bài tiết bởi các ống nhỏ và các ống lớn dẫn ra từ các nang tuyến. Sản phẩm kết hợp của enzyme và NaHCO<sub>3</sub> sau đó sẽ chảy qua một ống dẫn tụy lớn mà ống này thường nối ngay lập tức với ống dẫn mật tại vị trí ngày trước khi đổ vào tá tràng qua *bóng Vater*, được bao quanh bởi *cơ thắt Oddi*.

Dịch tụy được bài tiết phân lõi là do đáp ứng với sự có mặt của dịch nhũ cháp tại phần trên của ruột non, và đặc tính của dịch tụy được xác định bởi mức độ có mặt của một số loại thức ăn trong nhũ cháp (Tụy cũng bài tiết insulin, nhưng không phải được bài tiết bởi cùng một mô tụy bài tiết dịch tụy. Thay vào đó, insulin được bài tiết trực tiếp vào máu - không phải vào ruột - bởi các đảo tụy Langerhans nhờ các nhánh đảo tụy nằm xuyên suốt tụy. Những cấu trúc này được nói đến ở chương 79)

## NHỮNG ENZYM TIÊU HÓA CỦA TUYẾN TỤY

Thành phần dịch bài tiết của tuyến tụy chứa nhiều loại enzyme nhằm mục đích tiêu hóa 3 loại thức ăn chủ yếu: Protein, carbohydrate và chất béo. Chúng cũng chứa một lượng lớn ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, vốn có một chức năng quan trọng trong việc trung hòa lượng acid có trong dịch nhũ cháp khi từ dạ dày đổ xuống tá tràng. Những enzyme quan trọng nhất của tuyến tụy có vai trò tiêu hóa protein là *trypsin*, *chymotrypsin*, và *carboxypolypeptidase*. Đến nay lượng phong phú nhất là enzyme trypsin. Trypsin và chymotrypsin phân cắt các protein toàn phần và các protein đã bị tiêu hóa một phần thành các peptid có kích thước khác nhau nhưng không phân giải được thành các amino acids. Tuy nhiên, Carboxypolypeptidase sẽ cắt những peptit này thành các acid amin tự do, và có thể hoàn thành quá trình tiêu hóa một vài protein thành trực tiếp các acid amin.

Enzym tuyến tụy tiêu hóa carbohydrate là *amylase tụy*, có tác dụng thủy phân tinh bột, glycogen và phân lớn những carbohydrate khác (trừ cellulose) để tạo

Các enzyme chính phân giải chất béo là (1) *lipase tụy*, có khả năng thủy phân chất béo trung tính thành acid béo và các mono glycerid; (2) *cholesterol esterase*, gây ra sự thủy phân đổi với cholesterol este và (3) *phospholipase*, phân cắt các acid béo từ phospholipid.

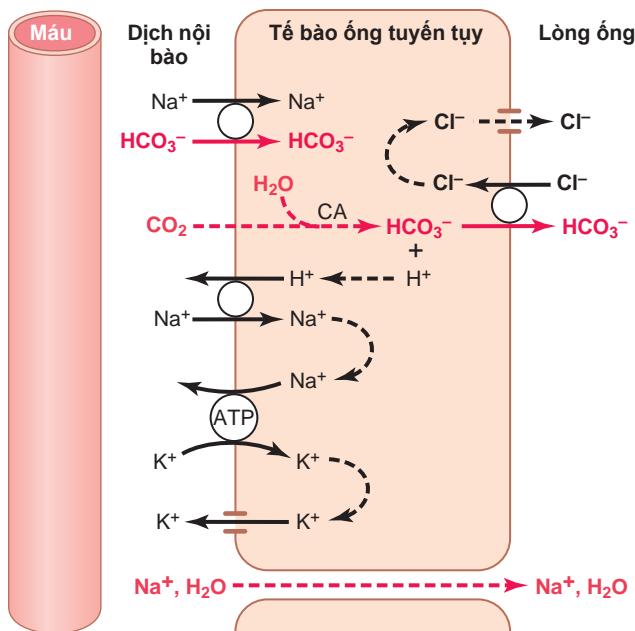
Khi ban đầu được tổng hợp trong các tế bào tụy, những enzyme phân giải protein tồn tại ở trạng thái không hoạt động gồm *trypsinogen*, *chymotrypsinogen* và *procarboxypolypeptidase*. Chúng chỉ trở nên hoạt động sau khi được bài tiết vào trong đường ruột. Trypsinogen được hoạt hóa bởi enzyme *Enterokinase* - vốn được bài tiết bởi niêm mạc đường ruột khi dịch nhũ cháp tiếp xúc với niêm mạc. Trypsinogen cũng có thể tự hoạt hóa xúc tác bởi các trypsin vốn đã được tạo thành từ các trypsinogen trước đó. Chymotrypsinogen được hoạt hóa bởi trypsin để tạo thành chymotrypsin, và procarboxypolypeptidase cũng được hoạt hóa theo cách tương tự.

**Các yếu tố ức chế sự bài tiết Trypsin ngăn cản sự tiêu hóa của tuyến tụy.** Có một điều rất quan trọng là các enzyme phân giải protein trong dịch tụy chỉ được hoạt hóa cho đến sau khi chúng được bài tiết vào trong ruột bởi trypsin và các enzyme khác có thể phân hủy cả tuyến tụy. May mắn thay, những tế bào bài tiết các enzyme phân giải protein bào các tiêu thùy tuyển tụy đồng thời cũng bài tiết một yếu tố khác gọi là *yếu tố ức chế trypsin*. Yếu tố này, được tạo thành trong tế bào chất của các tế tuyến, ngăn cản sự hoạt hóa trypsin bên trong tế bào bài tiết nó và cả trong tiêu thùy và ống dẫn của tuyến tụy. Thêm vào đó, bởi vì bản thân trypsin có khả năng hoạt hóa các enzym phân giải protein khác, nên yếu tố ức chế trypsin cũng ngăn cản sự hoạt hóa của các enzyme khác.

Khi tuyến tụy bị hủy hoại nghiêm trọng hoặc khi ống dẫn bị tắc, một lượng lớn dịch tụy dồn khi trở nên ngập trong các vùng bị hủy hoại của tuyến. Trong tình trạng này, tác động của yếu tố ức chế trypsin thường bị lấn áp, và dịch tụy nhanh chóng được hoạt hóa và phân hủy toàn bộ tuyển tụy trong vòng vài giờ gây ra tình trạng gọi là *Viêm tụy cấp*. Tình trạng này đôi khi gây nguy hiểm tính mạng do tình trạng Shock tuần hoàn đi kèm, thậm chí ngay khi cả chúng không gây nguy hiểm tính mạng thì bệnh này thường dẫn đến tình trạng suy tụy ở phần đồi sau này.

## SỰ BÀI TIẾT ION BICARBONAT

Mặc dù các enzyme của dịch tụy được bài tiết toàn bộ bởi các tiêu thùy của tuyến tụy, thì hai thành phần quan trọng khác của dịch tụy là ion bicacbonat và nước, lại được bài tiết chủ yếu bởi các tế bào biểu mô của ống nhỏ và óng lớn được dẫn ra từ các tiêu thùy. Khi tuyến tụy bị kích thích để bài tiết ra một lượng dồi dào dịch tụy, nồng độ bicacbonat có thể lên cao tới khoảng 145 mEq/L, gấp khoảng 5 lần nồng độ ion bicacbonat trong huyết tương. Nồng độ cao này có thể cung cấp một lượng lớn bazơ cho dịch tụy nhằm



**Hình 65-8.** Sự bài tiết dung dịch  $\text{NaHCO}_3$  đẳng trương bởi ống nhỏ và ống lớn của tuyến tụy CA, Cacbonic Anhydrase.

nhằm phục vụ việc trung hòa lượng  $\text{HCl}$  được đổ vào tá tràng từ dạ dày.

Các bước cơ bản trong cơ chế tế bào của việc bài tiết dịch natri bicacbonat vào trong các ống nhỏ và ống lớn được trình bày ở hình 65 -8, như sau:

1.  $\text{CO}_2$  khuếch tán từ máu vào bên trong tế bào, dưới tác động của cacbonic anhydrase,  $\text{CO}_2$  kết hợp với nước tạo thành acid cacbonic ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ). Acid cacbonic phân ly thành ion bicacbonat và ion Hydrogen (  $\text{HCO}_3^-$  và  $\text{H}^+$ ). Các ion  $\text{HCO}_3^-$  được bơm sang thêm vào tế bào thông qua màng dây bên nhờ kênh đồng vận chuyển với  $\text{Na}^+$ . Ion  $\text{HCO}_3^-$  trao đổi với ion  $\text{Cl}^-$  bằng vận chuyển chủ động thứ phát vào lòng của ống tuyến. Ion  $\text{Cl}^-$  đã đi vào trong tế bào sau đó sẽ quay vòng trở lại lòng ống bởi các kênh  $\text{Cl}^-$  đặc biệt.
2. Ion  $\text{H}^+$  được tạo thành do sự phân ly của acid cacbonic bên trong tế bào được sao đổi với ion  $\text{Na}^+$  thông qua màng bên của tế bào bằng cách vận chuyển chủ động thứ phát. Ion  $\text{Na}^+$  cũng đi vào trong tế bào bằng kẽm đồng vận chuyển với  $\text{HCO}_3^-$  thông qua màng bên của tế bào. Ion  $\text{Na}^+$  sau đó được vận chuyển xuyên qua bờ lòng ống vào trong lòng ống tụy. Điện thế âm của lòng ống cũng đẩy các ion  $\text{Na}^+$  tích điện dương xuyên qua các mõi nối chẽ giữa các tế bào.
3. Tất cả sự di chuyển của ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{HCO}_3^-$  từ dòng máu vào trong lòng ống tạo nên một gradient áp lực thẩm thấu gây nên sự thẩm thấu của nước vào bên trong lòng ống tụy, do đó tạo nên một dung dịch bicacbonat đẳng trương hoàn toàn.

## ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT DỊCH TỤY

Các yếu tố kích thích cơ bản gây nên sự bài tiết dịch tụy.

Ba yếu tố cơ bản quan trọng gây nên sự bài tiết dịch tụy là:

1. *Acetylcholin*, được giải phóng ra từ tận cùng dây thần kinh phế vị và từ những dây thần kinh thuộc hệ cholinergic khác trong hệ thần kinh ruột.
2. *Cholecytokinin*, được bài tiết ra từ tá tràng và niêm mạc phân trên của h้อง tràng khi thức ăn đi vào trong ruột non.
3. *Secretin*, cũng được bài tiết ra từ niêm mạc tá tràng và h้อง tràng khi có thức ăn chứa nồng độ acid cao đi tới ruột non.

Hai yếu tố đầu tiên, acetylcholine và cholecystokinin, kích thích tế bào tiêu thụy của tuyến tụy, gây sản xuất một lượng lớn enzyme tiêu hóa của tuyến tụy và một lượng nhỏ nước và điện giải được bài tiết cùng. Không có nước, đa phần tất cả các enzyme đều dự trữ duy trì tạm thời trong các tiêu thụy và ống tuyến cho đến khi có nhiều dịch bài tiết đầy chúng vào trong tá tràng. Secretin, đối ngược với 2 yếu tố kích thích trên, lại kích thích sự bài tiết một lượng lớn dịch chứa nước và  $\text{NaHCO}_3$  ở biểu mô ống tuyến tụy.

**Tác động làm mạnh bài tiết của các yếu tố kích thích khác.** Khi tất cả những yếu tố kích thích tác động tới tuyến tụy trong cùng lúc, thì tổng số lượng được bài tiết ra gấp nhiều lần so với tổng của lượng dịch bài tiết khi các yếu tố này tác động riêng rẽ. Do đó, các yếu tố kích thích đa dạng được gọi là “gấp lên nhiều lần” hoặc “làm mạnh thêm” yếu tố khác. Chính vì vậy, dịch tụy bình thường là kết quả từ sự kết hợp nhiều yếu tố kích thích chứ không chỉ riêng rẽ yếu tố nào.

## Các pha bài tiết dịch tụy

Sự bài tiết dịch tụy, cũng giống như sự bài tiết dịch vị, đều diễn ra qua ba giai đoạn: giai đoạn kích thích tâm lý, giai đoạn dạ dày và giai đoạn ruột. Đặc tính của từng giai đoạn được mô tả ở phần sau đây

**Giai đoạn kích thích tâm lý và giai đoạn dạ dày.** Trong suốt giai đoạn kích thích tâm lý của sự bài tiết dịch tụy, các tín hiệu thần kinh xuất phát từ não bộ gây ra sự bài tiết ở dạ dày đồng thời gây ra sự bài tiết acetylcholine từ tận cùng thần kinh phế vị tại tụy. Tín hiệu này gây nên sự bài tiết một lượng enzyme trung bình vào trong tiêu thụy tuyến tụy, chiếm khoảng 20% tổng số lượng dịch bài tiết ở tuyến tụy sau bữa ăn. Tuy nhiên, chỉ phần ít dịch bài tiết chảy trực tiếp qua ống tuyến tụy vào trong ruột non bởi vì chỉ có một lượng nhỏ nước và điện giải được bài tiết cùng với các enzyme này.

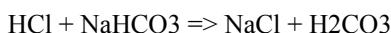


Trong suốt giai đoạn dạ dày, sự bài tiết các enzyme do kích thích thần kinh tiếp tục diễn ra, chiếm thêm khoảng 5-10% dịch tụy được bài tiết ra sau bữa ăn. Tuy nhiên, lại một lần nữa cũng chỉ có một lượng nhỏ dịch bài tiết được đi vào tá tràng bởi sự thiếu hụt liên tục lượng dịch bài tiết cần thiết.

**Giai đoạn ruột.** Sau khi dịch nhũ cháp rời dạ dày và đi xuống ruột non, sự bài tiết của tuyến tụy trở nên nhiều hơn, chủ yếu là do sự đáp ứng với hormone *secretin*. Secretin kích thích sự bài tiết vô cùng nhiều ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, có tác dụng trung hòa dịch nhũ cháp dạ dày chứa nhiều acid.

**Secretin kích thích sự bài tiết nhiều ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, có tác dụng trung hòa dịch nhũ cháp dạ dày chứa nhiều acid.** Secretin là một polypeptide chứa 27 acid amin (với trọng lượng phân tử khoảng 3400). Ban đầu nó xuất hiện ở trạng thái không hoạt động, *prosecretin*, tại các tế bào S ở niêm mạc của tá tràng và h้อง tràng. Khi dịch nhũ cháp chứa acid với pH nhỏ hơn 4.5 tới 5 từ dạ dày đi tới tá tràng sẽ khiến niêm mạc tá tràng giải phóng và hoạt hóa secretin, rồi sau đó hấp thu vào trong dòng máu. Thành phần có sức tác động tới sự giải phóng secretin chính là acid HCl từ dạ dày. Secretin khiến cho tuyến tụy bài tiết một lượng lớn dịch tụy chứa nồng độ cao ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> (tới khoảng 145mEq/L) nhưng với nồng độ thấp ion Cl-. Cơ chế tác động của secretin đặc biệt quan trọng vì 2 lý do:

Thứ nhất, secretin bắt đầu được giải phóng từ niêm mạc của ruột non khi pH trong tá tràng khi xuống thấp hơn 4.5 tới 5.0 và được giải phóng rất nhiều khi pH xuống thấp hơn 3.0. Cơ chế này ngay lập tức gây ra sự bài tiết một lượng lớn dịch tụy chứa rất nhiều NaHCO<sub>3</sub>. Kết quả thực là do phản ứng sau đây ở tá tràng:

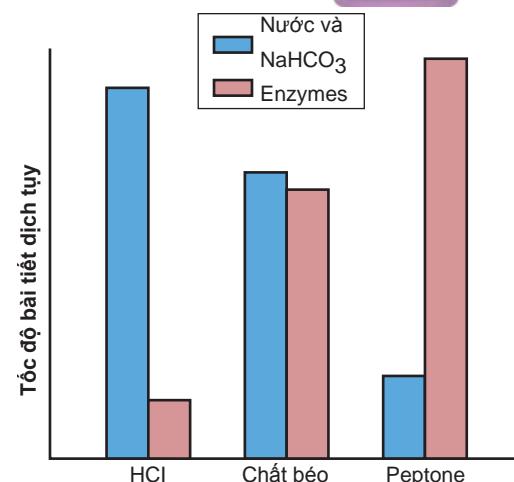


Acid cacbonic sau đó ngay lập tức phân ly thành CO<sub>2</sub> và nước. CO<sub>2</sub> được thẩm thấu vào trong máu và đào thải qua phổi, do đó để lại dung dịch trung tính là NaCl trong tá tràng. Theo cách này, lượng acid từ dạ dày được đổ vào tá tràng được trung hòa, và do đó, hoạt động phân giải peptit của dịch vị trong tá tràng ngay lập tức bị ngừng lại.

Nguyên do là niêm mạc của ruột non không thể chịu đựng được sự bào mòn của dịch vị, do vậy cơ chế bảo vệ này là cần thiết để ngăn cản sự loét tá tràng, sẽ được nói rõ hơn trong chương 67.

Ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được bài tiết bởi tụy cung cấp khoảng pH cần thiết cho hoạt động tiêu hóa của các enzyme tụy, vốn được hoạt động trong môi trường kiềm nhẹ hoặc trung tính, ở độ pH 7.0 tới 8.0. May mắn thay, độ pH của dung dịch NaCl trung bình lại vào khoảng 8.0.

**Cholecystokinin đóng góp vào hoạt động kiểm soát sự bài tiết các enzyme tiêu hóa của tuyến tụy.** Sự có mặt của thức ăn ở phần trên của ruột non cũng gây ra sự bài tiết hormone thứ 2, cholecystokinin (CCK), một polypeptit



**Hình 65-9.** Sự bài tiết Natri bicacbonat( NaHCO<sub>3</sub>, nước, và enzym từ tuyến tụy, gây ra bởi sự có mặt của dung dịch chua acid ( HCl ), chất béo và pepton trong tá tràng

chứa 33 acid amin, được giải phóng từ một nhóm tế bào khác, tế bào I, nằm ở niêm mạc của tá tràng và phần trên h้อง tràng. Sự giải phóng CCK là kết quả đặc biệt của sự xuất hiện các *proteose* và *pepton* ( các sản phẩm được phân giải một phần của protein) và các *acid béo chuỗi dài* trong dịch nhũ cháp từ dạ dày

CCK, giống như secretin, được vận chuyển theo dòng máu tới tụy, nhưng thay vì gây ra sự bài tiết NaHCO<sub>3</sub>, mà chủ yếu gây ra sự bài tiết các enzyme tiêu hóa của tụy từ các tế bào tiêu thụy tuyến. Tác động này tương tự như tác động gây ra bởi kích thích dây thần kinh phế vị nhưng thậm chí được biểu hiện rõ ràng hơn, chiếm khoảng 70 - 80% tổng lượng bài tiết enzyme tụy sau bữa ăn.

Sự khác biệt giữa ảnh hưởng của tác động kích thích tuyến tụy của hormone secretin và CCK được trình bày ở hình 65-9, thể hiện rõ (1) sự bài tiết mạnh NaCl khi đáp ứng với sự có mặt của acid trong tá tràng, do sự kích thích của secretin, (2) tác động 2 chiều do đáp ứng với xà phòng (một chất béo) và (3) sự bài tiết mạnh mẽ các enzyme tiêu hóa (khi có peptone trong tá tràng) được kích thích bởi CCK.

Hình 65-10 tổng kết lại các yếu tố quan trọng trong sự điều hòa bài tiết tuyến tụy. Tổng lượng bài tiết mỗi ngày vào khoảng 1 lít.

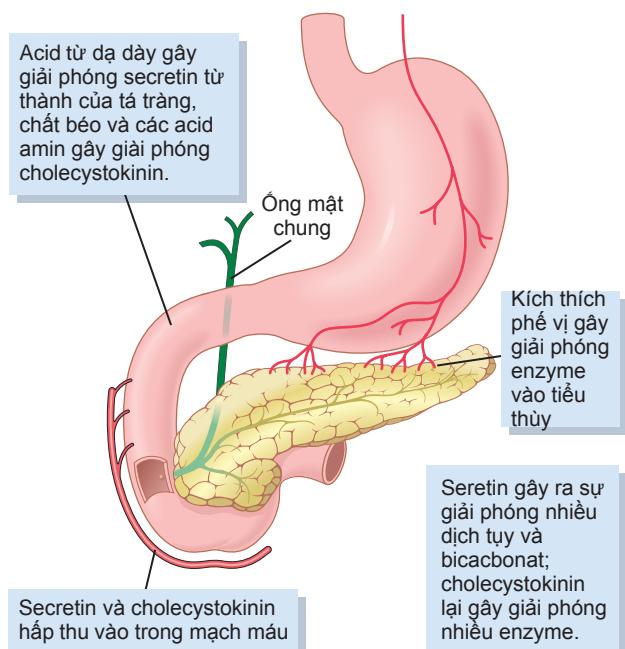
### SỰ BÀI TIẾT DỊCH MẬT CỦA GAN

Một trong nhiều hoạt động của gan là bài tiết dịch mật, bình thường vào khoảng 600 đến 1000 ml/ngày. Dịch mật phục vụ 2 hoạt động quan trọng:

Đầu tiên, dịch mật có vai trò quan trọng trong sự tiêu hóa và hấp thu chất béo, không phải do bất kỳ enzyme nào trong dịch mật gây ra sự tiêu hóa chất béo, mà là do các acid mật trong dịch mật thực hiện 2 hoạt động: (1) Chúng nhũ tương hóa các phân mỡ lớn trong thức ăn thành nhiều phân cực nhỏ, do đó bề mặt của chúng mới có thể bị tấn công bởi các enzyme lipase có trong dịch tụy, (2) chúng tăng cường khả năng hấp thu các sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của chất béo thông qua màng niêm mạc ruột.



Thứ hai, dịch mật hoạt động nhằm bài tiết một vài sản phẩm phân hủy quan trọng từ máu. Những sản phẩm thải này bao gồm bilirubin- một sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của sự phân hủy hemoglobin, và cholesterol dư thừa.



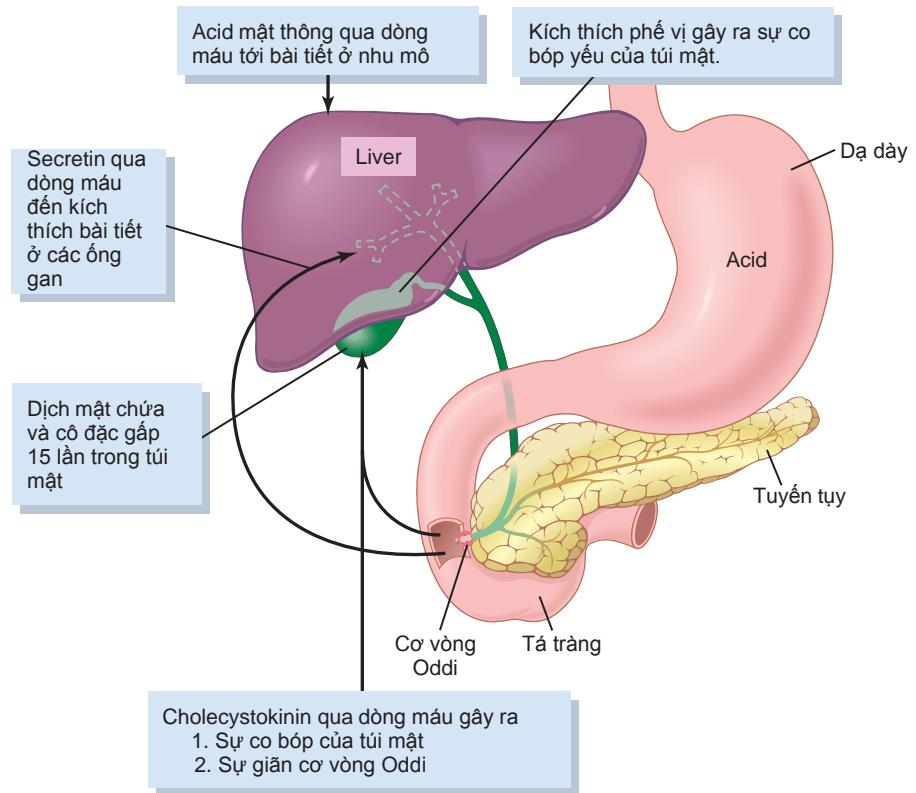
Hình 65-10. Điều hòa bài tiết dịch tụy.

## GIẢI PHẪU SINH LÝ CỦA SỰ BÀI TIẾT DỊCH MẬT

Dịch mật được bài tiết từ gan qua 2 giai đoạn:

- Phản đầu tiên của sự bài tiết được thực hiện nhờ các đơn vị chức năng cơ bản của gan, là các *tế bào gan*, dịch bài tiết ban đầu chứa một lượng lớn acid mật, - cholesterol và những thành phần hữu cơ khác. Chúng được bài tiết vào trong các *vi quản mật* bắt nguồn từ giữa các tế bào gan.
- Tiếp theo, dịch mật chảy trong các vi quản mật tới vách ngăn giữa các tiêu thùy, nơi mà dịch trong vi quản mật được đổ vào các *ống mật gian tiêu thùy*, dần dần sau đó tới các ống mật lớn hơn, cuối cùng đổ vào các *ống gan* và *ống mật chung*. Từ các ống này, dịch mật được đổ trực tiếp vào trong tá tràng hoặc được chuyển sang *túi mật* trong khoảng vài phút cho tới vài giờ thông qua *ống túi mật*, sẽ được trình bày ở Hình 65-11.

Trong quá trình qua các ống mật, thành phần thứ hai của dịch bài tiết từ gan được thêm vào dịch mật ban đầu. Dịch bài tiết bổ sung này là một dung dịch tan trong nước gồm ion Na<sup>+</sup> và HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được bài tiết bởi các tế bào nội mô lót trong thành các ống nhỏ và ống lớn. Dịch bài tiết thứ phát này đôi khi làm tăng tổng lượng dịch mật lên 100%. Dịch bài tiết thứ phát này được kích thích đặc hiệu bởi *Secretin*, gây ra sự giải phóng một lượng bổ sung HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> vào tổng lượng bài tiết ion bicacbonat trong dịch tụy (để trung hòa lượng acid được đổ từ dạ dày vào tá tràng).



Hình 65-11. Sự bài tiết của gan và sự co bóp túi mật



**Table 65-2 Composition of Bile**

Substance	Liver Bile	Gallbladder Bile
Water	97.5 g/dl	92 g/dl
Bile salts	1.1 g/dl	6 g/dl
Bilirubin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Cholesterol	0.1 g/dl	0.3 to 0.9 g/dl
Fatty acids	0.12 g/dl	0.3 to 1.2 g/dl
Lecithin	0.04 g/dl	0.3 g/dl
Na <sup>+</sup>	145 mEq/L	130 mEq/L
K <sup>+</sup>	5 mEq/L	12 mEq/L
Ca <sup>++</sup>	5 mEq/L	23 mEq/L
Cl <sup>-</sup>	100 mEq/L	25 mEq/L
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	28 mEq/L	10 mEq/L

### Chứa đựng và cô đặc dịch mật trong túi mật.

Dịch mật được bài tiết liên tục bởi các tế bào gan, nhưng phần lớn trong số chúng sẽ được chứa trong túi mật cho đến khi cần được sử dụng ở tá tràng. Thể tích tối đa mà túi mật có thể chứa đựng chỉ khoảng 30 -60 ml. Tuy nhiên, sự bài tiết dịch mật trong vòng 12h ( vào khoảng 450 ml) có thể đựng hoàn toàn trong túi mật do nước, Cl<sup>-</sup>, và những điện giải nhỏ khác được liên tục tái hấp thu qua niêm mạc của túi mật, cô đặc các thành phần còn lại của dịch mật bao gồm muối mật, cholesterol, lecithin, và bilirubin.

Phần lớn sự tái hấp thu của túi mật được tạo ra bởi sự vận chuyển chủ động ion Na<sup>+</sup> vào trong biểu mô của túi mật và sự vận chuyển này kéo theo sự tái hấp thu thứ phát ion Cl<sup>-</sup>, nước và các thành phần có khả năng khuếch tán khác. Dịch mật được cô đặc khoảng 5 lần bằng cách thông thường này, nhưng chúng có thể được cô đặc tối đa khoảng 20 lần.

**Thành phần của dịch mật.** *Bảng 65-2* liệt kê thành phần của dịch mật ban đầu khi được bài tiết bởi gan và sau khi được cô đặc trong túi mật. Phần lớn chất được bài tiết bên trong dịch mật là muối mật, chiếm khoảng một nửa trong tổng số các chất được hòa tan trong dịch mật. Bilirubin, cholesterol, lecithin và các điện giải thông thường trong huyết tương cũng được bài tiết hoặc bài xuất với một nồng độ cao.

Trong quá trình cô đặc trong túi mật, nước và một phần lớn điện giải ( trừ ion Ca<sup>2+</sup>) được tái hấp thu bởi niêm mạc túi mật; về cơ bản tất cả những thành tố khác, đặc biệt là muối mật và các chất lipid như cholesterol và lecithin, không được tái hấp thu và do đó được tập trung với nồng độ cao trong dịch túi mật.

### Cholecystokinin kích thích sự co bóp túi mật.

Khi thức ăn bắt đầu được tiêu hóa ở phần trên của đường tiêu hóa, túi mật bắt đầu co bóp, đặc biệt khi thức ăn giàu chất béo đến tá tràng - khoảng 30 phút sau bữa ăn. Cơ chế của sự co bóp túi mật là sự co bóp có nhịp điệu

của thành túi mật, nhưng sự làm rỗng túi mật hiệu quả cũng đòi hỏi sự giãn đồng thời của cơ thắt Oddi, vốn có vai trò như một vòng chấn ngăn cản sự thoát của dịch mật vào trong tá tràng.

Yếu tố kích thích có hiệu lực nhất trong việc gây ra sự co bóp của túi mật là hormone CCK. Đây là cùng loại hormone CCK gây ra sự tăng bài tiết các enzyme tiêu hóa ở các tế bào tiêu thùy tuy nhiên đã được nói ở trên. Sự kích thích CCK từ niêm mạc tá tràng đi vào trong dòng máu chủ yếu là do sự xuất hiện của thức ăn giàu chất béo trong tá tràng.

Túi mật cũng nhận được sự kích thích ít mạnh mẽ hơn của các sợi thần kinh bài tiết *acetylcholine*, gồm cả sợi thần kinh phế vị và cả hệ thống thần kinh ruột. Chúng là những sợi thần kinh giống với các sợi điều khiển các nhu động và cơ chế bài tiết ở những phần khác của đường tiêu hóa trên. Tóm lại, túi mật đỗ dịch mật được cô đặc chứa bên trong nó vào tá tràng chủ yếu là do sự đáp ứng với kích thích của CCK - do thức ăn giàu chất béo khởi đầu kích thích. Khi không có chất béo trong thức ăn, túi mật đỗ rất ít dịch mật, nhưng khi một lượng cần thiết chất béo có mặt, túi mật sẽ đỗ hoàn toàn hết trong vòng 1 giờ. *Hình 65-11* tổng quát sự bài tiết dịch mật, sự dự trữ của chúng trong túi mật và sự giải phóng sau cùng dịch mật từ túi mật vào trong tá tràng.

### HOẠT ĐỘNG CỦA MUỐI MẬT TRONG VIỆC TIÊU HÓA VÀ HẤP THU CHẤT BÉO

Tế bào gan tổng hợp khoảng 6 gam muối mật mỗi ngày. Tiền chất của muối mật là *cholesterol*, là chất có trong khẩu phần ăn hoặc được tổng hợp bởi các tế bào gan trong quá trình chuyển hóa chất béo. Cholesterol được chuyển thành *acid cholic* và *acid chenodeoxycholic* với lượng bằng nhau. Những acid này lần lượt được kết hợp chủ yếu với glycin và một phần nhỏ với taurin để tạo thành acid mật với *glycol - acid* và *tauro - acid mật*. Muối của những acid này mà chủ yếu là muối Natri, sau đó được bài tiết vào trong dịch mật.

Muối mật có 2 hoạt động quan trọng trong đường ruột là:

Đầu tiên, chúng xà phòng hóa thành phân chất béo trong thức ăn. Hoạt động này, làm giảm sức căng bề mặt của các tiểu phân mỡ và khiến cho nhu động của đường tiêu hóa có thể phá vỡ các giọt mỡ thành các kích cỡ nhỏ hơn, được gọi là hoạt động *nhũ tương hóa* hoặc *xà phòng hóa* của muối mật.

Thứ 2, quan trọng hơn cả nhũ tương hóa, muối mật hỗ trợ hấp thu của (1) acid béo, (2)monoglyceride , (3)cholesterol, và (4) các lipid khác trong đường ruột. Chúng giúp hấp thu bằng cách tạo thành các phức hợp vật lý nhỏ giữa các lipid này; và phức hợp này được gọi là các *micelle*. Chúng có khả năng bán hòa tan trong dịch nhũ chấp bởi đặc tính tích điện của muối mật. Lipid đường ruột được “chuyển trả” ở dạng này tới niêm mạc đường ruột, tại đây chúng được hấp thu vào trong máu, sẽ được trình bày ở chương 66. Nếu không có sự có mặt của muối



muối mật trong đường ruột thì có đến 40% của chất béo đã được tiêu hóa sẽ bị mất đi trong phân và sự thiếu hụt chuyển hóa thường sẽ xuất hiện bởi sự mất mát các chất dinh dưỡng.

**Chu kỳ gan ruột của muối mật.** Khoảng 94% muối mật ở ruột non sẽ được tái hấp thu vào trong máu, khoảng một nửa số này sẽ được khuếch tán qua niêm mạc đoạn đầu ruột non và phần còn lại được tái hấp thu thông qua quá trình vận chuyển tích cực ở niêm mạc ruột ở phần xa của hồi tràng. Chúng sẽ đi vào trong tĩnh mạch cửa và trở lại gan. Khi đến gan và trong suốt đoạn đầu đi trong các xoang tĩnh mạch, các muối này sẽ được hấp thu gần như hoàn toàn vào trong các tế bào gan và sau đó được bài tiết trở lại vào các ống mật.

Bằng cách này, khoảng 94% muối mật được tái tuần hoàn vào trong dịch mật, như vậy trung bình những muối này hoàn thành 17 vòng tuần hoàn chính trước khi được đào thải qua phân. Một lượng nhỏ muối mật không được tái hấp thu và được đào thải qua phân sẽ được thay thế bởi một lượng muối mật được tạo ra liên tục từ các tế bào gan. Sự tái tuần hoàn của muối mật được gọi là Chu kỳ gan ruột của muối mật. Số lượng dịch mật được bài tiết bởi tế bào gan mỗi ngày phụ thuộc phần nhiều vào sự có sẵn của muối mật - khi lượng muối mật trong vòng tuần hoàn gan ruột càng nhiều (thông thường tổng lượng này chỉ vào khoảng 2.5 gam) thì tốc độ bài tiết dịch mật càng nhiều. Quá thực vậy, sự tiêu dùng lượng muối mật bổ sung có thể tăng sự bài tiết dịch mật khoảng vài trăm ml một ngày. Nếu có sự rò rỉ đường mật ra bên ngoài kéo dài khoảng vài ngày tới vài tuần thì chúng không thể được tái hấp thu từ hồi tràng, gan sẽ tăng sản xuất muối mật lên khoảng 6 tới 10 lần, làm cho tốc độ bài tiết muối mật trở lại bình thường. Điều đó chứng tỏ rằng tốc độ bài tiết muối mật hàng ngày được điều tiết chủ động bởi sự sẵn có (hoặc không) của muối mật trong Chu kỳ gan ruột.

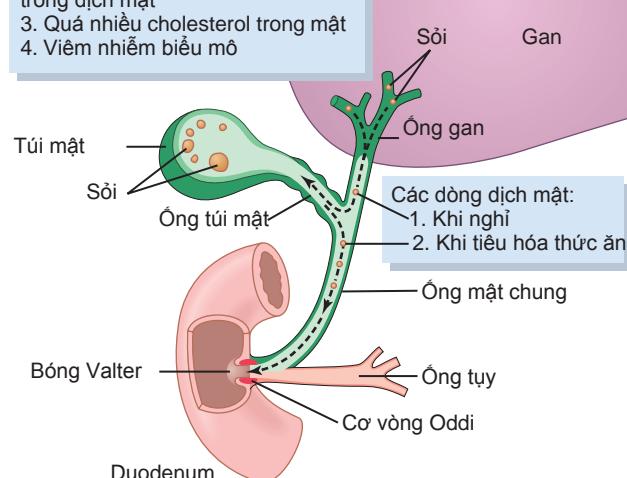
**Vai trò của Secretin trong việc kiểm soát sự bài tiết dịch mật.** Ngoài tác động mạnh mẽ của acid mật gây ra sự bài tiết dịch mật, hormone secretin - cũng kích thích sự bài tiết của tuyến tụy - cũng làm tăng sự bài tiết dịch mật, đôi khi tăng gấp đôi trong vòng vài giờ sau ăn. Sự tăng bài tiết dịch mật này chứa hầu như toàn bộ là  $\text{NaHCO}_3$  - dung dịch ngâm nước - bởi các tế bào biểu mô của ống mật nhỏ và ống mật lớn và không thể hiện cho sự tăng bài tiết của bã thận nhu mô gan.  $\text{HCO}_3^-$  lần lượt đi vào trong ruột non và kết hợp với  $\text{HCO}_3^-$  từ tuyến tụy để trung hòa acid  $\text{HCl}$  từ dạ dày. Do đó, cơ chế điều hòa ngược secretin nhằm trung hòa acid tá tràng được thực hiện không chỉ thông qua ảnh hưởng trên sự bài tiết tuyến tụy mà còn mở rộng phản nhô các tác động của nó trong sự bài tiết ở các ống tuyến nhỏ và lớn của gan.

#### Sự bài tiết Cholesterol của gan và sự hình thành sỏi mật.

Muối mật được hình thành trong các tế bào gan từ cholesterol trong huyết tương. Trong quá trình bài tiết muối mật, mỗi ngày khoảng 1 - 2 gam cholesterol được loại bỏ khỏi huyết tương và bài tiết vào trong mật

Các nguyên nhân hình thành sỏi:

1. Sự hấp thu quá mức lượng nước trong dịch mật
2. Sự hấp thu quá mức acid mật trong dịch mật
3. Quá nhiều cholesterol trong mật
4. Viêm nhiễm biểu mô



Hình 65-12. Sự hình thành sỏi mật.

Cholesterol là một chất hoàn toàn không tan trong nước tinh khiết, nhưng muối mật và lecithin trong dịch mật sẽ kết hợp với cholesterol để lại thành các *micelle siêu hiển vi* và tạo thành dung dịch keo, được giải thích rõ trong Chương 66. Khi dịch mật bị cô đặc trong túi mật, muối mật và lecithin cũng được cô đặc cùng với cholesterol nhằm giữ cholesterol tồn tại ở dạng dung dịch.

Trong các điều kiện không bình thường, cholesterol có thể kết tủa trong túi mật, gây nên sự hình thành sỏi mật cholesterol, như được trình bày ở **Hình 65-12**. Lượng cholesterol trong dịch mật được định lượng một phần nhờ lượng chất béo mà con người ăn, bởi vì tế bào gan tổng hợp cholesterol như một sản phẩm của quá trình chuyển hóa chất béo trong cơ thể. Vì lý do này, với những người tiếp nhận một chế độ ăn giàu chất béo trong khoảng vài năm có xu hướng hình thành sỏi mật.

Viêm nhiễm biểu mô túi mật, thường là hậu quả của quá trình viêm nhiễm mạn tính mức độ thấp, có thể thay đổi đặc tính hấp thu của niêm mạc túi mật, đôi khi làm sự hấp thu nước và muối mật tăng quá mức dẫn đến cholesterol trong túi mật dần dần bị cô đặc nhiều. Cholesterol sau đó bắt đầu bị kết tủa, đầu tiên sẽ tạo thành rất nhiều những tinh thể cholesterol trên bề mặt niêm mạc bị viêm nhiễm, nhưng sau đó sẽ hình thành dần các viên sỏi mật lớn.

## SỰ BÀI TIẾT Ở RUỘT NON

### SỰ BÀI TIẾT CHẤT NHÀY CỦA TUYẾN BRUNNER'S Ở TÁ TRÀNG.

Một tuyến chất nhày phức hợp nằm trải rộng trên bề mặt, gọi là tuyến Brunner, nằm ở thành của vài cm đầu tiên của tá tràng, giữa môn vị và nhú bóng Vater - nơi mà dịch tụy và dịch mật đổ vào tá tràng. Những tuyến này bài tiết một

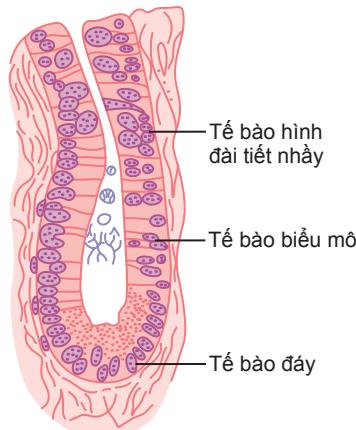
lượng lớn chất nhày có tính kiềm để đap ứng với (1) kích thích va chạm hoặc kích thích khô chịu tác động tới niêm mạc tá tràng (2) kích thích dây phé vị - gây tăng sự bài tiết của tuyến Brunner đồng thời với sự tăng bài tiết dịch vị; và (3) hormone đường tiêu hóa, đặc biệt secretin.

Hoạt động của chất nhày được bài tiết bởi tuyến Brunner là để bảo vệ thành tá tràng khỏi sự phân giải của dịch vị chứa acid được đưa đến từ dạ dày. Thêm vào đó, chất nhày chứa một lượng rất nhiều ion  $\text{HCO}_3^-$ , bổ sung thêm vào lượng ion  $\text{HCO}_3^-$  được bài tiết từ dịch tuy và dịch mật để trung hòa lượng acid HCl từ dạ dày vào tá tràng.

Tuyến Brunner bị ức chế bởi các kích thích giao cảm; do đó, kích thích này ở những người nhạy cảm có xu hướng rời hành tá tràng không được bảo vệ và có lẽ một trong những yếu tố khiến cho vung này của đường tiêu hóa trở thành vùng dễ bị viêm loét ở khoảng 50% số người có loét.

## SỰ BÀI TIẾT DỊCH TIÊU HÓA RUỘT BỞI HANG LIEBERKUHN

Nằm ở vị trí bao phủ toàn bộ bề mặt của ruột non là các lõm niêm mạc được gọi là Hang Lieberkuhn, một trong số chúng được mô tả rõ trong hình 65-13. Những hang này nằm giữa các lông nhung đường ruột. Bề mặt của cả các hang và lông nhung đều được bao phủ bởi biểu mô gồm 2 loại tế bào: (1) một số lượng trung bình các tế bào hình dài- bài tiết chất nhày nhằm bôi trơn và bảo vệ bề mặt đường ruột và (2) một số lượng lớn các tế bào ruột, với các tế bào nằm trong các hang thì bài tiết một lượng lớn nước và các chất điện giải thì tại vùng biển mô giữa các lông nhung, lại diễn ra sự tái hấp thu nước và điện giải cùng với các sản phẩm cuối cùng của quá trình tiêu hóa. Dịch bài tiết ở ruột được hình thành do các tế bào ruột bên trong các hang này với tốc độ vào khoảng 1800ml/day. Những dịch bài tiết này đều là dịch ngoại bào thuần túy và có một chút kiềm nhẹ với pH trong khoảng 7.5 đến 8.0. Dịch bài tiết này sau đó nhanh chóng được tái hấp thu bởi các lông nhung. Dòng chảy của dịch từ các hang này vào các lông nhung cung



Hình 65-13. Hang Lieberkuhn, tìm thấy ở tất cả các vị trí giữa các lông chuyển của ruột non, bài tiết dịch ngoại bào tinh khiết.

## Chapter 65 Secretory Functions of the Alimentary Tract

cấp một đường vận chuyển lỏng cho sự hấp thu các chất trong nhũ cháp khi chúng đến gần với các lông này. Do đó, hoạt động cơ bản của ruột non là hấp thu các chất dinh dưỡng và các sản phẩm chuyển hóa vào trong máu.

**Cơ chế của sự bài tiết dịch lỏng.** Cơ chế chính xác điều khiển sự bài tiết rõ rệt của dịch lỏng bởi các hang Lieberkuhn không được rõ ràng, nhưng có thể chúng bao gồm ít nhất 2 quá trình bài tiết chủ động:

(1) Sự bài tiết chủ động ion Chloride vào các hang tuyến và

(2) Sự bài tiết chủ động ion bicarbonate.

Sự bài tiết cả 2 loại ion gây ra một lực cản điện tích với các ion  $\text{Na}^+$  tích điện âm qua màng và vào trong dịch bài tiết một cách rất hiệu quả. Cuối cùng, tất cả các ion này cùng nhau tạo nên áp lực thẩm thấu cho sự khuếch tán của nước.

**Sự bài tiết các enzyme tiêu hóa ở ruột non.** Khi thu dịch bài tiết của ruột non không có các mảnh tế bào lại, chúng không hề chứa bất kỳ một enzyme nào. Các tế bào ruột ở niêm mạc, đặc biệt những tế bào bao phủ lông nhung, chứa các enzyme tiêu hóa có khả năng phân giải các chất thức ăn đặc thù khi chúng bị hấp thu thông qua lớp biểu mô. Những enzyme này bao gồm: (1) một vài peptidases để phân cắt các peptide nhỏ thành các acid amin; (2) 4 enzyme - sucrose, maltase, isomaltase, và lactase - để phân cắt các đường đôi thành đường đơn; và (3) một lượng nhỏ lipase ruột để phân cắt các chất béo trung tính thành glycerol và các acid béo.

Tế bào biểu mô nằm sâu trong các hang tuyến Lieberkuhn liên tục phân chia, và những tế bào mới di chuyển dọc theo màng đáy lên phía trên và ra ngoài tối đỉnh của các lông nhung, sau đó tiếp tục thay thế các tế bào biểu mô lông nhung và tạo các enzyme tiêu hóa mới. Khi những tế bào biểu mô lông nhung già đi, chúng sẽ rơi vào trong dịch tiêu hóa ở ruột. Vòng đời của một tế bào biểu mô đường ruột vào khoảng 5 ngày. Sự tăng trưởng nhanh chóng của các tế bào mới cũng đảm bảo cho sự sửa chữa nhanh chóng các xây xước trên niêm mạc đường ruột.

## ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT Ở RUỘT NON - KÍCH THÍCH

**TẠI CHỖ.** Yếu tố quan trọng nhất có ý nghĩa trong việc điều hòa bài tiết ở ruột non là phản xạ phản kinh ruột tại chỗ, đặc biệt là các phản xạ bắt nguồn từ các kích thích xúc giác và căng giãn từ dịch nhũ cháp trong ruột.

## SỰ BÀI TIẾT CHẤT NHÀY Ở ĐẠI TRÀNG

**Sự bài tiết chất nhày.** Niêm mạc của đại tràng, giống như ở ruột non có rất nhiều các hang Lieberkuhn; tuy nhiên, không giống với ruột non, chúng không có chứa các lông nhung. Tế bào biểu mô hầu như không bài tiết các enzyme tiêu hóa. Thay vào đó, chúng chứa các tế bào chỉ bài tiết



**chất nhầy.** Chất nhầy này chứa một lượng trung bình các ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> được bài tiết bởi các tế bào biểu mô không bài tiết chất nhầy. Tốc độ bài tiết chất nhầy được điều hòa chủ yếu trực tiếp bởi kích thích xúc giác của tế bào biểu mô lót trong đại tràng và bởi phản xạ thần kinh tại chỗ tới các tế bào bài tiết chất nhầy trong các hang Lieberkuhn.

Sự kích thích của thần kinh chậu hông từ tủy sống mang theo các phân bố phần kinh phó giao cảm tới một nửu hoặc 2/3 ở phần xa của đại tràng, cũng có thể gây nên sự tăng bài tiết đáng kể chất nhầy. Sự tăng bài tiết này diễn ra cùng với sự tăng nhu động đại tràng, sẽ được nói đến ở chương 64.

Trong suốt giai đoạn chịu kích thích mạnh của hệ phó giao cảm, thông thường gây ra bởi sự rối loạn nhu động, rất nhiều chất nhầy sẽ đòi hỏi được bài tiết vào trong đại tràng mỗi khi có hoạt động đi ngoài khoảng 30 phút/lần; chất nhầy này chứa ít hoặc không chứa các chất phân.

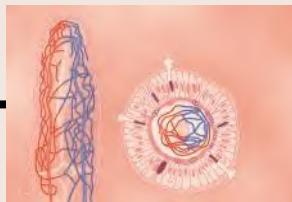
Chất nhầy ở đại tràng bảo vệ thành ruột chống lại sự xâm nhập, nhưng thêm vào đó, chúng là một chất kết dính giúp gắn kết các phần của phân lại với nhau. Hơn thế nữa, chúng bảo vệ thành ruột khỏi tác động của một lượng lớn vi khuẩn có trong phân, và cuối cùng, chất nhầy bổ sung tính kiềm trong các dịch bài tiết (pH vào khoảng 8 do chứa một lượng lớn ion HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) tạo thành một màng chắn giữ cho acid trong phân không tấn công thành ruột.

**Tiêu chảy gây ra do sự bài tiết quá mức nước và điện giải khi đáp ứng với các kích thích.** Một khi một đoạn đại tràng trở nên bị kích thích mạnh như khi bị nhiễm khuẩn lan tràn trong bệnh cảnh viêm ruột, chất nhầy sẽ bài tiết một lượng lớn kèm nước và điện giải để bổ sung cho màng nhầy kiềm thông thường. Dịch bài tiết này hoạt động nhằm hòa loãng các yếu tố kích thích và làm

tăng nhu động thai phân. Kết quả sẽ gây ra tiêu chảy, làm mất một lượng lớn nước và điện giải. Tuy nhiên, chính tiêu chảy cũng gây tẩy sạch đi các chất kích thích có hại, thúc đẩy sự hồi phục sớm của người bệnh.

## Tài liệu tham khảo

- Allen A, Flemström G: Gastroduodenal mucus bicarbonate barrier: protection against acid and pepsin. Am J Physiol Cell Physiol 288:C1, 2005.
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.
- Boyer JL: Bile formation and secretion. Compr Physiol 3:1035, 2013.
- Dimaline R, Varro A: Novel roles of gastrin. J Physiol 592:2951, 2014.
- Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. Curr Opin Pharmacol 13:954, 2013.
- Gareau MG, Barrett KE: Fluid and electrolyte secretion in the inflamed gut: novel targets for treatment of inflammation-induced diarrhea. Curr Opin Pharmacol 13:895, 2013.
- Heitzmann D, Warth R: Physiology and pathophysiology of potassium channels in gastrointestinal epithelia. Physiol Rev 88:1119, 2008.
- Laine L, Takeuchi K, Tarnawski A: Gastric mucosal defense and cytoprotection: bench to bedside. Gastroenterology 135:41, 2008.
- Lee MG, Ohana E, Park HW, et al: Molecular mechanism of pancreatic and salivary gland fluid and HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> secretion. Physiol Rev 92:39, 2012.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. Physiol Rev 89:147, 2009.
- Portincasa P, Moschetta A, Palasciano G: Cholesterol gallstone disease. Lancet 368:230, 2006.
- Seidler UE: Gastrointestinal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.
- Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. Physiol Rev 83:633, 2003.
- Wallace JL: Prostaglandins, NSAIDs, and gastric mucosal protection: why doesn't the stomach digest itself? Physiol Rev 88:1547, 2008.
- Williams JA, Chen X, Sabbatini ME: Small G proteins as key regulators of pancreatic digestive enzyme secretion. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E405, 2009.



# Tiêu hóa và hấp thu ở ống tiêu hóa

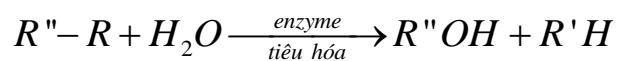
Những thức ăn cần thiết cho cơ thể sống (ngoại trừ một số lượng nhỏ các chất như vitamin và muối khoáng) có thể được phân loại thành carbohydrate, chất béo và protein. Thông thường chúng không hấp thu được ở dạng tự nhiên qua niêm mạc ruột, và vì lý do này, vô ích khi các chất dinh dưỡng không được tiêu hóa sơ bộ. Do đó, chương này sẽ trình bày những quá trình tiêu hóa carbohydrate, chất béo và protein thành các phân tử đủ nhỏ để hấp thu và cơ chế những sản phẩm chuyển hóa cuối cùng, cũng như nước, các chất điện giải, và các chất khác được tái hấp thu

## TIÊU HÓA BẰNG THỦY PHÂN

**Thủy phân carbohydrate.** Hầu hết tất cả carbohydrate trong bữa ăn là những polysaccharide lớn hay là những disaccharide, chúng gắn các monosaccharide lại với nhau bằng cách ngưng tụ. Điều này có nghĩa là, một ion  $H^+$  được loại bỏ từ một monosaccharide và một ion  $OH^-$  được loại bỏ từ một monosaccharide tiếp theo. Sau đó hai monosaccharide kết hợp với nhau tại vị trí loại bỏ, và ion  $H^+$  và  $OH^-$  kết hợp lại với nhau hình thành một phân tử nước.

Khi tiêu hóa carbohydrate, quá trình trên bị đảo ngược và những carbohydrate được chuyển thành các monosaccharide. Những enzyme đặc biệt trong dịch tiêu hóa trong ống tiêu hóa tách các ion  $H^+$  và  $OH^-$  từ nước đến các polysaccharide và theo đó, chúng tách

thành các monosaccharide. Quá trình này, được gọi là *quá trình thủy phân*, theo phương trình sau (trong đó  $R''-R'$  là một disaccharide).

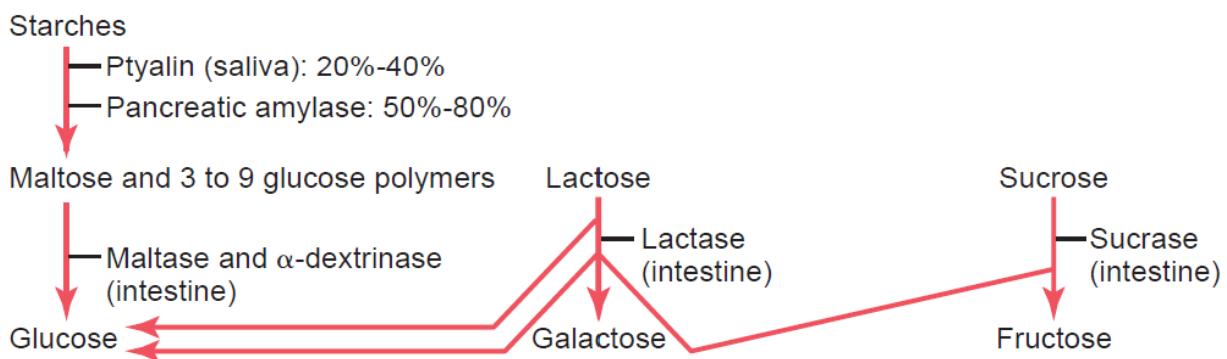


**Thủy phân chất béo.** Hầu như toàn bộ phần chất béo trong bữa ăn chứa các triglyceride (chất béo trung tính), chúng được kết hợp từ 3 phân tử acid béo ngưng kết với một phân tử glycerol. Khi ngưng tụ, loại bỏ 3 phân tử nước.

Thủy phân (tiêu hóa) các triglyceride bao gồm quá trình ngược: Những enzyme tiêu hóa chất béo lần lượt kết hợp 3 phân tử nước với phân tử triglyceride và theo đó tách các phân tử acid béo ra khỏi glycerol.

**Thủy phân các protein.** Các protein được hình thành từ nhiều amino acid, được gắn kết với nhau bởi các liên kết peptide. Tại mỗi liên kết, một ion  $OH^-$  được loại bỏ từ một amino acid và một ion  $H^+$  được loại bỏ từ một amino acid tiếp theo; do vậy, những amino acid kế tiếp nhau trong chuỗi protein được gắn với nhau bằng cách ngưng tụ, và tiêu hóa thực hiện bằng tác động ngược: Thủy phân. Đó là, những enzyme phân cắt protein lần lượt kết hợp các ion  $H^+$  và  $OH^-$  từ các phân tử nước với các phân tử protein để cắt chúng thành những amino acid thành phần.

Do vậy, tiêu hóa hóa học là đơn giản, bởi vì trong tất cả ba loại thức ăn, quá trình thủy phân cơ bản giống nhau. Sự khác biệt chỉ nằm ở những loại enzyme cần thiết để thúc đẩy



**Figure 66-1.** Digestion of carbohydrates.

những phản ứng thủy phân cho từng loại thức ăn

Tất cả những enzyme tiêu hóa là protein. Chúng bài tiết bởi các tuyến khác nhau trong óng tiêu hóa, đã được trình bày trong Chương 65.

## TIÊU HÓA CARBOHYDRATE

**Carbohydrate trong bữa ăn.** Chỉ có 3 nguồn carbohydrate quan trọng tồn tại trong chế độ ăn bình thường. Chúng là sucrose, chúng là disaccharide thường được biết như là đường mía; lactose, chúng là một disaccharide được tìm thấy trong sữa; và tinh bột, chúng là những polysaccharide lớn xuất hiện trong hầu hết tất cả các thức ăn không phải động vật, đặc biệt trong khoai tây và các loại hạt khác nhau. Những carbohydrate được sử dụng với mức độ ít hơn là amylose, glycogen, alcohol, acid lactic, acid pyruvic, pectin, dextrin và một số lượng nhỏ carbohydrate bắt nguồn từ thịt.

Trong thức ăn cũng chứa một lượng lớn cellulose, chúng là một carbohydrate. Tuy nhiên, những enzyme có khả năng thủy phân cellulose là không được bài tiết trong óng tiêu hóa của người. Vậy là, cellulose không được coi là một thức ăn cho con người.

**Tiêu hóa Carbohydrate bắt đầu từ miệng và dạ dày.** Khi thức ăn được nhai, nó được nhào trộn với nước bọt, chúng chứa các enzyme tiêu hóa ptyalin (một α-amylase) được bài tiết chính bởi tuyến mang tai.

Enzyme này thủy phân tinh bột thành disaccharide maltose và một lượng nhỏ polymer của glucose, chứa 3 đến 9 phân tử glucose, được biểu thị trong **Hình 66-1**. Tuy nhiên, thức ăn ở lại trong miệng chỉ một thời gian ngắn, vì thế có lẽ không nhiều hơn 5% tinh bột được thủy phân cho đến khi thức ăn được nuốt.

Tiêu hóa tinh bột đôi khi tiếp tục trong thân và đáy dạ dày khoảng 1 giờ trước khi thức ăn được trộn với dịch dạ dày. Hoạt động của amylase nước bọt sau đó được chặn bởi acid của dịch vị, bởi vì amylase bản chất bị bất hoạt một khi pH môi trường enzyme xuống khoảng dưới 4.0. Tuy nhiên, trung bình, trước khi thức ăn và nước bọt đi kèm với nó được trộn hoàn toàn với dịch vị, có đến 30-40% của tinh bột được thủy phân, chủ yếu thành dạng maltose.

## TIÊU HÓA CARBOHYDRATE Ở RUỘT NON

**Tiêu hóa bởi Amylase tụy.** Dịch tụy, giống như nước bọt, chứa một lượng lớn α-amylase, chức năng của nó hầu như giống hệt với α-amylase của nước bọt nhưng một số lúc lại mạnh mẽ hơn. Do đó, trong vòng 15-30 phút sau khi nhũ tráp thoát ra từ dạ dày xuống tá tràng và trộn với dịch tụy, hầu như tất cả carbohydrate sẽ được tiêu hóa.

Thông thường, carbohydrate hầu như toàn bộ chuyển sang maltose và/hoặc *những polymer*

glucose nhỏ trước khi chúng đi khỏi tá tràng hay phân trên h้อง tràng.

### Thủy phân Disaccharide và polymer

**glucose nhỏ thành các monosaccharide bởi các enzyme niêm mạc ruột.** Những nhung mao lót các tế bào ruột non chứa 4 enzyme (lactase, sucrose, maltase, và  $\alpha$ -dextrinase), chúng có khả năng cắt disaccharide lactose, sucrose, và maltose, cộng thêm các polymer glucose nhỏ khác, thành các monosaccharide thành phần. Những enzyme nằm ở trong các tế bào ruột được phủ bởi vi nhung mao ruột (diềm bàn chải), vì thế những disaccharide được tiêu hóa khi chúng đến tiếp xúc với những tế bào ruột.

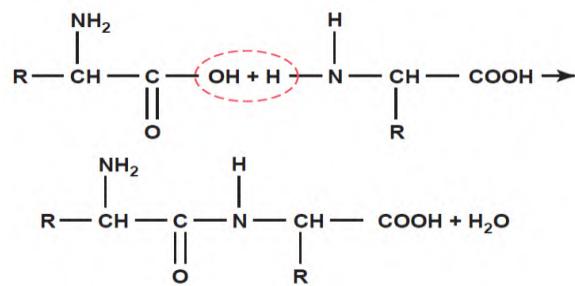
Lactose tách thành một phân tử *galactose* và một phân tử *glucose*. Sucrose tách thành một phân tử *fructose* và một phân tử *glucose*. Maltose và tất cả các polymer glucose nhỏ khác tách thành các phân tử glucose. Do vậy, sản phẩm cuối cùng của tiêu hóa carbohydrate tất cả là monosaccharide. Tất cả chúng tan trong nước và được hấp thu ngay vào tĩnh mạch cửa.

Trong chế độ ăn thông thường, chúng chứa nhiều tinh bột hơn tất cả các carbohydrate kết hợp khác, glucose xuất hiện hơn 80% trong các sản phẩm cuối cùng trong tiêu hóa carbohydrate, và galactose và fructose xuất hiện hiếm khi nhiều hơn 10%.

Những bước chính trong tiêu hóa carbohydrate được tóm tắt trong **Hình 66-1**.

## TIÊU HÓA PROTEIN

**Các protein trong bữa ăn.** Những thức ăn protein là những chuỗi amino acid dài, được gắn với nhau bởi các liên kết peptide. Một liên kết điển hình như sau:



Đặc tính của mỗi protein được xác định bởi các loại amino acid trong phân tử protein và bởi trình tự của những amino acid. Đặc tính sinh lý và hóa học quan trọng của những protein trong mô người được trình bày trong chương 70.

**Tiêu hóa Protein trong dạ dày.** *Pepsin*, một enzyme dạ dày quan trọng của dạ dày, hoạt động mạnh nhất ở pH 2.0 đến 3.0 và bị bất hoạt ở pH khoảng trên 5. Vì thế, để enzyme này tiêu hóa được protein, dịch dạ dày phải có tính acid. Như đã giải thích ở chương 65, các tuyến dạ dày bài tiết một số lượng lớn acid hydrochloric. Acid hydrochloric được bài tiết bởi các tế bào thành, trong các tuyến pH khoảng 0.8, nhưng lúc nó trộn với các thành phần tron dạ dày, sau đó pH trung bình trong khoảng 2.0 đến 3.0, tính acid cao tạo thuận lợi cho hoạt động của pepsin.

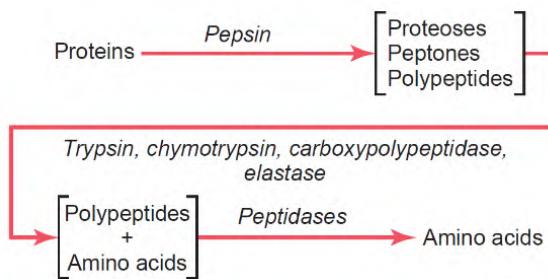


Figure 66-2. Digestion of proteins.

Một trong những đặc điểm tiêu hóa quan trọng của pepsin là khả năng tiêu hóa protein *collagen* của nó, một loại protein cấu thành từ albumin, ít bị ảnh hưởng bởi các enzyme tiêu hóa khác. Collagen là một thành phần chính của mô liên kết gian bào của thịt; do đó, để enzyme tiêu hóa xâm nhập và tiêu hóa các protein khác cấu thịt, các sợi collagen cần phải được tiêu hóa. Hậu quả là, trên những người thiếu pepsin trong dịch vị, sự tiêu hóa thịt ít được xâm nhập bởi các enzyme tiêu hóa khác và, do đó, có thể trở nên kém tiêu hóa.

Như được thể hiện trong **Hình 66-2**, pepsin duy nhất khởi đầu quá trình tiêu hóa protein, thường chỉ cung cấp 10% đến 20% tiêu hóa protein toàn phần để chuyển protein thành các proteose, pepton, và một ít polypeptide. Phân cắt các protein này như một kết quả của sự thủy phân tại liên kết peptide giữa các amino acid.

**Tiêu hóa phần lớn Protein từ hoạt động của các enzyme thủy phân protein tụy.** Phần lớn tiêu hóa protein diễn ra ở phần trên ruột non, ở tá tràng và hông tràng, dưới ảnh hưởng của những enzyme thủy phân protein từ dịch tụy. Ngay khi từ dạ dày vào ruột, các sản phẩm phân cắt protein một phần được gắn chủ yếu bởi các enzyme thủy phân protein tụy *trypsin*, *chymotrypsin*, *carboxypolypeptidase*, và *elastase*, được biểu hiện trên **Hình 66-2**.

Cả *trypsin* và *chymotrypsin* tách các phân tử protein thành các polypeptide nhỏ; *carboxypolypeptidase* sau đó phân cắt các

amino acid riêng lẻ từ nhóm carboxyl cuối của các polypeptide. *Proelastase*, lần lượt, được chuyển thành elastase, chúng sau đó tiêu hóa các sợi elastin, là một phần của mô liên kết trong thịt.

Chỉ một phần nhỏ protein được tiêu hóa liên tục thành các amino acid thành phần bởi dịch tụy. Chủ yếu còn lại là các dipeptide và tripeptide.

### **Tiêu hóa peptide bởi peptidase trong các tế bào ruột, lót bởi các nhung mao ruột nhỏ.**

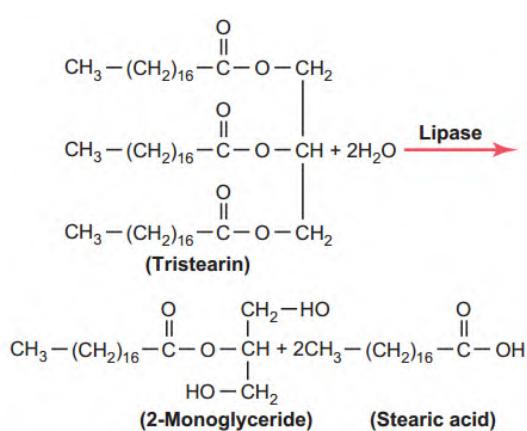
Giai đoạn tiêu hóa protein cuối cùng trong lòng ruột thực hiện bởi các tế bào ruột được lót bởi các nhung mao ruột nhỏ, chủ yếu ở trong tá tràng và hông tràng. Những tế bào có diềm bàn chải, chứa hàng trăm *vi nhung mao* nhô ra từ bề mặt của mỗi tế bào. Trên màng của những vi nhung mao có nhiều peptidase xuyên qua màng ra bên ngoài, ở đó chúng đến tiếp xúc với dịch ruột.

Hai loại enzyme peptidase đặc biệt quan trọng, là *aminopolypeptidase* và một số *dipeptidase*. Chúng phân cắt các polypeptide lớn còn lại thành các tripeptide và dipeptide và một ít thành các amino acid. Các amino acid, dipeptide và tripeptide dễ dàng vận chuyển qua màng vi nhung mao vào bên trong tế bào ruột.

Cuối cùng, trong bào tương của tế bào ruột nhiều peptidase khác, đặc trưng cho các loại liên kết giữa các amino acid. Trong vài phút, hầu như tất cả các dipeptide và tripeptide cuối cùng từ giai đoạn cuối hình để tạo thành các

amino acid đơn lẻ, chúng sau đó đi qua màng đáy của tế bào ruột và sau đó vào máu.

Nhiều hơn 99% của sản phẩm tiêu hóa protein cuối cùng được hấp thu là những amino acid riêng lẻ, hiếm khi hấp thu các peptide và rất hiếm hấp thu các phân tử protein toàn vẹn. Ngay cả hấp thu ít phân tử protein nguyên vẹn đôi khi có thể gây dị ứng nghiêm trọng hay rối loạn miễn dịch, như đã được trình bày ở chương 35.



**Figure 66-3.** Hydrolysis of neutral fat catalyzed by lipase.

## TIÊU HÓA CHẤT BÉO

**Chất béo trong bữa ăn.** Chất béo dồi dào nhất trong thức ăn là chất béo trung tính, cũng được gọi là *triglyceride*, mỗi phân tử chứa một trung tâm glycerol và ba chuỗi acid béo, như được thể hiện ở **Hình 66-3**. Chất béo trung tính là một thành phần chính trong thức ăn nguồn gốc động vật nhưng ít ở thức ăn nguồn gốc thực vật. Lượng nhỏ các phospholipid, cholesterol và cholesterol ester cũng thường xuất hiện trong thức ăn. Các phospholipid và cholesterol ester chứa acid béo và do đó có thể coi là chất béo. Cholesterol là một phân tử sterol không chứa acid béo, nhưng nó biểu

hiện một số đặc điểm vật lý và hóa học đặc trưng của các chất béo; ngoài ra, nó có nguồn gốc từ chất béo và được chuyển hoá tương tự nó. Do vậy, cholesterol đã được xem xét, từ một quan điểm ăn uống, là một chất béo.

**Tiêu hóa chất béo trong ruột.** Một lượng nhỏ triglycerid được tiêu hóa trong dạ dày bởi lipase lưỡi, được bài tiết bởi các tuyến lưỡi trong miệng và được nuốt cùng với nước bọt. Lượng tiêu hóa này ít hơn 10% và thường không quan trọng. Thay vào đó, về cơ bản tiêu hóa toàn bộ chất béo xuất hiện trong ruột non như sau.

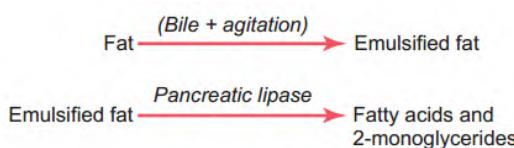
**Bước đầu tiên trong tiêu hoá chất béo là nhũ tương hoá bởi các acid mật và**

**Lecithin.** Bước đầu tiên trong tiêu hoá chất béo là phá vỡ tự nhiên các giọt mỡ thành kích thước nhỏ để những enzyme tiêu hoá tan trong nước có thể tác động lên bề mặt các giọt mỡ.

Quá trình này được gọi là *nhũ tương hoá chất béo*, và nó bắt đầu bởi sự nhào trộn trong dạ dày để trộn chất béo với những sản phẩm của tiêu hoá ở dạ dày.

Sau đó, phần lớn sự nhũ tương hóa xuất hiện trong tá tràng dưới ảnh hưởng của *mật*, bài tiết từ gan không chứa bất kì enzyme tiêu hoá nào. Tuy nhiên, mật chứa một lượng lớn muối mật, cũng như phospholipid *lecithin*. Cả hai, nhưng đặc biệt là *lecithin*, rất quan trọng cho sự nhũ tương hóa chất béo. Những phần cực (những điểm xảy ra sự oxy hóa trong nước) của các phân tử muối mật và lecithin tan nhiều trong nước, trong khi đó phần lớn phần còn lại của

những phân tử này là tan nhiều trong chất béo. Do đó, phần tan trong chất béo của những chất bài tiết từ gan hòa tan lớp bè mặt của các giọt mỡ, với phần cực nhô ra. Các phần cực lân lượt tan trong dịch nước xung quanh, chúng làm giảm mạnh sức căng bề mặt của chất béo và làm tan nó.



**Figure 66-4.** Digestion of fats.

Khi một giọt chứa dịch không được trộn có sức căng bề mặt thấp, dịch không được trộn này, khi trộn, có thể được phá vỡ thành nhiều hạt nhỏ một cách dễ dàng hơn khi sức căng bề mặt của nó là cao. Vì thế, một chức năng chính của muối mêt và lecithin (đặc biệt lecithin) trong mêt làm cho các giọt mêt dễ dàng tách ra từng mảnh khi trộn với nước trong ruột non. Hoạt động này giống như cách mà nhiều chất tẩy rửa sử dụng rộng rãi trong nhà để loại bỏ dầu mỡ.

Mỗi lần đường kính của giọt mỡ giảm đáng kể là kết quả của nhào trộn trong ruột non, diện tích bề mặt toàn phần của chất béo tăng nhiều lần. Do đường kính trung bình của các hạt mỡ trong ruột sau khi nhũ tương hóa đã diễn ra là ít hơn 1 micrometer, điều này làm tăng diện tích bề mặt toàn phần của chất béo lên đến 1000 lần gây ra bởi quá trình nhũ tương.

Những enzyme lypase là những phân tử tan trong nước và có thể gắn với các giọt mỡ chỉ trên bề mặt của chúng. Vì thế, chức năng giảm

diện tích bề mặt của các muối mêt và lecithin là rất quan trọng cho tiêu hóa chất béo.

**Tiêu hóa triglyceride bởi lipase tụy.** Enzyme quan trọng nhất cho sự tiêu hóa triglyceride là *lipase tụy*, xuất hiện nhiều trong dịch tụy, đủ để đạt được tiêu hóa tất cả các triglyceride trong 1 phút. Ngoài ra, các tế bào ruột của ruột non chứa lipase khác, được biết như *lipase ruột*, nhưng enzyme này thường không cần thiết.

**Các sản phẩm tiêu hóa chất béo cuối cùng là các acid béo tự do.** Phần lớn triglyceride của thức ăn được phân cắt bởi enzyme lipase tụy thành *acid béo tự do* và *2-monoglyceride*, như được biểu hiện trong **Hình 66-4**.

**Muối mêt hình thành dạng Micelle để tăng tốc độ tiêu hóa chất béo.** Thủy phân triglyceride là một quá trình thuận nghịch; do vậy, tích tụ các monosaccharide và acid béo tự do xung quanh vùng tiêu hóa chất béo nhanh chóng làm ngừng tiêu hóa thêm. Tuy nhiên, các muối mêt thực hiện thêm vai trò quan trọng loại bỏ các monosaccharide và acid béo tự do xung quanh vùng tiêu hóa các giọt mỡ nhanh gần như các sản phẩm tiêu hóa cuối cùng được hình thành. Quá trình này diễn ra theo cách dưới đây.

Khi nồng độ muối mêt đủ cao trong nước, chúng có xu hướng hình thành *micelle*, là những giọt hình cầu, trụ nhỏ đường kính 3-6 nm chứa 20-40 phân tử muối mêt. Những micelle hình thành do mỗi phân tử muối mêt chứa một nhân sterol dễ tan trong chất béo và

một nhóm cực dễ tan trong nước. Nhóm sterol chứa chất béo rắn, ở phía trong micelle, các nhóm cực của muối mêt nhô ra phía ngoài để bao bọc bề mặt micelle. Do các nhóm cực mang điện tích âm, chúng cho phép các nhóm cực hòa tan trong nước của dịch tiêu hóa và giữ ổn định dạng hòa cho đến khi chất béo được hấp thu vào máu.

Các micelle muối mêt cùng hoạt động như một trung gian vận chuyển để mang các monosaccharide và acid béo tự do, nếu không sẽ tương đối không tan, để qua diềm bàn chải của các tế bào niêm mạc ruột. Những monoglyceride và acid béo tự do được hấp thu vào máu, được trình bày sau, nhưng muối mêt được giải phóng lại vào nhũ tráp cho quá trình vận chuyển này.

**Tiêu hoá cholesterol ester và phospholipid.**  
Phần lớn cholesterol trong thức ăn là dạng cholesterol ester, là sự kết hợp cholesterol tự do và một phân tử acid béo. Phospholipid cũng chứa acid béo. Cả cholesterol ester và phospholipid được thủy phân bởi hai lipase khác trong dịch tụy thành các acid béo-enzyme *cholesterol ester hydrolase* thủy phân cholesterol ester, và phospholipase A<sub>2</sub> thủy phân phospholipid.

Các micelle thực hiện vai trò vận chuyển phân tử cholesterol tự do và phospholipid tương tự với vai trò của chúng trong vận chuyển các monosaccharide và acid béo. Trên thực tế, về cơ bản cholesterol không được hấp thu nếu không có chức năng này của micelle.

## NHỮNG NGUYÊN LÝ HẤP THU Ở RUỘT.

Đề nghị người đọc xem lại những nguyên lý cơ bản về vận chuyển các chất qua màng tế bào đã được trình bày ở chương 4. Nội dung sau đây trình bày những quá trình vận chuyển thích hợp trong hấp thu ở ruột.

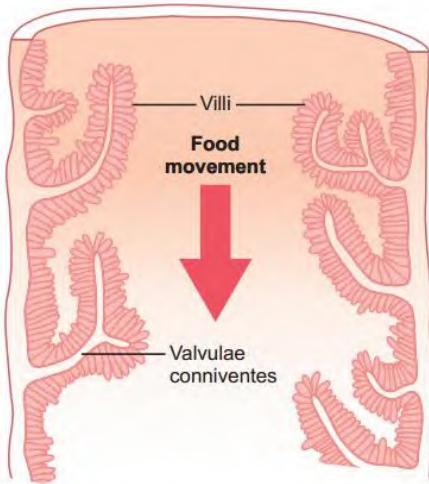
### GIẢI PHẪU CƠ SỞ CỦA SỰ HẤP THU.

Tổng số lượng dịch phải hấp thu mỗi ngày ở ruột bằng với lượng dịch đưa vào cộng với lượng dịch trong các dịch tiêu hóa khác nhau (khoảng 7 lít), toàn bộ là 8-9 lít. Tất cả (trừ 1,5 lít) dịch này được hấp thu ở ruột non, chỉ 1,5 lít qua van hòi-manh tràng xuống đại tràng mỗi ngày.

Dạ dày là vùng ống tiêu hóa ít hấp thu vì nó thiếu loại nhung mao đặc biệt của màng hấp thu, và cũng do những liên kết giữa các tế bào biểu mô là loại vòng bịt (tight junctions). Chỉ một số chất tan mạnh trong lipid, như alcohol và một số thuốc như aspirin, có thể hấp thu một số lượng ít.

### Các van Kercking, nhung mao, và vi nhung mao tăng diện tích hấp thu gần 1000 lần.

**Hình 66-5** Giải thích bề mặt hấp thu của niêm mạc ruột non, thể hiện nhiều nếp gấp được gọi là *nếp vòng* (hay van Kerckring), chúng tăng diện tích hấp thu của niêm mạc khoảng 3 lần. Những nếp vòng xuất hiện nhiều nhất xung quanh ruột và đặc biệt phát triển ở tá tràng và hông tràng, ở đây chúng thường nhô lên 8mm vào lòng ruột.



**Figure 66-5.** Longitudinal section of the small intestine, showing the valvulae conniventes covered by villi.

Cũng tại vị trí trên bề mặt niêm mạc ruột non xuống đến van hồi manh tràng là hàng triệu nhung mao nhỏ. Những nhung mao nhỏ vào lòng ruột khoảng 1mm từ bề mặt niêm mạc, như được biểu hiện trên bề mặt nếp vòng trong **Hình 66-5** và chi tiết trên **Hình 66-6**.

Những nhung mao nằm rất sát nhau ở phần trên ruột non để diện tích tiếp xúc của chúng lớn nhất, nhưng phân bố của chúng ít hơn ở phần sau ruột non. Sự xuất hiện của nhung mao trên bề mặt niêm mạc tăng tổng diện tích hấp thu thêm 10 lần.

Cuối cùng, mỗi tế bào niêm mạc ruột trên mỗi nhung mao được đặc trưng bởi một *diềm bàn chải*, *nhiều* lên đến 1000 *vi nhung mao*, dài khoảng 1 $\mu$ m và đường kính 0,1 $\mu$ m và nhô vào nhũ tráp ruột. Những vi nhung mao quan sát được dưới kính hiển vi điện tử trong **Hình 66-7**. Diềm bàn chải này tăng diện tích bề mặt tiếp xúc với các chất thêm ít nhất là 20 lần.

Do vậy, kết hợp các van Kerckring, nhung mao, và vi nhung mao tăng tổng diện tích hấp thu khoảng 1000 lần, tạo nên tổng diện tích

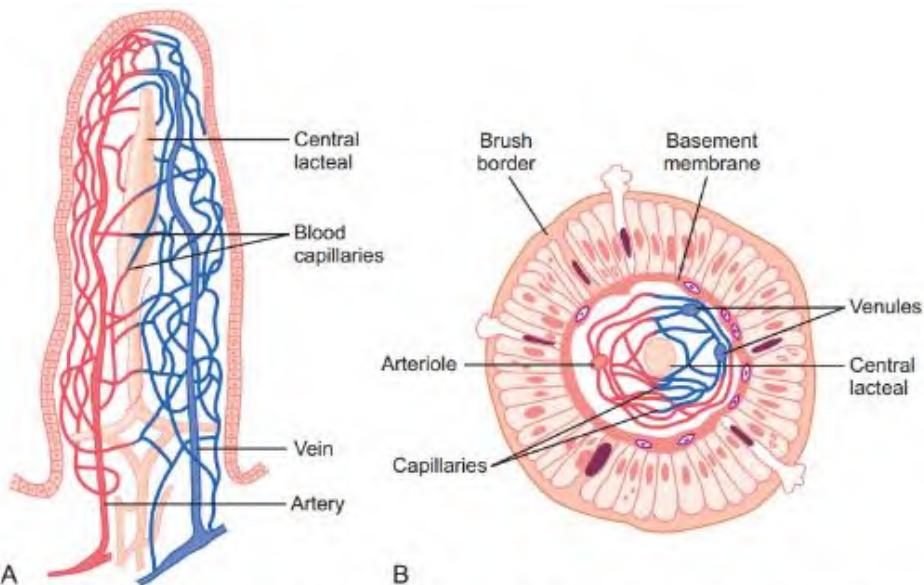
hấp thu rất lớn khoảng 250m<sup>2</sup> hoặc hơn của toàn ruột non-khoảng bằng diện tích một sân tennis.

**Hình 66-6A** thể hiện qua mặt cắt dọc tổ nhung mao ruột, nhấn mạnh những điểm sau (1) sự sắp xếp thuận lợi của hệ thống mạch cho sự hấp thu dịch và phân tán các chất vào máu tĩnh mạch cửa và (2) sự sắp xếp mạch bạch huyết trung tâm cho sự hấp thu vào bạch mạch. **Hình 66-6B** thể hiện mặt cắt ngang qua nhung mao, và **Hình 66-7** thể hiện nhiều *túi ảm bảo nhỏ* (*pinocytic vesicles*), chúng thắt phần màng tế bào ruột gấp vào trong, hình thành nên các nang chứa dịch hấp thu đã được bẫy vào nang. Một số lượng nhỏ các chất được hấp thu bởi quá trình *ảm bảo* (*pinocytosis*).

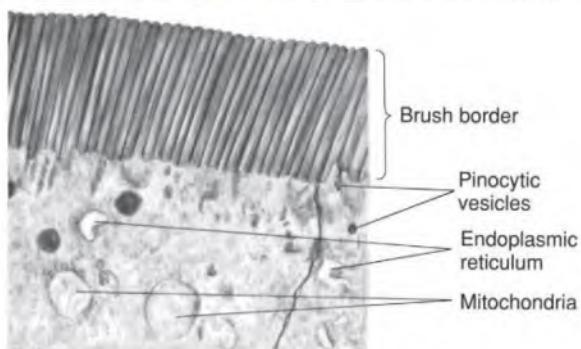
Kéo dài từ thân của các tế bào biểu mô đến mỗi vi nhung mao của diềm bàn chải gồm nhiều sợi actin, chúng co theo nhịp để cử động liên tục các vi nhung mao, giữ cho chúng tiếp xúc thường xuyên với dịch tiêu hóa mới.

## HẤP THU Ở RUỘT NON.

Hấp thu từ ruột non mỗi ngày chứa khoảng vài trăm gam đường, 100 hay nhiều hơn gam chất béo, 50-100 gam các amino acid, 50-100 gam chất điện giải, và 7-8 lít nước. Khả năng hấp thu của ruột non lớn hơn nhiều; mỗi ngày vài cân đường, 500 gam chất béo, 500-700 gam protein, và hơn 20 lít nước có thể hấp thu được. Ruột già vẫn có thể hấp thu nhiều nước và các ion, mặc dù hấp thu được rất ít chất dinh dưỡng.



**Figure 66-6.** Functional organization of the villus. **A**, Longitudinal section. **B**, Cross section showing a basement membrane beneath the epithelial cells and a brush border at the other ends of these cells.



**Figure 66-7.** Brush border of a gastrointestinal epithelial cell, also showing absorbed pinocytic vesicles, mitochondria, and endoplasmic reticulum lying immediately beneath the brush border. (Courtesy Dr. William Lockwood.)

## NUỚC HẤP THU ĐỒNG ÁP LỰC THẨM THÁU

Nước vận chuyển qua màng tế bào ruột hoàn toàn bằng cách *khuếch tán*. Hơn thế nữa, sự khuếch tán này thường tuân theo áp lực thẩm thấu. Do đó, khi nhũ tráp đủ loãng, nước được hấp thu qua niêm mạc ruột vào máu hau như hoàn toàn bằng áp lực thẩm thấu.

Ngược lại, nước có thể vận chuyển được theo hướng ngược lại-từ huyết tương vào nhũ tráp. Loại vận chuyển này đặc biệt diễn ra khi dung dịch ưu truwong từ dạ dày xuống tá tràng. Chỉ trong ít phút, nước được vận chuyển nhờ áp

suất thẩm thấu đủ để tạo cân bằng áp suất thẩm thấu giữa nhũ tráp với huyết tương.

## HẤP THU CÁC ION.

**Natri được vận chuyển tích cực qua màng tế bào ruột.** 20 đến 30 gam natri được bài tiết vào dịch ruột mỗi ngày. Ngoài ra, trung bình mỗi ngày ăn vào 5-8 gam natri. Do đó, để tránh mất nhiều natri qua phân, ruột phải hấp thu 25 đến 35 gam natri mỗi ngày, chung bằng khoảng 1/7 tổng lượng natri trong cơ thể.

Bất cứ khi nào mất một lượng đáng kể dịch ruột, như khi tiêu chảy nặng, nguồn dự trữ natri đôi khi bị cạn kiệt đến mức chết người chỉ trong vài giờ. Thông thường, tuy nhiên, ít hơn 0,5% lượng natri ruột bị mất qua phân mỗi ngày vì nó nhanh chóng được hấp thu qua niêm mạc ruột. Natri cũng thực hiện một vai trò quan trọng trong hỗ trợ hấp thu đường và các amino acid.

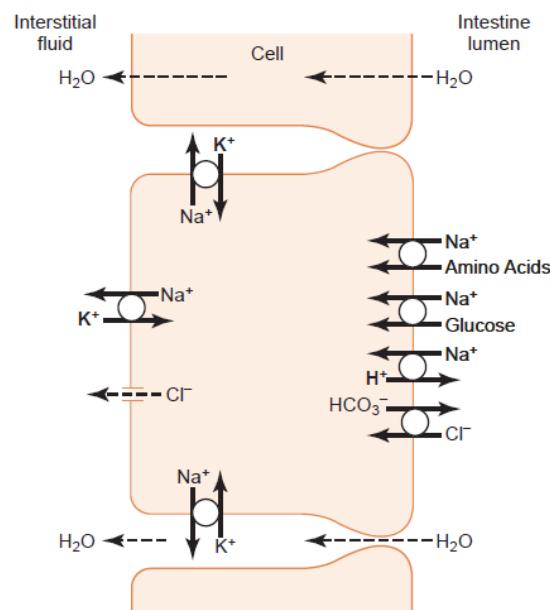
Cơ chế cơ bản hấp thu natri từ ruột được thể hiện trong **Hình 66-8**. Nguyên lý của cơ chế này, được trình bày trong chương 4, về bản chất cũng giống sự hấp thu natri ở túi mật và thận, như được trình bày trong chương 28.

Hấp thu natri chịu ảnh hưởng bởi vận chuyển tích cực natri từ bên trong tế bào biểu mô qua màng đáy và thành bên của tế bào vào khoang gian bào. Hoạt động vận chuyển tích cực này thường tuân theo quy luật: Nó cần năng lượng, và quá trình năng lượng được xúc tác bởi enzyme ATPase thích hợp trên màng tế bào (xem chương 4). Một phần natri được hấp thu cùng với ion  $\text{Cl}^-$ ; trên thực tế, ion Chloride mang điện tích âm được chủ yếu được kéo thu động bởi các ion natri mang điện tích dương.

Hoạt động vận chuyển tích cực của natri qua màng đáy-bên của tế bào làm giảm nồng độ natri bên trong tế bào xuống mức thấp ( $\approx 50 \text{ mEq/L}$ ). Do nồng độ natri trong nhũ tráp thông thường khoảng  $142 \text{ mEq/L}$  (khoảng bằng với huyết tương), natri di chuyển theo gradient điện-hóa từ nhũ tráp qua diềm bì chải vào bào tương của tế bào biểu mô. Natri cũng đồng vận chuyển qua màng diềm bì chải bởi một số protein vận chuyển đặc biệt, bao gồm (1) đồng vận chuyển Na-glucose, (2) đồng vận chuyển Na-amino acid và (3) trao đổi Na-H (NHE). Chức năng của các transporter tương tự như các ống thận, được mô tả ở chương 28, và cung cấp nhiều ion natri hơn được vận chuyển các tế bào biểu mô vào dịch kẽ và khoang gian bào. Tại cùng thời điểm, chúng cũng hỗ trợ hấp thu thứ phát

glucose và các amino acid, được cung cấp năng lượng bởi hoạt động bơm  $\text{Na}^+ \text{-K}^+$  ATPase trên màng đáy bên.

**Áp suất thẩm thấu nước.** Bước tiếp theo



**Figure 66-8.** Absorption of sodium, chloride, glucose, and amino acids through the intestinal epithelium. Note also osmotic absorption of water (i.e., water "follows" sodium through the epithelial membrane).

trong quá trình vận chuyển là áp suất thẩm thấu của nước bởi con đường xuyên màng và gian tế bào. Áp suất thẩm thấu này xuất hiện vì một lượng lớn gradient thẩm thấu được tạo ra bởi tăng nồng các ion trong khoang gian bào. Phần lớn thẩm thấu này xuất hiện qua các liên kết vòng bịt giữa các viền đỉnh của các tế bào biểu mô (con đường gian tế bào), nhưng cũng diễn ra nhiều qua các tế bào (con đường xuyên bào). Vận chuyển nước nhờ áp lực thẩm thấu đưa dịch vào khoang gian bào và, cuối cùng, vào tuần hoàn máu nhung mao.

**Aldosterol nâng cao khả năng hấp thu natri.** Khi một người bị mất nước, một lượng lớn aldosterol được bài tiết bởi vỏ tuyến thượng thận. Chỉ trong khoảng 1-3 tiếng,

aldosterol sẽ gây tăng hoạt hóa enzyme và mọi cơ chế vận chuyển để hấp thu natri bởi niêm mạc ruột. Tăng hấp thu natri lần lượt gây tăng hấp thu thứ phát ion  $\text{Cl}^-$ , nước và một số chất khác.

Chính ảnh hưởng này của aldosterol đặc biệt quan trọng trong ruột bởi vì nó cho phép hâu như không mất  $\text{NaCl}$  qua phân và cũng chỉ một lượng nhỏ nước bị mất. Do vậy, chức năng của aldosterol lên ống tiêu hóa giống như tác động của aldosterol lên ống thận, chúng cũng giúp tiết kiệm  $\text{NaCl}$  và nước trong cơ thể khi một người bị cạn kiệt  $\text{NaCl}$  và mất nước.

**Hấp thu ion  $\text{Cl}^-$  trong ruột non.** Ở phần trên của ruột non, hấp thu ion  $\text{Cl}^-$  xảy ra nhanh chóng và diễn ra chủ yếu bởi sự khuếch tán (do hấp thu ion  $\text{Na}^+$  qua niêm mạc tạo điện tích âm trong nhũ tráp và điện tích dương trong khoảng gian bào). Ion  $\text{Cl}^-$  sau đó di chuyển chung với gradient điện thế theo các ion  $\text{Na}^+$ . Ion  $\text{Cl}^-$  cũng được hấp thu qua màng diềm bàn chải một phần ở hồi tràng và đại tràng bởi trao đổi  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  ở màng diềm bàn chải.  $\text{Cl}^-$  ra khỏi tế bào qua các kênh  $\text{Cl}^-$  ở màng đáy.

**Hấp thu ion  $\text{HCO}_3^-$  ở tá tràng và hông tràng.** Thông thường lượng lớn ion  $\text{HCO}_3^-$  phải được tái hấp thu ở phần trên ruột non vì lượng lớn ion  $\text{HCO}_3^-$  được bài tiết vào tá tràng ở cả dịch tụy và dịch mật. Ion  $\text{HCO}_3^-$  được hấp thu trực tiếp theo các sau đây: Khi ion  $\text{Na}^+$  được hấp thu, một lượng vừa phải ion  $\text{H}^+$  được

bài tiết vào lòng ruột để trao đổi với một số ion  $\text{Na}^+$ . Ion  $\text{H}^+$  lần lượt kết hợp với ion  $\text{HCO}_3^-$  để hình thành acid carbonic ( $\text{H}_2\text{CO}_3$ ), sau đó phân ly thành nước và carbon dioxide. Nước còn lại như là một phần của nhũ tráp trong ruột, nhưng carbon dioxide hấp thu dễ dàng vào máu và sau đó được thở ra qua phổi. Quá trình này còn được gọi là “Hấp thu tích cực ion  $\text{HCO}_3^-$ ). Cơ chế tương tự xuất hiện trong các ống thận.

**Bài tiết ion  $\text{HCO}_3^-$  và hấp thu ion  $\text{Cl}^-$  ở hồi tràng và ruột già.** Các tế bào biểu mô của bì mặt nhung mao ở hồi tràng, cũng như ở tất cả bì mặt ruột già, có một khả năng đặc biệt để bài tiết ion  $\text{HCO}_3^-$  trao đổi với sự hấp thu ion  $\text{Cl}^-$  (xem [Hình 66-8](#)). Khả năng này là quan trọng bởi vì nó cung cấp các ion  $\text{HCO}_3^-$  kiềm để trung hòa các sản phẩm acid được hình thành bởi vi khuẩn trong ruột già.

**Bài tiết nhiều ion  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ , và nước từ biểu mô ruột già trong một số loại tiêu chảy.** Các tế bào biểu mô còn non, liên tục phân chia thành các tế bào biểu mô mới được tìm thấy sâu trong khoảng giữa các nếp gấp biểu mô ruột. Các tế bào biểu mô mới lan ra bên ngoài đến bì mặt lòng ruột. Khi vẫn còn sâu trong nếp gấp, các tế bào biểu mô bài tiết  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  và nước vào lòng ruột. Sự bài tiết này, lần lượt được tái hấp thu bởi các tế bào biểu mô già hơn bên ngoài nếp gấp, do đó tạo ra dòng nước cho ruột hấp thu các sản phẩm rắn.

Những chất độc của *cholera* và một số loại vi khuẩn gây tiêu chảy khác có thể kích thích các

biểu mô nếp gấp bài tiết quá nhiều, sự bài tiết này vượt quá khả năng tái hấp thu, do đó thỉnh thoảng gây mất 5-10 lít nước và NaCl mỗi ngày khi bị tiêu chảy. Chỉ trong 1-5 ngày, nhiều bệnh nhân chịu ảnh hưởng nghiêm trọng chết chỉ vì mất dịch.

Tiêu chảy bài tiết được khởi phát bởi một tiểu đơn vị độc tố dịch tả đi vào các tế bào biểu mô. Tiểu đơn vị này kích thích hình thành quá nhiều AMP vòng (cAMP-cyclic adenosine monophosphate), chúng mở một số lượng lớn kênh Cl<sup>-</sup>, cho phép các ion Cl<sup>-</sup> nhanh chóng tuôn từ bên trong tế bào ra các hốc ruột. Lần lượt, hoạt động này được cho là do hoạt hóa bom Natri để bom các ion Na<sup>+</sup> và các hốc, đi cùng với các ion Cl<sup>-</sup>. Cuối cùng, tất cả thêm nhiều ion Na<sup>+</sup>, Cl<sup>-</sup> trong lòng ruột gây thâm thấu nước từ máu, do đó nhanh chóng tạo ra một lượng lớn dịch cùng với muối. Tất cả lượng dịch vượt quá này rửa trôi phần lớn vi khuẩn và có giá trị trong chống lại bệnh, nhưng quá nhiều của một thứ có lợi có thể gây chết người bởi vì mất nước nghiêm trọng của toàn cơ thể có thể xảy ra sau đó. Trong hầu hết các trường hợp, cuộc sống của một người bị cholera có thể được cứu sống bằng cách sử dụng một lượng lớn dịch NaCl để bù đắp cho lượng mất.

**Hoạt động hấp thu Canxi, Sắt, Kali, Magiê, và Photpho.** Các ion Canxi được hấp thu tích cực vào máu, đặc biệt từ tá tràng, và lượng ion canxi hấp thu được kiểm soát chính xác để cung cấp cho nhu cầu canxi hàng ngày của cơ thể. Một yếu tố quan trọng kiểm soát sự hấp

thu canxi là hormone *Parathyroid (PTH)* được bài tiết bởi tuyến cận giáp, và hơn nữa là *vitamin D*. Hormone PTH hoạt hóa vitamin D, và vitamin D được hoạt hóa lần lượt tăng mạnh hấp thu canxi. Những tác động này được trình bày trong Chương 80.

Ion Sắt cũng được hấp thu chủ động từ ruột non. Nguyên lý hấp thu và điều hòa sự hấp thu của nó phù hợp với nhu cầu sắt của cơ thể, đặc biệt để hình thành Hemoglobin, đã được trình bày trong Chương 33.

Kali, Magiê, Photpho, và Photphat, và có lẽ vẫn còn các ion khác có thể được hấp thu chủ động qua niêm mạc ruột. Thông thường, các ion hóa trị một được hấp thu một cách dễ dàng và với số lượng lớn. Các ion hóa trị hai hấp thu thường chỉ một lượng nhỏ; ví dụ, hấp thu tối đa ion Ca<sup>2+</sup> chỉ bằng 1/50 so với lượng hấp thu bình thường của ion Na<sup>+</sup>. May mắn là, bình thường nhu cầu cơ thể chỉ một lượng nhỏ ion hóa trị hai.

## HẤP THU CÁC CHẤT DINH DUỐNG.

**Carbohydrate chủ yếu hấp thu như monosaccharide.** Bản chất tất cả carbohydrate trong thức ăn được hấp thu dưới dạng monosaccharide; chỉ một phần nhỏ được hấp thu là disaccharide và hầu như không hấp thu được các phân tử carbohydrate lớn. Cho đến nay thì monosaccharide được hấp thu nhiều nhất là glucose, chúng giải thích cho hơn 80% carbohydrate calo được hấp thụ. Lý do cho tỷ lệ phần trăm cao đó là glucose sản phẩm tiêu hóa cuối cùng dồi dào nhất của

carbohydrate trong thức ăn, tinh bột. Còn lại, 20% của các monosaccharide được hấp thu hầu như hoàn toàn là phân tử *galactose* và *fructose*- galactose được bắt nguồn từ sữa và fructose như là một monosaccharide tiêu hóa từ đường mật.

Hầu như toàn bộ monosaccharide được hấp thu bởi quá trình vận chuyển tích cực thức phát. Đầu tiên chúng ta sẽ trình bày về sự hấp thu glucose.

**Glucose được vận chuyển theo cơ chế đồng vận chuyển với Natri.** Khi không có vận chuyển Natri qua màng tế bào, hầu như glucose không được hấp thu bởi vì hấp thu glucose diễn ra đồng vận chuyển với vận chuyển tích cực Natri (xem **Hình 66-8**).

Vận chuyển Natri qua màng tế bào diễn ra qua hai giai đoạn. Đầu tiên là vận chuyển tích cực của ion  $\text{Na}^+$  qua màng đáy của các tế bào biểu mô ruột vào dịch kẽ, theo đó, làm cạn kiệt  $\text{Na}^+$  trong tế bào ruột. Thứ hai, giảm nồng độ  $\text{Na}^+$  trong tế bào gây ra  $\text{Na}^+$  từ lòng ruột di chuyển qua diềm bàn chải vào bên trong tế bào bởi *quá trình vận chuyển tích cực thứ phát*. Đó là, một ion  $\text{Na}^+$  gắn với một *protein vận chuyển*, nhưng protein vận chuyển sẽ không vận chuyển  $\text{Na}^+$  vào trong tế bào cho đến khi protein cũng được gắn với một số chất thích hợp khác như glucose. Glucose trong ruột cũng gắn đồng thời với cùng protein vận chuyển và cả ion  $\text{Na}^+$  và phân tử glucose sau đó được vận chuyển cùng nhau vào bên trong tế bào. Do đó, nồng độ thấp của ion  $\text{Na}^+$  bên

trong tế bào thực sự “kéo” Natri vào bên trong tế bào, và glucose được kéo theo cùng với nó. Một khi vào bên trong tế bào biểu mô, protein vận chuyển khác và enzyme gây khuếch tán thuận hóa glucose qua màng đáy của tế bào vào khoảng gian bào và từ đó chúng vào máu.

Tóm tắt, đây là quá trình bắt đầu vận chuyển tích cực  $\text{Na}^+$  qua màng đáy của tế bào biểu mô ruột, cuối cùng tạo một lực đưa glucose qua màng tế bào.

### **Hấp thu các monosaccharide khác.**

Galactose được vận chuyển hầu như tương tự cơ chế hấp thu glucose. Vận chuyển fructose không diễn ra với cơ chế đồng vận chuyển. Thay vào đó, fructose được vận chuyển bởi khuếch tán thuận hóa qua màng tế bào biểu mô và không được đi kèm với vận chuyển  $\text{Na}^+$ .

Phần lớn fructose, sau khi vào đến tế bào, được phosphoryl hóa. Nó sau đó được chuyển thành glucose và cuối cùng được vận chuyển dưới dạng glucose vào máu. Do fructose không được đồng vận chuyển với natri, tốc độ vận chuyển của nó chỉ bằng một nửa so với glucose hay galactose.

**Hấp thu protein như các dipeptide, tripeptide, hay amino acid.** Như được giải thích trước đó, hầu hết protein, sau khi tiêu hóa, được hấp thu qua màng luminal của các tế bào biểu mô ruột dưới dạng các dipeptide, tripeptide, và một ít các amino acid tự do. Năng lượng cho phần lớn vận chuyển này được cung cấp bởi cơ chế đồng vận chuyển

với  $\text{Na}^+$ , tương tự cách diễns ra đồng vận chuyển  $\text{Na}^+$  của glucose. Đó là, phần lớn các phân tử peptide hay amino acid gắn trên màng vi nhung mao của tế bào với một protein vận chuyển đặc biệt, mà cần phải gắn với ion  $\text{Na}^+$  trước khi vận chuyển có thể diễns ra. Sau khi gắn, ion  $\text{Na}^+$  di chuyển theo gradien điện-hóa để vào trong tế bào và đẩy amino acid hoặc peptide cùng với nó. Quá trình này được gọi là đồng vận chuyển của các amino acid và peptide (hoặc vận chuyển tích cực thứ phát) (xem **Hình 66-8**). Một số amino acid không cần cơ chế đồng vận chuyển với  $\text{Na}^+$  này, nhưng thay vào đó được vận chuyển bởi protein vận chuyển màng đặc biệt giống cách vận chuyển fructose, bởi khuếch tán thuận hóa.

Ít nhất năm loại protein vận chuyển amino acid và peptide được tìm thấy ở màng luminal của các tế bào biểu mô ruột. Nhiều protein vận chuyển này là cần thiết bởi vì tính chất gắn đa dạng của các amino acid và peptide khác nhau.

## Hấp thu chất béo

Trước đó trong chương này, nó đã được chỉ ra rằng khi chất béo được tiêu hóa thành dạng monoglyceride và các acid béo tự do, những sản phẩm tiêu hóa cuối cùng đầu tiên được hòa tan trong phần lipid trung tâm của các *micelle mật*. Bởi vì kích thước của những phân tử là đường kính chỉ 3 đến 6 nm, và do bên ngoài chúng mang điện tích cao, chúng tan trong nhũ tráp. Ở dạng này, các

monoglyceride và acid béo tự do được mang đến bề mặt vi nhung mao của các tế bào ruột diềm bàn chải và sau đó xâm nhập vào các hốc khi các vi nhung mao di động, khuấy. Tại đây, cả monoglyceride và acid béo tự do khuếch tán ngay ra khỏi các micelle và vào bên trong các tế bào biểu mô, chúng có khả năng vì các lipid cũng tan được qua màng tế bào biểu mô. Quá trình này vẫn để lại các micelle trong nhũ tráp, ở đây chức năng của chúng vẫn lặp đi lặp lại giúp hấp thu nhiều monoglyceride và acid béo hơn.

Do đó, những micelle thực hiện chức năng vận chuyển như “bến đò”, đó là chức năng rất quan trọng cho sự hấp thu chất béo. Khi xuất hiện đủ các micelle mật, khoảng 97% chất béo được hấp thu; khi không có các micelle mật, chỉ 40-50% có thể được hấp thu.

Sau khi đi vào tế bào niêm mạc, các acid béo và monoglyceride được đưa đến lưới nội cơ trơn (SEPR); tại đây, chúng chủ yếu sử dụng để hình thành các triglyceride mới, sau đó hình thành các *chylomicron* qua màng đáy, theo dòng qua ống bạch ngực bạch huyết và đổ vào tuần hoàn máu.

**Hấp thu trực tiếp các acid béo vào máu tĩnh mạch cửa.** Một lượng nhỏ acid béo chuỗi ngắn và vừa, như chất béo từ bơ sữa, được hấp thu trực tiếp vào máu tĩnh mạch cửa thay vì chúng được chuyển thành triglyceride và hấp thu qua mạch tĩnh mạch huyết. Nguyên nhân sự khác nhau giữa hấp thu acid béo chuỗi ngắn và chuỗi dài là acid béo chuỗi ngắn tan trong

nước nhiều hơn và hầu như không được chuyển trở lại thành triglyceride bởi lối nội cơ tương. Hiện tượng này cho phép khuếch tán trực tiếp những acid béo chuỗi ngắn từ các tế bào biểu mô ruột trực tiếp vào mao mạch máu của nhung mao ruột.

## HÁP THU Ở RUỘT GIÀ: HÌNH THÀNH PHÂN.

Thông thường khoảng 1500 ml nhũ tráp qua van hồi manh tràng vào ruột già mỗi ngày. Phần lớn nước và điện giải trong lượng nhũ tráp này là được hấp thu ở ruột già, thường ít hơn 100 ml dịch được bài tiết qua phân. Ngoài ra, về cơ bản tất cả các ion được hấp thu, chỉ để lại 1-5mEq mỗi ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  bị mất qua phân.

Phần lớn hấp thu ở ruột già xuất hiện ở nửa giàn đại tràng, phần này được gọi là *đại tràng hấp thu*, trong khi chức năng phần sau đại tràng chủ yếu là dự trữ phân cho đến một thời điểm thích hợp để bài tiết phân và do đó còn được gọi là *đại tràng dự trữ*.

**Hấp thu và bài tiết nước và điện giải.** Niêm mạc của ruột già, giống như ruột non, có khả một khả năng cao cho sự hấp thu tích cực  $\text{Na}^+$ , và gradient điện thế tạo ra bởi hấp thu  $\text{Na}^+$  gây hấp thu  $\text{Cl}^-$ . Liên kết vòng bịt giữa các tế bào biểu mô của ruột già chặt hơn so với những liên kết ở ruột non. Chính đặc tính này ngăn cản một lượng đáng kể ion khuếch tán ngược qua những liên kết, do đó cho phép niêm mạc ruột già hấp thu ion  $\text{Na}^+$  nhiều hơn- đó là chống lại gradient nồng độ cao- nhiều hơn có

thể xuất hiện ở ruột non. Điều này đặc biệt đúng khi số lượng lớn của aldosterol là sẵn có vì aldosterol tăng cao khả năng vận chuyển  $\text{Na}^+$ .

Ngoài ra, như diễn ra ở phần sau của ruột non, niêm mạc ruột già bài tiết các ion  $\text{HCO}_3^-$  trong khi đó nó đồng thời hấp thu bằng một lượng ion  $\text{Cl}^-$  qua một quá trình vận chuyển trao đổi, như đã được trình bày.  $\text{HCO}_3^-$  giúp trung hòa tính acid của những sản phẩm cuối cùng trong hoạt động của vi khuẩn ruột già.

Hấp thu ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{Cl}^-$  tạo ra một gradient thẩm thấu qua niêm mạc ruột già, nó sẽ gây ra hấp thu nước.

**Khả năng hấp thu tối đa của ruột già.** Ruột già có thể hấp thu tối đa 5-8 lít dịch và điện giải mỗi ngày. Khi tổng lượng dịch đi vào ruột già qua van hồi manh tràng hoặc do ruột già bài tiết với số lượng quá nhiều, xuất hiện nhiều dịch trong phân khi tiêu chảy. Như mới nêu giàn đây, những chất độc từ cholera hoặc một nhiễm khuẩn nào đó thường gây các hóc ở phần cuối hồi tràng và ruột già bài tiết khoảng hơn 10 lít dịch mỗi ngày, dẫn đến tiêu chảy nặng và thỉnh thoảng dẫn đến chết.

**Hoạt động vi khuẩn ở ruột già.** Rất nhiều vi khuẩn, đặc biệt vi khuẩn đại tràng, thậm chí bình thường xuất hiện ở đại tràng hấp thu. Chúng có khả năng tiêu hóa một lượng nhỏ cellulose, cách này cung cấp một ít calo bổ sung dinh dưỡng cho cơ thể. Ở động vật ăn cỏ nguồn năng lượng này là chủ yếu, mặc dù tầm quan trọng ở người là không đáng kể.

Một số chất khác được hình thành như một kết quả của hoạt động vi khuẩn là vitamin K, vitamin B<sub>12</sub>, thiamine, riboflavin, và những khí khác nhau góp phần tạo thành hơi trong đại tràng, đặc biệt khí carbon dioxide, hidrogen, và methane. Vitamin K được vi khuẩn tổng hợp đặc biệt quan trọng bởi vì lượng vitamin này trong thức ăn hàng ngày thường không đủ để duy trì đủ các yếu tố đông máu.

**Thành phần của phân.** Phân thông thường chứa khoảng 3/4 nước và 1/4 vật chất rắn bao

gồm khoảng 30% xác vi khuẩn, 10-20% chất béo, 10-20% chất vô cơ, 2-3% protein, và 30% thức ăn thô không được tiêu hóa và các thành phần khô của dịch tiêu hóa như sắc tố mật và các tế bào biểu mô bong ra. Màu nâu của phân là do stercobilin và urobilin, các dẫn xuất của bilirubin. Mùi chủ yếu các sản phẩm của hoạt động vi khuẩn; những sản phẩm thay đổi từ người này so với người khác, phụ thuộc vào hệ vi khuẩn đại tràng của mỗi người và loại thực phẩm đã ăn. Những sản phẩm thực tế có mùi bao gồm indole, skatole, mercaptans, và hydrogen sulfide.

#### Tài liệu tham khảo

Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. Physiol Rev 92:1061, 2012

Bachmann O, Juric M, Seidler U, et al: Basolateral ion transporters involved in colonic epithelial electrolyte absorption, anion secretion and cellular homeostasis. Acta Physiol (Oxf) 201:33, 2011.

Black DD: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. I. Development of intestinal lipid absorption: cellular events in chylomicron assembly and secretion. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 293:G519, 2007.

Bröer S: Amino acid transport across mammalian intestinal and renal epithelia. Physiol Rev 88:249, 2008.

Bröer S: Apical transporters for neutral amino acids: physiology and pathophysiology. Physiology (Bethesda) 23:95, 2008.

Bronner F: Recent developments in intestinal calcium absorption. Nutr Rev 67:109, 2009.

Hui DY, Labonté ED, Howles PN: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. III. Intestinal transporters and cholesterol absorption. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol 294:G839, 2008.

Iqbal J, Hussain MM: Intestinal lipid absorption. Am J Physiol Endocrinol Metab 296:E1183, 2009.  
Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. Physiol Rev 93:189, 2013.  
Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82:245, 2002.

Rothman S, Liebow C, Isenman L: Conservation of digestive enzymes. Physiol Rev 82:1, 2002.

Seidler UE: Gastrointestinal HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> transport and epithelial protection in the gut: new techniques, transport pathways and regulatory

pathways. Curr Opin Pharmacol 13:900, 2013.

Williams KJ: Molecular processes that handle—and mishandle—

dietary lipids. J Clin Invest 118:3247, 2008.

Wright EM, Loo DD, Hirayama BA: Biology of human sodium glucose transporters. Physiol Rev



# Physiology of Gastrointestinal Disorders

Để có thể điều trị một cách hiệu quả các bệnh của Hệ Tiêu hóa, cần phải dựa trên những kiến thức cơ bản về sinh lý Hệ Tiêu hóa. Mục tiêu của chương này chỉ bàn luận về một số bệnh điển hình của Hệ Tiêu hóa có cơ sở sinh lý và cơ chế sinh lý bệnh rõ ràng.

## Disorders of Swallowing and the Esophagus

### Paralysis of the Swallowing Mechanism.

Những thương tổn các dây thần kinh sọ số V, IX, hoặc X có thể gây liệt một phần lớn các cơ tham gia quá trình nuốt thức ăn. Bên cạnh đó, một số bệnh như viêm tủy xám (poliomyelitis) hoặc viêm não (encephalitis), có thể cản trở quá trình nuốt bằng cách làm tổn thương trung tâm nuốt ở thân não.

Việc quá trình nuốt bị liệt một phần hay hoàn toàn, có thể dẫn đến (1) mất hoàn toàn khả năng nuốt, (2) không thể đóng thanh môn làm thức ăn đi vào phổi thay vì vào thực quản, và (3) khâu cái mềm và lưỡi gà không thể đóng lỗ mũi sau khiến thức ăn trào lên mũi khi nuốt.

Một ví dụ khá nghiêm túc là liệt cơ ché nuốt trong gây mê sâu. Khi đang còn trên bàn mổ, bệnh nhân có thể thỉnh thoảng nôn với số lượng lớn dịch dạ dày vào họng; sau đó, thay vì nuốt chất nôn trở lại, bệnh nhân lại hít vào khí quản do việc gây mê đã làm liệt phản xạ nuốt. Cuối cùng bệnh nhân sẽ sặc chất nôn của chính mình cho tới chết.

**Achalasia and Megaeosophagus.** Cơ thắt thực quản là tình trạng mà cơ thắt thực quản dưới không thể giãn khi nuốt. Hệ quả là thức ăn nuốt vào thực quản không thể đi tới dạ dày. Những nghiên cứu bệnh học chỉ ra rằng tổn thương mạng lưỡi thần kinh của đám rối thực quản ở 2/3 dưới của thực quản. Dẫn đến việc các cơ phần thấp của thực quản luôn co cứng lại và đám rối thực quản bị mất khả năng dẫn truyền tín hiệu để gây ra “giãn cơ cảm thụ” (receptive relaxation) của cơ thắt dạ dày thực quản khi thức ăn tiếp xúc với nó trong suốt quá trình nuốt thức ăn.

Khi tình trạng co thắt trở nên nặng hơn, thực quản không thể đưa thức ăn xuống dạ dày được trong nhiều giờ đồng hồ, thay vì vài giây như bình thường. Vài tháng hoặc vài năm sau, thực quản phình to rất nhanh, có thể chứa tới 1 lit thức ăn, và có thể nhiễm trùng hoại tử do ứ máu thực quản trong thời gian dài. dữ dội

sau Nhiễm trùng thực quản có thể gây loét niêm mạc thực quản, có trường hợp gây ra những cơn đau xương ức, thậm chí vỡ thực quản, tử vong. Lợi ích to lớn của việc nong đầu dưới của thực quản bằng bóng được bơm phồng lên ở đoạn cuối ống thực quản đã nuốt thức ăn. Các thuốc chống co thắt (VD: các thuốc giãn cơ trơn) cũng có thể giảm nhẹ tình trạng bệnh.

## Disorders of the Stomach Gastritis—Inflammation of the Gastric Mucosa

Viêm dạ dày mạn tính từ mức độ nhẹ cho đến trung bình rất phổ biến trong cộng đồng, đặc biệt là từ sau tuổi trung niên.

Tình trạng viêm trong viêm dạ dày có thể chỉ nồng ở lớp bề mặt và không gây hại, hoặc cũng có thể ăn sâu vào lớp niêm mạc dạ dày, lâu dài gây teo niêm mạc dạ dày. Trong một số trường hợp, viêm dạ dày có thể nặng và cấp tính, kèm chợt loét niêm mạc dạ dày gây ra bởi chính dịch dạ dày.

Nghiên cứu cho thấy viêm dạ dày thường gây ra bởi sự nhiễm khuẩn mạn tính niêm mạc dạ dày. Tình trạng này có thể chữa khỏi hoàn toàn bởi một liệu trình kháng sinh cường độ lớn.

Thêm vào đó, một vài chất kích thích khi vào dạ dày có thể gây tổn thương hàng rào chất nhầy bảo vệ niêm mạc dạ dày- đó là các tuyến nhầy, những kết nối chặt chẽ giữa các tế bào niêm mạc dạ dày - thường dẫn tới đợt cấp của viêm dạ dày mạn tính. Hai chất thường gặp nhất, đó là rượu và aspirin bị lạm dụng.

## Gastric Barrier and Its Penetration in Gastritis.

Thức ăn được hấp thu trực tiếp từ dạ dày vào máu thường rất ít. Nguyên nhân là do hai đặc điểm chính của niêm mạc dạ dày: (1) Niêm mạc dạ dày được phủ bởi những tế bào tiết ra một loại dịch rất nhày và dính, và (2) là sự liên kết chặt chẽ giữa những tế bào biểu mô nằm cạnh nhau. Hai yếu tố này cùng với những yếu tố gây cản trở sự hấp thu ở dạ dày khác được gọi là “hàng rào dạ dày” (gastric barrier).

Hàng rào dạ dày ngăn cản sự khuếch tán tốt đến mức ngay cả  $\text{H}^+$  với nồng độ rất cao trong dịch vị, trung bình gấp 100,000 lần nồng độ trong huyết tương, cũng khó có thể khuếch tán qua lớp chất nhầy để tới lớp biểu mô niêm mạc dạ dày. Trong bệnh viêm dạ dày, tính thấm của hàng rào này già tăng đáng kể. Các ion  $\text{H}^+$  khuếch tán vào lớp biểu mô niêm mạc dạ dày, tàn phá và gây ra những chấn thương và thiếu sản tiến triển trên niêm mạc dạ dày. Ion  $\text{H}^+$  còn khiến cho lớp niêm mạc dễ bị tiêu hóa bởi chính những enzyme tiêu hóa ở dạ dày, do đó thường dẫn đến loét dạ dày.

### Chronic Gastritis Can Lead to Gastric Atrophy and Loss of Stomach Secretions

Ở nhiều bệnh nhân viêm dạ dày mạn tính, lớp niêm mạc ngày càng thiếu sản cho đến khi còn rất ít hoặc không còn sự bài tiết của các tuyến tiêu hóa ở dạ dày nữa. Ở một số bệnh nhân, bệnh tự miễn chống lại niêm mạc dạ dày, cuối cùng dẫn đến teo niêm mạc dạ dày. Viết tắt khả năng tiết dịch vị trong teo niêm mạc dạ dày dẫn đến thiếu acid dịch vị, và đôi khi là thiếu máu ác tính.

**Achlorhydria (and Hypochlorhydria).** Thiếu acid dịch vị đơn giản là dạ dày không còn khả năng tiết acid clo-hydrat nữa; Được chẩn đoán khi pH dịch dạ dày dưới 6.5 sau khi được kích thích tối đa. Giảm acid dịch vị nghĩa là giảm tiết acid dịch vị. Khi acid

**Gastric Atrophy May Cause Pernicious Anemia.** Thiếu máu ác tính thường đi kèm với teo niêm mạc dạ dày và thiếu acid dịch vị. Dịch vị thông thường có chứa một glycoprotein gọi là yếu tố nội, yếu tố nội và acid clo hydrat đều được tiết bởi tế bào viền. Yếu tố nội không thể thiếu cho sự hấp thu một cách đầy đủ vitamin B12 ở hòi tràng. Nghĩa là, yếu tố nội kết hợp với vitamin B12 ở dạ dày và bảo vệ nó không bị tiêu hóa hay phá hủy tới khi đến được ruột non. Sau đó, khi phức hợp yếu tố nội - vitamin B12 đi tới đoạn cuối hòi tràng, yếu tố nội gắn vào bề mặt biểu mô của hòi tràng, để khiến cho vitamin B12 có thể được hấp thu.

Khi thiếu yếu tố nội, chỉ khoảng 1/50 lượng vitamin B12 được hấp thu. Thêm vào đó, nếu không có yếu tố nội, dù thức ăn có đầy đủ vitamin B12 cũng sẽ không thể giúp cho quá trình biến đổi từ hồng cầu non trong tủy xương biến thành hồng cầu trưởng thành được. Dẫn đến tình trạng thiếu máu ác tính. Vấn đề này sẽ được bàn kĩ hơn ở Chương 33.

### Peptic Ulcer

Loét đường tiêu hóa là một vùng chít của dạ dày hoặc niêm mạc ruột có nguyên nhân cơ bản là do sự tiêu hóa của dịch dạ dày hoặc dịch của đoạn ruột non.

**Figure 67-1** chỉ ra những điểm trên ống tiêu hóa hay bị loét. Vị trí thường gặp nhất là trong vùng bán kính vài cm tính từ môn vị.Thêm vào đó, loét đường tiêu hóa rất hay xảy ra dọc theo phần gân hang vị của bờ cong nhỏ dạ dày, hoặc hiếm hơn là phần thấp của thực quản, nơi dịch vị thường trào ngược lên trên. Có một loại loét đường tiêu hóa gọi là cũng thường xảy ra ngay tại những vết mổ chằng hạn nối dạ dày hổng tràng.

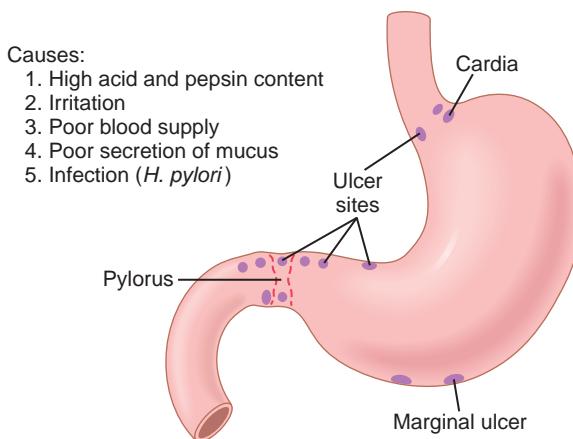


Figure 67-1. Peptic ulcer.

**Basic Cause of Peptic Ulceration.** Nguyên nhân thông thường của loét đường tiêu hóa là sự mất cân bằng giữa tốc độ bài tiết dịch vị và các yếu tố bảo bao gồm (1) lớp hàng rào niêm mạc dạ dày - tá tràng và (2) là sự trung hòa của acid dịch vị và dịch tá tràng. Tất cả những vùng thường tiếp xúc với dịch vị đều có rất nhiều tuyến ché nhầy, mờ đầu từ trên xuống dưới là phức hợp các tuyến nhầy ở phần thấp của thực quản cùng, rồi đến các tế bào ché nhầy bao phủ niêm mạc dạ dày, tế bào cổ tuyến tiết nhầy của tuyến dạ dày, các tuyến môn vị sâu tiết nhầy là chủ yếu, và cuối cùng là các tuyến Brunner của đoạn đầu tá tràng, nơi tiết ra chất nhầy có tính kiềm rất cao.

Bên cạnh lớp chít nhầy của niêm mạc, tá tràng còn được bảo vệ bởi tính kiềm của dịch ruột non. Đặc biệt là dịch tụy, bao gồm một lượng lớn natri bicarbonate có tác dụng trung hòa acid dịch vị, do đó cũng bắt hoạt pepsin và ngăn cản sự tiêu hóa niêm mạc. Thêm vào đó, một lượng lớn ion bicarbonate được tiết ra bởi (1) dịch tiết của các tuyến Brunner ở vài cm đầu tiên của thành tá tràng và (2) dịch mật từ gan.

Cuối cùng, hai cơ chế feedback đảm bảo cho việc trung hòa dịch vị đã hoàn thành, như sau:

1. Khi acid dư thừa đi vào tá tràng, nó ức chế tiết dịch và giảm nhu động dạ dày bằng cả cơ ché thản kinh và thê dịch từ tá tràng, do đó làm giảm tốc độ làm rỗng dạ dày.
2. Sự có mặt của acid ở ruột non giải phóng secretin từ niêm mạc ruột. sau đó qua đường máu tới tụy để đẩy nhanh quá trình tiết dịch tụy. Dịch này cũng gồm một nồng độ cao natri bicarbonate, còn nhiều hơn mức cần thiết để trung hòa acid dịch vị.

Bởi vậy, một vết loét có thể được tạo ra bằng 2 cách: (1) niêm mạc dạ dày tiết quá nhiều acid và pepsin hoặc (2) mất khả năng bảo vệ của hàng rào niêm mạc dạ dày tá tràng chống lại sự tiêu hóa của dịch acid-pepsin của dạ dày.

### Các nguyên nhân Điện hình gây Loét Dạ dày

**Nhiễm khuẩn do *Helicobacter pylori*** Phá vỡ hàng rào chất nhầy của Dạ dày và Tá tràng và Kích thích Sụt tiết Acid Dịch vị.

Ít nhất 75 phần trăm người bị loét dạ dày được phát hiện có nhiễm trùng mạn tính doan cuối của niêm mạc dạ dày và đoạn đầu của niêm mạc tá tràng, thường gây ra bởi vi khuẩn *Helicobacter pylori*. Một khi đã nhiễm khuẩn, có thể kéo dài cả đời trừ khi được điều trị bằng kháng sinh. Hơn nữa, vi khuẩn này có khả năng xâm nhập hàng rào niêm mạc bằng cách khoét sâu và tiết ra ion amoni, chất có tác dụng hóa lỏng hàng rào này và kích thích sự bài tiết acid clo hydric. Hệ quả là dịch tiêu hóa giàu acid của dạ dày có thể xâm nhập vào dưới lớp biểu mô và do đó tiêu hóa thành ống dạ dày ruột, dẫn tới loét đường tiêu hóa.

**Các nguyên nhân khác gây Loét dạ dày.** Ở nhiều người có loét đường tiêu hóa, tại phần đầu của tá tràng, tốc độ bài tiết acid dịch vị cao hơn bình thường - có khi gấp đôi. Mặc dù phần gia tăng này có thể bị kích thích bởi nhiễm trùng, những nghiên cứu ở cả người và động vật đã chỉ ra rằng sự tiết dịch vị quá mức do bất cứ nguyên nhân nào (ví dụ, kể cả lý do tâm lý) đều có thể gây loét đường tiêu hóa.

Các yếu tố nguy cơ của loét bao gồm (1) hút thuốc lá, được cho là do tăng kích thích thần kinh ở các tuyến dạ dày; (2) uống rượu, bởi rượu có xu hướng phá vỡ hàng rào niêm mạc; và (3) uống thuốc aspirin và các NSAID khác cũng có xu hướng phá vỡ hàng rào này.

**Điều trị Loét Dạ dày.** Từ khi phát hiện phần lớn loét dạ dày tá tràng có căn nguyên là nhiễm khuẩn, việc điều trị đã thay đổi rất nhiều. Tất cả các bệnh nhân có loét dạ dày tá tràng đều có thể được điều trị một cách hiệu quả bằng 2 phương pháp: (1) dùng kháng sinh kèm với các thuốc khác nhằm tiêu diệt vi khuẩn và (2) thuốc ngăn tiết acid, đặc biệt là ranitidine, một thuốc kháng histamin úc chế đồng thời cả tác dụng của histamin lên receptor H<sub>2</sub> của tuyến dạ dày, do đó làm giảm tiết acid dạ dày từ 70 đến 80 phần trăm.

Trong quá khứ, trước khi các phương pháp điều trị loét dạ dày được phát triển, thường phải cắt tới 4/5 dạ dày, từ đó làm giảm lượng acid dịch vị dù để chữa trị cho hầu hết các bệnh nhân. Một phương pháp điều trị khác là cắt đôi dây thần kinh phế vị, là dây dẫn truyền các kích thích phó giao cảm tới các tuyến dạ dày. Việc này ngăn cản gần như hoàn toàn sự tiết acid và pepsin và thường khiến cho một hoặc nhiều vết loét lành lại chỉ trong vòng 1 tuần sau mổ. Tuy nhiên, nhiều trường hợp lượng tiết dịch vị cơ sở lại quay trở lại sau vài tháng, và ở nhiều bệnh nhân, vết loét lại tái phát.

Các cách tiếp cận điều trị mới đã được chứng minh là có hiệu quả hơn nhiều. Tuy nhiên trong một vài trường hợp, tình trạng của bệnh nhân quá nặng, bao gồm xuất huyết nhiều từ vết loét thì vẫn phải tiến hành phẫu thuật.

### Các bệnh lý của Ruột non

#### Sự tiêu Thức ăn Bất thường của Ruột non—Suy Tụy

Một nguyên nhân nghiêm trọng gây rối loạn tiêu hóa là suy tụy, giảm hoặc tiết rất ít dịch tụy vào ruột non (1) ở những người vị viêm tụy (sẽ được bàn đến sau), (2) khi đường tụy bị tắc nghẽn bởi sỏi mật tại bóng Vater, hoặc (3) sau khi đầu của tuyến tụy bị cắt bỏ vì ung thư.

#### Viêm tụy—Tình trạng Viêm của Tuyến tụy.

Viêm tụy có thể xuất hiện ở dạng viêm tụy cấp hoặc viêm tụy mạn.

Nguyên nhân thường gặp nhất của viêm tụy là uống quá nhiều rượu, và nguyên nhân phổ biến thứ hai là sự tắc nghẽn bóng Vater do sỏi mật; cả hai nguyên nhân cùng nhau gây ra 90% các ca viêm tụy. Khi một viên sỏi mật gây tắc nghẽn bóng Vater, đường bài xuất chính của tuyến tụy và ống mật chủ bị tắc nghẽn. Các enzyme của tụy trào ngược vào các ống và nang của tuyến tụy. Cuối cùng, rất nhiều trypsinogen tích lũy lại mà nó vượt quá sự úc chế trypsin trong sự bài tiết và một lượng nhỏ trypsinogen được hoạt hóa thành trypsin. Một khi điều này xảy ra, trypsin tiếp tục hoạt hóa thêm nhiều trypsinogen hơn nữa, cũng như chymotrypsinogen và carboxypolypeptidase, dẫn đến một vòng xoắn bệnh lý đến khi hầu hết các enzyme phân giải protein trong ống và nang tụy được kích hoạt. Các enzyme này nhanh chóng tiêu hóa phần lớn tuyến tụy, đôi khi phá hủy hoàn toàn và vĩnh viễn khả năng bài tiết enzyme tiêu hóa của tuyến tụy.

#### Giảm Hấp thu của Niêm mạc Ruột

#### Non—Bệnh Tiêu Chảy.

Thỉnh thoảng, các chất dinHh dường không được hấp thu một cách thích đáng từ ruột non mặc dù thức ăn đã được tiêu hóa rất tốt. Một số bệnh lý có thể gây giảm hấp thu tại niêm mạc; chúng thường được xếp vào cùng một nhóm bệnh gọi là “bệnh tiêu chảy”. Giảm hấp thu cũng có thể xuất hiện khi một đoạn lớn của ruột non bị cắt bỏ.

**Bệnh Tiêu chảy không Nhiệt đới.** Một loại bệnh tiêu chảy, có rất nhiều tên gọi bệnh tiêu chảy vô căn, bệnh celiac (ở trẻ em), hoặc bệnh đường ruột do gluten, gây ra bởi tác dụng gây độc của gluten có trong một số loại ngũ cốc, đặc biệt là lúa mì và lúa mạch đen. Chi một số người nhạy cảm với gluten mới mắc bệnh này, nhưng ở những người nhạy cảm, gluten có tác dụng phá hoại trực tiếp lên các tế bào biểu mô ruột non.

.Các dạng bệnh nhẹ hơn, chỉ các vi nhung mao của các tế bào mâm khía trên các nhung mao mới bị phá hủy, do đó làm giảm diện tích bề mặt hấp thu đi 2 lần. Ở các dạng bệnh nặng hơn, nhung mao trở nên ngắn đi hoặc biến mất hoàn toàn, vì vậy tiếp tục làm giảm diện tích hấp thu của ruột. Loại lúa mì và lúa mạch đen khói chê độ ăn thường xuyên có thể chữa khỏi bệnh trong vài tuần, đặc biệt là ở những trẻ mắc bệnh tiêu chảy không nhiệt đới.

**Tiêu chảy Nhiệt đới.** Một loại khác của tiêu chảy gọi là tiêu chảy nhiệt đới thường xuất hiện ở những vùng nhiệt đới và có thể được điều trị bằng kháng sinh. Mặc dù không vi khuẩn cụ thể nào được coi là nguyên nhân nhưng người ta tin rằng biến thể này của tiêu chảy thường do tình trạng viêm của niêm mạc ruột non gây ra bởi các tác nhân gây viêm không xác định.

**Giảm hấp thu do Tiêu chảy.** Ở những giai đoạn sớm của tiêu chảy, sự hấp thu chất béo của ruột thường kém hơn sự hấp thu của các chất dinh dưỡng khác. Chất béo xuất hiện trong phân hầu hết đều ở dạng muối của acid béo hơn là ở dạng chất béo chưa được tiêu hóa, cho thấy vấn đề nằm ở sự hấp thu chứ không phải là do sự tiêu hóa. Thực tế, bệnh lý này thường được gọi là *ia phân mỡ*, có nghĩa là có quá nhiều mỡ trong phân.

Trong các trường hợp tiêu chảy nặng, kèm với kém hấp thu các chất béo, giảm hấp thu các protein, carbohydrate, calci, vitamin K, acid folic, và vitamin B<sub>12</sub> cũng có thể xuất hiện. Hậu quả là bệnh nhân phải đối mặt với (1) suy giảm dinh dưỡng nặng, thường dẫn đến giảm trọng lượng cơ thể; (2) nhuyễn xương (vd: sự khử khoáng của xương do thiếu calci); (3) rối loạn đông máu do thiếu vitamin K; (4) thiếu máu hòng cầu to do thiếu máu ác tính, gây ra bởi sự giảm hấp thu vitamin B<sub>12</sub> và acid folic.

## Bệnh của Đại tràng

### Táo bón

Táo bón nghĩa là *sự chuyển động chậm của phân qua đại tràng*. Táo bón thường gắn liền với tình trạng một lượng lớn phân khô, cứng tích lại ở đại tràng xuống do tái hấp thu dịch quá mức hoặc không uống đủ nước. Bất cứ bệnh học nào của ruột ngăn cản chuyển động của thức ăn, chẳng hạn các khối u, các adhesions gây thắt ruột, hoặc loét, đều có thể gây ra táo bón. Trẻ bú mẹ hiếm khi bị táo bón, nhưng một phần của quá trình huấn luyện của chúng trong những năm đầu đời là học cách kiểm soát đại tiện; sự kiểm soát này được thực hiện bởi các phản xạ ức chế đại tiện không tự chủ. Kinh nghiệm lâm sàng chỉ ra rằng nếu một người không đi đại tiện khi các phản xạ đại tiện được kích thích hoặc nếu một người lạm dụng thuốc nhuận tràng để thay thế chức năng tự nhiên của ruột, các phản xạ này sẽ dần yếu đi qua năm tháng, và đại tràng trở nên *mất trương lực*. Vì lý do này, nếu một người thành lập một thói quen són trong đời, đại tiện khi phản xạ ruột đại tràng và phản xạ tá tràng đại tràng gây ra các nhu động lớn trong ruột, từ đó có thể tránh khỏi bị táo bón sau này.

Táo bón cũng có thể do sự co thắt của một đoạn nhỏ của đại tràng xích-ma. Các chuyển động của đại tràng yếu hơn bình thường, vậy nên chỉ một co thắt nhỏ cũng có thể gây ra táo bón nặng. Sau khi táo bón kéo dài vài ngày

và phân thừa bị tích lũy ở phía trên đại tràng xích-ma đang co thắt, sự bài tiết quá mức của đại tràng thường dẫn đến một hoặc nhiều ngày tiêu chảy sau đó. Tiếp đến, vòng lặp lại tiếp diễn, cứ táo bón rồi lại tiêu chảy luân phiên.

**Giãn đại tràng bẩm sinh - Megacolon (Bệnh Hirschsprung).** Đôi khi, táo bón nặng đến mức các nhu động ruột chỉ xuất hiện một lần trong vài ngày hoặc thậm chí một lần một tuần. Hiện tượng này khiến một số lượng lớn phân bị tích tụ trong đại tràng, thỉnh thoảng làm đường kính đại tràng giãn tới 7.5-10 cm. Bệnh lý này gọi là *megacolon*, hay *bệnh Hirschsprung*.

Một nguyên nhân của megacolon là thiếu hoặc suy các tế bào ganglion trong đám rối thần kinh ruột tại một đoạn của đại tràng xích-ma. Hệ quả là, cả phản xạ đại tiện lẫn sự chuyển động mạnh của nhu động ruột đều không thể xảy ra trong đoạn đại tràng giãn này. Đại tràng xích-ma nhỏ lại và gần như co cứng trong khi phân tích tụ ở trên đó, gây ra giãn đại tràng ở đại tràng lên, đại tràng ngang và đại tràng xuống.

### Tiêu chảy

Tiêu chảy gây ra bởi chuyển động nhanh của chất phân khi đi qua đại tràng. Một vài nguyên nhân của tiêu chảy cùng di chứng sinh lý quan trọng được trình bày dưới đây

**Viêm ruột—Tình trạng Viêm của Đường Ruột.** Viêm ruột nghĩa là tình trạng viêm thường gây ra bởi cả virus hoặc vi khuẩn đường ruột. Trong tiêu chảy nhiễm khuẩn thông thường, nhiễm khuẩn thường phát triển từ đại tràng và phần xa của hòi tràng. Bất cứ nơi nào có nhiễm khuẩn, niêm mạc trở nên bị kích thích, và tốc độ bài tiết tăng lên nhiều.Thêm vào đó, sự di động của thành ruột gia tăng đáng kể. Do đó, tạo ra một lượng lớn dịch nhầy rửa trôi các tác nhân gây nhiễm khuẩn xuống hậu môn, đồng thời các nhu động ruột đẩy dịch này đi. Cơ chế này rất quan trọng để giải thoát đường tiêu hóa khỏi nhiễm khuẩn nặng.

Một điều đặc biệt phải nói tới ở đây là tiêu chảy gây ra do bệnh tả (và ít thường xuyên hơn bởi các vi khuẩn khác như một số vi khuẩn gây bệnh sống ở đại tràng). Như đã giải thích trong Chương 66, độc tố của vi khuẩn tả trực tiếp kích thích sự bài tiết quá mức các chất điện giải và dịch tiết từ các nếp nhăn của các tuyến Lieberkühn ở đoạn xa của hòi tràng và đại tràng. Lượng dịch có thể lên tới 10-12 lít một ngày, mặc dù đại tràng có thể tái hấp thu tối đa chỉ được từ 6-8 lít một ngày. Bởi vậy, sự mất nước và điện giải có thể gây suy yếu cơ thể trong vòng vài ngày, thậm chí có thể gây tử vong nếu không được điều trị kịp thời.

Cơ sở sinh lý quan trọng của điều trị bệnh tả là bù đú nước và điện giải nhanh chóng, chủ yếu qua đường truyền tĩnh mạch. Với một điều trị thích hợp, cùng các kháng sinh, hầu như không bệnh nhân nào mắc tả tử vong, nhưng nếu không điều trị, tỉ lệ tử vong lên tới 50%.

**Tiêu chảy do Tâm lý.** Mùa hè mọi người đều quen thuộc với bệnh tiêu chảy đi kèm với những thời kì căng thẳng thần kinh, chẳng hạn trong suốt thời gian thi cử hoặc khi một người lính chuẩn bị ra trận. Loại tiêu chảy này gọi là *Tiêu chảy xúc cảm do tâm lý*, gây ra bởi sự kích thích quá mức của hệ phó giao cảm, hệ mà có khả năng kích thích cả (1) nhu động ruột và (2) sự bài tiết quá mức ở đoạn xa hòi tràng.

Hai tác dụng này cùng nhau gây ra tiêu chảy đáng kể.

**Ulcerative Colitis.** Viêm loét đại tràng là một bệnh trong đó một vùng lớn của thành đại tràng bị viêm và loét. Nhu động ruột của đoạn đại tràng bị loét thường nhiều đến mức các nhu động lớn xảy ra nhiều lần trong ngày và thường kéo dài 10-30 phút. Ngoài ra, đại tràng còn tiết ra rất nhiều dịch. Kết quả là, bệnh nhân có nhiều cơn đau bụng tiêu chảy tái đi tái lại.

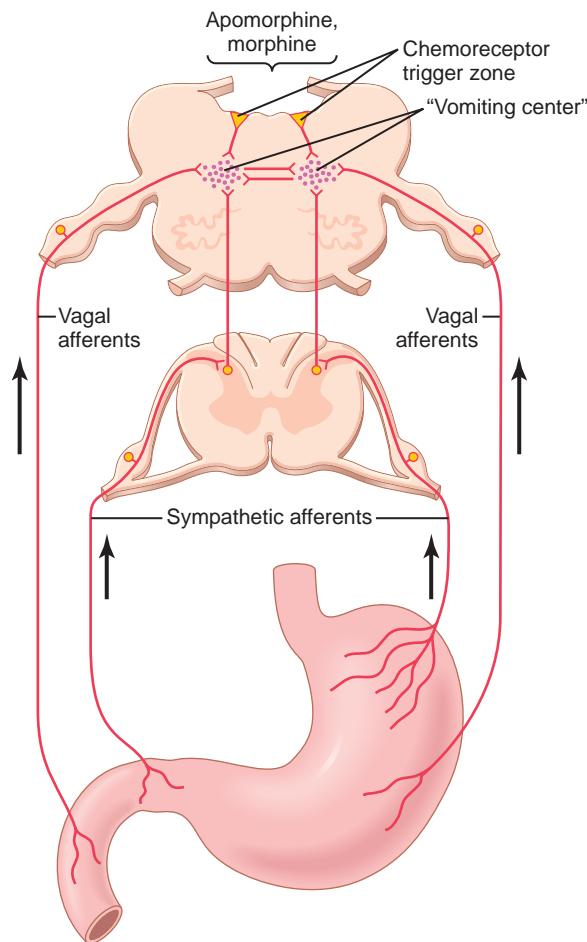
Nguyên nhân của viêm loét đại tràng còn chưa rõ ràng. Một số bác sĩ tin rằng đó là do sự phá hủy của dị ứng hoặc miễn dịch, nhưng cũng có thể là do nhiễm khuẩn mạn tính chưa được hiểu rõ. Cho dù nguyên nhân là gì, bệnh viêm loét đại tràng có khuynh hướng di truyền rất rõ rệt. Một khi bệnh lý tiến triển nặng, các vết loét hiem khe lanh lại cho đến khi phẫu thuật mở thông hòi tràng được thực hiện nhằm cho phép thức ăn trong ruột non có thể đi ra ngoài, chứ không đi qua đại tràng nữa. Kể cả khi đó, các vết lót đôi khi vẫn không lành, và giải pháp duy nhất có thể là phẫu thuật cắt bỏ toàn bộ đại tràng.

### Liệt các cơ đại tiện ở những người có chấn thương tủy sống

Như đã thảo luận trong chương 64, đại tiện thường được bắt đầu bằng cách tích lũy phân ở trực tràng, dẫn đến hiện tượng đại tiện do phản xạ thông qua cột sống đi từ trực tràng tới nón tủy sống và sau đó tới đại tràng xuống, đại tràng sigmoid, trực tràng, và hậu môn. Khi tủy sống bị tổn thương ở đâu đó giữa nón tủy sống và não, phản xạ động của quá trình đại tiện bị úc chế trong khi phản xạ tủy cơ bản cho đại tiện vẫn còn nguyên vẹn. Tuy nhiên, việc mất đi sự hỗ trợ tự động để đại tiện (đó là sự gia tăng áp lực ở bụng và sự thư giãn của các cơ vòng hậu môn tự nhiên) thường làm cho đại tiện trở thành một việc khó khăn với những bệnh nhân bị tổn thương đoạn trên của tủy như thế này. Tuy nhiên, vì phản xạ đại tiện của tủy vẫn có thể xảy ra nên một lượng nhỏ dịch thật được dùng để kích thích hành động của phản xạ tủy này, thường được thực hiện vào buổi sáng ngay sau ăn sáng, thường có thể gây ra đại tiện đầy đủ. Bằng cách này, những người bị tổn thương tủy sống mà không bị phá hủy nón tủy thường có thể kiểm soát nhu động ruột của họ mỗi ngày.

### Các Bệnh Chung của Đường Tiêu hóa Nôn

Nôn là cách để đường tiêu hóa trên loại bỏ nội dung của nó khi bắt kí phần nào của đường tiêu hóa trên đều bị kích thích quá mức, quá căng thẳng, hoặc thậm chí bị kích động quá mức. Sự căng thẳng hoặc kích thích quá mức của tá tràng tạo ra một kích thích nôn rất mạnh. Tín hiệu nhận cảm khích động quá trình nôn chủ yếu được phát ra từ họng, thực quản, dạ dày, phần trên của ruột non. Như trong hình **Figure 67-2**, các xung thần kinh được dẫn truyền bởi cả dây phế vị và các sợi thần kinh giao cảm hướng tâm nhiều nhân trong thân não, đặc biệt là vùng sàn não thất IV, tất cả các nhân



**Figure 67-2.** Neutral connections of the “vomiting center.” This so-called vomiting center includes multiple sensory, motor, and control nuclei mainly in the medullary and pontile reticular formation but also extending into the spinal cord.

được gọi là “trung tâm nôn”. Từ đây, các xung vận động gây ra nôn thật sự, được truyền từ trung tâm nôn qua các dây thần kinh số như dây V, VII, IX, X, và XII tới đường tiêu hóa trên, và thông qua các dây thần kinh tủy sống tới cơ hoành và các cơ bụng.

Các sóng phản nhu động, sự khởi đầu của quá trình Nôn. Trong những giai đoạn sớm của sự kích thích quá mức hoặc giãn quá mức đường tiêu hóa, các sóng phản nhu động bắt đầu xuất hiện, thường nhiều phút trước khi nôn. Các sóng phản nhu động nghĩa là các nhu động đi lên trong đường tiêu hóa chứ không phải đi xuống như bình thường. Các sóng này có thể bắt nguồn từ phần dưới của đường tiêu hóa như hòi tràng, và các sóng phản nhu động di chuyển ngược lên với tốc độ 2-3 cm/giây; quá trình này có thể đẩy một lượng lớn nội dung phần dưới của ruột non lên tận tá tràng và dạ dày trong 3-5 phút. Sau đó, vì những phản trên của đường tiêu hóa, đặc biệt là tá tràng, trở nên căng giãn quá mức, kích thích hành động nôn thực sự.

Khi bắt đầu nôn, những cơn thắt ở bên trong xuất hiện trong cả tá tràng và dạ dày, cùng với sự thả lỏng một phần

của cơ thắt thực quản dạ dày, cho phép chất nôn đi từ dạ dày lên thực quản. Từ đây, làm xuất hiện hành động nôn cùng sự trợ giúp của các cơ bụng khiến chất nôn được tổng ra ngoài, sẽ được giải thích bên dưới.

**Hành động Nôn.** Một khi trung tâm nôn được kích thích một cách đầy đủ và hành động nôn đã bắt đầu, hệ quả đầu tiên là (1) một cái hít sâu, (2) sự nâng lên của xương mông và thanh quản để kéo cơ thắt thực quản trên mở ra, (3) sự đóng lại của nắp thanh môn ngăn không cho các chất nôn đi vào phổi, và (4) sự nâng lên của khẩu cá mèm để đóng hai lỗ mũi sau. Tiếp đến là một sự co xuồng mạnh mẽ của cơ hoành đồng lúc với các cơ thành bụng, bóp chặt dạ dày giữa cơ hoành và cơ thành bụng, làm tăng cao áp lực trong dạ dày. Cuối cùng, cơ thắt dưới của thực quản giãn ra hoàn toàn, cho phép các chất trong dạ dày phun ngược lên qua thực quản.

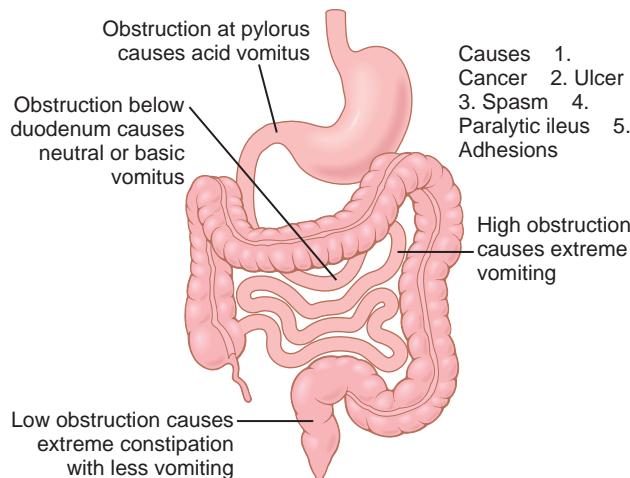
Bởi đó, hành động nôn gây ra bởi sự bóp chặt của các cơ bụng cùng lúc với sự co của thành dạ dày và sự mở của cơ thắt thực quản khiến các chất trong dạ dày bị tổng ra ngoài.

**Chemoreceptor "Trigger Zone" in the Brain Medulla for Initiation of Vomiting by Drugs or by Motion Sickness.** Ngoài hiện tượng nôn gây ra bởi những kích thích từ đường tiêu hóa, hiện tượng nôn cũng có thể gây ra bởi các tín hiệu thần kinh phát đi từ nhiều vùng của não. Cơ chế này đặc biệt đúng với một vùng nhỏ gọi là vùng cò súng nhận cảm hóa học của nôn, nằm ở sàn não thất IV ở hai thành bên của não thất IV. Kích thích điện của vùng này có thể khởi phát hiện tượng nôn, nhưng quang trọng hơn, việc dùng một số loại thuốc, bao gồm chất gây nôn, morphine, và một vài thuốc bắt nguồn từ digitalis, có thể kích thích trực tiếp vùng cò súng nhận cảm hóa học của nôn và khởi phát hiện tượng nôn. Sự phá hủy vùng này sẽ úc chế kiềm nôn này nhưng không úc chế nôn gây ra bởi kích thích từ đường tiêu hóa.

Hơn nữa, thay đổi nhanh tư thế hoặc nhịp chuyển động của cơ thể có thể làm một số người nôn. Cơ chế cho hiện tượng này là: Sự chuyển động kích thích các receptor trong cơ quan tiền đình của tai trong, và từ đây các xung động được truyền chủ yếu bởi nhân tiền đình ở thân não tới tiểu não, sau đó tới vùng cò súng thụ cảm hóa học, và cuối cùng tới trung tâm nôn để gây ra hiện tượng nôn.

### Buồn nôn

Cảm giác buồn nôn thường xuất hiện trước khi nôn. Buồn nôn là sự nhận thức có ý thức của sự hưng phấn vô thức trong một vùng của tuy sống có liên quan chặt chẽ với trung tâm nôn. Nó có thể gây ra bởi (1) các xung kích thích từ đường tiêu hóa, (2) các xung thần kinh phát ra từ phần thấp của não và liên quan đến nôn do chuyển động, hoặc (3) do các xung từ vỏ não, từ đó gây nôn. Nôn đôi khi xuất hiện mà không có cảm giác buồn nôn trước đó, gợi ý rằng chỉ có một phần nào đó của trung tâm nôn có liên quan đến cảm giác buồn nôn mà thôi.



**Figure 67-3.** Obstruction in different parts of the gastrointestinal tract.

### Gastrointestinal Obstruction

Đường tiêu hóa có thể bị tắc nghẽn tại hầu hết tất cả các vị trí, như trong hình **Figure 67-3**. Một vài nguyên nhân gây tắc nghẽn thường gặp là (1) ung thư, (2) co thắt do xơ hóa sau loét hoặc sau đinh ruột do dây chằng, (3) co thắt một đoạn ruột, và (4) liệt một đoạn ruột.

Hậu quả về ổ bụng của tắc ruột phụ thuộc vào vị trí đường tiêu hóa bị tắc ruột. Nếu tắc nghẽn xảy ra tại môn vị, thường gây ra bởi co thắt do xơ hóa sau loét dạ dày, khiến cho bệnh nhân nôn kéo dài. Tình trạng này khiến cho dinh dưỡng của cơ thể giảm sút nghiêm trọng; nó có thể gây ra mất ion H<sup>+</sup> quá mức từ dạ dày dẫn đến nhiều mức độ của kiềm chuyên hóa toàn cơ thể.

Nếu tắc nghẽn ở phía trên của dạ dày, do sóng phản nhu động từ ruột non khiến dịch của ruột non trào ngược lên dạ dày, và lượng dịch này sẽ được nôn ra cùng với dịch dạ dày. Trong trường hợp này, bệnh nhân sẽ mất một lượng lớn nước và điện giải. Bệnh nhân sẽ mất nước nghiêm trọng, nhưng sự mất acid từ dạ dày và bazơ từ ruột non có thể bằng nhau, nên cân bằng acid-bazơ sẽ ít bị thay đổi.

Nếu tắc nghẽn xảy ra ở đoạn xa của đại tràng, phân có thể tích tụ lại trong một tuần hoặc lâu hơn. Bệnh nhân sẽ cảm nhận được tình trạng táo bón nặng, nhưng tình trạng nôn, lúc đầu lại không nặng. Sau khi đại tràng đã giãn hoàn toàn và không thể chứa thêm thức ăn đến từ ruột non nữa, tình trạng nôn mới trở nên nghiêm trọng. Tắc đại tràng kéo dài cuối cùng có thể gây vỡ đại tràng hoặc mất nước và shock giảm thể tích do nôn mửa dữ dội.

### Khí trong đường tiêu hóa (Trung tiện)

Không khí có thể đi vào đường tiêu hóa theo ba con đường sau: (1) nuốt vào, (2) khí được sinh ra trong lòng ruột do hoạt động của vi khuẩn, (3) khí khuếch tán từ máu vào trong đường tiêu hóa.

Hầu hết khí trong dạ dày được là hỗn hợp của khí N<sub>2</sub> và O<sub>2</sub> do nuốt vào. Ở một người điển hình lượng khí này sẽ được ợ ra ngoài. Chỉ có một lượng khí nhỏ ở ruột non, và phần nhiều lượng khí này là khí đi từ dạ dày vào đường tiêu hóa.

Trong đại tràng, hoạt động của vi khuẩn sản sinh ra phần lớn lượng khí, đặc biệt là CO<sub>2</sub>, CH<sub>4</sub>, và H<sub>2</sub>. Khi CH<sub>4</sub> và H<sub>2</sub> được trộn với O<sub>2</sub> theo một tỉ lệ thích hợp, sẽ tạo ra một hỗn hợp khí nổ thực sự. Dùng dao điện khi thực hiện nội soi đại tràng sigmoid đã được ghi nhận là sẽ gây ra nổ nhẹ.

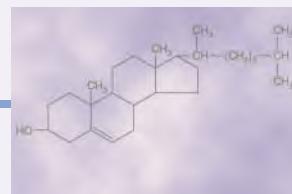
Một số thực phẩm khiến trung tiện xuất hiện thường xuyên hơn các thực phẩm khác, chẳng hạn - đậu, cải bắp, củ hành, súp lơ, ngô và một số thực phẩm gây kích thích như giấm. Một vài thực phẩm trong số trên là nguyên liệu thích hợp cho vi khuẩn sinh hơi, đặc biệt là các loại carbohydrate có thể lên men không được hấp thu. Ví dụ, đậu chứa một lượng carbohydrate khó tiêu hóa mà khi xuống đại tràng sẽ trở thành thức ăn tuyệt vời cho vi khuẩn của đại tràng. Nhưng trong một số trường hợp khác, trung tiện còn do sự kích thích đại tràng, thử thúc đẩy sự tổng khí nhanh nhờ nhu động ruột qua hậu môn trước khi chúng có thể được hấp thụ.

Lượng khí đi vào hoặc được tạo ra trong đại tràng mỗi ngày vào khoảng 7-10 lít, trong khi lượng khí tổng ra ngoài qua hậu môn chỉ khoảng 0.6 lít. Phần còn lại thông thường được hấp thụ vào máu thông qua niêm mạc dạ dày và thải ra ngoài qua hai phổi.

## Bibliography

Atherton JC, Blaser MJ: Coadaptation of *Helicobacter pylori* and humans: ancient history, modern implications. J Clin Invest 119: 2475, 2009.

- Bassotti G, Blandizzi C: Understanding and treating refractory constipation. World J Gastrointest Pharmacol Ther 5:77, 2014.
- Beatty JK, Bhargava A, Buret AG: Post-infectious irritable bowel syndrome: mechanistic insights into chronic disturbances following enteric infection. World J Gastroenterol 20:3976, 2014.
- Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE: Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. Physiol Rev 94:329, 2014.
- Boeckxstaens G, El-Serag HB, Smout AJ, Kahrilas PJ: Symptomatic reflux disease: the present, the past and the future. Gut 63:1185, 2014.
- Braganza JM, Lee SH, McCloy RF, McMahon MJ: Chronic pancreatitis. Lancet 377:1184, 2011.
- Camilleri M: Peripheral mechanisms in irritable bowel syndrome. N Engl J Med 367:1626, 2012.
- Camilleri M: Physiological underpinnings of irritable bowel syndrome: neurohormonal mechanisms. J Physiol 592:2967, 2014.
- Danese S, Fiocchi C: Ulcerative colitis. N Engl J Med 365:1713, 2011.
- Kahrilas PJ: Clinical practice. Gastroesophageal reflux disease. N Engl J Med 359:1700, 2008.
- Knights D, Lassen KG, Xavier RJ: Advances in inflammatory bowel disease pathogenesis: linking host genetics and the microbiome. Gut 62:1505, 2013.
- Kunzelmann K, Mall M: Electrolyte transport in the mammalian colon: mechanisms and implications for disease. Physiol Rev 82: 245, 2002.
- Mayer EA, Savige T, Shulman RJ: Brain-gut microbiome interactions and functional bowel disorders. Gastroenterology 146:1500, 2014.
- Maynard CL, Elson CO, Hatton RD, Weaver CT: Reciprocal interactions of the intestinal microbiota and immune system. Nature 489:231, 2012.
- McMahon BP, Jobe BA, Pandolfino JE, Gregersen H: Do we really understand the role of the oesophagogastric junction in disease? World J Gastroenterol 15:144, 2009.
- Morris AM, Regenbogen SE, Hardiman KM, Hendren S: Sigmoid diverticulitis: a systematic review. JAMA 311:287, 2014.
- Neurath MF: Cytokines in inflammatory bowel disease. Nat Rev Immunol 14:329, 2014.
- Xavier RJ, Podolsky DK: Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. Nature 448:427, 2007.



# Chuyển hóa lipid

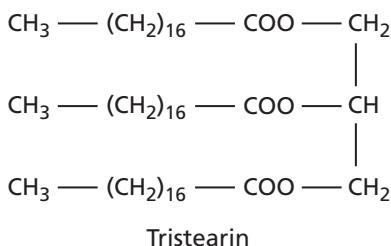
Một vài hợp chất hóa học trong thực phẩm và cơ thể được phân loại vào lipid. Lipid bao gồm: (1) chất béo trung tính còn được gọi là triglycerides; (2) phospholipid; (3) cholesterol; (4) và một vài chất ít quan trọng hơn. Bản chất hóa học, phân nửa các lipid cơ bản của triglycerid và phospholipid là các acid béo, nó là một chuỗi dài acid hydrocarbon hữu cơ. Một acid béo điển hình: acid palmitic công thức là  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_{14}\text{COOH}$ .

Mặc dù cholesterol không chứa acid béo, nhưng hạt nhân sterol của nó được tổng hợp từ các thành phần của phân tử acid béo, do đó nó có nhiều tính chất vật lý và hóa học của các acid béo khác.

Các triglycerid được sử dụng trong cơ thể chủ yếu để cung cấp năng lượng cho các quá trình trao đổi chất khác nhau, là chức năng gần như gần bằng với carbohydrates. Tuy nhiên, một số chất béo, đặc biệt là cholesterol, phospholipid và một lượng nhỏ triglycerid, được sử dụng để cấu tạo màng của tất cả tế bào trong cơ thể và tạo thành những cấu trúc khác có chức năng của tế bào.

## CẤU TRÚC HÓA HỌC CƠ BẢN CỦA TRIGLYCERIDES (CHẤT BÉO TRUNG TÍNH)

Bởi vì hầu hết các chương đều đề cập đến việc sử dụng triglycerides cung cấp năng lượng. Vì vậy chúng ta cần hiểu rõ cấu trúc hóa học sau đây của triglycerides.



Đây là cấu trúc gồm 3 phân tử acid béo chuỗi dài kết nối với nhau bằng một phân tử glycerol. Ba acid béo phổ biến hiện nay cấu tạo triglycerides trong cơ thể con người là: (1) acid stearic (ví dụ tristearin), nó là chuỗi gồm 18C và bão hòa đủ các nguyên tử hydro; (2) acid oleic, cũng là chuỗi 18C nhưng có một liên kết đôi ở giữa chuỗi; và (3) acid palmitic có 16C và hoàn toàn bão hòa.

## VĂN CHUYÊN LIPIDS TRONG DỊCH CƠ THỂ

### VĂN CHUYÊN TRIGLYCERIDES VÀ CÁC CHẤT BÉO KHÁC TỪ HỆ TIÊU HÓA BẰNG HỆ BẠCH HUYẾT - THE CHYLOMICRONS

Như thảo luận trong Chương 66, gần như hầu hết các chất

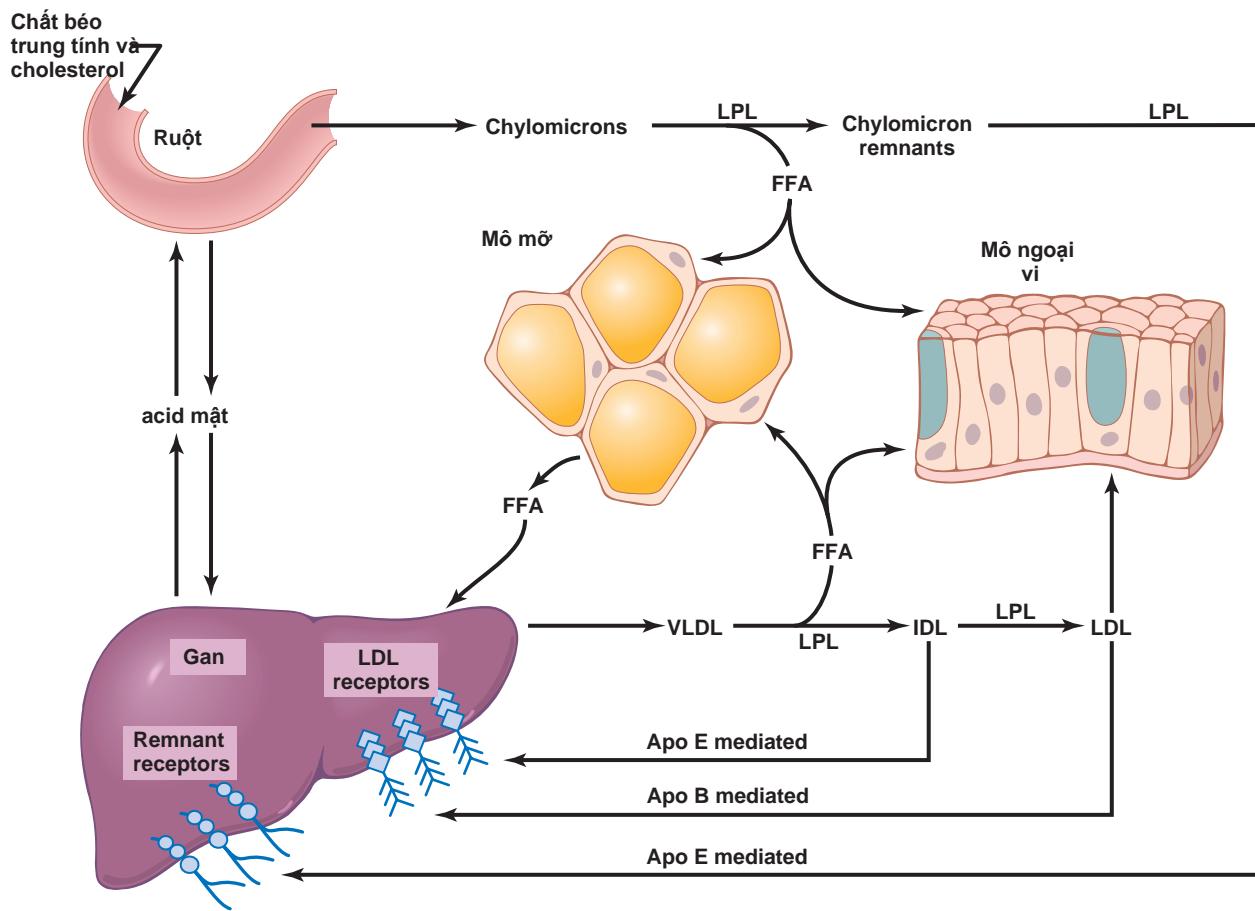
béo trong chế độ ăn uống, ngoại trừ một số acid béo chuỗi ngắn, thì sẽ được hấp thu từ ruột vào hệ bạch huyết ruột. Trong quá trình tiêu hóa, nhất là các triglycerides sẽ được phân cắt thành monoglycerides và acid béo. Sau đó khi đi qua tế bào biểu mô ruột, các monoglycerides và acid béo được tái tổng hợp thành những phân tử triglycerides mới nhập vào hệ bạch huyết trong vài phút, những giọt phân tán được gọi là chylomicrons (Hình 69-1), có đường kính từ 0,08 tới 0,6 micron. Một lượng nhỏ apoprotein B được hấp thụ vào bề mặt bên hấp thụ vào bề mặt bên ngoài của các hạt chylomicron. Phần còn lại của

các phân tử protein được giải phóng vào nước xung quanh do đó làm tăng sự ổn định của chylomicron trong dịch bạch huyết và ngăn sự bám dính của chúng vào thành mạch bạch huyết.

Hầu hết cholesterol và phospholipid được hấp thụ từ hệ thống ruột vào trong chylomicron. Vì thế dù chylomicron được cấu tạo chủ yếu từ triglycerides, chúng còn chứa khoảng 9% phospholipid, 3% cholesterol và 1% apoprotein B. Chylomicron sau đó được vận chuyển lên trên qua ống ngực và đổ vào chỗ hội lưu tĩnh mạch cảnh và tĩnh mạch cánh tay đầu.

## SỰ BIẾN MÁT CỦA CÁC HẠT CHYLOMICRON TRONG MÁU.

Khoảng một giờ sau bữa ăn có chứa một lượng lớn chất béo, nồng độ chylomicron trong huyết tương có thể tăng lên 1-2% huyết tương toàn phần, và bởi vì kích thước các hạt chylomicron lớn làm cho huyết tương xuất hiện đặc và đôi khi có màu vàng. Tuy nhiên, các hạt chylomicron có thời gian tồn tại dưới 1 giờ, vì vậy huyết tương trở nên trong trở lại sau vài giờ. Chất béo trong các hạt chylomicron được phân giải theo các cách chủ yếu sau:



**Hình 69-1.** Tóm tắt các con đường của quá trình chuyển hóa tổng hợp chylomicron ở ruột và tổng hợp VLDL ở gan (very low density lipoprotein). Apo B, apolipoprotein; Apo E, apolipoprotein E; FFA, acid béo tự do; IDL (intermediate density lipoprotein); LDL (low density lipoprotein); LPL (lipoprotein lipase).

### Chylomicron Triglycerides được thủy phân bởi Lipoprotein Lipase, và chất béo được dự trữ trong mô mỡ.

Hầu hết các chylomicron được loại bỏ ra khỏi máu tuân hoán khi đi qua mao mạch ở các mô khác nhau, nhất là mô mỡ, cơ xương, và tim. Mô mỡ tống hợp các enzym lipoprotein lipase, nó được vận chuyển tới bề mặt các tế bào biểu mô mao mạch, nơi nó sẽ thủy phân cáctriglycerides của chylomicron khi chúng tiếp xúc với thành biểu mô, do đó làm giải phóng các acid béo và glycerol (xem **Hình 69-1**).

Các acid béo giải phóng từ các chylomicron được chorangi có thể trộn với màng tế bào, khuếch tán vào trong các tế bào mỡ của mô mỡ và tế bào cơ. Khi vào bên trong các tế bào, các acid béo có thể được sử dụng làm nhiên liệu hoặc lại tống hợp thành các triglycerides, với glycerol mới được cung cấp bởi quá trình trao đổi chất của các tế bào dự trữ như được thảo luận sau trong chương này. Cáclipase ngoại ra cũng có thể thủy phân các phospholipids, làm giải phóng các acid béo được dự trữ trong các tế bào theo cùng một cách.

Sau khi triglycerides được loại bỏ khỏi chylomicrons, lượng cholesterol phong phú chylomicron còn lại sẽ được làm sạch khỏi huyêt tương. Các chylomicron còn lại sẽ gắn với các receptor trên các tế bào nội mô trong xoang gan. Các hạt

được tiết ra bởi các tế bào gan cũng đóng vai trò quan trọng trong việc khởi phát loại trừ các lipoproteins huyêt tương.

### "Acid béo tự do" được vận chuyển trong máu dưới dạng kết hợp với Albumin

Khi chất béo được dự trữ trong các mô mỡ được sử dụng ở các nơi khác trong cơ thể để cung cấp năng lượng, đầu tiên nó phải được vận chuyển từ mô mỡ tới các mô khác. Nó được vận chuyển chủ yếu dưới hình thức các acid béo tự do. Sự vận chuyển này được thực hiện bằng cách thủy phân các triglycerides thành các acid béo và glycerol.

Có ít nhất hai loại chất kích thích đóng vai trò quan trọng trong việc thúc đẩy quá trình thủy phân này. Đầu tiên, khi lượng glucose có trong các tế bào mỡ không đủ, thì một trong các sản phẩm phân hủy của glucose là  $\alpha$ -glycerophosphate tồn tại với số

lượng không đủ. Bởi vì chất này là cần thiết để duy trì phânglycerol của triglycerides, dẫn đến thủy phân triglycerides. Thứ hai, một số lipase của các tế bào

nhạy cảm hormone có thể được kích hoạt bởi một số hormon từ các tuyến nội tiết và thúc đẩy nhanh quá trình thủy phân triglycerides. Vấn đề này sẽ được thảo luận sau trong chương này.

Sau khi ra khỏi các tế bào mỡ, acid béo ion hóa mạnh trong huyết tương và phản ion kết hợp với phân tử albumin của protein huyết tương. Acid béo kết hợp theo cách này được gọi là acid béo tự do hoặc acid béo chưa este hóa, để phân biệt với các acid béo khác trong huyết tương tồn tại dưới các hình thức: (1) este của glycerol, (2) cholesterol, hoặc (3) các chất khác.

Nồng độ các acid béo trong huyết tương dưới trạng thái nghỉ là khoảng 15 mg/dl, tức là chỉ có 0,45g acid béo trong toàn bộ hệ tuần hoàn. Ngay cả khi nó nhỏ như vậy nhưng lại chiếm gần như toàn bộ dạng vận chuyển của acid béo từ một phần của cơ thể tới các phần khác vì những lý do sau đây:

1. Mặc dù thời gian tồn tại của acid béo trong máu tính theo phút, nhưng tốc độ đổi mới của nó đặc biệt nhanh: một nửa acid béo huyết tương được thay thế bởi acid béo mới trong 2-3 phút. Người ta có thể tính toán được rằng với tốc độ này, gần như tất cả yếu cầu về năng lượng bình thường của cơ thể có thể được cung cấp bởi sự oxi hóa các acid béo được vận chuyển dạng tự do, mà không cần sử dụng carbohydrates hay protein thêm.
2. Điều kiện làm tăng tốc độ sử dụng chất béo cung cấp năng lượng cho tế bào cũng đồng thời làm tăng nồng độ acid béo tự do trong máu; trên thực tế, nồng độ này đôi khi tăng gấp 5 tới 8 lần. Ví dụ: sự tăng mạnh có thể xảy ra đặc biệt trong các trường hợp bị bỏ đói lâu ngày và trong bệnh đái tháo đường; trong cả 2 trường hợp này, đều xuất phát từ những người không có năng lượng được chuyển hóa từ carbohydrates.

Trong điều kiện bình thường, chỉ khoảng 3 phân tử acid béo liên kết với một phân tử albumin, nhưng nhu cầu acid béo dạng vận chuyển lớn thì có khoảng 30 phân tử acid béo có thể liên kết với một phân tử albumin. Điều này cho thấy tỷ lệ lipid dạng vận chuyển có thể thay đổi dưới các điều kiện sinh lý khác nhau.

### Lipoproteins—Có chức năng đặc biệt trong vận chuyển Cholesterol và Phospholipids

Trong trạng thái sau hấp thụ (postabsorptive), sau khi tất cả các chylomicron được loại ra khỏi máu, thì hơn 95% tổng số lipid trong huyết tương ở dạng lipoprotein. Dạng vận chuyển này nhỏ hơn các chylomicron, nhưng thành phần tương tự cũng chứa: triglycerides, cholesterol, phospholipid, và protein. Tổng nồng độ lipoproteins trong huyết tương trung bình khoảng 700 mg mỗi 100 ml huyết tương hay là 700 mg/dl và chứa nồng độ các chất như dưới:

mg/dl trong huyết tương	
Cholesterol	180
Phospholipids	160
Triglycerides	160
Protein	200

**Các loại Lipoprotein.** Ngoài các chylomicron, còn có một lượng lớn lipoproteins, có 4 loại lipoprotein chính, phân

loại dựa trên tỷ trọng của chúng được do trong lỵ tâm: (1) lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL), nó chứa hàm lượng cao triglycerides và hàm lượng trung bình cả cholesterol và phospholipid; (2) lipoprotein tỷ trọng trung bình (IDL), nó là VLDL đã loại đi một phần triglycerides, do đó nồng độ cholesterol và phospholipid tăng lên; (3) lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL), có nguồn gốc từ IDL bằng cách loại bỏ gần như hoàn toàn triglycerides để nồng độ cholesterol và phospholipid tương đối cao; và (4) lipoprotein tỷ trọng cao (HDL), nó chứa nồng độ cao protein (khoảng 50%) nhưng lại chứa nồng độ nhỏ hơn cholesterol và phospholipid.

**Sự hình thành và chức năng của các lipoprotein.** Hầu hết các lipoprotein được hình thành ở gan, đó cũng là nơi mà hầu hết các cholesterol huyết tương, phospholipid và triglycerides được tổng hợp. Ngoài ra, lượng nhỏ HDL cũng được tổng hợp ở biểu mô ruột trong quá trình hấp thu acid béo từ ruột.

Chức năng chính của các lipoprotein là vận chuyển các thành phần lipid trong máu. Các VLDL vận chuyển triglycerides được tổng hợp chủ yếu trong gan tới mô mỡ, trong khi các lipoprotein khác đặc biệt quan trọng trong vận chuyển các dạng khác của phospholipid và cholesterol từ gan tới các mô ngoại vi hoặc từ ngoại vi về gan. Ở phần sau trong chương này, chúng ta sẽ thảo luận chi tiết hơn về sự vận chuyển cholesterol liên quan tới bệnh xơ vữa động mạch, bệnh gắn liền với sự phát triển của tổn thương do chất béo ở bên trong thành động mạch.

### Nơi tích trữ chất béo

#### Mô mỡ

Số lượng lớn chất béo được dự trữ trong hai mô chính của cơ thể là mô mỡ và ở gan. Mô mỡ thường được gọi là nơi tích trữ chất béo, hoặc chỉ đơn giản là mô chất béo.

Một chức năng chính của mô mỡ là trữ trữ triglycerides cho đến khi chúng cần sử dụng để cung cấp năng lượng ở nơi khác trong cơ thể. Ngoài ra nó còn có chức năng là vật cách nhiệt cho cơ thể, như thảo luận trong Chương 72.

**Các tế bào mỡ dự trữ Triglycerides.** Các tế bào mỡ của mô mỡ là một dạng nguyên bào sợi, nơi dự trữ hầu hết triglycerides tinh khiết với số lượng lớn từ 80-95% tổng số tế bào. Triglycerides ở bên trong của tế bào mỡ ở dạng lỏng. Khi các mô tiếp xúc với lạnh trong thời gian dài khoảng vài tuần, các chuỗi acid béo của các triglycerides tế bào trở thành dạng ngắn hơn hoặc dạng không bão hòa để làm giảm điểm nóng chảy của chúng, do đó luôn luôn cho phép chất béo có thể duy trì ở trạng thái lỏng. Đặc điểm này đặc biệt quan trọng vì chỉ có chất béo ở thể lỏng mới có thể bị thủy phân và vận chuyển từ các tế bào đi.

Các tế bào mỡ có thể tổng hợp một lượng nhỏ acid béo và triglycerid từ carbohydrates; chức năng này bổ sung cho tổng hợp chất béo ở gan, như thảo luận sau trong chương này.

**Lipase trong mô mỡ cho phép chuyển đổi dạng chất béo giữa mô mỡ và máu.** Như thảo luận trước đó, lượng lớn lipase có mặt trong các mô mỡ. Một số các enzyme xúc tác cho sự lâng động của triglycerides trong tế bào từ chylomircron và lipoproteins. Một số khác được kích hoạt bởi hormone, là nguyên nhân phân cắt các triglycerides trong các tế bào mỡ để giải phóng các acid béo tự do. Bởi vì sự trao đổi nhanh chóng của các acic béo, mà triglycerides trong các tế bào mỡ được đổi mới trong 2-3 tuần, nó có nghĩa là chất béo được dự trữ trong mô mỡ ngày hôm nay không giống với chất béo được dự trữ của một tháng trước, do đó nó nhấn mạnh sự đổi mới của chất béo dự trữ.

### Lipid ở Gan

Chức năng chính của gan trong chuyển hóa lipid là: (1) giáng hóa các acid béo thành các hợp chất nhỏ hơn có thể được sử dụng để tạo năng lượng; (2) tổng hợp triglycerid, chủ yếu từ carbohydrates, và ít hơn từ các protein; và (3) tổng hợp các dạng lipid khác từ acid béo, đặc biệt là cholesterol và phospholipid.

Lượng lớn triglycerides xuất hiện trong gan (1) trong giai đoạn đầu của tình trạng đói lâu ngày, (2) trong bệnh đái tháo đường, và (3) trong bất kỳ tình trạng nào khác khi chất béo được sử dụng cung cấp năng lượng thay vì là carbohydrates. Trong những tình trạng này, số lượng lớn các triglycerides được huy động từ các mô mỡ, các acid béo tự do được vận chuyển trong máu và chuyển tới gan, nơi chúng được sử dụng để cung cấp năng lượng. Gan cũng có thể lưu trữ một lượng lớn chất béo trong tình trạng loạn dưỡng mỡ, một tình trạng đặc trưng bởi suy dinh dưỡng hoặc khiêm khuyết di truyền của các tế bào mỡ.

Các tế bào gan ngoài chứa triglycerides, còn chứa lượng lớn phospholipid và cholesterol, chúng liên tục được tổng hợp ở gan. Ngoài ra, các tế bào gan còn khử bão hòa các acid béo nhiều hơn ở các mô khác, do đó triglycerides gan bình thường ở dạng không bão hòa nhiều hơn triglycerides ở mô mỡ. Khả năng khử bão hòa của gan có chức năng quan trọng đối với tất cả các mô của cơ thể bởi vì nhiều yếu tố cấu trúc của tất cả các tế bào có chứa các chất béo không bão hòa, và chúng có nguồn gốc từ gan. Quá trình khử bão hòa này thực hiện nhờ một enzyme dehydrogenase trong các tế bào gan.

### Sử dụng triglycerides cung cấp năng lượng: Sự tạo thành Adenosine Triphosphate

Với chế độ ăn uống chất béo khác nhau ở những người thuộc các nền văn hóa khác nhau, trung bình có ít nhất 10-15 % tổng lượng calo đối với người châu Á và đối với người phương Tây nhiều hơn là khoảng 35-50% lượng calo. Đối với nhiều người, việc sử dụng chất béo cung cấp năng lượng quan trọng tương đương sử dụng carbohydrates cung cấp năng lượng. Ngoài ra, lượng lớn carbohydrates ăn vào trong mỗi bữa được chuyển đổi thành triglycerides dự trữ và sử dụng sau này dưới dạng các acid béo được giải phóng từ các triglycerides để cung cấp năng lượng.

#### Thủy phân triglycerides tạo acid béo và glycerol.

Giai đoạn đầu tiên trong quá trình sử dụng triglycerides cung cấp năng lượng là thủy phân chúng tạo các acid béo và glycerol. Sau đó, cả acid béo và glycerol đều được vận chuyển trong máu tới các mô hoạt động, nơi chúng sẽ bị oxy hóa để cung cấp năng lượng. Hầu như tất cả các tế bào, ngoại trừ một vài trường hợp ngoại lệ, thì ví dụ như mô não và hồng cầu có thể sử dụng acid béo cung cấp năng lượng.

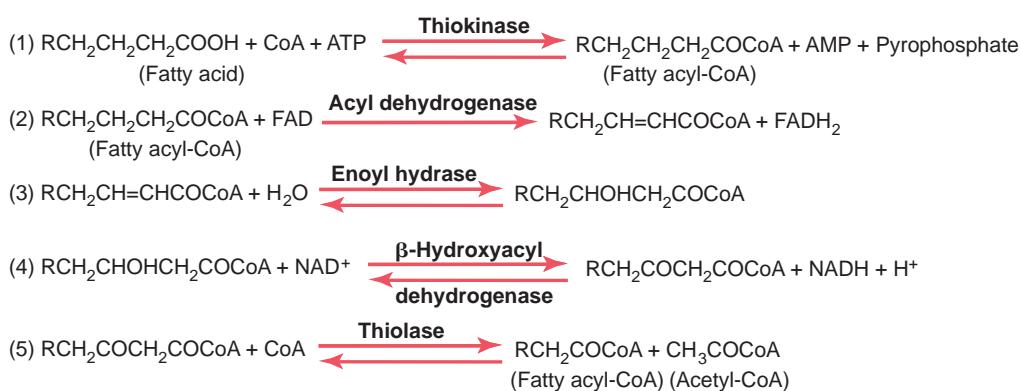
Glycerol, khi vào các mô hoạt động, ngay lập tức được chuyển đổi bởi enzyme nội bào thành glycerol-3-phosphat, sau đó đi vào con đường đường phân của glucose và từ đó cung cấp năng lượng. Trước khi các acid béo có thể sử dụng để cung cấp năng lượng, chúng phải được xử lý trong các ty thể.

**Vận chuyển các acid béo vào trong ty thể.** Sự thoái hóa và oxy hóa các acid béo chỉ xảy ra trong ty thể. Trong đó, bước đầu tiên trong việc sử dụng các acid béo là chúng phải được vận chuyển vào trong ty thể. Quá trình này chất mang được sử dụng là carnitine giống như là chất vận chuyển. Sau đó vào bên trong ty thể, các acid béo tách khỏi carnitine và được thoái hóa và oxy hóa.

**Sự thoái hóa các acid béo thành Acetyl Coenzyme A bằng cách beta oxy hóa.** Phân tử acid béo bị thoái hóa trong ty thể thành các phân đoạn 2C ở dạng acetyl coenzyme A (acetyl-CoA).

Quá trình này được thể hiện như trong **Hình 69-2**, được gọi là quá trình *beta-oxy hóa* để thoái hóa các acid béo.

Để hiểu được các bước quan trọng trong quá trình beta-oxy hóa, cần chú ý phương trình 1 trong **Hình 68-2**, bước đầu tiên là sự kết hợp của phân tử acid béo với coenzyme A (CoA) để hình thành acyl-CoA. Trong phương trình 2, 3 và 4, carbon beta (C thứ hai từ bên phải) của chất



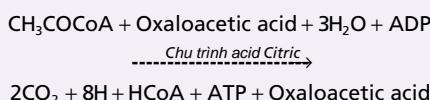
Hình 69-2. Beta-oxidation acid béo để tạo acetyl-CoA.

béo acyl-CoA gắn với một phân tử oxy, đó được gọi là carbon beta bị oxy hóa.

Sau đó trong phương trình 5, đoạn bên phải của phân tử tính từ hai carbon bị cắt ra và giải phóng acetyl-CoA vào dịch tế bào. Đồng thời, một phân tử CoA khác gắn vào đầu của phân còn lại của phân tử acid béo, và do đó một phân tử chất béo acyl-CoA mới được hình thành; tuy nhiên phân tử này ngắn hơn phân tử ban đầu do đã mất một acetyl-CoA từ đầu của nó.

Tiếp theo, chuỗi acyl-CoA ngắn hơn này tiếp tục đi vào phương trình 2 và qua các phương trình 3,4 và 5 để giải phóng các phân tử acetyl-CoA khác. Ngoài các phân tử acetyl-CoA được giải phóng thì 4 nguyên tử hydro cũng được giải phóng từ các phân tử acid béo cùng lúc đó, chúng hoàn toàn tách biệt với các acetyl-CoA.

**Quá trình oxy hóa Acetyl-CoA.** Phân tử acetyl-CoA được tạo thành từ quá trình beta oxy hóa các acid béo trong ty thể ngay lập tức sẽ đi vào chu trình acid citric (xem Chương 68), chúng kết hợp với acid oxaloacetic hình thành acid citric, sau đó thoái hóa thành carbon dioxide và nguyên tử hydro. Các nguyên tử hydro sau đó bị oxy hóa bởi hệ thống oxy hóa thâm thấu của ty thể như được giải thích trong Chương 68. Các phản ứng liên tiếp trong chu trình acid citric đối với mỗi phân tử acetyl-CoA được mô tả sau đây :



Như vậy, sau khi thoái hóa các acid béo thành acetyl-CoA, chúng tiếp tục đi vào chu trình citric như các acetyl-CoA được hình thành từ acid pyruvic trong quá trình chuyển hóa glucose. Các nguyên tử hydro tạo ra cũng bị oxy hóa bởi hệ thống oxy hóa thâm thấu của ty thể, được sử dụng trong quá trình oxy hóa carbohydrates, giải phóng một lượng lớn adenosine triphosphate (ATP).

**Một lượng lớn ATP được tạo thành trong quá trình oxy hóa chất béo.** Trong **Hình 69-2**, chú ý rằng có 4 nguyên tử hydro được giải phóng mỗi lần một phân tử acetyl-CoA được tách ra từ các chuỗi acid béo được giải phóng dưới dạng: *flavin adenine dinucleotide (FADH<sub>2</sub>)*, *nicotinamide adenine dinucleotide (NADH)*, và *H<sup>+</sup>*. Do đó, đối với mỗi phân tử acid stearic được phân cắt tạo 9 phân tử acetyl-CoA, 32 nguyên tử hydro cũng được tạo ra. Ngoài ra, đối với mỗi phân tử trong 9 phân tử acetyl-CoA được tạo ra sẽ đi vào chu trình citric, và hơn 8 nguyên tử hydro nữa sẽ được giải phóng, tổng 72 nguyên tử hydro. Như vậy tổng cộng 104 nguyên tử hydro được giải phóng trong quá trình thoái hóa mỗi phân tử acid stearic. Trong đó, 34 nguyên tử được giải phóng từ quá trình thoái hóa acid béo dưới dạng kết hợp với flavoprotein và 70 nguyên tử được giải phóng dưới dạng kết hợp với nicotinamide adenine dinucleotide (NAD<sup>+</sup>) như là NADH và H<sup>+</sup>.

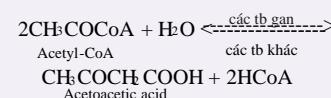
Hai nhóm nguyên tử hydro bị oxy hóa trong ty thể, như đã thảo luận trong Chương 68, nhưng chúng đi vào hệ thống oxy hóa tại các điểm khác nhau. Do đó, một phân tử ATP được tổng hợp bằng mỗi phân tử flavoprotein hydro trong số 34 phân tử; và 1,5 phân tử ATP được tổng hợp từ mỗi phân tử trong tổng số 70 NADH và H<sup>+</sup>. Từ đây 34 cộng 105 bằng 139 phân tử ATP được tạo thành bởi quá trình oxy hóa hydro bắt nguồn từ mỗi phân tử acid stearic. Ngoài ra 9 phân tử ATP khác được tạo thành trong chu trình acid citric (khác so với ATP được giải phóng bởi quá trình oxy hóa hydro), mỗi phân tử tương ứng với mỗi phân tử acetyl-

CoA chuyển hóa. Như vậy, có tổng số 148 phân tử ATP được

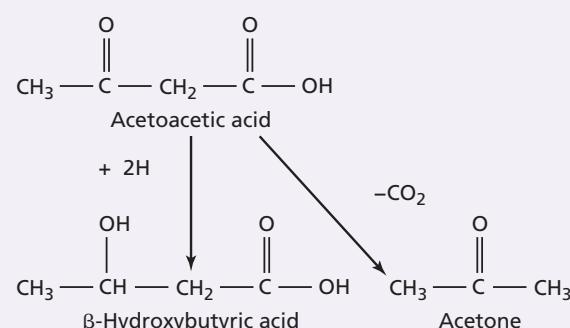
tạo thành trong quá trình oxy hóa hoàn toàn một phân tử acid stearic. Tuy nhiên, hai liên kết giàu năng lượng đã được tiêu thụ trong quá trình kết hợp CoA với các phân tử acid stearic, nên tóm lại chỉ lợi ra 146 ATP.

### Sự tạo thành acid Acetoacetic trong gan và sự vận chuyển nó trong máu

Một phần lớn sự thoái hóa các acid béo xảy ra trong gan, đặc biệt khi một lượng lớn lipid được sử dụng để tạo năng lượng. Tuy nhiên, gan chỉ sử dụng một tỷ lệ nhỏ các acid béo cho quá trình trao đổi chất của nó. Thay vào đó, khi các chuỗi acid béo đã được chia thành các acetyl-CoA, hai phân tử acetyl-CoA liên kết với nhau tạo thành một phân tử acid acetoacetic, nó sau đó sẽ được vận chuyển trong máu tới các tế bào khác trong suốt cơ thể, nơi chúng được sử dụng tạo năng lượng. Quá trình hóa học này được mô tả sau đây:



Một phân acid acetoacetic được chuyển thành acid β-hydroxybutyric, và số lượng nhỏ được chuyển đổi thành acetone, nó được mô tả theo phản ứng sau:



Các acid acetoacetic, acid β-hydroxybutyric, và acetone khuếch tán tự do qua màng tế bào gan và được vận chuyển trong máu tới các mô ngoại vi. Ở đây, chúng lại được khuếch tán vào trong tế bào, nơi lặp ngược lại các phản ứng xảy ra và phân tử acetyl-CoA được tạo thành. Các phân tử đó lần lượt tham gia vào chu trình citric và bị oxy hóa tạo năng lượng, như đã giải thích.

Thông thường, các acid acetoacetic và acid β-hydroxybutyric sau khi đi vào máu được vận chuyển rất nhanh đến các mô, làm cho nồng độ của chúng trong huyết tương ít khi tăng trên 3 mg/dL. Tuy nhiên, dù với nồng độ nhỏ trong máu, thực sự vẫn có một số lượng lớn được vận chuyển, cũng giống như vận chuyển các acid béo tự do. Tốc

độ vận chuyển nhanh các chất này do chúng có độ tan cao với màng của các tế bào đích, vì thế cho phép chúng có khả năng khuếch tán nhanh chóng vào trong các tế bào.

**Ketosis trong đói lâu ngày, bệnh tiểu đường, và các bệnh khác.** Nồng độ acid acetoacetic, acid  $\beta$ -hydroxybutyric, và aceton đôi khi tăng lên gấp nhiều lần bình thường ở trong máu và dịch kẽ; tình trạng này được gọi là ketosis bởi vì acid acetoacetic là một acid keto.

Ba hợp chất này được gọi là thể ketone. Ketosis xảy ra đặc biệt là sau khi đói lâu ngày, ở những người bị đái tháo đường, và đôi khi ngay cả khi chế độ ăn uống của một người gồm hầu hết là chất béo. Trong tất cả các trường hợp này, cơ bản không có chuyển hóa carbohydrates trong đói lâu ngày và với một chế độ ăn giàu chất béo bởi vì không có carbohydrates, và trong đái tháo đường bởi vì không có insulin để vận chuyển glucose vào trong tế bào.

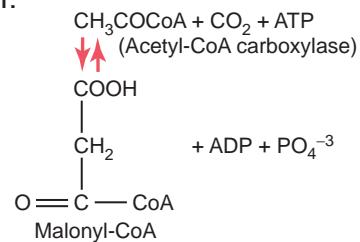
Khi carbohydrates không được sử dụng để cung cấp năng lượng, thì hầu hết tất cả năng lượng của cơ thể phải được cung cấp từ quá trình trao đổi chất béo. Chúng ta sẽ thấy nó ở phần sau trong chương này, đó là khi không có sẵn carbohydrates nên tự động làm tăng tốc độ phân giải các acid béo từ mô mỡ. Ngoài ra, một vài yếu tố nội tiết như là: vỏ tuyến thượng thận tăng tiết glucocorticoids, tuy tăng tiết glucagon, và tuy giảm tiết insulin, do đó làm giải phóng giải các acid béo ở các mô mỡ. Kết quả là số lượng lớn acid béo xuất hiện (1) để các tế bào ngoại vi sử dụng để tạo năng lượng và (2) tới các tế bào gan, nơi mà nhiều acid béo được chuyển đổi thành thể ketone.

Thể ketone đi ra khỏi gan được mang tới các tế bào. Vì nhiều lý do, các tế bào được giới hạn số lượng thể ketone có thể bị oxy hóa. Trong đó lý do quan trọng nhất là một trong những sản phẩm của quá trình chuyển hóa carbohydrate là oxaloacetate liên kết với acetyl-CoA trước khi nó có thể được đi vào chu trình citric. Vì thế, sự thiếu hụt oxaloacetate có nguồn gốc từ carbohydrates sẽ hạn chế sự đi vào của acetyl-CoA vào trong chu trình citric, và khi giải phóng ra cùng một lúc lượng lớn acid acetoacetic và các thể ketone khác từ gan xảy ra, nồng độ acid acetoacetic và acid  $\beta$ -hydroxybutyric đôi khi tăng lên gấp 20 lần bình thường, do đó dẫn tới toan mạnh, như đã nói đến trong Chương 31.

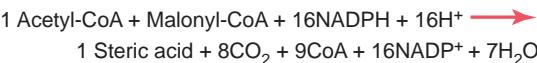
Acetone được hình thành trong ketosis là một chất dễ bay hơi, một số lượng nhỏ được đẩy ra ngoài không khí qua phổi, do đó hơi thở có mùi acetone thường được dùng làm một tiêu chuẩn để chẩn đoán ketosis.

**Thích ứng với chế độ ăn giàu chất béo.** Khi thay đổi chậm từ một chế độ ăn carbohydrates chuyển thành chế độ ăn giàu như hoàn toàn là chất béo, cơ thể một người sẽ thích ứng với việc sử dụng nhiều acid acetoacetic nhiều hơn bình thường, và trong trường hợp này, ketosis bình thường không xảy ra. Ví dụ, ở Inuit (Eskimos), đôi khi họ ăn chế độ ăn nhiều chất béo, nhưng không xảy ra ketosis. Chắc chắn, một số yếu tố, nhưng không rõ ràng, đã nâng cao tỷ lệ chuyển hóa acid acetoacetic trong các tế bào. Sau đó một vài tuần, thậm chí các tế bào não thường lấy năng lượng hầu như hoàn toàn từ glucose, cũng có thể sử dụng 50-70% năng lượng từ chất béo.

### Bước 1:



### Bước 2:



Hình 69-3. Tổng hợp các acid béo.

### Tổng hợp các Triglycerides từ Carbohydrates

Bất cứ khi nào một số lượng lớn carbohydrates đi vào cơ thể nhiều hơn lượng cần thiết để tạo năng lượng ngay lúc đó hoặc có thể dự trữ dưới dạng cấu trúc glycogen, lượng dư thừa này sẽ nhanh chóng được chuyển đổi thành triglycerides và dự trữ dưới dạng này trong mô mỡ.

Ở người, hầu hết việc tổng hợp triglycerides xảy ra ở gan, nhưng một lượng nhỏ cũng được tổng hợp ở mô mỡ. Triglycerides được tổng hợp ở gan sẽ được vận chuyển chủ yếu dưới dạng VLDLs tới mô mỡ, nơi chúng được dự trữ.

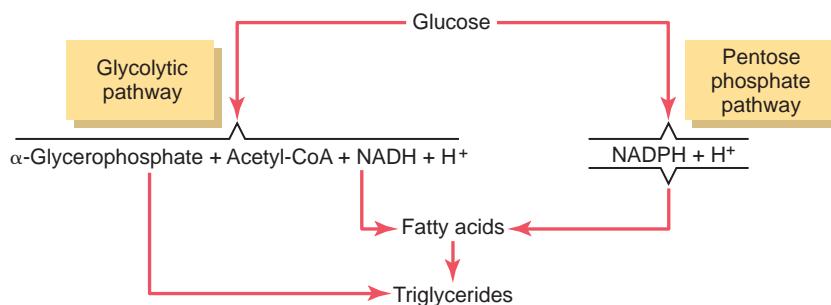
**Sự chuyển đổi Acetyl-CoA thành các acid béo.** Bước đầu tiên trong quá trình tổng hợp triglycerides là chuyển hóa carbohydrates thành acetyl-CoA. Như đã giải thích trong Chương 68, sự chuyển đổi này xảy ra trong sự thoái hóa bình thường của glucose trong quá trình đường phân. Bởi vì các acid béo là các polime lớn của acid acetic, nên rất dễ hiểu cách acetyl-CoA có thể chuyển hóa thành các acid béo. Tuy nhiên, tổng hợp các acid béo từ acetyl-CoA không đơn giản chỉ là ngược lại của quá trình oxy hóa. Thay vào đó, nó xảy ra qua hai bước như đã diễn tả trong **Hình 69-3**, sử dụng malonyl-CoA và nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH) như là chất trung gian chủ yếu trong quá trình polyme hóa.

### Sự kết hợp các acid béo với $\alpha$ -Glycerophosphate để tạo thành Triglycerides.

Khi tổng hợp chuỗi acid béo đã có 14-18 nguyên tử carbon, chúng liên kết với glycerol để tạo thành triglycerides. Enzyme xúc tác cho sự kết hợp này là chất đặc hiệu cao với các acid béo, với chuỗi dài 14 nguyên tử carbon hoặc dài hơn, một yếu tố điều hòa tính chất vật lý của triglycerides dự trữ trong cơ thể.

Như thể hiện trong **Hình 69-4**, phần glycerol của triglycerides được lấy từ  $\alpha$ -glycerophosphate, nó là một sản phẩm khác có nguồn gốc từ quá trình đường phân thoái hóa của glucose. Quá trình trao đổi chất này đã được thảo luận trong Chương 68.

**Hiệu suất chuyển đổi từ Carbohydrates thành chất béo.** Trong quá trình tổng hợp triglycerides, chỉ có khoảng 15% năng lượng ban đầu trong đường bị mất đi dưới dạng tạo nhiệt, còn lại 85% được chuyển sang dạng dự trữ triglycerides.



**Hình 69-4.** Sơ đồ tổng thể tổng hợp Triglycerides từ Glucose.

**Tầm quan trọng của việc tổng hợp và dự trữ chất béo.** Tổng hợp chất béo từ carbohydrates là đặc biệt quan trọng vì hai lý do:

- Khả năng của các tế bào khác nhau trong cơ thể trong lưu trữ carbohydrates dưới dạng glycogen là rất nhỏ, tối đa chỉ khoảng vài trăm grams glycogen có thể được dự trữ trong gan, cơ xương và các mô khác của cơ thể. Ngược lại, chất béo lại được dự trữ nhiều kilogram trong các mô mỡ. Vì thế, sự tổng hợp chất béo có ý nghĩa rất quan trọng do năng lượng của thức ăn carbohydrates dư thừa (và protein) có thể được dự trữ để dùng sau này. Thật vậy, ở người trung bình lượng chất béo dự trữ gấp khoảng 150 lần lượng carbohydrates được dự trữ.
- Mỗi gram chất béo có thể cung cấp gấp hai lần lượng calo năng lượng cung cấp bởi mỗi gram glycogen. Vì thế, khi tăng một cân nặng nhất định, một người có thể dự trữ năng lượng dưới dạng chất béo gấp vài lần năng lượng dưới dạng của carbohydrate, điều đó cực kỳ quan trọng khi một con vật cần hoạt động nhiều đẻ tồn tại.

**Không tổng hợp được chất béo từ Carbohydrates trong điều kiện vắng mặt Insulin.** Sự thiếu nghiêm

trọng insulin xảy ra ở những người có bệnh đái tháo đường nghiêm trọng, chất béo sẽ được tổng hợp kém, do tất cả các nguyên nhân sau: Thứ nhất, khi thiếu insulin, glucose không thể đi vào các tế bào mỡ và các tế bào gan một cách dễ dàng, vì vậy có rất ít acetyl-CoA và NADPH cần cho tổng hợp chất béo có nguồn gốc từ glucose. Thứ hai, thiếu glucose trong các tế bào mỡ làm giảm đáng kể số lượng α-glycerophosphate, nó cũng gây khó tổng hợp các mô từ triglycerides.

### Tổng hợp Triglycerides từ Proteins

Nhiều acid amin có thể được chuyển đổi thành acetyl-CoA, như đã thảo luận trong chương 70. Acetyl-CoA sau đó có thể tổng hợp thành triglycerides. Vì thế, khi một người có khẩu phần ăn chứa quá nhiều protein so với lượng protein các mô của họ có thể sử dụng, thì một phần lớn lượng dư thừa sẽ được dự trữ dưới dạng mỡ.

### Cơ chế tạo năng lượng giải phóng từ Triglycerides

**Carbohydrates được ưu tiên để tạo năng lượng hơn chất béo khi có sẵn một lượng lớn carbohydrates.** Khi có sẵn một lượng lớn carbohydrates trong cơ thể, carbohydrates sẽ được ưu tiên sử dụng hơn triglycerides để tạo năng lượng. Một số lý do tồn tại do lượng chất béo tích trữ này được tạo từ carbohydrates. Đầu tiên, chất béo trong các tế bào mỡ tồn tại dưới hai hình thức: triglycerides

dự trữ và một lượng nhỏ là các acid béo tự do. Chúng được giữ ở trạng thái ổn định như vậy. Khi một lượng lớn α-glycerophosphate có mặt (xảy ra khi tồn tại một lượng lớn carbohydrates dư thừa), α-glycerophosphate dư thừa liên kết với các acid béo tự do để tạo thành cấu trúc dự trữ triglycerides. Kết quả là tạo ra trạng thái cân bằng ổn định giữa acid béo tự do và triglycerides thoái hóa thông qua triglycerides dự trữ; do đó, chỉ một lượng nhỏ acid béo có sẵn được dùng để tạo năng lượng. Vì α-glycerophosphate là một sản phẩm quan trọng của quá trình chuyển hóa glucose, nên khi có sẵn một lượng lớn glucose thì sẽ ức chế sự sử dụng acid béo để tạo năng lượng.

Thứ hai, khi có tồn tại một lượng carbohydrates lớn dư thừa, acid béo sẽ được tổng hợp nhanh hơn lượng chúng bị thoái hóa. Tác động này được gây ra một phần là do một lượng lớn acetyl-CoA được tạo thành từ carbohydrates và bởi nồng độ thấp của các acid béo tự do trong mô mỡ, do đó tạo điều kiện thích hợp cho việc chuyển đổi acetyl-CoA thành acid béo.

Một yếu tố thậm chí quan trọng hơn nhằm thúc đẩy quá trình chuyển đổi carbohydrates thành chất béo là: Bước đầu tiên là bước giới hạn tốc độ, quá trình tổng hợp acid béo bằng việc carboxyl hóa acetyl-CoA tạo thành malonylCoA. Tốc độ của phản ứng này được kiểm soát chủ yếu bởi enzyme acetyl-CoA carboxylase, nó hoạt động làm tăng tốc độ xuất hiện các chất trung gian của chu trình citric. Khi carbohydrates dư thừa đang được sử dụng, các chất trung gian tăng lên sẽ tự động làm tăng tổng hợp acid béo.

Nhu vậy, một lượng carbohydrates dư thừa trong khẩu phần ăn không chỉ đóng vai trò như một chất béo tích trữ mà còn làm tăng dự trữ chất béo. Thực tế, tất cả carbohydrates dư thừa không được sử dụng để tạo năng lượng hoặc dự trữ dưới dạng glycogen của cơ thể được chuyển đổi sang dạng chất béo để dự trữ.

**Hiệu suất sử dụng chất béo tạo năng lượng trong khi thiếu vắng Carbohydrates.** Tất cả lượng chất béo tích trữ được chuyển hóa từ carbohydrates sẽ bị mất và đảo ngược lại quá trình khi không đủ carbohydrates. Các cân bằng sẽ chuyển theo hướng ngược lại, và chất béo được huy động từ các tế bào mỡ và sử dụng tạo năng lượng tại chỗ của các carbohydrates. Một số yếu tố nội tiết cũng đóng vai trò quan trọng, chúng thúc đẩy huy động nhanh các acid béo từ các mô mỡ. Trong số đó, tác động quan trọng nhất của các yếu tố nội tiết là làm thay đổi giảm đáng kể sự tiết insulin của tuyến tụy do sự thiếu vắng carbohydrates. Nó không chỉ làm giảm sử dụng glucose ở mô mà còn làm giảm dự trữ chất béo, nó tiếp tục làm thay đổi các trạng thái cân bằng có lợi trong quá trình chuyển hóa chất béo ở vị trí của carbohydrates.

**Cơ chế nội tiết điều hòa sử dụng chất béo.** Có ít nhất bảy trong số các hormone tiết ra bởi các tuyến nội tiết có tác dụng đến việc sử dụng chất béo. Một hormone quan trọng tác động tới chuyên hóa chất béo là do *thiếu insulin*, như đã thảo luận trong đoạn trước. Có lẽ sự tăng đáng kể nhất việc sử dụng chất béo là khi hoạt động nặng. Kết quả của việc tăng này đa phần là do sự giải phóng của *epinephrine* và *norepinephrine* bởi tuyến tụy thượng thận trong quá trình hoạt động, giống như kết quả của sự kích thích giao cảm. Hai hormone này hoạt hóa trực tiếp enzyme triglyceride lipase nhạy cảm với hormone, enzyme này có mặt nhiều trong các tế bào mỡ, và sự kích hoạt này làm phân cắt nhanh các triglycerides và huy động nhanh các acid béo. Đôi khi nồng độ các acid béo tự do trong máu của một người lao động có thể tăng gấp 8 lần, và việc sử dụng các acid béo đó bởi cơ để cung cấp năng lượng tương ứng cũng tăng lên. Các loại stress khác cũng làm kích hoạt hệ thần kinh giao cảm có thể cũng làm tăng huy động acid béo và tác động tương tự như trên.

Stress cũng làm một lượng lớn *corticotropin* được giải phóng bởi thùy trước tuyến yên, nó làm cho vỏ thượng thận tiết ra thêm một lượng *glucocorticoids*.

Cả *corticotropin* và *glucocorticoids* đều kích hoạt enzym triglyceride lipase nhạy cảm hormone bằng một trong hai chất là epinephrine và norepinephrine hoặc một lipase tương tự. Khi corticotropin và glucocorticoids được tiết ra với số lượng lớn trong thời gian dài, như xảy ra trong hội chứng nội tiết được gọi là hội chứng Cushing, chất béo thường xuyên được huy động với một số lượng lớn dẫn tới kết quả là ketosis. Corticotropin và glucocorticoids trong hội chứng đó được nói đến như một tác động dẫn tới ketosis. Hormone tăng trưởng *GH* cũng có tác động tương tự nhưng yếu hơn so với corticotropin và glucocorticoids trong tác động tới các lipase nhạy cảm hormone. Do đó, hormone tăng trưởng có thể cũng là một tác nhân nhỏ dẫn tới ketosis nhẹ.

Hormone *Thyroid* làm tăng huy động chất béo, người ta tin rằng nó là kết quả gián tiếp từ việc tăng tổng thể quá trình chuyên hóa năng lượng ở tất cả các tế bào của cơ thể dưới tác động của hormone này. Kết quả làm giảm lượng acetyl-CoA và một số chất trung gian khác của cả hai quá trình chuyên hóa chất béo và carbohydrates trong các tế bào dẫn tới kích thích huy động chất béo.

Sự tác động của các hormone khác nhau trong quá trình chuyên hóa sẽ được thảo luận rõ hơn trong các chương nói về từng hormone đó.

### Béo phì - Sự lăng đọng chất béo dư thừa

Béo phì (Obesity) được thảo luận trong Chương 72 liên quan tới chế độ ăn uống không cân đối trong một thời gian dài, nó gây ra bởi việc ăn vào một lượng thức ăn lớn hơn lượng cơ thể cần để tạo năng lượng. Lượng thức ăn dư thừa, cho dù là chất béo, carbohydrates hay protein sau đó hầu hết đều được dự trữ dưới dạng chất béo trong mô mỡ, và sẽ được sử dụng tạo năng lượng sau.

Một số chủng động vật gặm nhấm đã tìm ra có sự di truyền béo phì xảy ra. Trong số đó có ít nhất một chủng, nguyên nhân gây tăng cường tích trữ dự trữ chất béo dẫn tới kết quả là béo phì nặng. Nhiều yếu tố di truyền ảnh hưởng tới trung tâm não điều hòa năng lượng hay những con đường mà kiểm soát năng lượng sử dụng hoặc năng lượng

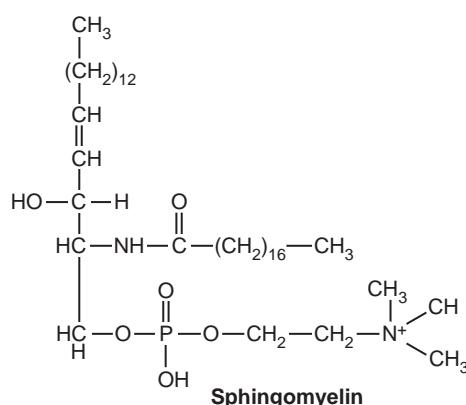
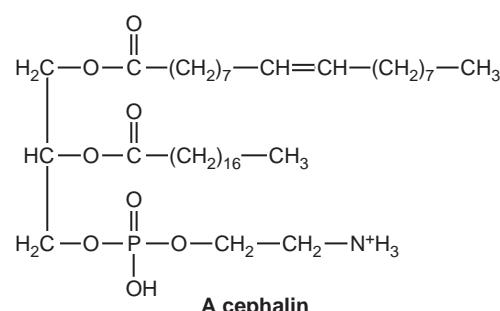
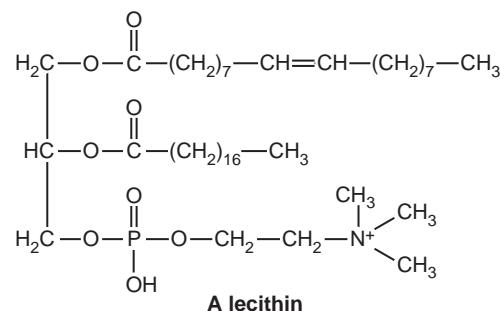
được dự trữ có thể là nguyên nhân gây ra béo phì di truyền ở người. Tuy nhiên, đơn基因 (monogenic) nguyên nhân gây bệnh béo phì ở người rất hiếm xảy ra, nó sẽ được thảo luận kĩ hơn trong Chương 72.

### Phospholipids và Cholesterol

#### Phospholipids

Các loại phospholipid chính trong cơ thể con người là lecithins, cephalins, và sphingomyelin; công thức hóa học điển hình của chúng được thể hiện như trong **Hình 69-5**.

Phospholipid luôn luôn chứa một hay nhiều phân tử acid béo và một gốc acid phosphoric, và chúng thường có chứa một nitrogenous base. Mặc dù cấu trúc hóa học của phospholipids rất đa dạng, nhưng tính chất vật lý của chúng là tương tự nhau bởi vì tất cả chúng đều là lipid hòa tan, được vận chuyển bởi lipoproteins, và được sử dụng khắp cơ thể để cấu tạo nhiều cấu trúc, như là màng tế bào và màng nội bào.



**Hình 69-5.** Các loại phospholipids.

**Sự hình thành phospholipids.** Phospholipids được tổng hợp trong tất cả các tế bào của cơ thể, mặc dù có một số tế bào có khả năng đặc biệt tổng hợp một lượng lớn chúng. Có lẽ khoảng 90% chúng được tạo thành trong các tế bào gan; một số được hình thành ở các tế bào biểu mô ruột trong quá trình hấp thụ lipid từ hệ thống ruột.

Tốc độ hình thành phospholipid được chỉ phối bởi một số yếu tố thông thường điều hòa kiểm soát tổng thể quá trình chuyển hóa chất béo.

**Sử dụng phospholipids.** Phospholipids có một số chức năng, bao gồm:

1. Phospholipids là một thành phần quan trọng của lipoproteins trong máu và rất cần thiết cho sự tạo thành và chức năng của hầu hết các lipoproteins; khi thiếu các phospholipids, sẽ xảy ra các bất thường nghiêm trọng đối với sự vận chuyển cholesterol và một số lipid khác.
2. Thromboplastin, rất cần thiết để khởi đầu quá trình đông máu, và là thành phần chủ yếu của một trong các cephalins.
3. Một lượng lớn sphingomyelin có mặt trong hệ thần kinh; chất này đóng vai trò như một chất cách điện trong các bao myelin quanh các sợi thần kinh.
4. Phospholipids là nguồn cung cấp các gốc phosphate khi các phản ứng hóa học khác nhau trong các mô cần các gốc này.
5. Có lẽ quan trọng nhất trong tất cả các chức năng của phospholipids là nó tham gia vào việc cấu tạo các cấu trúc hình thành lên màng tế bào trong các tế bào ở khắp cơ thể, như thảo luận trong phần tiếp theo của chương này; kết hợp với chức năng tương tự như chức năng của cholesterol.

### Cholesterol

Cholesterol có công thức được thể hiện trong **Hình 69-6**, nó có ở trong khẩu phần ăn bình thường và nó có thể được hấp thu chậm từ hệ thống ruột vào các bạch huyết ruột. Nó tan tốt trong lipid nhưng lại ít tan trong nước. Nó đặc biệt có khả năng tạo ester với acid béo. Thực vậy, khoảng 70% lượng cholesterol trong lipoproteins của huyết tương ở dạng cholesterol ester.

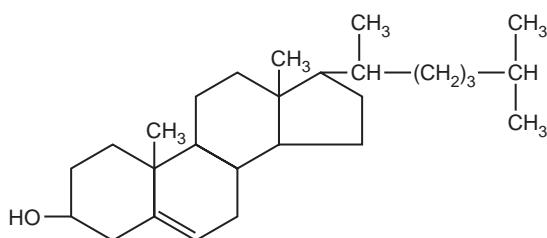
**Sự tạo thành Cholesterol.** Bên cạnh lượng cholesterol được hấp thu mỗi ngày từ tiêu hóa, đó được gọi là cholesterol ngoại sinh, thì một lượng lớn được tạo thành trong các tế bào của cơ thể, được gọi là cholesterol nội sinh. Về cơ bản tất cả cholesterol nội sinh lưu thông trong các lipoproteins của huyết tương được tạo thành nhờ gan, nhưng tất cả các tế bào khác của cơ thể cũng tạo thành một lượng nhỏ cholesterol, nó phù hợp với thực tế là nhiều cấu trúc màng tế bào của tất cả các tế bào đều được cấu tạo từ chất này.

Cấu trúc cơ bản của cholesterol là một nhân sterol, nó được tổng hợp hoàn toàn từ các phân tử acetyl-CoA. Đôi lại,

các nhân sterol có thể sửa đổi bởi các chuỗi bên khác nhau để tạo thành (1) cholesterol; (2) acid cholic, là cơ sở của acid mật hình thành ở gan; và (3) nhiều hormone steroid quan trọng tiết ra bởi tuyến vỏ thượng thận, buồng trứng, và tinh hoàn (các hormone này sẽ được thảo luận kỹ trong các chương sau).

**Những yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ Cholesterol huyết tương - Cơ chế điều hòa ngược Cholesterol cơ thể.** Các yếu tố quan trọng trong số các yếu tố ảnh hưởng tới nồng độ cholesterol huyết tương được nêu dưới đây:

1. Sự tăng lượng cholesterol ăn vào mỗi ngày có thể làm tăng nhẹ nồng độ trong huyết tương. Tuy nhiên, khi cholesterol ăn vào, sự tăng nồng độ cholesterol ức chế hầu hết các enzyme cần thiết cho sự tổng hợp cholesterol nội sinh, 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase, do đó tạo ra một hệ thống điều hòa ngược nội tại để ngăn chặn sự gia tăng quá mức nồng độ cholesterol huyết tương. Kết quả là, nồng độ cholesterol huyết tương thường không tăng quá hoặc giảm quá ± 15% bởi tác động của lượng cholesterol ăn vào, mặc dù phản ứng của các cá thể là khác nhau.
2. Một chế độ ăn nhiều chất béo bão hòa cũng làm tăng nồng độ cholesterol máu lên 15-25%, đặc biệt khi chế độ ăn này có liên quan tới việc tăng cân quá mức và bệnh béo phì. Sự tăng nồng độ cholesterol trong máu này là kết quả của sự tăng lắng đọng mỡ trong gan, sau đó nó cung cấp số lượng lớn acetyl-CoA trong các tế bào gan sản xuất cholesterol. Vì thế, muôn giảm nồng độ cholesterol máu cần duy trì chế độ ăn ít chất béo bão hòa và duy trì cân nặng bình thường thậm chí còn quan trọng hơn một chế độ ăn ít cholesterol.
3. Ăn chất béo chứa nhiều các acid béo không bão hòa thường gây ức chế làm giảm nhẹ nồng độ cholesterol máu giữ ở mức vừa phải. Cơ chế tác động này chưa được hiểu rõ, mặc dù vậy trong thực tế nó vẫn là cơ sở cơ bản của nhiều chế độ ăn uống.
4. Thiếu insulin hoặc hormone thyroid làm tăng nồng độ cholesterol máu, trong khi thừa hormone thyroid làm giảm nồng độ. Tác động này được cho là gây chủ yếu bởi sự thay đổi mức độ kích hoạt các enzyme đặc hiệu chịu trách nhiệm trong quá trình chuyển hóa các chất lipid.
5. Rối loạn di truyền cơ chế chuyển hóa cholesterol có làm tăng đáng kể mức cholesterol huyết tương. Ví dụ, các đột biến của gen thụ thể LDL ngăn cản gan thu nhận các LDL giàu cholesterol từ huyết tương. Cũng như sẽ thảo luận sau trong chương này, hiện tượng này làm cho gan sản xuất quá mức lượng cholesterol. Các đột biến gen mã hóa apolipoprotein B, một phần của LDL liên kết với các thụ thể, cũng gây tăng sản xuất cholesterol quá mức bởi gan.



Hình 69-6. Cholesterol.

**Sử dụng đặc hiệu cholesterol trong cơ thể.** Cho đến nay, hầu hết các cholesterol không cấu tạo màng tế bào đều tạo thành acid cholic trong gan. Nhiều hơn 80% cholesterol được chuyển đổi thành acid cholic. Như thảo luận trong Chương 71, acid cholic được liên hợp với các chất khác để tạo nên muối mật, có tác dụng thúc đẩy quá trình tiêu hóa và hấp thụ chất béo.

Một lượng nhỏ cholesterol được sử dụng bởi tuyến thượng thận để tạo hormone vỏ thượng thận, (2) buồng trứng sử dụng để tạo progesterone và estrogen, và (3) tinh hoàn sử dụng tạo thành testosterone. Các tuyến này có thể tổng hợp các sterol cho chính nó và sau đó tạo thành hormone, như thảo luận trong các chương về nội tiết. Một lượng lớn cholesterol bị kết tủa trong lớp sừng của da. Cholesterol này, cùng với các lipid khác, làm cho da có khả năng không hấp thu các chất hòa tan trong nước và các tác động của nhiều tác nhân hóa học bởi vì cholesterol và các lipid khác của da rất trơ với acid và nhiều loại dung môi, nếu không có chúng thì các tác nhân dễ dàng xâm nhập vào cơ thể chúng ta. Ngoài ra, các chất lipid đó giúp ngăn sự bốc hơi nước từ da; nếu không có sự bảo vệ này, lượng nước bốc hơi có thể lên đến 5-10 lít mỗi ngày (xảy ra ở những bệnh nhân bị bỏng, những người bị mất da), thay vì thông thường chỉ khoảng 300-400 ml.

### Chức năng cấu trúc tế bào của Phospholipid và Cholesterol - Đặc biệt đối với màng tế bào

Chúng ta đã đề cập ở trên việc sử dụng phospholipid và cholesterol góp phần hình thành các cấu trúc đặc biệt, chủ yếu là màng tế bào, trong tất cả các tế bào của cơ thể. Qua Chương 2, đã chỉ ra rằng có một số lượng lớn phospholipid và cholesterol xuất hiện ở cả màng tế bào và màng của các bào quan trong tất cả các tế bào. Nó cũng cho biết tỷ lệ cholesterol trên phospholipid màng đặc biệt quan trọng trong việc xác định độ linh động của màng tế bào.

Đối với màng tế bào được tạo thành từ các chất không tan trong nước có sẵn. Nói chung, những chất trong cơ thể không tan trong nước (ngoài các chất vô cơ của xương) là các lipid và một số protein. Như vậy, gần như toàn bộ tế bào ở khắp mọi nơi trong cơ thể chủ yếu cấu tạo từ phospholipids, cholesterol và một số protein không hòa tan. Những sự giảm phospholipids cũng làm giảm sức căng bề mặt giữa màng tế bào và các dịch xung quanh.

Một thực tế chỉ ra tầm quan trọng của phospholipids và cholesterol trong sự hình thành các yếu tố cấu trúc các tế bào là tốc độ đổi mới chậm của các chất trong hầu hết các mô ngoài mô gan được tính theo tháng hoặc theo năm. Ví dụ, chức năng của chúng trong các tế bào não có tác dụng trong quá trình ghi nhớ có liên quan chủ yếu đến tính chất vật lý bền vững của chúng.

### Xơ vữa động mạch (Atherosclerosis)

Xơ vữa động mạch là một bệnh của các động mạch cỡ lớn và cỡ trung bình, trong đó chúng bị tổn thương do chất béo được gọi là mảng xơ vữa phát triển trên bề mặt bên trong của thành động mạch. Xơ cứng động mạch-Arteriosclerosis, ngược lại, là một thuật ngữ dùng chung để chỉ sự dày lên và xơ cứng của các mạch máu ở tất cả các đường kính.

Một bát thường có thể được xác định rất sớm trong mạch máu, mà sau đó nó có thể trở thành xơ vữa động mạch là do tổn thương của lớp nội mạc mạch máu. Tổn thương này lại tác động làm tăng sự bám dính của các phân tử nội mô và giảm khả năng giải phóng nitric oxide của chúng - chất giúp ngăn cản sự bám dính của các đại thực bào, tiểu cầu và các bạch cầu đơn nhân vào lớp nội mô. Sau khi gây tổn thương cho các tế bào nội mô mạch máu, các bạch cầu đơn nhan và các lipids (chủ yếu là các LDLs) bắt đầu tụ tập tại nơi bị tổn thương (Hình 69-7A). Các bạch cầu đơn nhân vượt qua lớp nội mô, đi vào lớp sâu trong thành mạch máu, và trở thành các đại thực bào, sau đó chúng ăn và oxy hóa các lipoprotein bị tích ở đó, làm cho các đại thực bào trông giống như một bọt nước (foamlike). Các tế bào đại thực bào foam sau đó tập trung ở trong mạch máu và tạo thành một cấu trúc có thể nhìn thấy được là vết chất béo.

Theo thời gian, các vết chất béo phát triển lớn dần và kết thành một khối, các sợi xung quanh và mô cơ tron phát triển tạo thành một cấu trúc lớn và một mảng lớn (xem Hình 69-7B).

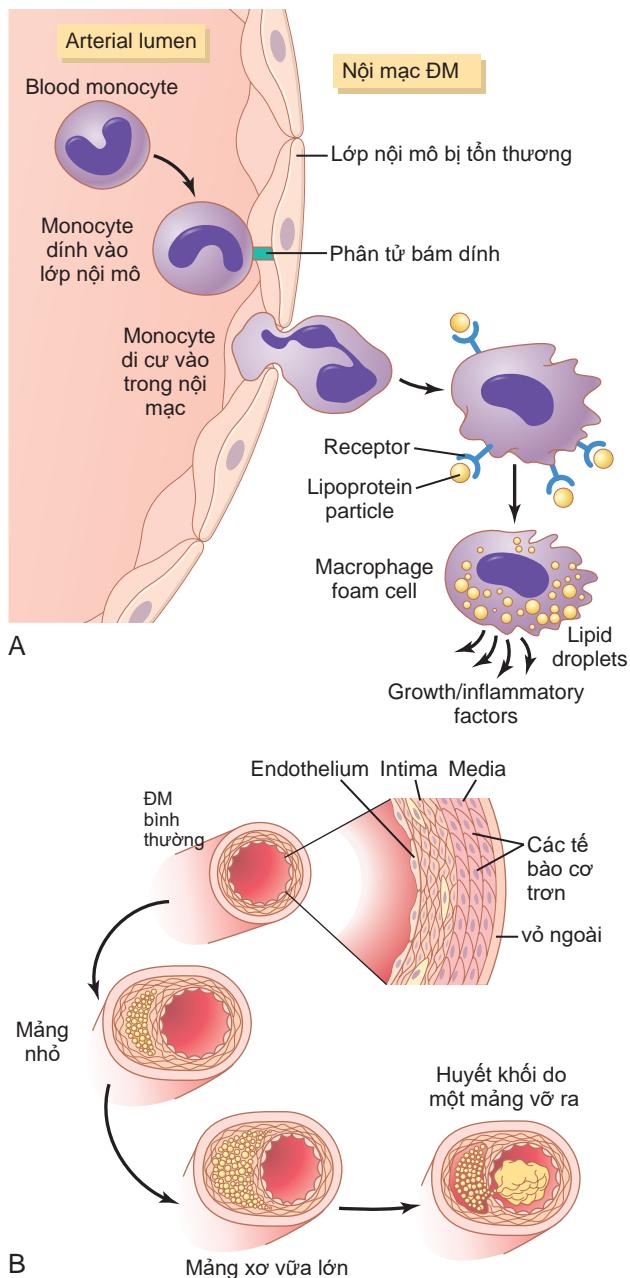
Ngoài ra, các đại thực bào còn giải phóng các chất gây phản ứng viêm và tác động mạnh tới các cơ tron và các mô sợi trên bề mặt của thành động mạch. Các lipid dạng lỏng cộng với sự tăng sinh của các tế bào có thể trở thành một khối quá lớn chèn ép vào lòng động mạch và làm giảm lưu lượng dòng chảy, đôi khi nó còn làm tắc hoàn toàn mạch. Mặc dù không tắc, các sợi của mảng bám tăng sinh và tạo thành một mô liên kết dày đặc; xơ cứng và trở lên lớn dần làm các động mạch trở nên xơ cứng. Tuy nhiên sau đó, các muối canxi thường kết tủa với cholesterol và các lipid khác của mảng xơ vữa, tạo thành xơ cứng canxi có thể làm cho động mạch trở thành các ống cứng. Cả hai giai đoạn sau đó của bệnh này đều được gọi là "xơ cứng động mạch."

Xơ vữa động mạch làm mất khả năng đàn hồi của chúng và bởi vì những vùng thoái hóa trên thành của chúng, chúng trở nên dễ bị vỡ. Ngoài ra, noi các mảng xơ vữa bám vào còn ảnh hưởng tới dòng máu chảy, bề mặt thô ráp của chúng làm cho các cục máu đông phát triển tại đó, tạo thành huyết khối tại chỗ (thrombus) hoặc cục máu đông có khả năng di chuyển theo dòng máu (embolus) (xem Chương 37), dẫn tới tắc nghẽn đột ngột dòng máu trong động mạch.

Gần một nửa số ca tử vong ở Hoa Kỳ và Châu Âu là do bệnh mạch máu. Khoảng 2/3 trong số các trường hợp tử vong là do huyết khối tại một hay nhiều động mạch vành. Một phần ba còn lại là do huyết khối hoặc xuất huyết mạch ở các cơ quan khác của cơ thể, đặc biệt là não (gây đột quy), nhưng cũng có thể tại thận, gan, hệ tiêu hóa, chi, và...

### Vai trò của Cholesterol và Lipoprotein trong xơ vữa động mạch

**Tăng Low-Density Lipoproteins.** Một yếu tố quan trọng gây xơ vữa động mạch là nồng độ cholesterol trong máu cao dưới dạng LDLs. Nồng độ các LDLs cholesterol trong huyết tương cao, tăng lên do nhiều yếu tố, đặc biệt là do ăn nhiều chất béo bão hòa.



**Hình 69-7.** Sự phát triển của mảng xơ vữa động mạch. A, Một bạch cầu đơn nhân di tới một phân tử bám dính trên một tế bào nội mô bị tổn thương của mạch máu. Bạch cầu đơn nhân sau đó di chuyển xuyên qua lớp nội mô vào lớp nội mạc của thành động mạch và chuyển thành một đại thực bào. Đại thực bào sau đó sẽ thực bào và oxy hóa các phân tử lipoprotein, trở thành một tế bào đại thực bào foam. Những tế bào foam giải phóng các chất gây viêm và làm tăng trưởng lớp nội mạc. B, Sự tập trung của các đại thực bào và sự phát triển của lớp nội mô làm cho mảng xơ vữa ngày càng lớn và lắng đọng lipids. Cuối cùng, các mảng xơ vữa có thể gây tắc mạch hoặc vỡ mạch, làm cho máu trong động mạch bị đóng lại và hình thành một huyết khối.

(Modified from Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868, 2002.)

**Tăng Cholesterol gia đình.** Tăng cholesterol máu gia đình là một bệnh có tính di truyền do gen tạo thành các thụ thể LDL trên bề mặt màng tế bào cơ thể bị khiếm khuyết. Trong trường hợp không có các thụ thể này, gan không thể hấp thụ cả IDL hoặc LDL. Nếu không hấp thụ được, các bộ máy sản xuất cholesterol của các tế bào gan lại càng hoạt động mạnh hơn và tạo ra các sản phẩm cholesterol mới; nó không còn đáp ứng với sự ức chế điều hòa ngược của nồng độ cholesterol huyết tương cao. Kết quả là, một số lượng VLDLs phát hành bởi gan đi vào huyết tương sẽ tăng lên rất nhiều.

Bệnh nhân tăng hoàn toàn cholesterol máu có tính gia đình có thể có nồng độ cholesterol trong máu khoảng 600-1000 mg/dl, tăng gấp 4-6 lần bình thường. Nếu không được điều trị, nhiều người trong số đó có thể chết trước 30 tuổi vì bệnh nhồi máu cơ tim hoặc di chứng khác của sự tắc nghẽn xơ vữa mạch máu khắp cơ thể.

Gen dị hợp gây tăng Cholesterol có tính gia đình là tương đối phổ biến, và xảy ra với tỷ lệ khoảng 1 trên 500 người. Một số dạng nặng hơn của rối loạn này gây ra bối rối biến đồng hợp tử là rất hiếm, xảy ra ít chỉ khoảng 1 trên trung bình 1 triệu trẻ sơ sinh.

**Vai trò của HDLs trong phòng chống xơ vữa động mạch.** Chức năng của HDLs ít được biết đến hơn so với LDLs. Người ta tin rằng HDLs thực sự có thể hấp thụ các tinh thể cholesterol bắt đầu lắng đọng lại thành động mạch. Thí nghiệm trên động vật cũng cho thấy rằng HDLs có thể có tác dụng bảo vệ khác chống xơ vữa động mạch, như là ức chế sự oxy hóa khi stress và ngăn chặn sự viêm trong mạch máu. Có hay không có những cơ chế được xem là thích hợp, các nghiên cứu dịch tễ học cho thấy rằng khi một người có tỷ lệ HDLs trên LDLs cao, thì khả năng phát triển xơ vữa động mạch giảm đáng kể. Tuy nhiên, theo nghiên cứu trên lâm sàng với các thuốc làm tăng lượng HDL đã thất bại trong việc chứng minh nó làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch. Từ các kết quả khác nhau trên thi cần nghiên cứu thêm về cơ chế cơ bản HDL có ảnh hưởng như thế nào với xơ vữa động mạch.

#### Những yếu tố chính khác gây Xơ vữa động mạch

Ở một số người có lượng cholesterol và lipoprotein hoàn toàn bình thường, xơ vữa động mạch vẫn phát triển. Một số yếu tố được biết tới là yếu tố dẫn tới xơ vữa động mạch là: (1) ít hoạt động và béo phì, (2) bệnh đái tháo đường, (3) tăng huyết áp, (4) tăng lipid máu, và (5) hút thuốc lá.

Tăng huyết áp là một ví dụ làm tăng nguy cơ dẫn tới xơ vữa động mạch vành ít nhất gấp hai lần. Tương tự như vậy, một người bị bệnh đái tháo đường trung bình có nguy cơ tăng gấp hai lần bệnh mạch vành. Khi tăng huyết áp và đái tháo đường xuất hiện cùng nhau, nguy cơ mắc bệnh động mạch vành sẽ tăng lên gấp 8 lần. Khi tăng huyết áp, bệnh đái tháo đường và tăng lipid máu cùng xuất hiện thì nguy cơ dẫn tới bệnh xơ vữa động mạch vành tăng lên gấp 20 lần, từ đó cho thấy rằng khi các yếu tố tương tác với nhau sẽ đồng thời càng làm tăng gấp nhiều lần nguy cơ phát triển xơ vữa động mạch. Ở nhiều bệnh nhân thừa cân, béo phì, họ cũng có nguy cơ tăng khả năng dẫn tới xơ vữa động mạch đáng kể, do đó có thể dẫn tới suy tim, đột quỵ, và bệnh thận.

Ở tuổi trưởng thành sớm và trung lưu, đàn ông có nguy cơ mắc xơ vữa động mạch nhiều hơn ở phụ nữ cùng tuổi, nó được cho rằng do hormone sinh dục nam có thể gây xơ vữa động mạch, ngược lại hormone sinh dục nữa lại có thể bảo vệ khỏi xơ vữa động mạch.

Một số yếu tố gây xơ vữa động mạch bằng cách làm tăng nồng độ LDLs trong huyết tương. Một số yếu tố khác như là tăng huyết áp, dẫn tới xơ vữa động mạch do làm tổn thương lớp nội mạc mạch máu và những thay đổi khác lên các mô mạch máu dẫn đến làm lắng đọng cholesterol.

Sự phức tạp của xơ vữa động mạch, các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy rằng nồng độ sắt trong máu dư thừa cũng có thể dẫn tới xơ vữa động mạch, có lẽ bằng cách hình thành các gốc tự do trong máu gây tổn thương tới các thành mạch. Khoảng một phần tư dân số đều có một loại LDL được gọi là lipoprotein(a), có chứa một protein bô sung, apolipoprotein(a), nó gần như làm tăng gấp đôi tỷ lệ mắc bệnh xơ vữa động mạch. Các cơ chế chính xác dẫn tới xơ vữa động mạch vẫn chưa được phát hiện.

### Phòng chống Xơ vữa động mạch

Các biện pháp quan trọng nhất để bảo vệ chống sự phát triển của xơ vữa động mạch và sự tiến triển của nó dẫn tới bệnh mạch máu nghiêm trọng là (1) duy trì cân nặng hợp lý, bằng cách chăm hoạt động thể thao, và ăn một chế độ ăn có chứa chủ yếu là chất béo không bão hòa có hàm lượng cholesterol thấp; (2) ngăn ngừa tăng huyết áp bằng cách duy trì chế độ ăn uống lành mạnh và nâng hoạt động thể thao, hoặc điều hòa huyết áp máu bằng các thuốc hạ huyết áp nếu tăng huyết áp phát triển; (3) tác động điều hòa glucose máu bằng insulin điều trị hoặc các thuốc khác nếu bệnh đái tháo đường phát triển; và (4) tránh hút thuốc lá.

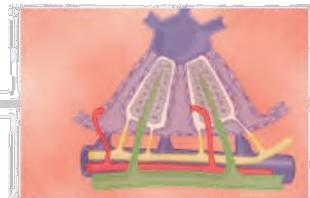
Một số loại thuốc làm giảm lipid và cholesterol máu đã được chứng minh có tác dụng trong việc ngăn ngừa xơ vữa động mạch. Hầu hết cholesterol được hình thành trong gan được chuyển đổi thành acid mật và tiết ra ở tá tràng; sau đó, hơn 90% muối mật lại được tái hấp thu ở hồi tràng. Do đó, bất kì tác nhân nào kết hợp với acid mật trong hệ tiêu hóa và ngăn sự tái hấp thu chúng trở lại hệ tuần hoàn có thể làm giảm acid mật toàn phần trong máu tuần hoàn. Kết quả là, gan tổng hợp nhiều cholesterol mới để chuyển hóa thành acid mật mới. Như vậy, chỉ đơn giản bằng cách ăn cảm yến mạch, chúng có thể liên kết với acid mật và là một thành phần của nhiều loại ngũ cốc ăn sáng, sẽ làm tăng tốc độ tạo thành cholesterol gan chuyển thành acid mật mới hơn là tạo thành LDLs mới và mang xơ vữa. Nhựa cây cũng có thể sử dụng để liên kết với acid mật trong ruột và làm tăng thai phân, do đó làm giảm tổng lượng cholesterol ở gan.

Một nhóm thuốc gọi là statins cạnh tranh ức chế hydroxymethylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) reductase, một enzyme giới hạn tỷ lệ trong quá trình tổng hợp cholesterol và tăng thu thế LDL ở gan, thường làm giảm khoảng 25-50% nồng độ LDLs huyết tương. Các statins cũng có thể có các những tác động có lợi khác giúp ngăn chặn xơ vữa động mạch, chẳng hạn như giảm phản ứng viêm mạch máu. Những loại thuốc này hiện nay được sử dụng rộng rãi để điều trị cho bệnh nhân, những người tăng nồng độ cholesterol huyết tương.

Nói chung, các nghiên cứu cho thấy rằng cứ giảm 1 mg/dl LDL cholesterol trong huyết tương, thì tương đương giảm 2% tỷ lệ tử vong do bệnh tim xơ vữa động mạch. Do đó, các biện pháp phòng ngừa thích hợp có giá trị hiệu quả trong làm giảm các cơn đau tim.

### Bibliography

- Abumrad NA, Davidson NO: Role of the gut in lipid homeostasis. *Physiol Rev* 92:1061, 2012.
- Feig JE, Hewing B, Smith JD, et al: High-density lipoprotein and atherosclerosis regression: evidence from preclinical and clinical studies. *Circ Res* 114:205, 2014.
- Frayn KN: Fat as a fuel: emerging understanding of the adipose tissue-skeletal muscle axis. *Acta Physiol (Oxf)* 199:509, 2010.
- Glatz JF, Luiken JJ, Bonen A: Membrane fatty acid transporters as regulators of lipid metabolism: implications for metabolic disease. *Physiol Rev* 90:367, 2010.
- Goldstein JL, Brown MS: The LDL receptor. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 29:431, 2009.
- Jaworski K, Sarkadi-Nagy E, Duncan RE, et al: Regulation of triglyceride metabolism. IV. Hormonal regulation of lipolysis in adipose tissue. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G1, 2007.
- Kersten S: Physiological regulation of lipoprotein lipase. *Biochim Biophys Acta* 1841:919, 2014.
- Libby P: Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 420:868, 2002.
- Mansbach CM 2nd, Gorelick F: Development and physiological regulation of intestinal lipid absorption. II. Dietary lipid absorption, complex lipid synthesis, and the intracellular packaging and secretion of chylomicrons. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 293:G645, 2008.
- Mineo C, Shaul PW: Novel biological functions of high-density lipoprotein cholesterol. *Circ Res* 111:1079, 2012.
- Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC: The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism* 60:1500, 2010.
- Peirce V, Carrobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. *Nature* 510:76, 2014.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 510:84, 2014.
- Randolph GJ, Miller NE: Lymphatic transport of high-density lipoproteins and chylomicrons. *J Clin Invest* 124:929, 2014.
- Rosenson RS, Brewer HB Jr, Ansell B, et al: Translation of high-density lipoprotein function into clinical practice: current prospects and future challenges. *Circulation* 128:1256, 2013.
- Rye KA, Barter PJ: Regulation of high-density lipoprotein metabolism. *Circ Res* 114:143, 2014.
- Sniderman AD, Tsimikas S, Fazio S: The severe hypercholesterolemia phenotype: clinical diagnosis, management, and emerging therapies. *J Am Coll Cardiol* 63:1935, 2014.
- Soeters MR, Soeters PB, Schooneman MG, et al: Adaptive reciprocity of lipid and glucose metabolism in human short-term starvation. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 303:E1397, 2012.
- Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93:359, 2013.
- Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism* 62:889, 2013.



# Gan

Gan là một cơ quan riêng biệt, nó thực hiện nhiều chức năng khác nhau có mối liên quan đến nhau. Điều đó trở nên đặc biệt rõ ràng khi những bất thường của gan xảy ra thì nhiều chức năng gan bị xáo trộn cùng một lúc. Chương này tóm tắt các chức năng khác nhau của gan, bao gồm: (1) lọc và lưu trữ máu; (2) chuyển hóa carbohydrate, protein, chất béo, hormone và các hóa chất từ bên ngoài; (3) tạo ra mật; (4) kho dự trữ vitamins và Fe; và (5) tạo thành các yếu tố đông máu.

## Giải phẫu sinh lý của gan

Gan là cơ quan lớn nhất trong cơ thể, nó chiếm khoảng 2% tổng trọng lượng cơ thể, tức là khoảng 1,5 kg (3.3 pounds) ở một người lớn bình thường. Đơn vị chức năng của gan là tiêu thụ gan, nó là một cấu trúc hình trụ dài vài mm và có đường kính 0.8-2 mm. Gan người chứa khoảng 50,000 - 100,000 tiêu thùy gan.

Tiêu thùy gan, thể hiện qua mặt cắt trong **Hình 71-1**, nó được hình thành xung quanh một tĩnh mạch trung tâm, nó đổ vào tĩnh mạch gan và sau đó đổ vào tĩnh mạch chủ. Các tiêu thùy bao gồm chủ yếu các dây tế bào gan (hai trong số đó được thể hiện trong **Hình 71-1**) nở tỏa ra từ tĩnh mạch trung tâm như hình nan hoa bánh xe. Mỗi dây tế bào gan thường gồm 2 hàng tế bào gan và giữa các tế bào lân cận là các vi quản mao, nó đổ vào ống dẫn mật trong các khoảng cửa ngăn cách với các tiêu thùy gan liền kề.

Trong khoảng cửa có tiêu tĩnh mạch cửa nhận máu chủ yếu từ các tĩnh mạch từ hệ thống ruột theo đường tĩnh mạch cửa. Từ những tiêu tĩnh mạch máu chảy vào các xoang. Do đó, các tế bào gan được tiếp xúc liên tục với máu tĩnh mạch.

Tiêu động mạch gan cũng xuất hiện trong khoảng cửa. Các tiêu động mạch cung cấp máu động mạch đến các mô vách ngăn giữa các tiêu thùy lân cận, và rất nhiều tiêu động mạch nhỏ cũng đổ trực tiếp vào các xoang gan, nó thường đổ vào các tiêu thùy với khoảng cách khoảng một phần ba từ khoảng cửa như thể hiện trong **Hình 71-1**.

Ngoài các tế bào gan, các xoang tĩnh mạch được lót bởi 2 loại tế bào khác là: (1) Các tế bào nội mô điển hình và (2) các tế bào Kupffer cells (còn gọi là tế bào võng nội mô), đó là các đại thực bào lót các xoang và có khả năng thực bào vi khuẩn và các tạp chất trong máu xoang gan.

Lớp tế bào nội mô của xoang có các lỗ rất lớn, một số còn lớn có đường kính gần 1 micromet. Bên dưới lớp nội mô này, giữa các tế bào nội mô và các tế bào gan, là khoảng gian mô hẹp được gọi là khoảng Disse, hay còn được gọi là khoảng gian xoang. Hàng triệu khoảng Disse thông với các mạch bạch huyết trong khoảng cửa. Do đó, chất lỏng trong các khoảng Disse này được lấy ra qua hệ bạch huyết. Vì các lỗ nội mạch lớn, các chất trong huyết tương di chuyển tự do vào các khoảng Disse. Ngay cả các phân tử lớn như protein huyết tương cũng khuếch tán tự do vào các khoảng Disse.

## Mạch máu gan và hệ bạch huyết

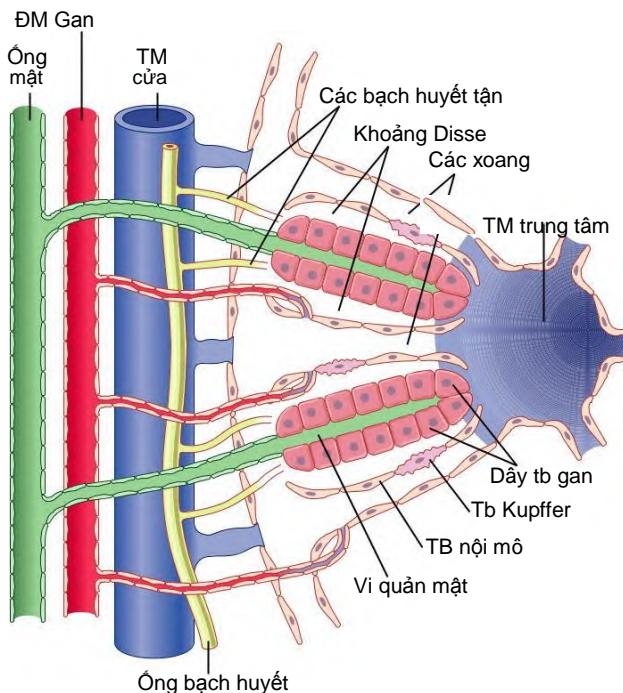
Chức năng của hệ thống mạch máu gan đã được thảo luận trong chương 15 trong mối liên hệ với các tĩnh mạch cửa và có thể được tóm tắt như sau.

### Máu chảy qua gan từ tĩnh mạch cửa và động mạch gan

**Gan có lượng máu lớn chảy qua và sức cản nhỏ.** Khoảng 1050 ml máu chảy từ tĩnh mạch cửa vào xoang gan mỗi phút, và thêm khoảng 300 ml máu chảy vào các xoang từ động mạch gan, và tổng trung bình là khoảng 1350 ml/phút, nó chiếm khoảng 27% cung lượng tim.

Áp lực trong tĩnh mạch cửa dẫn vào gan trung bình là 9 mm Hg, và áp lực trong các tĩnh mạch gan từ gan vào tĩnh mạch chủ dưới bình thường trung bình khoảng 0 mm Hg. Sự chênh lệch áp suất nhỏ, chỉ 9 mm Hg, làm cho dòng máu chảy qua các xoang gan bình thường rất chậm, đặc biệt khi có khoảng 1350 ml máu chảy qua mỗi phút.

**Xơ gan làm tăng sức cản dòng máu chảy qua.** Khi các tế bào nhu mô gan bị phá hủy, chúng bị thay thế bằng các mô xơ và cuối cùng chèn ép vào các mạch máu xung quanh, từ đó cản trở đáng kể dòng chảy từ máu tĩnh mạch cửa qua gan. Bệnh này của gan thì được biết đến là bệnh xơ gan. Nó là hậu quả phổ biến nhất là do nghiện rượu mạn tính hoặc từ sự tích lũy dư thừa chất béo trong gan và sau khi bị viêm gan, một tình trạng được gọi là viêm gan nhiễm mỡ không do rượu, hay NASH (nonalcoholic steatohepatitis). Một bệnh ít nghiêm trọng do sự tích lũy chất béo và viêm gan, gan nhiễm mỡ không do rượu NAFLD (nonalcoholic fatty liver disease), là nguyên nhân phổ biến nhất của bệnh gan ở nhiều nước châu Âu, và



**Hình 71-1.** Cấu trúc cơ bản của một tiểu thùy gan, hình cho thấy các dây tủy bào gan, mạch máu, hệ thống mật và hệ thống dòng chảy bạch huyết giữa khoang Disse và hệ bạch huyết liên thùy. (Modified from Guyton AC, Taylor AE, Granger HJ: Circulatory Physiology. Vol 2: Dynamics and Control of the Body Fluids. Philadelphia: WB Saunders, 1975.)

có liên quan tới béo phì và bệnh tiểu đường typ II.

Xơ gan cũng có thể do ăn phải chất độc như carbon tetrachloride, bệnh do virus như viêm gan truyền nhiễm, tắc nghẽn đường mật và bệnh truyền nhiễm trong các ống mật.

Hệ thống cửa cũng thỉnh thoảng bị chặn lại bởi một cục máu đông lớn phát triển trong tĩnh mạch cửa hoặc từ một nhánh lớn của nó. Khi hệ thống cửa đột nhiên bị chặn, sự trở lại của máu từ ruột và lách qua hệ thống cửa tới hệ tuần hoàn sẽ bị cản trở. Kết quả trở kháng này làm tăng huyết áp tĩnh mạch cửa, với áp lực mao mạch trong thành ruột tăng tới lên 15-20 mm Hg trên mức bình thường. Bệnh nhân có thể chết trong vòng một vài giờ vì mất quá nhiều chất lỏng từ mao mạch vào khoang bụng và các thành ruột.

#### Chức năng dự trữ máu của gan

Bởi vì gan là một cơ quan lớn, một lượng lớn máu có thể được lưu trữ trong các mạch máu của nó. Thể tích máu bình thường của nó, trong cả tĩnh mạch gan và các xoang gan là khoảng 450 ml, tương đương gần 10% tổng lượng máu trong cơ thể. Khi huyết áp cao ở tâm nhĩ phải gây tác động lại gan, làm gan mở rộng và có thể chứa thêm 0,5-1 lít máu dự trữ trong các tĩnh mạch và xoang gan. Hiện tượng này đặc biệt xảy ra trong trường hợp suy tim do tắc mạch ngoại vi, đã được thảo luận trong Chương 22. Như vậy, tác dụng của gan là rất lớn, gan mở rộng, các tĩnh mạch có khả năng hoạt động như một nơi dự trữ máu có giá trị trong thời gian thể tích máu tăng hay trong trường hợp cần cung cấp thêm máu khi thể tích máu giảm.

#### Gan có lượng lớn bạch huyết chảy qua

Do các lỗ trong xoang gan có tính thẩm thấu lớn so với các mao mạch ở các mô khác, chúng cho phép sự trao đổi trực tiếp giữa hai chất lỏng và protein vào các khoang Disse. Do đó, dòng bạch huyết chảy từ gan thường có nồng độ protein khoang 6 g/dl, chỉ thấp hơn một chút so với nồng độ protein huyết tương. Ngoài ra, tính thẩm cao của lớp nội mô xoang gan cho phép tạo thành lượng lớn bạch huyết. Do đó, khoảng một nửa lượng bạch huyết trong cơ thể ở trạng thái bình thường được phát sinh trong gan.

**Áp lực mạch máu gan cao có thể gây rò rỉ dịch vào khoang bụng từ gan và các mao mạch cửa.** Khi áp lực trong các tĩnh mạch gan tăng chỉ 3-7 mm Hg cao hơn bình thường, một lượng lớn chất lỏng cắt đầu dò vào bạch huyết và rò rỉ thông qua mặt ngoài của bao xơ gan trực tiếp vào khoang bụng. Chất lỏng này gần giống như huyết tương tĩnh khiết, chứa 80-90% protein huyết tương. Tại tĩnh mạch chủ dưới áp lực từ 10-15 mm Hg sẽ khiến dòng bạch huyết của gan tăng lên 20 lần bình thường, và rò rỉ từ bề mặt của gan có thể rất lớn vào ổ bụng, nó được gọi là ascites. Tắc nghẽn dòng chảy qua gan cũng gây tăng áp lực mao mạch trong toàn bộ hệ thống cửa của đường tiêu hóa, dẫn đến phù nề thành ruột và rò rỉ dịch vào thanh mạch của ruột trong ổ bụng. Điều này cũng có thể gây ra tràn dịch màng bụng.

#### Khả năng tái tạo của gan

Gan sở hữu một khả năng đặc biệt là có thể tự khôi phục lại sau khi bị mất một phần gan do phẫu thuật cắt gan hoặc tổn thương gan cấp tính, miễn là chấn thương không pharc tạp do nhiễm virus hoặc viêm. Cắt gan một phần, tối 70% gan bị cắt đi, làm các thùy còn lại mở rộng ra và phục hồi cấu trúc gan trở lại kích thước ban đầu của nó. Khả năng tái tạo này khá nhanh và chỉ cần 5-7 ngày ở chuột. Trong thời gian tái tạo gan, tế bào gan có khả năng đạt mức tái tạo một hoặc hai lần, và sau khi đạt được kích thước và thể tích ban đầu của gan, các tế bào gan trở lại trạng thái bình thường của nó.

Cơ chế kiểm soát khả năng tái nhanh chóng của gan này chưa được hiểu rõ, nhưng yếu tố tăng trưởng gan (HGF) dường như đóng vai trò quan trọng trong việc kích thích các tế bào gan phân chia và tăng trưởng. HGF được sản xuất bởi các tế bào trung mô gan và các mô khác, nhưng không phải bởi các tế bào gan. Nồng độ trong máu của HGF tăng hơn 20 lần sau khi phẫu thuật cắt một phần gan, nhưng phản ứng tái tạo gan chỉ được tìm thấy trong gan sai khi thực hiện phẫu thuật này, nó cho thấy rằng HGF có thể được kích hoạt chỉ trong cơ quan bị ảnh hưởng. Các yếu tố tăng trưởng khác (đặc biệt yếu tố tăng trưởng biểu mô) và các cytokine như yếu tố hoại tử khói u và interleukin 6 cũng có thể tham gia trong việc kích thích tái tạo tế bào gan.

Sau gan đã trở lại kích thước ban đầu của nó, quá trình phân chia tế bào gan được dừng lại. Một lần nữa, các yếu tố liên quan tới quá trình này chưa được hiểu rõ, mặc dù có sự chuyển hóa yếu tố tăng trưởng  $\beta$  và tế bào gan tiết ra một cytokine, nó là một chất ức chế mạnh sự tăng sinh tế bào

gan và đã được coi là nguyên nhân chính làm dừng quá trình tái tạo gan.

Các thí nghiệm sinh lý chỉ ra rằng khả năng tăng trưởng của gan được kiểm soát chặt chẽ bởi một số tín hiệu chưa rõ ràng liên quan đến kích thước của cơ thể, do đó, kích thước gan thích hợp trọng lượng của cơ thể sẽ cho thấy chức năng trao đổi chất tối ưu nhất. Tuy nhiên, trong các bệnh gan do xơ hóa, viêm hoặc nhiễm virus, quá trình tái tạo của gan bị suy giảm nghiêm trọng và chức năng gan bị suy giảm.

### Hệ thống đại thực bào của gan có chức năng lọc máu

Máu chảy qua các mao mạch ruột sẽ mang nhiều vi khuẩn từ ruột. Thật vậy, một mẫu máu lấy từ tĩnh mạch cửa trước khi nó đi vào gan hầu như luôn luôn thấy nhiều trực khuẩn đại tràng khi nuôi cấy, trong khi sự phát triển của trực khuẩn đại tràng trong hệ thống tuần hoàn lại cực kì hiếm.

Đặc biệt hình ảnh cho thấy chuyển động nhanh của hoạt động của các tế bào Kupffer, các đại thực bào lót các xoang tĩnh mạch gan, đã chứng minh rằng các tế bào này có tác dụng lớn làm sạch dòng máu khi nó đi qua các xoang; khi một loại vi khuẩn tiếp xúc với một tế bào Kupffer, khoảng ít hơn 0,01s vi khuẩn đi vào trong thành của tế bào Kupffer và bị kẹt lại ở đó vĩnh viễn cho đến khi nó bị tiêu hóa. Có lẽ ít hơn 1% các vi khuẩn đi vào máu tĩnh mạch cửa từ ruột có thể thành công vượt qua được gan để tới hệ thống tuần hoàn.

### Chức năng chuyển hóa của Gan

Gan rất lớn, nơi có các tế bào có tốc độ chuyển hóa chất cao. Những tế bào này chuyển hóa các chất và năng lượng từ một hệ chuyển hóa khác, quá trình tổng hợp nhiều chất sau đó được vận chuyển tới các nơi khác trên cơ thể, và thực hiện vô số các chức năng trao đổi chất khác. Vì lý do này, một mảng lớn của ngành hóa sinh là dành để nghiên cứu các phản ứng chuyển hóa ở gan. Trong chương này, chúng ta tóm tắt các chức năng trao đổi chất đặc biệt quan trọng trong việc tiềm hiểu kết hợp chức năng sinh lý của cơ thể.

### Chuyển hóa Carbohydrate

Trong quá trình chuyển hóa carbohydrate, gan thực hiện chức năng dưới đây, như đã tổng hợp từ Chương 68:

1. Kho dự trữ lượng lớn glycogen.
2. Chuyển đổi galactose và fructose thành glucose.
3. Tân tạo glucose.
4. Tạo thành nhiều hợp chất hóa học từ các sản phẩm trung gian của quá trình chuyển hóa carbohydrate.

Gan có vai trò đặc biệt quan trọng để duy trì nồng độ đường huyết ở mức bình thường. Dự trữ glucogen cho phép gan có thể loại bỏ glucose dư thừa trong máu và dự trữ tại đó, và sau đó có thể đưa lại vào máu khi nồng độ glucose máu bắt đầu giảm quá thấp, nó được gọi là chức năng đệm glucose của gan. Ở một người có chức năng gan bị suy giảm, nồng độ glucose trong máu sau bữa ăn giàu carbohydrate có thể tăng 2-3 lần so với ở một người có chức năng gan bình thường.

Tân tạo glucose cũng rất quan trọng đối với việc duy trì nồng độ đường huyết bình thường, vì quá trình tân tạo glucose xảy ra rất mạnh chỉ khi nồng độ glucose giảm dưới mức bình thường. Một lượng lớn acid amin và glycerol của triglyceride được chuyển hóa thành glucose, do đó giúp duy trì nồng độ đường huyết trong máu ở mức bình thường.

### Chuyển hóa chất béo

Mặc dù hầu hết các tế bào của cơ thể đều có thể chuyển hóa chất béo, nhưng một phần của quá trình chuyển hóa chất béo xảy ra chủ yếu ở gan. Trong quá trình chuyển hóa chất béo, gan thực hiện chức năng cụ thể sau đây, như tổng hợp từ Chương 69:

1. Oxy hóa các acid béo để cung cấp năng lượng cho các chức năng khác của cơ thể.
2. Tổng hợp số lượng lớn cholesterol, phospholipids, và hầu hết các lipoprotein.
3. Tổng hợp chất béo từ các proteins và carbohydrates.

Để lấy được năng lượng từ các chất béo trung tính, các chất béo đầu tiên được phân tách thành glycerol và acid béo. Các acid béo này sau đó được phân tách ra bởi *beta-oxidation* thành hai gốc carbon-acetyl sau đó tạo thành *acetyl coenzyme A* (acetyl-CoA). Acetyl-CoA có thể đi vào chu trình acid citric và oxy hóa để giải phóng một năng lượng lớn. Beta-oxy hóa có thể diễn ra ở tất cả các tế bào trong cơ thể, nhưng nó xảy ra đặc biệt nhanh trong các tế bào gan. Gan không thể sử dụng tất cả các acetyl-CoA tạo ra; thay vào đó, chúng được chuyển đổi bằng cách liên kết hai phân tử acetyl-CoA tạo thành *acetoacetic acid*, một acid hòa tan mạnh có thể đi ra ngoài các tế bào gan để bào dịch ngoại bào và sau đó được vận chuyển dọc suốt cơ thể và được hấp thụ bởi các mô khác nhau. Các mô đó chuyển hóa acid acetoacetic thành acetyl-CoA và sau đó oxy hóa chúng theo cách thông thường. Do đó, gan chịu trách nhiệm quan trọng trong quá trình chuyển hóa chất béo.

Khoảng 80% các cholesterol tổng hợp trong gan được chuyển thành muối mật, và được bài tiết vào trong mật; phần còn lại được vận chuyển trong các lipoprotein được vận chuyển trong máu tới các mô khác của cơ thể. Phospholipid được tương tự tổng hợp trong gan và vận chuyển chủ yếu bởi các lipoprotein. Cả hai loại cholesterol và phospholipid được sử dụng cho tế bào được tạo thành từ màng, cấu trúc nội bào và nhiều chất hóa học quan trọng đối với chức năng tế bào.

Hầu như tất cả các quá trình tổng hợp chất béo trong cơ thể từ carbohydrates và protein cũng đều xảy ra ở gan. Sau khi chất béo được tổng hợp ở gan, nó được vận chuyển trong các lipoprotein vào lưu trữ ở các mô mỡ.

### Chuyển hóa Protein

Cơ thể không thể không kể đến sự đóng góp của gan trong quá trình chuyển hóa protein. Các chức năng quan trọng nhất trong quá trình chuyển hóa protein, như tóm tắt từ Chương 70, như sau:

1. Khử amin của amino acids.
2. Tạo thành ure để loại bỏ amoniac từ các dịch cơ thể.
3. Tạo thành các protein huyết tương.

#### 4. Chuyển đổi giữa các loại acid amin khác nhau và tổng hợp các hợp chất khác từ acid amin.

Khử amin của acid amin là cần thiết trước khi chúng có thể được sử dụng để tạo năng lượng hoặc chuyển hóa thành carbohydrate hay chất béo. Một lượng nhỏ khử amin có thể xảy ra ở các mô khác của cơ thể, đặc biệt là trong thận, nhưng nó ít quan trọng hơn so với sự khử amin của acid amin ở gan.

Sự hình thành ure ở gan giúp loại bỏ amoniac khỏi dịch cơ thể. Một lượng lớn amoniac được hình thành bởi quá trình khử amin, và các một lượng bổ sung được hình thành ở ruột do vi khuẩn và sau đó hấp thu vào máu. Vì vậy, nếu gan không tạo thành ure thì nồng độ amoniac huyết tương sẽ tăng lên nhanh chóng và kết quả dẫn đến tình trạng hôn mê gan và tử vong. Thật vậy, giảm lượng máu chảy qua gan như thỉnh thoảng xảy ra khi một huyết khối phát triển giữa tĩnh mạch cửa và tĩnh mạch chủ có thể làm cho nồng độ amoniac tăng quá mức trong máu, một tình trạng nhiễm độc nặng.

Về cơ bản tất cả các protein huyết tương, ngoại trừ một phần gamma globulin thì đều được tạo thành bởi tế bào gan, và chiếm khoảng 90% tổng số protein huyết tương. Các gamma globulin còn lại là các kháng thể được hình thành chỉ yếu bởi các tương bào trong các mô bạch huyết của cơ thể. Gan có thể tạo thành các protein huyết tương ở mức tối đa là 15-50 g/ngày. Vì vậy, ngay cả khi các protein huyết tương bị mất nhiều gần như một nửa khỏi cơ thể, chúng vẫn có thể được bổ sung chỉ trong 1-2 tuần.

Sự giảm protein huyết tương gây phân bào nhanh các tế bào gan và sự tăng trưởng về kích thước của gan; những hiệu ứng này được kết hợp xảy ra với tốc độ tăng của protein huyết tương cho đến khi nồng độ huyết tương trở lại bình thường. Với bệnh gan mạn tính (ví dụ: xơ gan) protein huyết tương, chẳng hạn như albumin có thể giảm xuống mức rất thấp, gây phù nề tông thể và tình trạng cô trướng như được giải thích trong Chương 30.

Trong các chức năng quan trọng nhất của gan là khả năng tổng hợp các acid amin nhất định và các hợp chất hóa học quan trọng khác nhau từ amino acid. Ví dụ, các acid amin không thiết yếu đều có thể được tổng hợp trong gan. Để thực hiện chức năng này, một keto acid có thành phần hóa học tương tự (ngoại trừ thành phần oxygen keto) như của các amino acid được hình thành có cùng kích cỡ. Một amino cơ bản sau đó được chuyển qua nhiều giai đoạn vận chuyển gốc amino từ một amino có sẵn tới acid keto để thay thế cho gốc oxygen keto.

#### Các chức năng chuyển hóa khác của Gan

**Gan là một khi dự trữ Vitamins.** Gan có chức năng đặc biệt để dự trữ các vitamin và từ lâu đã được biết đến như là nguồn vitamin tuyệt vời trong việc điều trị cho các bệnh nhân. Vitamin được dự trữ với số lượng lớn nhất trong gan là vitamin A, ngoài ra còn lượng lớn vitamin D và vitamin B<sub>12</sub> cũng thường được dự trữ nhiều ở đây. Số lượng vitamin dự trữ ở đây có thể ngăn ngừa tình trạng thiếu vitamin A trong khoảng 10 tháng. Số lượng vitamin D dự trữ có thể ngăn ngừa thiếu hụt trong vòng 3-4 tháng, và số lượng vitamin B<sub>12</sub> dự trữ ở đây có thể ngăn thiếu hụt trong khoảng 1 năm hoặc có lẽ trong khoảng vài năm.

**Dạng trữ sắt ở gan là Ferritin.** Ngoài sắt trong hemoglobin ở máu, một phần lớn sắt trong cơ thể được dự trữ trong gan ở dạng Ferritin. Các tế bào gan có chức một lượng lớn protein là apoferritin, nó có khả năng kết hợp thuận nghịch với sắt. Vì vậy, khi sắt có sẵn trong dịch của cơ thể với số lượng dư thừa, nó sẽ kết hợp với apoferritin để tạo ferritin và được dự trữ ở dạng này trong các tế bào gan cho đến khi các nơi khác cần dùng đến nó. Khi lượng sắt trong dịch cơ thể giảm, ferritin giải phóng sắt. Như vậy, hệ thống apoferritin-ferritin gan hoạt động như một bộ đệm sắt trong máu, cũng như một phương tiện dự trữ sắt. Các chức năng khác của gan liên quan đến sự trao đổi sắt và hình thành hồng cầu đã được nói đến trong Chương 33.

#### Gan tổng hợp các chất sử dụng trong quá trình đông máu.

Các chất được tạo thành ở gan được sử dụng trong quá trình đông máu bao gồm: fibrinogen, prothrombin, accelerator globulin, factor VII, và một vài yếu tố quan trọng khác. Vitamin K là chất cần thiết cho quá trình trao đổi chất ở gan để hình thành một số chất, đặc biệt là prothrombin và các yếu tố VII, IX và X. Trong trường hợp thiếu vitamin K, nồng độ của tất cả các chất trên giảm một cách rõ rệt và gần như làm giảm quá trình đông máu.

**Chức năng loại bỏ hay đào thải thuốc, Hormones, và một số chất khác.** Hoạt động hóa học của gan dduwwocj biết đến là khả năng giải độc và đào thải nhiều loại thuốc vào mật, bao gồm: sulfonamides, penicillin, ampicillin, và erythromycin.

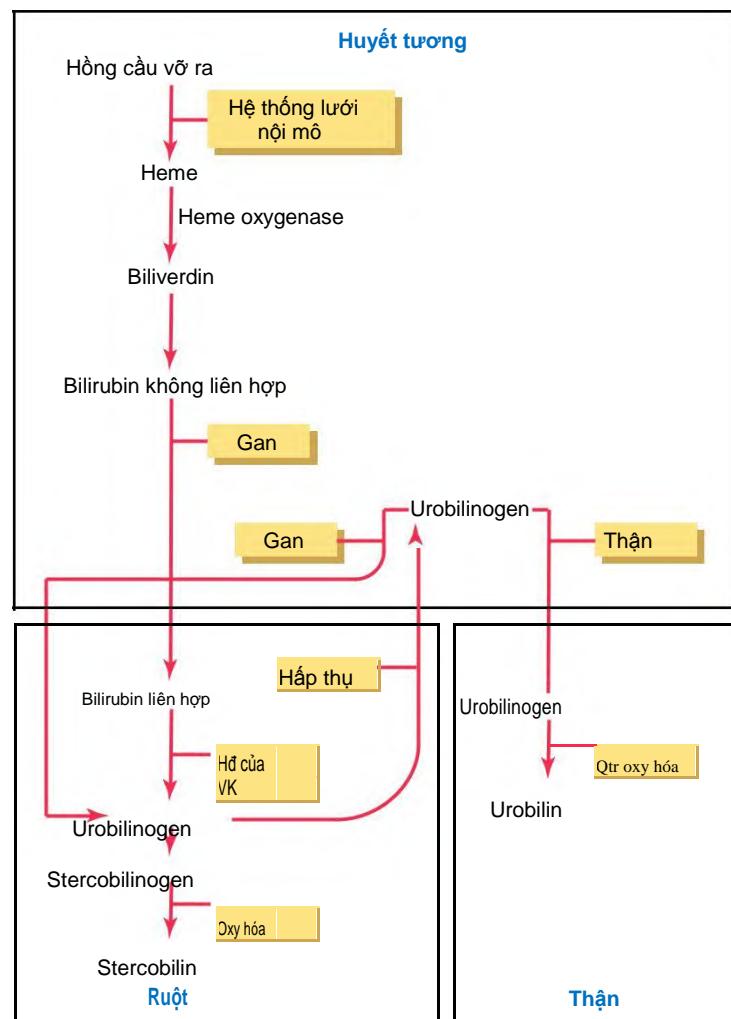
Một cách tương tự, một số các hormone được tiết ra bởi các tuyến nội tiết là một trong các chất hóa học được chuyển đổi hoặc đào thải bởi gan, bao gồm thyroxin và về cơ bản là tất cả các hormone steroid, chẳng hạn như estrogen, cortisol, và aldosteron. Tôn thương gan có thể dẫn đến sự tích tụ quá mức của một hay nhiều các hormone trong dịch cơ thể và do đó gây ra hoạt động quá mức của hệ thống nội tiết tố.

Cuối cùng, nó là một chặng của con đường đào thải canxi ra khỏi cơ thể bởi gan vào mật, sau đó đi vào ruột và bị thải ra trong phân.

#### Đo lượng Bilirubin trong mật như một công cụ chẩn đoán lâm sàng

Sự hình thành mật ở gan và chức năng của các muối mật trong tiêu hóa và quá trình hấp thụ của đường ruột đã được thảo luận trong Chương 65 và 66. Ngoài ra, nhiều chất được bài tiết qua mật và sau đó đào thải qua phân. Một trong những chất này là sắc tố bilirubin màu vàng chanh, nó là sản phẩm cuối cùng của sự thoái hóa hemoglobin, như đã trình bày trong Chương 33. Lượng bilirubin cung cấp một công cụ hiệu quả để chẩn đoán bệnh tán huyết và các loại bệnh của gan. Vì vậy **Hình 71-2**, chúng ta giải thích cho việc này.

Tóm lại, khi các tế bào hồng cầu sống tới tuổi thọ của chúng (trung bình 120 ngày) và đã trở nên không đủ sức để tồn tại trong hệ thống tuần hoàn, màng tế bào của chúng bị vỡ và hemoglobin giải phóng được thực bào bởi các đại thực bào mô (còn gọi là hệ thống lưới nội mô) khắp cơ thể. Các hemoglobin đầu tiên được chia thành globin và heme, và vòng hem vỡ ra để cung cấp (1) sắt tự do, nó được vận chuyển trong máu bằng các transferrin và (2) một chuỗi



Hình 71-2. Sự hình thành và bài tiết Bilirubin.

liên tiếp bốn nhân pyrrol, đó là chất nền mà từ đó bilirubin sẽ được hình thành. Chất đầu tiên được hình thành là *biliverdin*, nhưng chất này nhanh chóng được chuyển hóa thành *bilirubin tự do*, ngoài ra còn được gọi là *bilirubin không liên hợp*, chúng được giải phóng dần từ các đại thực bào vào huyết tương. Dạng này của bilirubin ngay lập tức kết hợp mạnh với albumin huyết tương và được vận chuyển dưới dạng kết hợp này trong máu và dịch kẽ.

Trong vòng vài giờ, các bilirubin không liên hợp được hấp thu qua màng tế bào gan. Trong quá trình đi vào bên trong các tế bào gan, nó được giải phóng khỏi albumin huyết tương và ngay sau đó liên hợp khoảng 80% với acid gluconic để tách thành glucoronid bilirubin, khoảng 10% với sulfate để tạo thành bilirubin sulfat, và khoảng 10% với một số các chất khác. Dưới các dạng này, bilirubin được đào thải từ các tế bào gan qua quá trình vận chuyển tích cực vào vi quản mật và sau đó là vào ruột.

**Sự hình thành và số phận của Urobilinogen.** Ở ruột, khoảng một nửa số bilirubin liên hợp được chuyển đổi bởi hoạt động của vi khuẩn thành chất urobilinogen, nó là dạng hòa tan tốt. Một số urobilinogen được tái hấp thu qua niêm mạc ruột trở lại vào máu và nhất là lại được bài tiết bởi gan trở lại ruột, nhưng khoảng 5% được bài tiết qua thận vào nước tiểu. Sau khi tiếp xúc với không khí trong nước tiểu,

urobilinogen bị oxy hóa thành urobilin; cách khác trong phân nó bị biến đổi và bị oxy hóa tạo thành *stercobilin*. Những chất trung gian của bilirubin và các sản phẩm bilirubin khác được thể hiện trong **Hình 71-2**.

#### Vàng da – Thừa bilirubin trong dịch ngoại bào

*Vàng da (Jaundice)* dùng để chỉ màu vàng ở các mô cơ thể, bao gồm cả vàng da và các mô sâu. Các nguyên nhân thông thường của vàng da là do một lượng lớn bilirubin trong dịch ngoại bào cả dạng bilirubin không liên hợp và liên hợp. Nồng độ bilirubin bình thường trong huyết tương, trong đó gần như hoàn toàn là dạng không liên hợp, trung bình khoảng 0.5 mg/dl. Trong tình trạng bất thường, nồng độ này có thể tăng lên cao đến 40 mg/dl, và chứa nhiều bilirubin liên hợp. Da thường bắt đầu xuất hiện màu vàng khi nồng độ tăng lên đến khoảng gấp 5 lần bình thường, đó là khoảng trên 1.5 mg/dl.

Các nguyên nhân phổ biến của bệnh vàng da là: (1) tăng sự phá hủy các tế bào hồng cầu, làm giải phóng nhanh chóng lượng bilirubin vào trong máu, và (2) do tắc nghẽn ống mật hoặc hư hại các tế bào gan, do đó các dạng bình thường của bilirubin cũng không thể được bài tiết vào đường tiêu hóa. Hai loại vàng da tương ứng được gọi là: vàng da tan huyết và vàng da tắc nghẽn.

**Vàng da tán huyết gây ra bởi hiện tượng tán huyết của các tế bào hồng cầu.** Trong vàng da tán huyết, chức năng bài tiết của gan không bị ảnh hưởng, nhưng các tế bào hồng cầu bị vỡ ra rất nhanh chóng, các tế bào gan chỉ đơn giản không thể bài tiết bilirubin nhanh như nó được hình thành. Do đó, nồng độ bilirubin tự do trong huyết tương tăng trên mức bình thường. Tương tự như vậy, tốc độ hình thành của urobilinogen trong ruột cũng tăng lên rất nhiều và nhiều urobilinogen này được hấp thụ vào máu và sau đó được bài tiết qua nước tiểu.

**Bệnh lý vàng da gây ra bởi tắc nghẽn ống dẫn mật hoặc do bệnh gan.** Trong vàng da tắc nghẽn gây ra bởi sự tắc nghẽn ống mật (mà thường xảy ra nhất là do sỏi hay ung thư ống mật) hoặc do hư hại tế bào gan (xảy ra trong viêm gan), tốc độ hình thành bilirubin bình thường, nhưng bilirubin hình thành không thể di chuyển từ máu vào ruột. Các bilirubin không liên hợp vẫn đi vào gan và trở thành dạng liên hợp như bình thường. Sau đó bilirubin liên hợp này lại được trả lại cho máu, có thể do vỡ các vi quản mật và đổ trực tiếp mật vào bạch huyết để rời khỏi gan. Vì vậy, hầu hết các bilirubin trong huyết tương trở thành dạng liên hợp chứ không phải dạng không liên hợp.

**Sự khác biệt giữa chẩn đoán vàng da tán huyết và vàng da tắc nghẽn.** Các test trong phòng thí nghiệm đã có thể được sử dụng để phân biệt bilirubin không liên hợp và liên hợp trong huyết tương. Trong vàng da tán huyết, hầu như tất cả các bilirubin là ở dạng “không liên hợp”, ở vàng da tắc nghẽn, thì nó chủ yếu tồn tại dưới dạng “liên hợp”. Một test được gọi là phản ứng van den Bergh có thể được sử dụng để phân biệt giữa hai loại này.

Khi hội chứng vàng da tắc mật hoàn toàn xảy ra, thì không có bilirubin ở ruột được chuyển đổi thành urobilinogen bởi vi khuẩn. Vì vậy, không có urobilinogen được tái hấp thu vào máu và không có bilirubin được bài tiết qua thận vào nước tiểu. Do đó, trong hội chứng vàng da tắc mật hoàn toàn, kiểm tra urobilinogen trong nước tiểu thì sẽ hoàn toàn âm tính. Ngoài ra, phân trở thành dạng rắn do thiếu stercobilin và sắc tố mật khác.

Một sự khác biệt lớn giữa bilirubin liên hợp và liên hợp là thận có thể tiết ra một lượng nhỏ chất bilirubin liên hợp hòa tan nhung không có albumin kết hợp với bilirubin không liên hợp. Vì vậy, trong vàng da tắc nghẽn nghiêm trọng, số lượng lớn bilirubin liên hợp xuất hiện trong nước tiểu. Hiện tượng này có thể được chứng minh chỉ đơn giản bằng cách lắc nước tiểu và quan sát các bọt. nó có thể biến

thành một màu vàng đậm. Như vậy, bằng sự hiểu biết sinh lý về sự bài tiết bilirubin của gan và bằng cách sử dụng một vài test cơ bản, chúng ta có thể phân biệt giữa nhiều loại bệnh tán huyết và các bệnh gan, cũng như để xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh.

## Bibliography

- Bernal W, Wendon J: Acute liver failure. *N Engl J Med* 369:2525, 2013.
- Boyer JL: Bile formation and secretion. *Compr Physiol* 3:1035, 2013.
- DeLeve LD: Liver sinusoidal endothelial cells and liver regeneration. *J Clin Invest* 123:1861, 2013.
- Diehl AM, Chute J: Underlying potential: cellular and molecular determinants of adult liver repair. *J Clin Invest* 123:1858, 2013.
- Dixon LJ, Barnes M, Tang H, et al: Kupffer cells in the liver. *Compr Physiol* 3:785, 2013.
- Erlinger S, Arias IM, Dhumeaux D: Inherited disorders of bilirubin transport and conjugation: new insights into molecular mechanisms and consequences. *Gastroenterology* 146:1625, 2014.
- Friedman SL: Hepatic stellate cells: protean, multifunctional, and enigmatic cells of the liver. *Physiol Rev* 88:125, 2008.
- Gao B, Bataller R: Alcoholic liver disease: pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology* 141:1572, 2011.
- Jenne CN, Kubis P: Immune surveillance by the liver. *Nat Immunol* 14:996, 2013.
- Lefebvre P, Cariou B, Lien F, et al: Role of bile acids and bile acid receptors in metabolic regulation. *Physiol Rev* 89:147, 2009.
- Malhi H, Guicciardi ME, Gores GJ: Hepatocyte death: a clear and present danger. *Physiol Rev* 90:1165, 2010.
- Pellicoro A, Ramachandran P, Iredale JP, Fallowfield JA: Liver fibrosis and repair: immune regulation of wound healing in a solid organ. *Nat Rev Immunol* 14:181, 2014.
- Perry RJ, Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI: The role of hepatic lipids in hepatic insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 510:84, 2014.
- Trauner M, Boyer JL: Bile salt transporters: molecular characterization, function, and regulation. *Physiol Rev* 83:633, 2003.
- Tripodi A, Mannucci PM: The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 365:147, 2011.
- Tsochatzis EA, Bosch J, Burroughs AK: Liver cirrhosis. *Lancet* 383:1749, 2014.
- Yin C, Evason KJ, Asahina K, Stainier DY: Hepatic stellate cells in liver development, regeneration, and cancer. *J Clin Invest* 123:1902, 2013.



# Cân bằng khẩu phần; Điều chỉnh ăn uống; Béo phì và thiếu ăn; Vitamin và khoáng chất

## CÂN BẰNG NĂNG LƯỢNG VÀO RA Ở TRẠNG THÁI BỀN VỮNG

Carbohydrates, chất béo và proteins đi vào cung cấp năng lượng cho các chức năng khác nhau của cơ thể hoặc được dự trữ để sử dụng về sau. Sự ổn định của cân nặng và kết cấu cơ thể được duy trì qua thời gian dài là nhờ sự cân bằng của năng lượng vào - ra. Khi một người ăn quá nhiều khiến số năng lượng nhận vào vượt quá số tiêu thụ, phần lớn năng lượng dư thừa sẽ được dự trữ thành chất béo, và cân nặng sẽ tăng lên; ngược lại, sự giảm khối lượng cơ thể và thiếu ăn xảy ra khi năng lượng cung cấp không đủ đáp ứng nhu cầu chuyển hóa của cơ thể.

Do các loại thức ăn khác nhau có tỉ lệ khác nhau giữa proteins, carbohydrates, chất béo, khoáng chất và vitamins, nên sự cân bằng cần được duy trì giữa các thành phần này nhằm đảm bảo hệ thống chuyển hóa của cơ thể được cung cấp đầy đủ các loại nguyên liệu cần thiết. Chương này thảo luận về các cơ chế theo đó lượng thức ăn vào được điều chỉnh phù hợp với nhu cầu chuyển hóa và một số vấn đề trong việc đảm bảo cân bằng giữa những loại thức ăn khác nhau.

### Cân bằng dinh dưỡng

#### Năng lượng tiềm tàng trong thức ăn

Năng lượng giải phóng ra khi oxy hóa 1 gam carbohydrate thành carbon dioxide và nước là 4.1 Calories (1 Calorie bằng 1 kilocalorie), và với 1 gam chất béo là 9.3 Calories. Năng lượng giải phóng từ chuyển hóa mỗi gam một protein loại trung bình thành carbon dioxide, nước và urea là 4.35 Calories. Ngoài ra, tỉ lệ trung bình được hấp thụ qua đường tiêu hóa của các chất cũng khác nhau: carbohydrate là khoảng 98%, với chất béo là 95% còn protein là 92 %.. Do đó, năng lượng tiềm tàng sinh lý trong mỗi gam của ba loại thực phẩm là như sau:

#### Calories

Carbohydrate	4
Chất béo	9
Protein	4

Mặc dù tồn tại sự sai biệt đáng kể giữa các cá nhân, và giữa các ngày khác nhau của cùng một người, chế độ ăn thông thường của người Mỹ cung cấp 15% tổng năng lượng từ protein, 40% từ chất béo và 45% từ carbohydrate. Ở các quốc gia không phải phương Tây, phần năng lượng có nguồn gốc từ carbohydrates vượt xa phần có nguồn gốc từ proteins và chất béo. Quá thực, tại một số vùng trên thế giới nơi mà thịt là khan hiếm, tổng số năng lượng được cung cấp từ chất béo và protein có thể không vượt quá từ 15 đến 20%.

Bảng 72-1 liệt kê dinh dưỡng của các thực phẩm được chọn, đặc biệt nó cho thấy tỷ lệ cao của chất béo và protein trong các sản phẩm từ thịt và tỷ lệ cao của carbohydrate trong ngũ cốc và phần lớn các loại rau củ. Mỡ gây nhầm lẫn trong khẩu phần vì nó thường chứa gần 100% chất béo, ngược lại proteins và carbohydrates có trong các thực phẩm nhiều nước, vì thế bình thường mỗi chất chỉ chiếm dưới 25% trọng lượng. Do đó, chất béo của một lát bơ trên khoai tây giúp miếng khoai tây chứa nhiều năng lượng hơn một mình bản thân nó.

**Nhu cầu protein trung bình mỗi ngày là 30 đến 50 gam.** 20 đến 30 gam protein của cơ thể được thoái hóa hàng ngày để sản xuất những chất khác. Do đó, tất cả các tế bào đều phải tổng hợp protein mới để thay thế phân bị phá hủy, và vì mục đích này nên việc cung cấp protein trong khẩu phần là cần thiết. Một người trung bình có thể duy trì dự trữ protein bình thường nếu *lượng cung cấp hàng ngày từ 30 đến 50 gam*.

Một số loại protein không có đủ lượng amino acids cần thiết và do đó không thể sử dụng để thay thế protein bị thoái hóa. Những protein này được gọi là *protein không đầy đủ*, và khi chúng có mặt với số lượng lớn ở trong khẩu phần, nhu cầu protein hàng ngày sẽ cao hơn bình thường. Nhìn chung, protein có nguồn gốc từ động vật sẽ hoàn thiện hơn protein có nguồn gốc từ rau quả và ngũ cốc. Ví dụ, protein trong ngô hầu như không có tryptophan, một trong những amino acids cần thiết. Do đó, những người tiêu thụ bột ngô như là nguồn protein chính thường phát triển hội chứng thiếu hụt protein gọi là *kwashiorkor*, bao gồm sự kém phát triển, chậm chạp, tinh thần ủ rũ, và phù gây ra bởi nồng độ protein thấp trong huyết tương.

**Carbohydrates và chất béo là "Protein dự trữ."** Khi khẩu phần của một người chứa quá nhiều carbohydrates và chất béo, phần lớn năng lượng của cơ thể đều lấy từ hai

**Bảng 72-1** Tỷ lệ protein, chất béo, và carbohydrate trong các loại thực phẩm khác nhau

Thực phẩm	% Protein	% Chất béo	% Carbohydrate	Lượng Calories/100 gam
Táo	0.3	0.4	14.9	64
Măng tây	2.2	0.2	3.9	26
Thịt xông khói, mỡ	6.2	76.0	0.7	712
Bacon, nướng	25.0	55.0	1.0	599
Thịt bò (trung bình)	17.5	22.0	1.0	268
Củ cải đường, tươi	1.6	0.1	9.6	46
bánh mỳ, tráng	9.0	3.6	49.8	268
Bơ	0.6	81.0	0.4	733
Bắp cải	1.4	0.2	5.3	29
Cà rốt	1.2	0.3	9.3	45
Hạt điều	19.6	47.2	26.4	609
Pho mát, cheddar, Mỹ	23.9	32.3	1.7	393
Gà, phần ăn được	21.6	2.7	1.0	111
Chocolate	5.5	52.9	18.0	570
Ngô	10.0	4.3	73.4	372
Cá vụn	17.2	0.3	0.5	72
Cừu, chân (trung bình)	18.0	17.5	1.0	230
Sữa, tươi toàn bộ	3.5	3.9	4.9	69
Mật mía	0.0	0.0	60.0	240
Bột yến mạch, khô, chưa nấu	14.2	7.4	68.2	396
Cam	0.9	0.2	11.2	50
Đậu phộng	26.9	44.2	23.6	600
Đậu Hà Lan, tươi	6.7	0.4	17.7	101
Thịt lợn, thịt giảm bông	15.2	31.0	1.0	340
Khoai tây	2.0	0.1	19.1	85
Rau chân vịt	2.3	0.3	3.2	25
Dâu	0.8	0.6	8.1	41
Cà chua	1.0	0.3	4.0	23
Cá ngừ, đóng hộp	24.2	10.8	0.5	194
Quả óc chó, Anh	15.0	64.4	15.6	702

chất trên, và rất ít có nguồn gốc từ protein. Do đó, cả carbohydrates và chất béo đều được coi như *protein dự trữ*. Ngược lại, trong trạng thái đói, sau khi carbohydrates và chất béo đã cạn kiệt, nguồn protein dự trữ của cơ thể nhanh chóng được tiêu thụ để giải phóng năng lượng, đôi khi ở mức vài trăm gam mỗi ngày, lớn hơn nhiều so với mức bình thường là 30 đến 50 gam.

#### Phương pháp xác định sự chuyển hóa của lượng carbohydrates, chất béo và protein sử dụng

**“Thương số hô hấp”** tỷ lệ Carbon Dioxide sinh ra trên lượng oxy sử dụng có thể được dùng để ước tính lượng carbohydrate và chất béo sử dụng. Khi carbohydrates được chuyển hóa cùng với khí oxy, mỗi một phân tử carbon dioxide hình thành tương ứng với một phân tử oxy được tiêu thụ. Tỷ lệ carbon dioxide hình thành/oxy tiêu thụ được gọi là *thương số hô hấp*, vì thế thương số này của carbohydrates là 1.0.

Khi chất béo được oxy hóa trong các tế bào của cơ thể, trung bình cứ 70 phân tử carbon dioxide được hình thành tương ứng với 100 phân tử oxy được tiêu thụ. Thương số hô hấp của chuyển hóa chất béo do đó trung bình là 0.70. Khi protein được oxy hóa bởi tế bào, thương số hô hấp trung bình là 0.80. Lý do thương số hô hấp của chất béo và protein thấp hơn carbohydrates là do một phân oxy khi chuyển hóa với các chất này đã gắn với lượng nguyên tử hydro dư thừa của chúng, vì thế lượng carbon dioxide được tạo ra ít liên quan hơn với lượng oxy được sử dụng.

Bây giờ chúng ta hãy xem làm thế nào mà có thể sử dụng thương số hô hấp để xác định việc sử dụng các loại thức ăn khác nhau của cơ thể. Đầu tiên, nhớ lại ở chương 40 rằng lượng carbon dioxide giải phóng ra ở phổi chia cho lượng oxy hấp thụ trong cùng một khoảng thời gian gọi là *tỷ lệ trao đổi hô hấp*. Trong mỗi khoảng thời gian một giờ hoặc hơn, tỷ lệ trao đổi hô hấp chính xác bằng thương số hô hấp trung bình



của phản ứng chuyển hóa trong cơ thể. Nếu một người có thương số hô hấp là 1.0, anh ta hoặc cô ta hầu như chỉ chuyển hóa carbohydrates, bởi vì thương số hô hấp của sự chuyển hóa cả chất béo và protein đều ít hơn đáng kể so với 1.0. Tương tự như vậy, nếu thương số hô hấp là 0.70, chuyển hóa của cơ thể chủ yếu là chất béo, hầu như không có carbohydrates và proteins. Và, cuối cùng, nếu chúng ta loại trừ phân nhô của chuyển hóa protein thông thường, thương số hô hấp nằm giữa 0.70 và 1.0 mô tả ti lệ gần đúng của chuyển hóa carbohydrate với chất béo. Để cho chính xác hơn, đầu tiên có thể xác định lượng protein sử dụng bằng cách định lượng nito thoát ra như đề cập ở phần tiếp theo. Sau đó, sử dụng các công thức toán học thích hợp, chúng ta có thể tính lượng sử dụng của ba loại thực phẩm.

Một số phát hiện quan trọng được rút ra từ các nghiên cứu về thương số hô hấp:

1. Ngay lập tức sau một bữa ăn gồm cả carbohydrates, protein và chất béo, phần lớn thức ăn được chuyển hóa là carbohydrates, vì thế thương số hô hấp tại thời điểm đó tiệm cận 1.0.
2. Khoảng 8 đến 10 tiếng sau bữa ăn, cơ thể đã sử dụng hầu hết carbohydrates có sẵn của nó, và thương số hô hấp lúc này xấp xỉ chuyển hóa của chất béo, khoảng 0.70.
3. Trong đái tháo đường không được điều trị, rất ít carbohydrate có thể được sử dụng bởi các tế bào dưới bất kỳ điều kiện nào bởi vì insulin được đòi hỏi cho sử dụng. Do đó, khi đái tháo đường trở nên nghiêm trọng, phần lớn thời gian thương số hô hấp gần với chuyển hóa của chất béo, tức là 0.70.

**Sự bài tiết Nito có thể được dùng để đánh giá chuyển hóa Protein.** Tính trung bình protein có 16% là nito. Trong chuyển hóa protein, khoảng 90% lượng nito được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng ure, uric acid, creatinine, và các sản phẩm có chứa nito khác. 10% còn lại được đào thải qua phân. Do đó, lượng protein thoái hóa trong cơ thể có thể được ước chừng bằng cách tính lượng nito trong nước tiểu, sau đó cộng thêm với 10% nito ở trong phân, và nhân với 6.25 (là 100/16) là tính ra tổng số gam protein chuyển hóa mỗi ngày. Do đó, bài tiết 8 gam nito trong nước tiểu mỗi ngày tương đương 55 gam protein thoái hóa. Nếu lượng protein bổ sung hàng ngày ít hơn lượng protein thoái hóa, một người sẽ có *cân bằng nito âm*, điều này nghĩa là lượng protein dự trữ trong cơ thể của anh ta hoặc cô ta giảm hàng ngày.

và hoạt động của rất nhiều loại mô cơ quan trong cơ thể. Năng lượng dư thừa hấp thụ vào được dự trữ chủ yếu dưới dạng chất béo, trong khi sự thiếu hụt của năng lượng hấp thụ vào gây ra sự mất khói lượng cơ thể cho đến khi năng lượng tiêu thụ bằng năng lượng hấp thụ vào hoặc cái chết xảy ra.

Mặc dù có sự khác biệt đáng kể trong khói năng lượng dự trữ ở mỗi cá nhân (khối mõi), duy trì sự cung cấp năng lượng đầy đủ là cần thiết cho sinh tồn. Do đó, cơ thể được ưu ái với hệ thống kiểm soát sinh lý mạnh mẽ giúp duy trì sự cung cấp năng lượng đầy đủ. Vì vậy, nếu có sự thiếu hụt của năng lượng dự trữ sẽ nhanh chóng kích hoạt nhiều cơ chế gây ra cảm giác đói và khiến một người đi tìm thức ăn. Ở vận động viên và người lao động, sự tiêu thụ năng lượng ở mức độ cao cho hoạt động của cơ có thể tới 6000 đến 7000 Calories mỗi ngày, nếu như chỉ 2000 Calories mỗi ngày nếu ta so sánh với các cá nhân ít hoạt động. Bởi vậy, lượng lớn năng lượng tiêu thụ kết hợp với hoạt động thể chất thường kích thích gia tăng một lượng lớn calo hấp thu.

Những cơ chế sinh lý nào giúp cảm nhận thay đổi trong cân bằng năng lượng và ảnh hưởng tới sự tìm kiếm thức ăn? Duy trì sự cung cấp năng lượng đầy đủ trong cơ thể quan trọng đến nỗi mà rất nhiều các cơ chế kiểm soát ngắn hạn và dài hạn tồn tại không chỉ điều chỉnh năng lượng hấp thu mà cả năng lượng tiêu thụ và năng lượng dự trữ. Trong vài đoạn tiếp theo chúng ta mô tả một vài hệ thống kiểm soát và hoạt động của chúng trong hệ thống sinh lý, cũng như trạng thái béo phì và thiếu ăn.

## TRUNG TÂM THẦN KINH ĐIỀU KHIỂN SỰ ĂN

Cảm giác đói liên quan đến sự thèm muốn thức ăn và một số ảnh hưởng sinh lý khác, chẳng hạn như sự co bóp nhịp nhàng của dạ dày và sự bồn chồn bứt rứt, những điều này làm cho một người phải đi tìm thức ăn. *Sự thèm ăn là cảm giác khao khát muốn có thức ăn*, thường là một loại nào đó, và rất có ích trong việc giúp đỡ lựa chọn loại thực phẩm để ăn. Nếu việc tìm thức ăn được thỏa mãn, cảm giác no sẽ xuất hiện. Mỗi một loại cảm giác trên được ảnh hưởng bởi các yếu tố môi trường và văn hóa, cũng như sự kiểm soát sinh lý do các trung tâm đặc hiệu của não, đặc biệt là vùng hạ đồi.

**Vùng hạ đồi chứa các trung tâm đói và no.** Một số trung tâm thần kinh của vùng dưới đồi tham gia vào kiểm soát sự ăn. Nhân bên của vùng hạ đồi hoạt động như trung tâm nuôi dưỡng, và kích thích vào vùng này ở động vật gây ra chứng ăn vô độ (*hyperphagia*). Ngược lại, phá hoại vùng hạ đồi thi bên dẫn đến giảm sự thèm ăn và tiến tới *gầy mòn*, một trạng thái đặc trưng bởi giảm cân nặng, yếu cơ, và giảm chuyển hóa. Trung tâm nuôi dưỡng ở vùng hạ đồi thi bên hoạt động bằng cách điều khiển hoạt động cơ học để tìm thức ăn.

*Nhân bụng trong của vùng hạ đồi hoạt động như một trung tâm no chủ yếu.* Trung tâm này được cho là

## SỰ ĐIỀU CHỈNH LƯỢNG THỨC ĂN VÀO VÀ DỰ TRỮ NĂNG LƯỢNG

Sự ổn định của khói lượng cũng như thành phần cơ thể trong một thời gian dài đòi hỏi sự phù hợp giữa sản xuất và tiêu thụ năng lượng. Như đã đề cập ở chương 73, chỉ có khoảng 27% năng lượng hấp thụ vào sử dụng cho các hệ thống chức năng của tế bào và phần lớn năng lượng này chuyển hóa thành nhiệt, đó là kết quả của quá trình chuyển hóa protein, hoạt động cơ,



gửi những nhận cảm về cảm giác hài lòng về dinh dưỡng nhằm ức chế trung tâm ăn uống. Kích thích điện vào vùng này gây ra no hoàn toàn, và mặc dù có những thức ăn khóai khẩu, con vật vẫn không chịu ăn (*aphagia*). Ngược lại, sự phá hủy nhân bụng trong gây ra sự thèm ăn và con vật tiếp tục ăn cho đến khi trở nên béo phì nghiêm trọng, một số trường hợp cân nặng tăng gấp bốn lần bình thường.

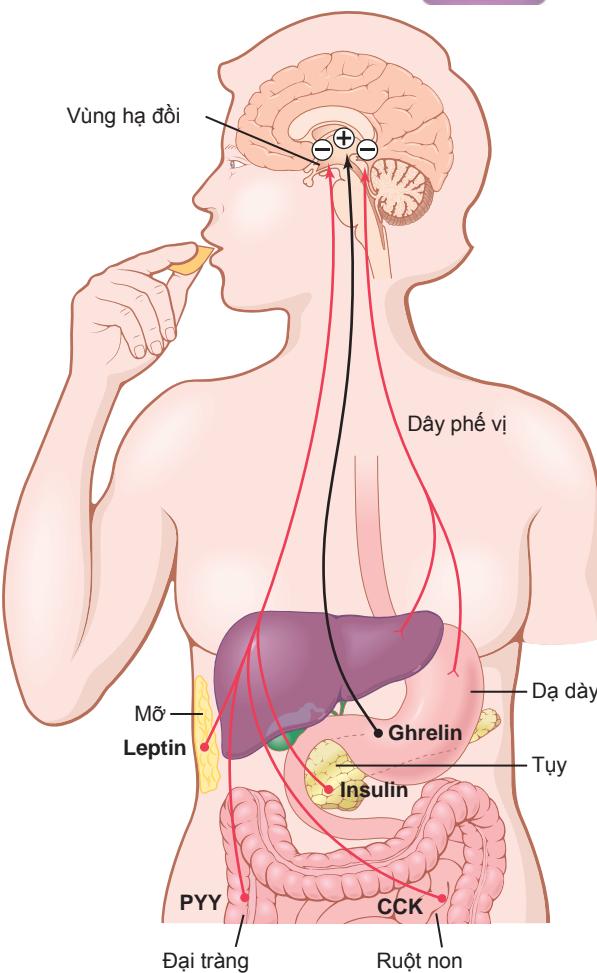
Nhân *cạnh não thất*, *nhân lunge trong*, và *nhân cung* của vùng hạ đồi đóng vai trò chủ yếu trong việc điều chỉnh ăn uống. Ví dụ, tổn thương của nhân *cạnh não thất* gây ra ăn uống quá mức, trong khi tổn thương nhân *lunge trong* thường làm giảm sút hành vi ăn uống. Được đề cập sau đây, nhân *cung* nằm ở vị trí trong vùng hạ đồi nơi mà nhiều hormone giải phóng từ đường tiêu hóa và mô mỡ tập trung lại để điều chỉnh quá trình ăn uống, cũng như tiêu thụ năng lượng.

Nhiều trao đổi hóa học xảy ra giữa các tế bào thần kinh ở vùng hạ đồi, và đồng loạt, những trung tâm này cùng phối hợp hoạt động trong quá trình kiểm soát hành vi ăn uống và tri giác về no. Những nhân hạ đồi này ảnh hưởng đến việc tiết nhiều loại hormones đóng vai trò quan trọng trong cân bằng chuyển hóa và năng lượng, bao gồm tuyến giáp tuyến thượng thận cũng như các tế bào đảo tụy.

Vùng hạ đồi tiếp nhận (1) tín hiệu thần kinh từ ống tiêu hóa cung cấp thông tin nhận cảm về mức độ đầy của dạ dày (2) tín hiệu hóa học từ các chất dinh dưỡng trong máu (glucose, amino acids, và acid béo) biểu hiện no; (3) tín hiệu từ các hormones tiêu hóa; (4) tín hiệu của hormones giải phóng bởi mô mỡ; và (5) tín hiệu từ vỏ não (thị giác, khứu giác và vị giác) ảnh hưởng đến hành vi dinh dưỡng. Một số tín hiệu tới vùng hạ đồi được chỉ ra ở **Hình 72-1**.

Các trung tâm dinh dưỡng và no vùng hạ đồi có mật độ cao các receptors của các chất dẫn truyền thần kinh và hormone ảnh hưởng đến hành vi ăn uống. Một vài chất trong số chúng được chỉ ra là đã làm thay đổi sự non miệng và cảm giác ăn uống trong nghiên cứu thực nghiệm được liệt kê ở **Bảng 72-2** và thường được phân loại là (1) chất *orexigenic* kích thích ăn uống (2) chất *đối orexigenic* (anorexigenic) ức chế ăn uống.

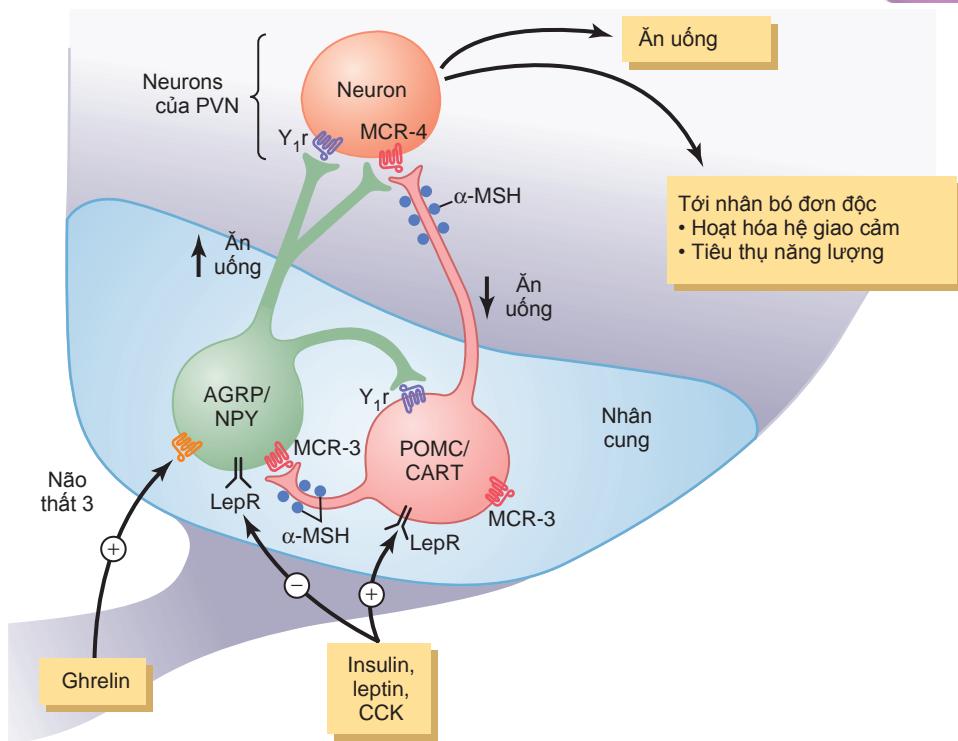
**Neuron và chất dẫn truyền thần kinh ở vùng hạ đồi kích thích hoặc ức chế ăn uống.** Hai loại neuron riêng biệt trong nhân cung hạ đồi thi đặc biệt quan trọng trong kiểm soát sự non miệng và tiêu hao năng lượng (**Hình 72-2**): (1) *pro-opiomelanocortin* (POMC) neuron sản xuất  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) cùng với cocaine - amphetamine-related transcript (CART) và (2) neuron sản xuất chất *orexigenic neuropeptide Y* (NPY) và *agouti-related protein* (AGRP). Hoạt hóa neuron POMC làm giảm ăn uống và tăng tiêu thụ năng lượng, trong khi hoạt hóa neuron NPY-AGRP có tác dụng ngược lại, tăng ăn uống và giảm tiêu thụ năng lượng. Có sự liên hệ đáng kể giữa các neuron này, nhu



**Hình 72-1.** Cơ chế feedback kiểm soát sự ăn uống. Receptor cảm nhận sự căng của dạ dày hoạt hóa con đường hướng tâm của dây phế vị và ức chế sự ăn uống. Peptide YY (PYY), cholecystokinin (CCK), và insulin là những hormones đường tiêu hóa được giải phóng khi ăn và ngăn cản việc ăn nhiều hơn. Ghrelin được giải phóng ra bởi dạ dày, đặc biệt khi ăn chay, và kích thích ngon miệng. Leptin là hormon được sản xuất bởi các tế bào mỡ, nhất là khi chúng tăng trưởng về kích cỡ. Nó ức chế sự ăn uống.

Đề cập dưới đây, neuron POMC/CART và AGRP/NPY xuất hiện như là đích chủ yếu của các hormone kiểm soát noн miệng, bao gồm leptin, insulin, cholecystokinin (CCK), và ghrelin. Thực tế là, neuron của nhân cung xuất hiện ở vị trí tập trung nhiều tín hiệu thần kinh và ngoại vi điều chỉnh năng lượng dự trữ.

Neuron POMC giải phóng  $\alpha$ -MSH, tác động lên *melanocortin receptor* có mặt trên neuron của *nhân cạnh não thất*. Mặc dù tồn tại ít nhất 5 loại receptor melanocortin (MCR), MCR-3 và MCR-4 đặc biệt quan trọng trong điều chỉnh ăn uống và cân bằng năng lượng. Hoạt hóa những receptors này giảm sự ăn uống trong khi tăng tiêu thụ năng lượng. Ngược lại, ức chế MCR-3 và MCR-4 tăng nhanh chóng sự ăn uống và giảm tiêu thụ năng lượng. Ảnh hưởng của việc hoạt hóa MCR-4 là tăng tiêu thụ năng lượng xuất hiện qua trung gian, ít nhất là một phần, bởi hoạt hóa con đường thần kinh từ nhân



**Hình 72-2.** Điều hòa cân bằng năng lượng bằng hai loại neuron ở nhân cung: (1) pro-opiomelanocortin (*POMC*) neurons giải phóng  $\alpha$ -melanocyte-stimulating hormone ( $\alpha$ -MSH) và cocaine-amphetamine-regulated transcript (CART), làm giảm ăn uống và tăng tiêu thụ năng lượng; (2)neurons sản xuất ra agouti-related protein AGRP) và neuropeptideY (NPY), làm tăng ăn uống và tiêu thụ năng lượng.  $\alpha$ -MSH giải phóng bởi *POMC* neurons kích thích melanocortin receptors (*MCR-3* và *MCR-4*) ở nhân cận não thất (PVN), sau đó hoạt hóa con đường thần kinh bắt đầu từ nhân bó đơn độc và tăng cường hoạt động hệ thần kinh giao cảm cũng như tiêu thụ năng lượng. AGRP hoạt động như chất đối kháng lại *MCR-4*. Insulin, leptin, và cholecystokinin (CCK) là những hormon ức chế AGRP-NPY neurons nhưng lại kích thích *POMC-CART* neurons, bằng cách ấy giảm sự ăn uống. Ghrelin, hormone chế tiết từ dạ dày, hoạt hóa AGRP-NPY neurons và kích thích ăn uống. LepR, leptin receptor; Y1R, neuropeptide Y1 receptor. (Modified from Barsh GS, Schwartz MW: Genetic approaches to studying energy balance: perception and integration. *Nature Rev Genetics* 3:589, 2002.)

**Bảng 72-2** Các chất dẫn truyền thần kinh và hormone ảnh hưởng đến trung tâm ăn uống và no vùng hạ đồi thị.

Giảm ăn uống (Anorexigenic)	Tăng ăn uống (Orexigenic)
$\alpha$ -Melanocyte-stimulating hormone	Neuropeptide Y
Leptin	Agouti-related protein
Serotonin	Melanin-concentrating hormone
Norepinephrine	Orexins A and B
Corticotropin-releasing hormone	Endorphins
Insulin	Galanin
Cholecystokinin	Amino acids (glutamate and $\gamma$ -aminobutyric acid)
Glucagon-like peptide	Cortisol
Cocaine- and amphetamine-regulated transcript	Ghrelin
Peptide YY	Endocannabinoids

cạnh não thất đến nhân bó đơn độc (*nucleus tractus solitarius - NTS*) và kích thích hệ thần kinh giao cảm. Mặc dù vậy, *POMC* neurons và *MCR-4* có mặt trong thân não, bao gồm cả *NTS*, nơi có nhiệm vụ điều chỉnh việc ăn uống cũng như tiêu thụ năng lượng.

Hệ thống hormone của vùng hạ đồi có vai trò quyết định trong dự trữ năng lượng của cơ thể, và những sai sót trong tín hiệu của con đường này liên quan đến chứng béo phì nghiêm trọng. Thực tế là, đột biến của *MCR-4* đại diện cho hầu hết những đột biến đã biết (đơn gen) gây ra béo phì ở người, và một số nghiên cứu gợi ý rằng đột biến *MCR-4* có thể xảy ra với tần suất từ 5 đến 6% trong giai đoạn sớm của béo phì trầm trọng ở trẻ em. Ngược lại, sự hoạt hóa quá mức hệ thống hormone hạ đồi làm giảm sự no ngon miệng. Một số nghiên cứu cũng gợi ý sự hoạt hóa này có thể đóng một vai trò trong việc gây ra chứng biếng ăn liên quan nhiễm trùng nặng, ung thư, hoặc ure máu.

AGRP giải phóng từ orexigenic neurons của vùng hạ đồi là chất đối kháng tự nhiên với *MCR-3* và *MCR-4* và có lẽ làm tăng ăn uống nhờ ức chế ảnh hưởng của  $\alpha$ -MSH để kích thích các receptors của hormon vùng hạ đồi (nhìn **Hình 72-2**). Mặc dù vai trò của AGRP trong việc điều hòa sinh lý ăn uống là chưa rõ, hình thành quá nhiều



AGRP ở chuột và người do đột biến gen liên quan đến tăng ăn uống và béo phì.

NPY được giải phóng ra từ orexigenic neurons ở nhâm cung. Khi năng lượng dự trữ trong cơ thể trở nên quá thấp, orexigenic neurons được hoạt hóa để giải phóng NPY, kích thích sự ngon miệng. Trong cùng thời điểm, kích thích với POMC neurons giảm đi, do đó giảm hoạt động của con đường melanocortin và cũng kích thích sự ngon miệng.

**Trung tâm thần kinh ảnh hưởng tới quá trình cơ học của ăn uống.** Một khía cạnh khác của dinh dưỡng là quá trình cơ học của ăn uống. Nếu não không được cắt dưới vùng hạ đồi nhưng trên trung não, con vật có thể thực hiện được quá trình ăn uống cơ học căn bản. Nó có thể chảy nước bọt, liếm môi, nhai thức ăn và nuốt. Do đó, *cơ chế ăn uống được kiểm soát bởi các trung tâm nằm ở não giữa*. Chức năng của các trung tâm khác trong việc ăn uống là kiểm soát lượng thức ăn hấp thụ và kích thích các trung tâm ăn uống cơ học hoạt động.

Các trung tâm thần kinh cao hơn vùng hạ đồi đóng một vai trò quan trọng trong kiểm soát ăn uống, đặc biệt là kiểm soát sự ngon miệng. Các trung tâm này bao gồm *thể hạnh nhân và vỏ não thùy trán*, có sự liên hệ mật thiết với vùng hạ đồi. Được nhắc lại từ phần thảo luận về khứu giác từ Chương 54 các phần của thể hạnh nhân là một phần quan trọng của hệ thống thần kinh khứu giác. Tôn thương phá hủy thể hạnh nhân chứng tỏ một vài khu vực của thể hạnh nhân gây ra tăng ăn uống, trong khi một vài khu vực khác lại ức chế. Hơn nữa, kích thích một số vùng ở thể hạnh nhân chỉ ra cơ chế hoạt động của ăn uống. Hậu quả nghiêm trọng của việc phá hủy thể hạnh nhân ở cả hai bên não là sự “mù tâm lý” trong việc lựa chọn thức ăn. Nói cách khác, động vật (và phòng đoán con người cũng như vậy) mất toàn bộ hoặc một phần cảm giác ngon miệng trong việc xác định loại và chất lượng thức ăn.

## CÁC YẾU TỐ ĐIỀU CHỈNH SỐ LƯỢNG THỨC ĂN ĂN VÀO

Sự điều chỉnh lượng thức ăn ăn vào có thể được chia thành *điều chỉnh ngắn hạn*, nó quan tâm chủ yếu tới việc hạn chế lượng thức ăn trong một bữa, và *điều chỉnh dài hạn*, kiểm soát chủ yếu là duy trì số lượng bình thường dự trữ năng lượng trong cơ thể.

### Điều chỉnh ngắn hạn sự ăn uống

Khi một người vì đói mà ăn nhanh và ngấu nghiến, điều gì giúp anh ấy hoặc cô ấy dừng việc ăn lại sau khi đã đủ no? Chưa đủ thời gian để thay đổi trong dự trữ năng lượng của cơ thể xảy ra, và phải mất hàng giờ mới đủ cho các yếu tố dinh dưỡng được hấp thu vào máu để gây ra ức chế việc ăn. Do đó, là rất quan trọng để một người không ăn quá mức và anh ấy hoặc

cô ấy ăn số lượng thức ăn xấp xỉ nhu cầu dinh dưỡng của mình. Rất nhiều loại tín hiệu feedback nhanh khá quan trọng cho mục đích này, được mô tả ở phần dưới đây.

**Sự dày của hệ tiêu hóa ức chế việc ăn.** Khi đường tiêu hóa trở nên căng, đặc biệt là dạ dày và tá tràng, tín hiệu ức chế sự căng được truyền chủ yếu theo dây thần kinh phế vị để ức chế các trung tâm ăn uống, do đó làm giảm hứng thú với thức ăn (nhìn **Hình 72-1**).

### Các yếu tố hormone của hệ tiêu hóa ức chế việc ăn.

CCK, chất được giải phóng chủ yếu để đáp ứng với chất béo và protein trong tá tràng, vào trong máu và hoạt động như một hormone ảnh hưởng tới nhiều chức năng hệ tiêu hóa như co túi mật, làm trống dạ dày, nhu động ruột và tiết gastric acid được thảo luận ở Chương 63,64 và 65. Mặc dù vậy, CCK cũng hoạt hóa các receptors ở thần kinh cảm giác tại chỗ trong tá tràng, gửi thông tin về não qua dây thần kinh phế vị góp phần cảm thấy thỏa mãn và ngừng ăn. Ảnh hưởng của CCK là ngắn hạn, và sự kéo dài hoạt động CCK không tác động lớn đến cân nặng của cơ thể. Vì lẽ ấy, chức năng của CCK chủ yếu là ngăn cản việc ăn quá mức trong bữa ăn nhưng không đóng vai trò quan trọng trong tần suất của các bữa ăn hoặc tổng năng lượng tiêu thụ.

*Peptide YY (PYY)* được tiết từ toàn bộ đường tiêu hóa, nhưng đặc biệt ở hồi tràng và đại tràng. Thức ăn đi vào giải phóng ra PYY, với nồng độ trong máu đạt đỉnh từ 1 đến 2 giờ sau khi ăn. Những đỉnh của PYY bị ảnh hưởng bởi số lượng và thành phần của thức ăn với mức PYY cao quan sát được sau bữa ăn giàu chất béo. Mặc dù khi tiêm PYY vào chuột thấy làm giảm lượng thức ăn ăn vào trong vòng 12 giờ hoặc hơn, tầm quan trọng của hormon đường tiêu hóa này trong việc điều chỉnh sự ngon miệng ở người vẫn chưa rõ ràng.

Vì những lý do chưa được hiểu biết rõ ràng, sự có mặt của thức ăn trong đường tiêu hóa kích thích ruột tiết ra *glucagon-like peptide (GLP)*, làm tăng sản xuất và tiết *insulin* phụ thuộc glucose từ tuyến tụy. Cả GLP và insulin đều làm giảm ngon miệng. Vì vậy, ăn một bữa sẽ kích thích giải phóng nhiều hormones đường tiêu hóa có thể gây cảm giác no và giảm lượng thức ăn ăn vào (nhìn **Hình 72-1**).

### Ghrelin, hormone đường tiêu hóa, tăng ăn uống.

Ghrelin là một hormone được giải phóng chủ yếu từ *tế bào viền* của dạ dày, và một lượng nhỏ hơn bởi ruột. Mức độ ghrelin trong máu tăng trong lúc đói, đạt đỉnh trước khi ăn, và xuống rất nhanh sau bữa ăn cho thấy vai trò kích thích việc ăn uống. Ngoài ra, ghrelin tăng việc ăn uống ở động vật thực nghiệm, cũng có khả năng nó là một hormone orexigenic. Mặc dù vậy, vai trò sinh lý ở người vẫn chưa được hiểu rõ.



**Receptors ở miệng đo lượng thức ăn vào.** Khi một con vật có lỗ dò thực quản được cho ăn với số lượng lớn, mặc dù thức ăn ngay lập tức mất ra bên ngoài, cảm giác đói giảm đi sau khi một số lượng thức ăn vừa đủ đi qua miệng. Kết quả này xảy ra mặc dù thực tế là đường tiêu hóa không bị đầy. Do đó, có thể cho rằng có rất nhiều “yếu tố miệng” liên quan đến ăn, như là nhai, tiết nước bọt, nuốt và ném, “đo” được lượng thức ăn đi qua miệng, và sau khi một số lượng nhất định đi qua, trung tâm ăn uống vùng dưới đồi sẽ bị ức chế. Mặc dù vậy, sự ức chế bằng cơ chế đó này yếu hơn và ngắn hơn—thường kéo dài từ 20 đến 40 phút—so với sự ức chế bởi sự đầy của đường tiêu hóa.

### Sự điều chỉnh ăn uống trung hạn và dài hạn

Một con vật bị bỏ đói trong một thời gian dài sẽ ăn một lượng thức ăn lớn hơn rất nhiều so với một con vật được khẩu phần đầy đủ thường xuyên. Ngược lại, một con vật được ăn uống thừa mứa nhiều tuần ăn rất ít khi được phép ăn uống thoải mái. Do đó, cơ chế kiểm soát ăn uống của cơ thể là hướng tới trạng thái cân bằng dinh dưỡng.

**Ảnh hưởng của nồng độ Glucose, Amino Acids và Lipids trong máu tới cảm giác đói và ăn uống.** Đã từ lâu người ta biết rằng giảm nồng độ glucose máu sẽ gây đói, được gọi là lý thuyết glucose điều chỉnh cảm giác đói và ăn uống (*glucostatic theory of hunger and feeding regulation*). Những nghiên cứu tương tự đã chỉ ra những ảnh hưởng giống nhau của nồng độ amino acid trong máu và nồng độ các sản phẩm thoái hóa của lipids trong máu như keto acids và một số acids béo, dẫn đến lý thuyết amino và lipid điều chỉnh cảm giác đói và ăn uống (*aminostatic and lipostatic theories of regulation*). những nguyên lý đó là, khi sự có sẵn của ba loại chất chính giảm đi, nhu cầu ăn uống tăng lên, cuối cùng nồng độ các chất trong máu sẽ trở về bình thường.

Các quan sát từ những nghiên cứu về sinh lý thần kinh về chức năng các vùng cụ thể của não bộ cũng ủng hộ lý thuyết glucostatic, aminostatic, and lipostatic: (1) Sự tăng mức độ glucose máu *tăng tỷ lệ của hoạt động neurons glucoreceptor ở trung tâm no trong nhân bụng và nhân cảnh não thát vùng hạ đồi*, và (2) sự tăng glucose máu tương ứng làm *giảm* hoạt động *neurons glucosensitive ở trung tâm đói của nhân bên vùng hạ đồi*. Hơn nữa, một số chất amino acids và lipid ảnh hưởng đến tỷ lệ hoạt động của các neurons tương tự hoặc các neurons liên quan.

**Thay đổi nhiệt độ và ăn uống.** Khi một con vật gặp lạnh, nó có xu hướng ăn nhiều lên; còn khi nó cảm thấy nóng thì sẽ có xu hướng giảm lượng calo hấp thụ vào.

Hiện tượng này gây ra bởi sự tương hỗ trong vùng hạ đồi giữa hệ thống điều chỉnh thân nhiệt (xem Chương 74) và hệ thống ăn uống. Việc tăng lượng thức ăn vào là vô cùng quan trọng bởi (1) tăng tỷ lệ chuyển hóa và (2) tăng cung cấp chất béo để giữ ấm, cả hai hệ quả trên đều làm đỡ lạnh.

**Tín hiệu feedback từ mô mỡ điều chỉnh ăn uống.** Phần lớn năng lượng dự trữ của cơ thể tồn tại dưới dạng chất béo, số lượng của chúng có sự sai biệt đáng kể ở các cá nhân khác nhau. Cái gì điều chỉnh việc dự trữ năng lượng này, và tại sao lại có sự khác biệt lớn đến như vậy giữa người này với người khác?

Nghiên cứu trên người và trên động vật thực nghiệm chứng tỏ rằng vùng hạ đồi nhận cảm hoạt động dự trữ năng lượng thông qua hoạt động của *leptin*, một peptide hormone giải phóng từ tế bào mỡ. Khi số lượng mô mỡ tăng lên (cảnh báo việc quá thừa năng lượng dự trữ), tế bào mỡ tăng sản xuất leptin, đượ giải phóng vào máu. Leptin sau đó vào tuần hoàn đến não, nó đi qua hàng rào máu não bằng cách khuyeechs tan được thuận hóa và chiếm leptin receptors tại rất nhiều vị trí của vùng hạ đồi, đặc biệt là POMC và AGRP/NPY neurons của nhân cung và neurons của nhân cảnh não thát.

Sự kích thích leptin receptors ở các nhân vùng hạ đồi khởi đầu cho một loạt những hoạt động nhằm làm giảm chất béo dự trữ, bao gồm (1) giảm sản xuất các chất kích thích ngon miệng ở vùng hạ đồi, như là *NPY* và *AGRP*; (2) hoạt hóa *POMC neurons*, giải phóng  $\alpha$ -MSH và hoạt hóa melanocortin receptors; (3) tăng sản xuất các chất ở vùng hạ đồi, như là *corticotropin-releasing hormone*, làm giảm ăn; (4) *tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm* (thông qua sự liên hệ thần kinh từ vùng dưới đồi tới các trung tâm vận mạch), làm tăng tỷ lệ chuyển hóa và tiêu thụ năng lượng; và (5) *giảm tiết insulin* bởi các tế bào beta ở tụy, làm giảm dự trữ năng lượng. Do đó, leptin là cách quan trọng mô mỡ dùng để thông tin cho não rằng đã đủ năng lượng dự trữ và không cần thiết phải ăn thêm nữa.

Ở chuột hoặc ở người có đột biến làm cho tế bào mỡ không thể sản xuất leptin hoặc đột biến gây thiếu hụt leptin receptors ở vùng hạ đồi, ăn quá nhiều và béo phì sẽ xảy ra. Ở phần lớn bệnh nhân béo phì, mặc dù vậy, thường không thiếu hụt sản xuất leptin bởi vì mức độ huyết tương tăng tỷ lệ với tăng mô mỡ. Do đó, một số nhà sinh lý học tin rằng béo phì có thể kết hợp với *kháng leptin*; do đó, con đường tín hiệu bằng leptin receptors hoặc postreceptor bình thường được hoạt hóa bằng leptin thì nay không thể hoạt hóa leptin ở người béo phì, và họ sẽ tiếp tục ăn dù có mức leptin cao.

Một cách giải thích khác cho sự thất bại của leptin trong việc ngăn chặn tăng mô mỡ ở những người béo phì là nhiều cơ chế dự phòng trong kiểm soát hành vi ăn uống, cũng như



các yếu tố xã hội và văn hóa có thể gây ra việc ăn uống quá mức ngay cả khi có sự hiện diện với nồng độ cao của leptin.

**Tổng kết về điều chỉnh dài hạn.** Mặc dù những hiểu biết của chúng ta về các yếu tố feedback khác nhau trong điều chỉnh ăn uống dài hạn là chưa rõ ràng, có thể khái quát như sau: Khi dự trữ năng lượng của cơ thể thấp hơn bình thường, trung tâm ăn uống của vùng hạ đồi cũng như các vùng khác trong não được hoạt hóa cao độ, và một người sẽ thể hiện điều đó bằng cảm giác đói, cũng như hành vi tìm kiếm thức ăn. Ngược lại, khi năng lượng dự trữ (chủ yếu là dự trữ chất béo) đã trở nên dồi dào, một người mất đi cảm giác đói và thấy no. Mặc dù hệ thống feedback rõ ràng trong việc điều chỉnh ăn uống và tiêu thụ năng lượng chưa được hiểu biết đầy đủ, đã có sự tiến bộ rất nhanh trong lĩnh vực nghiên cứu này vài năm gần đây, với sự khám phá ra nhiều yếu tố orexigenic và anorexigenic mới.

### Tầm quan trọng của việc có cả hai hệ thống điều chỉnh việc ăn uống ngắn hạn và dài hạn

Hệ thống điều chỉnh ăn uống dài hạn, bao gồm cơ chế feedback năng lượng dinh dưỡng, giúp duy trì liên tục kho dự trữ dinh dưỡng trong các mô, ngăn cản chúng xuống quá ít hoặc lên quá nhiều. Điều chỉnh ngắn hạn nhằm hai mục đích. Thứ nhất, chúng có xu hướng làm một người ăn ít hơn trong mỗi bữa, do đó làm cho thức ăn đi qua đường tiêu hóa với một tốc độ ổn định giúp cơ chế hấp thu và tiêu hóa làm việc với mức độ tối ưu thay vì bị quá tải. Thứ hai, nó giúp ngăn chặn nguy cơ một người ăn một số lớn thức ăn trong mỗi bữa khiến quá tải hệ dự trữ và chuyển hóa một khi các chất dinh dưỡng được hấp thu toàn bộ.

### Béo phì

Béo phì có thể định nghĩa là sự dư thừa chất béo trong cơ thể. Đại diện cho hàm lượng chất béo là chỉ số khối cơ thể (BMI), tính theo công thức:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Cân nặng (kilogram)}}{\text{Chiều cao (m}^2\text{)}}$$

Trên lâm sàng, một người có BMI trong khoảng 25 đến 29.9 kg/m<sup>2</sup> được gọi là thừa cân, và một người có BMI trên 30 kg/m<sup>2</sup> được gọi là béo phì. BMI không phản ánh chính xác lượng mỡ và và cũng không tính đến thực tế rằng một số cá nhân có BMI cao là do khối lượng cơ lớn. Cách tốt nhất để xác định béo phì là đo phần trăm tổng lượng chất béo trong cơ thể. Béo phì thường được định nghĩa là lượng chất béo trên 25% ở nam và trên 35% ở nữ. Mặc dù phần trăm tổng lượng mỡ trong cơ thể có thể được xác định bằng rất nhiều phương pháp, như là đo độ dày của nếp gấp da, điện trở sinh học hoặc cân dưới nước, những

phương pháp này hiếm khi được sử dụng trên lâm sàng, lĩnh vực mà BMI được sử dụng phổ biến để xác định béo phì.

Nguy cơ béo phì ảnh hưởng đến nhiều bệnh lý khác nhau như xơ gan, tăng huyết áp, bệnh lý tim mạch, đột quỵ, và bệnh thận xuất hiện liên quan nhiều tới béo tạng (béo bụng) hơn là tăng dự trữ mỡ dưới da, hoặc dự trữ chất béo phân tháp cơ thể như là hông. Vì vậy, nhiều bác sĩ lâm sàng coi chu vi vòng eo như gợi ý về béo bụng. Tại Mỹ chu vi vòng eo trên 102 centimeters ở nam và 88 centimeters ở nữ hoặc tỷ lệ eo/hông lớn hơn 0.9 ở nam và 0.85 ở nữ thường được xác định là béo bụng trên người lớn.

Mức độ phổ biến của béo phì ở cả trẻ em và người lớn tại Mỹ cũng như các nước công nghiệp hóa tăng lên nhanh chóng, lên tới hơn 30% trong thập kỷ vừa qua. Xấp xỉ 65% người lớn ở Mỹ bị thừa cân, và khoảng 33% bị béo phì.

### Béo phì là kết quả của việc quá dư thừa năng lượng hấp thụ vào so với mức tiêu thụ

Khi một lượng lớn năng lượng (dưới dạng thức ăn) vào cơ thể vượt quá số tiêu thụ, cân nặng sẽ tăng lên, và hầu hết năng lượng dư thừa dự trữ dưới dạng chất béo. Do đó, quá thừa mỡ (béo phì) gây ra do việc năng lượng đầu vào quá thừa so với đầu ra. Cứ mỗi 9.3 calories năng lượng dư thừa vào trong cơ thể là xấp xỉ 1 gam chất béo được dự trữ.

Chất béo được dự trữ chủ yếu tại tế bào mỡ trong các mô dưới da và khoang màng bụng, mặc dù gan và các mô khác thường chứa một lượng đáng kể lipids ở những người béo phì. Quá trình chuyển hóa liên quan đến dự trữ chất béo đã được đề cập ở Chương 69.

Trước đây người ta cho rằng số lượng tế bào mỡ chỉ có thể gia tăng ở thời kỳ sơ sinh và trẻ em và sự hấp thu quá dư thừa năng lượng trong thời kỳ này sẽ dẫn tới *béo phì quá sản*, liên quan đến việc tăng số lượng tế bào mỡ nhưng làm thay đổi rất ít kích thước loại tế bào này. Ngược lại, bệnh béo phì ở người lớn phát triển là do tế bào mỡ tăng kích thước, hậu quả dẫn đến bệnh *béo phì quá cỡ*. Mặc dù vậy, các nghiên cứu chỉ ra rằng tế bào mỡ mới có thể biệt hóa từ nguyên bào sợi - như là các tiền tế bào mỡ tại bất cứ giai đoạn nào trong cuộc đời và sự tiến triển bệnh béo phì ở người lớn đi kèm với sự tăng cả số lượng và kích thước tế bào mỡ. Một người bị béo phì nghiêm trọng có thể có số lượng tế bào mỡ gấp bốn lần, mang số lượng lipid gấp hai lần một người gầy.

Khi một người trở nên béo phì và cân nặng trở lại ổn định, năng lượng vào một lần nữa sẽ cân bằng với năng lượng ra. Để giảm cân, năng lượng vào phải ít hơn năng lượng tiêu thụ.

### Giảm hoạt động thể lực và bất thường trong điều chỉnh ăn uống gây ra béo phì

Nguyên nhân gây ra béo phì rất phức tạp. Mặc dù gen đóng vai trò quan trọng trong thiết lập các cơ chế sinh lý mạnh mẽ để kiểm soát ăn uống và chuyển hóa năng lượng, các yếu tố lối sống và môi trường có thể đóng vai trò



chủ yếu ở nhiều bệnh nhân béo phì. Tỷ lệ béo phì gia tăng nhanh chóng trong 20 đến 30 năm qua nhấn mạnh tầm quan trọng của các yếu tố lối sống và môi trường bởi vì những thay đổi về gen không thể xảy ra nhanh như vậy. Tuy vậy, yếu tố di truyền có thể khiến nhiều người chịu ảnh hưởng của môi trường làm tăng tỷ lệ béo phì ở những quốc gia công nghiệp phát triển nhất.

**Lối sống tĩnh tại là nguyên nhân chủ yếu gây ra béo phì.** Hoạt động và luyện tập thể lực thường xuyên giúp tăng khối cơ và giảm khối lượng mỡ, trong khi lười hoạt động liên quan đến giảm khối cơ và tăng lượng mỡ. Ví dụ, các nghiên cứu đã chỉ ra mối liên quan gần gũi giữa ít hoạt động, chẳng hạn ngồi trước màn hình quá nhiều (xem tivi), và béo phì.

Khoảng 25 đến 30% năng lượng được sử dụng mỗi ngày ở người bình thường cho hoạt động cơ, còn đối với người lao động, hoạt động này chiếm tới 60 đến 70%. Ở những người béo phì, tăng hoạt động thể lực là tăng năng lượng tiêu thụ nhiều hơn hấp thu vào, kết quả là giảm cân. Ngay cả một lần tập tiêu sức cũng làm tăng tiêu hao năng lượng cơ bản trong vòng vài giờ sau khi dừng lại. Bởi vì hoạt động cơ bắp cho đến nay là cách tiêu hao năng lượng quan trọng nhất của cơ thể. Tăng hoạt động thể lực là một phương pháp hiệu quả để giảm dự trữ chất béo.

**Hành vi dinh dưỡng bất thường gây ra béo phì.** Mặc dù các cơ chế sinh lý mạnh mẽ điều chỉnh việc ăn uống, các yếu tố môi trường và tâm lý có thể gây ra hành vi dinh dưỡng bất thường, tăng năng lượng đầu vào, và béo phì.

Như đã thảo luận trước đó, tầm quan trọng của các yếu tố môi trường là điều rõ ràng từ sự gia tăng nhanh chóng tỷ lệ béo phì ở hầu hết các nước công nghiệp phát triển, trong đó trùng hợp với sự phong phú của các loại thực phẩm cao năng (đặc biệt là các loại thực phẩm giàu chất béo) và lối sống tĩnh tại.

Yếu tố tâm lý có thể góp phần vào béo phì ở một số bệnh nhân. Ví dụ, mọi người thường tăng cân trong hoặc sau khi ở trạng thái stress, cha mẹ qua đời, bệnh hiểm nghèo, hoặc trầm cảm. Có lẽ ăn uống là một biện pháp để giảm thiểu stress.

**Dinh dưỡng quá mức cho trẻ có thể dẫn đến béo phì.** Yếu tố góp phần vào béo phì là quan điểm đang thịnh hành rằng thói quen ăn uống lành mạnh đòi hỏi ba bữa mỗi ngày và mỗi bữa đều phải ăn no. Nhiều trẻ bị ép buộc theo thói quen này bởi các bậc phụ huynh quá quan tâm, và các em tiếp tục làm như vậy trong suốt cuộc đời.

Tỷ lệ tổng hợp tế bào mỡ mới đặc biệt nhanh trong năm đầu tiên của cuộc đời, tỷ lệ dự trữ chất béo lớn hơn, số lượng tế bào mỡ cao hơn. Số lượng tế bào mỡ ở một đứa trẻ béo phì gấp ba lần đứa trẻ bình thường. Do đó, nó gợi ý rằng cho trẻ ăn quá nhiều —đặc biệt là trong giai đoạn sơ sinh, và mức độ ít hơn trong những năm sau của thời thơ ấu—có thể dẫn đến béo phì.

**Bất thường thần kinh gây ra béo phì.** chúng ta đã đề cập ở trên rằng tổn thương nhân bụng trong của vùng hạ đồi làm cho động vật thực nghiệm ăn quá mức và dẫn tới béo phì. Bệnh thường

phát triển ở người có u tuyến yên và xâm lấn vào vùng hạ đồi, chứng tỏ rằng bệnh béo phì trên người, có thể từ nguyên nhân tổn thương hạ đồi thi.

Mặc dù tổn thương hạ đồi là nguyên nhân thần kinh chủ yếu được phát hiện ở người béo phì, có thể thấy rằng tổ chức chức năng của vùng hạ đồi cũng như các trung tâm dinh dưỡng khác ở bệnh nhân béo phì có sự khác biệt so với người bình thường. Hơn nữa, các chất dẫn truyền thần kinh hoặc cơ chế nhận cảm giác thường có thể tồn tại trong con đường thần kinh của vùng hạ đồi kiểm soát việc dinh dưỡng. Để hỗ trợ giả thuyết này, một bệnh nhân béo phì đã giảm về mức cân nặng bình thường do thực hiện chế độ dinh dưỡng nghiêm ngặt thường có cảm giác đói dữ dội hơn những người không béo phì. Hiện tượng này chứng tỏ rằng “diễn đạt” của hệ thống kiểm soát dinh dưỡng ở người béo phì đặt dự trữ dinh dưỡng ở mức cao hơn những người bình thường.

Nghiên cứu trên động vật thực nghiệm chứng tỏ rằng khi thức ăn bị hạn chế với những con béo phì, sự thay đổi số lượng các chất dẫn truyền thần kinh xảy ra ở vùng hạ đồi nhằm tăng cảm giác đói và chống lại sự giảm cân. Một số thay đổi bao gồm tăng tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh orexigenic như là NPY và giảm tổng hợp chất anorexigenic như là leptin và α-MSH. Nghiên cứu trên người cũng xác nhận chế độ ăn kiêng góp phần gia tăng mức độ của hormone kích thích cảm giác đói (ví dụ ghrelin) và giảm hormone làm hạn chế cảm giác này (ví dụ leptin). Những thay đổi này của hormone tiếp tục ít nhất một năm sau giảm cân, có thể giải thích phần nào lý do đa số mọi người rất khó theo đuổi được một chế độ ăn kiêng đơn thuần.

**Yếu tố di truyền gây ra béo phì.** Béo phì cũng có mang tính chất gia đình. Mặc dù vậy, rất khó xác định vai trò chính xác của gen trong việc dẫn đến béo phì bởi vì các thành viên trong gia đình thường cùng nhau chia sẻ thói quen ăn uống và sinh hoạt. Những bằng chứng hiện nay cho thấy khoảng từ 20 đến 25% béo phì là do nhân tố di truyền.

Gen có thể gây ra béo phì bởi các bất thường của (1) một hoặc nhiều cách điều chỉnh việc ăn uống (2) tiêu thụ năng lượng và dự trữ chất béo. Ba trong số các đơn gen gây ra béo phì là (1) *đột biến MCR-4*, dạng đơn gen được biết đến phổ biến nhất cho tới nay gây bệnh béo phì; (2) *thiểu hụt leptin bẩm sinh* bởi đột biến leptin gene, đang này rất hiếm; và (3) *đột biến leptin receptor*, cũng rất hiếm. Tất cả những dạng đơn gen gây béo phì chỉ chiếm một số phần trăm rất nhỏ. Có lẽ nhiều gen đã tương tác với các yếu tố môi trường ảnh hưởng đến số lượng và phân bố mỡ trong cơ thể.

### Điều trị béo phì

Điều trị béo phì phụ thuộc vào việc giảm năng lượng đầu vào thấp hơn năng lượng tiêu thụ và tạo một can bằng năng lượng âm bên vững cho đến khi đạt được sự giảm cân mong muốn—nói cách khác, cả giảm năng lượng vào và tăng năng lượng ra. Guideline mới đây của Viện sức khỏe quốc gia (NIH) giảm lượng caloric đầu vào khoảng 500 kilocalories mỗi ngày cho thừa cân và



béo phì mức độ vừa (BMI >25 but <35 kg/m<sup>2</sup>) để giảm được xấp xỉ 1 pound mỗi tuần. Giảm 500 đến 1000 kilocalories được khuyến cáo cho người có BMI trên 35 kg/m<sup>2</sup>. Thông thường, với sự giảm hấp thu năng lượng, nếu có thể đạt được và duy trì, có thể giảm được từ 1 đến 2 pounds mỗi tuần, hoặc 10% cân nặng sau 6 tháng. Với đa số mọi người muốn nỗ lực giảm cân, tăng cường hoạt động thể lực là một phần không thể thiếu để việc giảm cân kéo dài thành công.

Để giảm năng lượng đầu vào, chế độ dinh dưỡng được thiết kế với một số lượng lớn “bulk,” với thành phần chủ yếu là từ các chất cellulose phi dinh dưỡng. Các chất này lấp đầy dạ dày và do đó giảm đi phần nào cảm giác đói. Trong nghiên cứu trên động vật, phương pháp đơn giản này làm chúng ăn nhiều hơn, nhưng con người có thể tự đánh lừa bản thân vì lượng thức ăn mà chúng ta hấp thu đôi khi được kiểm soát bởi những thói quen như đói. Được nhấn mạnh tại phần sau trong mối liên hệ với sự thiếu ăn, rất quan trọng để ngăn chặn thiếu hụt vitamin trong suốt quá trình ăn kiêng.

Rất nhiều thuốc làm giảm cảm giác đói được sử dụng trong điều trị béo phì. Thuốc được sử dụng rộng rãi nhất là *amphetamines* (hoặc dẫn xuất của *amphetamine*), nó ức chế trung tâm dinh dưỡng ở não. Một loại thuốc điều trị béo phì kết hợp *phentermine*, một chất cung cấp giao cảm làm giảm ăn uống và tăng tiêu thụ năng lượng, với *topiramate*, chất được sử dụng như một loại thuốc chống co giật. Sự nguy hiểm khi sử dụng thuốc mang tính cung cấp cảm là chúng kích thích quá mức hệ giao cảm và gây ra tăng huyết áp. Một loại thuốc cung cấp cảm được dùng phổ biến, *sibutramine*, đã bị loại khỏi thị trường Mỹ từ năm 2010 để điều trị béo phì vì các nghiên cứu lâm sàng đã chỉ ra nó tăng nguy cơ nhồi máu cơ tim và đột quỵ. Một loại thuốc khác được chấp nhận để điều trị béo phì là *lorcaserin*, nó hoạt hóa serotonin receptors ở trong não và thúc đẩy tăng biểu hiện của POMC. Mặc dù vậy, cân nặng thường chỉ giảm không quá 5 đến 10%.

Một nhóm thuốc khác hoạt động bằng cách thay đổi hấp thu lipid ở ruột. Ví dụ, *orlistat*, một chất ức chế lipase, giảm việc tiêu hóa chất béo của ruột non, làm cho một phần chất béo ăn vào được đào thải qua phân và do đó giảm số năng lượng hấp thu. Mặc dù vậy, mất chất béo qua phân có thể gây ra nhiều hậu quả cho đường tiêu hóa, chẳng hạn làm đào thải qua phân các vitamin tan trong dầu..

Sự giảm cân khá hiệu quả ở nhiều bệnh nhân béo phì tăng cường hoạt động thể lực. Tập luyện nhiều hơn, năng lượng tiêu thụ mỗi ngày nhiều hơn và béo phì nhanh chóng biến mất hơn. Do đó, tập luyện với cường độ cao là một phần khôn thể thiếu của điều trị. Guidelines gần đây cho điều trị béo phì khuyến cáo thay đổi lối sống bao gồm tăng hoạt động thể lực gắn với giảm lượng caloric ăn vào.

Đối với bệnh nhân béo phì có BMI lớn hơn 40, hoặc có BMI lớn hơn 35 kèm theo tăng huyết áp hoặc Đái tháo đường type II, những thứ có thể khiến bệnh nhân mắc thêm các bệnh lý nghiêm trọng, các phương pháp phẫu thuật khác nhau có thể được dùng để giảm lượng chất béo trong cơ thể hoặc giảm số lượng thức ăn nạp vào mỗi bữa.

*Phẫu thuật tiêu hóa bypass* liên quan đến tạo thành một túi nhỏ ở phần gần của dạ dày, sau đó nối với h้อง tràng là phần dài nhất của ruột non; túi này ngăn cách với phần còn lại của dạ dày bằng một dải. *Phẫu thuật buộc dạ dày* này liên quan đến việc tạo ra một vòng dây gần đầu trên dạ dày; phương pháp này hình thành nên một túi dạ dày nhỏ ở đầu trên dạ dày. Một phương pháp thứ ba đang được sử dụng khá rộng rãi hiện nay là *cắt dạ dày dọc*, tức là cắt bỏ một phần lớn dạ dày và sau đó nối những phần còn lại với nhau. Những phương pháp này giúp giảm trọng lượng đáng kể ở những bệnh nhân béo phì. Phương pháp bypass và cắt dạ dày dọc thường dẫn đến sự thuyên giảm của bệnh đái tháo đường type II một cách nhanh chóng, một biến chứng nghiêm trọng của béo phì, thậm chí trước cả khi sự giảm trọng lượng xảy ra. Những phương pháp này là cách thức chủ yếu, mặc dù vậy, ảnh hưởng lâu dài của chúng đối với sức khỏe và tỷ lệ tử vong vẫn chưa được biết rõ.

### Gầy mòn, Chán ăn và Suy nhược

*Gầy mòn* ngược lại với béo phì và đặc trưng bởi sự sụt cân trầm trọng. Nó được gây ra bởi sự thiếu hụt thực phẩm hoặc tình trạng bệnh lý làm giảm sự ngon miệng, bao gồm các rối loạn tâm lý, bất thường vùng hạ đồi, và các yếu tố giải phóng từ mô ngoại vi. Trong nhiều trường hợp, đặc biệt là những người có bệnh nặng như ung thư, giảm ngon miệng có thể phối hợp với tăng tiêu thụ năng lượng, hậu quả là sụt cân nghiêm trọng.

*Chán ăn* được định nghĩa như là *giảm lượng thực phẩm ăn vào chủ yếu do giảm ngon miệng*, trái ngược với định nghĩa thông thường là “không ăn”. Định nghĩa này nhấn mạnh tầm quan trọng của các cơ chế thần kinh trung ương trong bệnh sinh của chán ăn ở các bệnh như ung thư, hoặc khi các vấn đề phổi biến khác, như là đau và buồn nôn, cũng có thể làm cho một người tiêu thụ ít thực phẩm hơn. *Chán ăn tâm thần* là một trạng thái tâm lý bất thường trong đó một người mất tất cả hứng thú với thức ăn thậm chí buồn nôn vì thực phẩm; hậu quả dẫn đến gầy mòn trầm trọng.

*Suy kiệt* là một bệnh lý chuyển hóa trong đó tăng năng lượng tiêu thụ dẫn đến giảm cân nhiều hơn là do ăn ít đơn thuần. Chán ăn và suy kiệt thường xảy ra đồng thời ở nhiều bệnh ung thư hoặc trong “hội chứng suy mòn” quan sát ở những bệnh nhân bị hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phai (AIDS) và bệnh viêm mạn tính. Hầu hết các loại ung thư gây ra cả chán ăn và suy kiệt, và hội chứng suy kiệt-chán ăn phát triển ở hơn một nửa số bệnh nhân ung thư trong quá trình mắc bệnh của mình.

Thần kinh trung ương và các yếu tố ngoại vi được cho là đóng góp vào sự gia tăng chán ăn và suy kiệt ở bệnh ung thư. Nhiều cytokines viêm, bao gồm các yếu tố hoại tử *u factor-a*, *interleukin-6*, *interleukin-1β*, và yếu tố phân giải protein, được chỉ ra là gây chán ăn và suy kiệt. Phần lớn các cytokines viêm xuất hiện để giải quyết chán ăn bằng cách hoạt hóa *hệ thống melanocortin* ở vùng hạ đồi. Cơ chế chính xác mà các cytokin hoặc sản phẩm của u tương tác với con đường melanocortin để giảm sự ăn uống chưa rõ ràng, nhưng việc phong tỏa các melanocortin receptors ở vùng dưới đồi



xuất hiện hầu như ngăn cản chán ăn và hậu quả suy kiệt ở động vật thực nghiệm. Mặc dù vậy, các nghiên cứu bổ sung là cần thiết để hiểu biết rõ hơn về cơ chế sinh bệnh học chán ăn và suy kiệt ở những bệnh nhân ung thư cũng như phát triển các liệu pháp để cải thiện tình trạng dinh dưỡng và sự sống của người bệnh.

### Sự thiếu đói

**Sự suy giảm dự trữ các chất trong các mô khi bị thiếu đói.** Mặc dù các mô thích dùng carbohydrate hơn là chất béo hay protein để có năng lượng, số lượng carbohydrate bình thường dự trữ trong toàn cơ thể chỉ là vài trăm grams (chủ yếu là glycogen trong gan và cơ), và nó chỉ đủ cung cấp nhu cầu năng lượng cho các hoạt động của cơ thể trong vòng nửa ngày. Do đó, ngoại trừ trong vài giờ đầu, hậu quả chủ yếu của thiếu ăn là sự sụt giảm mỡ mỡ và protein. Bởi vì chất béo là nguồn năng lượng chính (100 lần nhiều hơn năng lượng carbohydrate được trữ ở người bình thường), tỷ lệ sụt giảm chất béo không hề thấp đi, như ta thấy trong **Bảng 72-3**, cho đến khi hầu hết chất béo trong cơ thể đã cạn kiệt.

Protein trải qua ba giai đoạn suy giảm: giảm nhanh trong giai đoạn đầu tiên, tiếp theo là sự giảm chủ yếu nhưng chậm, và cuối cùng lại giảm nhanh trong một thời gian ngắn trước khi tử vong. Sự giảm nhanh ban đầu là do sử dụng dễ dàng protein được huy động cho chuyển hóa trực tiếp hoặc chuyển thành glucose và sau đó glucose được chuyển hóa chủ yếu bởi não. Sau khi nguồn dự trữ protein được huy động được dùng hết sau giai đoạn sớm của thiếu ăn, phần protein còn lại không dễ dàng được giải phóng. Thời điểm này, tỷ lệ tạo glucose giảm từ 1/3 đến 1/5 so với trước đó, và tỷ lệ suy giảm protein cũng trở nên thấp hơn đáng kể. Sự thiếu hụt glucose sẵn có khởi đầu một loạt các sự kiện dẫn đến sử dụng chất béo quá mức và chuyển đổi một số sản phẩm giáng hóa chất béo thành thể ketone, chẳng hạn sản xuất *keto*is, đã được đề cập ở Chương 69. Thể ketone, giống như glucose, có thể đi qua hàng rào máu não và được tế bào não sử dụng để cung cấp năng lượng. Do đó, khoảng hai phần ba năng lượng não sử dụng có nguồn gốc từ các thể ketone,

chủ yếu từ β-hydroxybutyrate. Chuỗi sự kiện này giúp bảo toàn một phần kho protein dự trữ của cơ thể.

Cuối cùng đến lúc kho dự trữ chất béo hoàn toàn cạn kiệt, và chỉ còn nguồn năng lượng duy nhất là protein. Thời điểm này, kho protein dự trữ một lần nữa bước vào giai đoạn suy giảm nhanh chóng. Bởi vì protein là sống còn để duy trì chức năng tế bào, cái chết sẽ đến khi protein trong cơ thể chỉ còn một nửa so với mức bình thường.

**Thiếu hụt vitamin trong thiếu đói.** Kho dự trữ một số loại vitamins, đặc biệt là vitamin tan trong nước—vitamin nhóm B vitamin C—không thể duy trì lâu dài trong khi thiếu ăn. Do đó, sau một hoặc vài tuần thiếu đói, sự thiếu hụt vitamin nhẹ bắt đầu xuất hiện và sau nhiều tuần, thiếu hụt vitamin trầm trọng sẽ xảy ra. Những thiếu hụt này có thể góp phần tăng sự suy kiệt dẫn đến tử vong.

### Vitamins

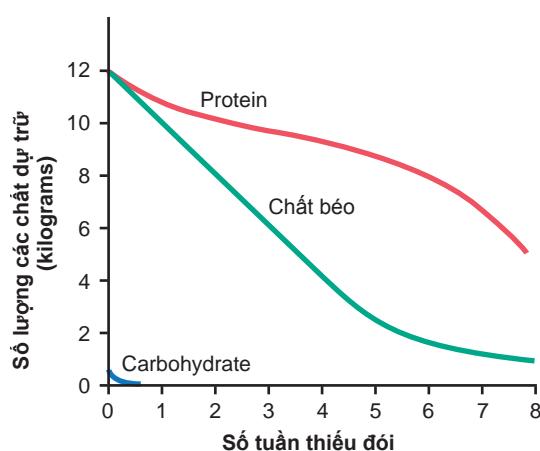
**Nhu cầu vitamin hằng ngày.** Vitamin là một hợp chất hữu cơ với số lượng nhỏ cần thiết cho chuyển hóa bình thường mà cơ thể không tự tổng hợp được. Sự thiếu hụt vitamin trong khẩu phần có thể gây ra những rối loạn chuyển hóa nghiêm trọng. **Bảng 72-3** liệt kê nhu cầu hằng ngày các loại vitamin của một người trung bình. Nhu cầu này có thể rất thay đổi, phụ thuộc vào những yếu tố như kích thước cơ thể, tỷ lệ tăng trưởng, luyện tập và mang thai.

**Dự trữ vitamin trong cơ thể.** Vitamin được dự trữ với số lượng nhỏ trong tất cả các tế bào. Một số được dự trữ với số lượng lớn hơn ở trong gan. Ví dụ, số lượng vitamin A dự trữ ở trong gan đủ đáp ứng cho nhu cầu của một người từ 5 đến 10 tháng mà không cần bổ sung thêm. Số lượng vitamin D dự trữ trong gan thì đủ cho nhu cầu từ 2 đến 4 tháng mà không cần bổ sung.

Kho dự trữ của phần lớn các vitamin tan trong nước, đặc biệt là vitamin C và hầu hết vitamin B, khá là ít ỏi. Sự quan trọng của vitamin C trong khẩu phần có thể gây ra hội chứng trong vòng vài tuần rồi dẫn đến cái chết do bệnh *Scorbut(scurvy)*.

**Bảng 72-3** Nhu cầu vitamin hằng ngày

Vitamin	Số lượng
A	5000 IU
Thiamine	1.5 mg
Riboflavin	1.8 mg
Niacin	20 mg
Ascorbic acid	45 mg
D	400 IU
E	15 IU
K	70 µg
Folic acid	0.4 mg
B <sub>12</sub>	3 µg
Pyridoxine	2 mg
Pantothenic acid	Unknown



Hình 72-3. Ảnh hưởng của thiếu đói tới dự trữ các chất trong cơ thể



trong vòng 20 đến 30 tuần. Khi khẩu phần ăn của một người bị thiếu hụt vitamin B, triệu chứng lâm sàng có thể xuất hiện trong vòng vài ngày (ngoại trừ vitamin B<sub>12</sub>, nó có thể tồn tại ở gan dưới dạng phức hợp tới một năm hoặc lâu hơn).

### Vitamin A

Vitamin A có trong mô động vật dưới dạng *retinol*. Vitamin này không có trong thực phẩm có nguồn gốc thực vật, nhưng *tiền chất (provitamin)* để tổng hợp vitamin A khá phong phú trong nhiều loại rau củ. Những provitamins này là vàng và sắc tố *carotenoid* đỏ, hơn nữa cấu trúc hóa học của những chất này tương tự như vitamin A, có thể được chuyển thành vitamin A ở trong gan.

**Thiếu hụt vitamin A gây ra bệnh “Quáng gà” và sự phát triển bất thường của tế bào biểu mô.** Một chức năng cơ bản của vitamin A là tổng hợp sắc tố retinal của mắt, như được đề cập trong Chương 51. Vitamin A cần thiết để tổng hợp sắc tố thị giác, bởi vậy, ngăn chặn bệnh quảng gà.

Vitamin A cần thiết cho sự phát triển bình thường của tế bào trong cơ thể đặc biệt là sự sinh trưởng và phát triển của các loại biểu mô khác nhau. Khi thiếu hụt vitamin A, cấu trúc biểu mô trở nên phân tầng và bị sừng hóa. Sự thiếu hụt vitamin A thể hiện bởi (1) da đóng vảy và có mụn; (2) kém phát triển ở động vật non, bao gồm ngừng phát triển xương; (3) hạn chế sinh sản, đặc biệt liên quan với sự teo của tế bào mầm tinh hoàn và đôi khi là gián đoạn chu kỳ kinh nguyệt ở nữ giới; và (4) sừng hóa giác mạc, hậu quả là đục giác mạc và mù lòa.

Trong thiếu hụt vitamin A, những cấu trúc biểu mô bị tổn thương dễ bị nhiễm trùng (ví dụ., kết mạc mắt, biểu mô phủ đường tiết niệu và hô hấp). Vitamin A do đó còn được gọi là vitamin “chống nhiễm khuẩn”

### Thiamine (Vitamin B<sub>1</sub>)

Thiamine hoạt động trong hệ thống chuyển hóa của cơ thể chủ yếu là *thiamine pyrophosphate*; chức năng của phức hợp này là một *cocarboxylase*, nhiệm vụ chủ yếu là gắn với một protein *decarboxylase* để khử carboxyl của pyruvic acid và α-keto acids, như đã đề cập trong chương 68.

Thiếu hụt thiamine (*beriberi*) khiến cho mô giảm sử dụng pyruvic acid và một số amino acids nhưng tăng sử dụng chất béo. Do đó, thiamine đặc biệt cần thiết cho sự chuyển hóa cuối cùng của carbohydrates và nhiều amino acids. Giảm sử dụng những chất dinh dưỡng này chịu trách nhiệm cho nhiều biểu hiện suy nhược do thiếu thiamine.

**Thiếu hụt thiamine làm tổn thương hệ thần kinh trung ương và ngoại vi.** Hệ thống thần kinh trung ương phụ thuộc gần như hoàn toàn vào quá trình chuyển hóa carbohydrate để cung cấp năng lượng cho hoạt động của nó. Trong thiếu hụt thiamine, sử dụng glucose bởi mô thần kinh giảm từ 50 tới 60% và được thay thế bằng cách sử dụng các thể ketone có nguồn gốc từ chuyển hóa chất béo. Các tế bào của hệ thần kinh trung ương thường xuyên bị tiêu sắc và phù trong thiếu hụt thiamine, những thay đổi đó

là đặc trưng của tế bào thần kinh với dinh dưỡng kém. Những thay đổi này có thể làm gián đoạn liên hệ tại nhiều phần của hệ thần kinh trung ương.

Thiếu hụt thiamine có thể gây ra *thoái hóa bao myelin* của sợi thần kinh trong cả hệ thần kinh trung ương và ngoại vi. Tổn thương các dây thần kinh ngoại vi thường xuyên làm chúng trở nên cực kì nhạy cảm, kết quả là “viêm đa dây thần kinh ngoại vi,” đặc trưng bởi đau lan dọc theo đường đi của một hoặc nhiều dây thần kinh ngoại vi. Hơn nữa, các sợi trong tuy có thể bị thoái hóa đến mức gây ra liệt; thậm chí kể cả khi không có liệt, cơ cũng bị teo dần đến giảm vận động.

**Thiếu hụt thiamine làm giảm hoạt động tim và gây ra gián mạch ngoại biên.** *Suy tim* thường phát triển ở những người thiếu hụt thiamine trầm trọng do sự suy yếu của cơ tim. Hơn nữa, máu từ tĩnh mạch về tim có thể tăng lên gấp hai lần bình thường, bởi vì thiếu hụt thiamine dẫn đến *giản mạch ngoại biên* khắp hệ tuần hoàn, đó là kết quả của việc giảm chuyển hóa năng lượng ở các mô, dẫn đến giãn mạch tại chỗ. Hậu quả lên tuần hoàn của thiếu thiamine là một lượng máu lớn dồn về tim và là nguyên nhân ban đầu làm cơ tim suy yếu. *Phù ngoại biên* và *cổ trường* là kết quả của thiếu hụt thiamine ở một số người, chủ yếu là do suy tim.

**Thiếu hụt thiamine gây ra rối loạn ở đường tiêu hóa.** Các triệu chứng tiêu hóa của thiếu hụt thiamine là khó tiêu, táo bón nặng, chán ăn, mất trương lực dạ dày, và rối loạn nghỉ bệnh. tất cả những hậu quả này bắt nguồn từ các cơ trơn và tuyến của đường tiêu hóa giảm hấp thu năng lượng có nguồn gốc từ chuyển hóa carbohydrate.

Bức tranh tổng thể của thiếu hụt thiamine bao gồm viêm đa dây thần kinh ngoại vi, triệu chứng tim mạch, và rối loạn tiêu hóa thường được gọi là *beriberi*—đặc biệt là khi triệu chứng tim mạch chiếm ưu thế.

### Niacin

Niacin, còn gọi là *nicotinic acid*, trong cơ thể đóng vai trò là coenzymes ở dạng nicotinamide adenine dinucleotide (NAD) và NAD phosphate. Những coenzymes này là chất nhận hydro và gắn với nguyên tử hydro khi chúng được tách ra khỏi cơ chất bởi nhiều loại dehydrogenases. Hoạt động của các coenzymes này được đề cập ở Chương 68. Khi tồn tại thiếu hụt niacin, không thể duy trì được tỷ lệ bình thường của phản ứng khử hydro; do đó, năng lượng oxy hóa từ cơ chất tới chức năng của các tế bào không xảy ra ở mức bình thường.

Ở giai đoạn sớm của thiếu hụt niacin, những thay đổi sinh lý như yếu cơ hoặc giảm tiết các tuyến có thể xảy ra, nhưng trong trường hợp thiếu hụt nghiêm trọng, mô sẽ chết sau đó. Tổn thương bệnh học xuất hiện ở nhiều phần của hệ thần kinh trung ương, hệ quả là mất trí nhớ vĩnh viễn hoặc rối loạn tâm thần.Thêm vào đó, da xuất hiện nhiều vết rạn, sắc tố vảy hình thành ở những khu vực chịu kích thích cơ học hoặc ánh sáng mặt trời; do đó, iờ một người thiếu hụt niacin, da không có khả năng sửa chữa những tổn thương.



Thiếu hụt niacin gây ra kích thích dữ dội và viêm ở màng nhầy của miệng và các phần khác của ống tiêu hóa, hậu quả là nhiều bất thường của đường tiêu hóa có thể dẫn đến xuất huyết tiêu hóa diện rộng trong những trường hợp nặng. Lý giải cho tình trạng này là do sự suy giảm chuyển hóa ở biểu mô đường tiêu hóa và sự hạn chế sửa chữa biểu mô.

Lâm sàng gọi là *pellagra* và còn được biết dưới cái tên *luỡi đen* chủ yếu gây ra bởi thiếu hụt niacin. Pellagra càng trầm trọng ở những người có chế độ ăn là ngô vì ngô rất thiếu amino acid tryptophan, có thể chuyển thành một số lượng hạn chế niacin trong cơ thể.

### Riboflavin (Vitamin B<sub>2</sub>)

Bình thường riboflavin ở trong mô gắn với phosphoric acid thành hai coenzymes, *flavin mononucleotide (FMN)* và *flavin adenine dinucleotide (FAD)*. Chúng là những chất mang hydro trong hệ thống oxy hóa quan trọng của ty thể. NAD, hoạt động bằng cách gắn với dehydrogenases đặc hiệu, thường nhận hydro được tách ra từ các cơ chất khác nhau và sau đó chuyển hydro tới FMN hoặc FAD; cuối cùng, hydro được giải phóng dưới dạng ion vào chất nền của ty thể để rồi được oxy hóa bì oxy (mô tả ở Chương 68).

Thiếu hụt riboflavin ở động vật thực nghiệm gây ra viêm da nặng, nôn, tiêu chảy, co cứng cơ cuối cùng dẫn đến yếu cơ, hôn mê, giảm nhiệt độ cơ thể, cuối cùng dẫn đến tử vong. Do đó, thiếu hụt trầm trọng riboflavin nhiều hậu quả tương tự như thiếu niacin trong khẩu phần; Có lẽ, kết quả suy kiệt này là do giảm quá trình oxy hóa ở trong tế bào.

Ôngười, chưa biết đến trường hợp nào mà sự thiếu hụt riboflavin đủ nghiêm trọng để gây ra những hệ quả được công bố như nghiên cứu với động vật, nhưng thiếu hụt mức độ nhẹ riboflavin có lẽ khá phổ biến. Thiếu hụt gây ra rối loạn tiêu hóa, phá hủy thụ cảm ở da và mắt, nứt góc miệng, đau đầu, trầm cảm, hay quên, ...

Mặc dù biểu hiện của thiếu hụt riboflavin thường tương đối nhẹ, thiếu hụt này thường liên quan với thiếu hụt thiamine, niacin, hoặc cả hai. Nhiều hội chứng thiếu hụt, gồm *pellagra*, *beriberi*, *sprue*, và *kwashiorkor*, quả thật thường gắn kết với sự thiếu hụt các vitamins, như là một khía cạnh khác của suy dinh dưỡng.

### Vitamin B<sub>12</sub>

Nhiều hợp chất *cobalamin* có một nhóm chung gọi là vitamin B<sub>12</sub> hoạt động. Nhóm chung này chứa cobalt, tương tự như sắt gắn với phân tử hemoglobin. Có lẽ chức năng của nguyên tử cobalt cũng theo cùng một cách như của các nguyên tử sắt khi được gắn thuận nghịch với các chất khác.

#### Thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> gây ra thiếu máu ác tính

Vitamin B<sub>12</sub> thực hiện các chức năng chuyển hóa của nó trong vai trò coenzyme nhận hydro. Chức năng quan trọng nhất của nó là hoạt động như một coenzyme để chuyển từ ribonucleotides

thành deoxyribonucleotides, một bước tối cần trong việc sao chép các gen và giải thích các chức năng chủ yếu của vitamin B<sub>12</sub>: (1) thúc đẩy tăng trưởng và (2) thúc đẩy hình thành và trưởng thành của hồng cầu. Chức năng của hồng cầu được mô tả chi tiết ở Chương 33 liên quan đến thiếu máu ác tính, một loại thiếu máu gây ra bởi suy giảm trưởng thành của hồng cầu khi thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub>.

**Thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> gây ra phá hủy myelin của các sợi thần kinh lớn ở tủy sống.** Sự phá hủy myelin thần kinh ở người với thiếu hụt vitamin B<sub>12</sub> xảy ra đặc biệt ở cột sau, và đôi khi ở cột bên của tủy sống. Hậu quả tất yếu, nhiều bệnh nhân thiếu máu ác tính mất cảm giác ngoại vi và trong những ca nặng, thậm chí liệt.

Nguyên nhân thường gặp của thiếu vitamin B<sub>12</sub> không phải là do thiếu vitamin trong thức ăn mà thiếu hụt trong tổng hợp *yếu tố nội*, bình thường được chế tiết bởi tế bào viên của tuyến dạ dày và cần thiết cho sự hấp thụ vitamin B<sub>12</sub> bởi niêm mạc hôi tràng. Chủ đề này đã được thảo luận ở Chương 33 và 67.

### Folic Acid (Pteroylglutamic Acid)

Một số pteroylglutamic acids biểu hiện “anh hưởng folic acid.” Chức năng của folic acid là một chất mang các nhóm hydroxymethyl và formyl. *Chức năng quan trọng nhất là tổng hợp purines và thymine, phục vụ cho tổng hợp DNA.* Do đó, folic acid, giống như vitamin B<sub>12</sub>, cần thiết cho sự tổng hợp bộ gen tế bào và giải thích một trong những chức năng quan trọng nhất của folic acid—thúc đẩy tăng trưởng. Thực vậy, khi khẩu phần thiếu acid folic, con vật sẽ phát triển rất ít.

Folic acid là một nhân tố thúc đẩy tăng trưởng mạnh hơn vitamin B<sub>12</sub> và, giống như vitamin B<sub>12</sub>, nó quan trọng cho sự trưởng thành của hồng cầu, như được đề cập ở Chương 33. Mặc dù vậy, vitamin B<sub>12</sub> và folic acid đều thực hiện những phản ứng hóa học đặc trưng và khác nhau trong việc thúc đẩy tăng trưởng thành của hồng cầu. Một trong những hậu quả cơ bản của thiếu hụt folic acid là sự phát triển của bệnh *thiếu máu nguyên hồng cầu không lồi*, tương tự như xảy ra trong bệnh thiếu máu ác tính. Căn bệnh này có thể được điều trị hiệu quả bằng folic acid đơn độc.

### Pyridoxine (Vitamin B<sub>6</sub>)

Pyridoxine tồn tại dưới dạng *pyridoxal phosphate* trong tế bào và chức năng như một coenzyme cho nhiều phản ứng hóa học liên quan đến chuyển hóa amino acid và protein. *Vai trò quan trọng nhất của coenzyme này là trong quá trình vận chuyển amin để tổng hợp amino acids.* Kết quả là, pyridoxine đóng nhiều vai trò quan trọng trong chuyển hóa, đặc biệt là chuyển hóa. Ngoài ra, người ta tin rằng nó hoạt động như chất vận chuyển một số amino acids qua màng tế bào.

Khẩu phần thiếu pyridoxine ở động vật thí nghiệm có thể gây ra viêm da, giảm tỷ lệ tăng trưởng, phát triển gan nhiễm mỡ, thiếu máu, và bằng chứng của rối loạn tâm thần. Hiếm hoi, ở trẻ con, thiếu hụt pyridoxine được ghi nhận có thể gây ra co giật, viêm da, rối loạn tiêu hóa như nôn và buồn nôn.

### Pantothenic Acid

Pantothenic acid chủ yếu được kết hợp trong cơ thể thành *coenzyme A (CoA)*, đóng nhiều vai trò chuyển hóa ở trong



tế bào. Hai trong số các vai trò này được đề cập ở Chương 68 và 69 (1) chuyển từ decarboxylated pyruvic acid thành acetyl-CoA trước khi đi vào chu trình citric acid và (2) thoái hóa phân tử acid béo thành nhiều phân tử acetyl-CoA. Do đó, thiếu pantothenic acid có thể dẫn đến giảm chuyển hóa carbohydrates và chất béo.

Thiếu hụt pantothenic acid ở động vật thực nghiệm có thể gây ra chậm phát triển, suy giảm sinh sản, lông xám, viêm da, gan nhiễm mỡ, và hoại tử xuất huyết vỏ thượng thận. Ở người, không có bằng chứng thiếu hụt nào được chắc chắn chứng minh, có lẽ vì sự có mặt rộng rãi của loại vitamin trong hầu hết thực phẩm và vì một lượng nhỏ có thể tổng hợp trong cơ thể. Điều này không có nghĩa là pantothenic acid không có giá trị trong hệ thống chuyển hóa của cơ thể; thật vậy, nó cũng cần thiết như các loại vitamin khác.

### Ascorbic Acid (Vitamin C)

**Thiếu hụt ascorbic acid làm yếu sợi Collagen trong cơ thể.** Ascorbic acid cần thiết cho hoạt hóa enzym prolyl hydroxylase, nó thúc đẩy bước hydroxyl hóa trong tổng hợp hydroxyproline, một thành phần không thể thiếu của collagen. Không có ascorbic acid, sợi collagen được tổng hợp từ tất cả các tế bào trong cơ thể đều không hoàn chỉnh và yếu. Do đó, vitamin này cần thiết cho sự tăng trưởng và dẻo dai của các sợi trong mô dưới da, sụn, xương, và răng.

**Thiếu hụt ascorbic acid gây ra scurvy.** Thiếu ascorbic acid từ 20 đến 30 tuần, thường xảy ra trong các chuyến hải trình dài xa xôi, gây ra bệnh scurvy. Một trong những hậu quả quan trọng nhất của scurvy là sự chậm lành vết thương. Nguyên nhân là bởi tế bào không có được những sợi collagen và các chất liên kết nội bào. Hậu quả là, vết thương muốn lành phải chờ hàng tháng thay vì chỉ cần vài ngày.

Thiếu ascorbic acid gây ra ngừng phát triển xương. Các tế bào ở sụn tăng trưởng tiếp tục phân chia, nhưng không có collagen mới đặt giữa các tế bào, và xương dễ dàng gây ở điểm tăng trưởng vì không được cốt hóa. Hơn nữa, khi gây xương ở một người thiếu hụt ascorbic acid, các tạo cốt bào không thể hình thành nền xương mới. Hậu quả là, xương bị gãy không lành.

Thành mạch trở nên vô cùng yếu ở người bị scurvy vì (1) các tế bào nội mô không được liên kết với nhau đúng cách và (2) không tổng hợp được sợi collagen bình thường ở thành mạch. Các mao mạch đặc biệt dễ vỡ, và hậu quả là, nhiều điểm xuất huyết nhỏ rải rác khắp cơ thể. Xuất huyết dưới da tạo thành các nốt, đôi khi ở khắp cơ thể. Trong những trường hợp scurvy nặng, các tế bào cơ đôi khi bị phân hủy; tổn thương lợi xảy ra với sự lung lay của răng; nhiễm trùng miệng phát triển; nôn máu, đi ngoài ra máu, xuất huyết não có thể xảy ra. Cuối cùng, sốt cao thường dẫn đến tử vong.

### Vitamin D

Vitamin D tăng hấp thu calci từ đường tiêu hóa và giúp kiểm soát sự lắng đọng của calci trong

xương. Cơ chế vitamin D tăng hấp thu calci chủ yếu là kích thích vận chuyển tích cực calci qua biểu mô h้อง tràng. Cụ thể hơn, nó làm tăng hình thành protein gắn calci ở tế bào biểu mô ruột non nhằm hấp thu calci. Chức năng của vitamin D trong mối liên quan với bức tranh tổng thể của chuyển hóa calci và hình thành xương được đề cập ở Chương 80.

### Vitamin E

Nhiều phân tử tương tự nhau được gọi chung là vitamin E hoạt động. Một vài trường hợp vô cùng hiếm hoi chứng minh sự thiếu hụt vitamin E xảy ra ở con người. Ở động vật thực nghiệm, thiếu hụt vitamin E có thể gây ra sự thoái hóa của tế bào biểu mô mầm trong tinh hoàn và, do đó, có thể gây ra vô sinh ở con đực. Thiếu vitamin E có thể gây ra sự đảo thai bào thai sau khi thụ thai ở nữ. Bởi vì những ảnh hưởng này, vitamin E đôi khi được gọi là "vitamin chống vô sinh." Thiếu hụt vitamin E ngăn cản phát triển bình thường và đôi khi gây ra thoái hóa tế bào ống thận và tế bào cơ.

Vitamin E được cho là đóng vai trò bảo vệ trong việc ngăn chặn sự oxy hóa của chất béo không bão hòa. Sự vắng mặt của vitamin E làm giảm đi số lượng chất béo không bão hòa trong tế bào, gây ra bất thường về cấu trúc và chức năng của các bào quan như ty thể, lysosomes, và thậm chí cả màng tế bào.

### Vitamin K

Vitamin K là một đồng yếu tố thiết yếu để enzym tại gan gắn thêm một nhóm carboxyl vào yếu tố II (prothrombin), VII (pro-convertin), IX, và X, tất cả chúng đều đóng vai trò quan trọng trong quá trình đông máu. Không có sự carboxyl hóa, những yếu tố đông máu này không được hoạt hóa. Bởi vậy, khi thiếu hụt vitamin K xảy ra, cục máu đông sẽ chậm hình thành. Chức năng của vitamin này và mối liên quan của nó với một số thuốc chống đông, như là dicumarol, đã được đề cập rất chi tiết ở Chương 37.

Một số hợp chất tự nhiên và tổng hợp là vitamin K hoạt động. Bởi vì vitamin K được tổng hợp bởi vi khuẩn trong đại tràng, hiếm có người nào bị xuất huyết vì thiếu vitamin K trong thức ăn. Mặc dù vậy, khi vi khuẩn trong đại tràng bị tiêu diệt do tác động của một số lượng lớn thuốc kháng sinh, thiếu hụt vitamin K xảy ra nhanh chóng vì số lượng ít của hợp chất này trong khẩu phần bình thường.

### Chuyển hóa khoáng chất

Chất năng của rất nhiều khoáng chất, như là Na, K và Cl đã được trình bày tại rất nhiều điểm trong giáo trình này. Chỉ có những chức năng đặc trưng chưa nhắc đến ở đâu thì được đề cập ở đây. Số lượng trong cơ thể của các khoáng chất quan trọng nhất được liệt kê tại [Bảng 72-4](#), và nhu cầu hàng ngày được cung cấp trong [Bảng 72-5](#).

**Magnesium.** Magnesium là một trong sáu nguyên tố phổ biến nhất trong tế bào cũng như K. Magnesium là chất xúc tác cần thiết cho nhiều phản ứng enzym nội bào, đặc biệt là những phản ứng liên quan đến chuyển hóa carbohydrate.

Nồng độ magnesium trong dịch ngoại bào là khá thấp, chỉ từ 1.8 đến 2.5 mEq/L. Tăng nồng độ

**Bảng 72-4** Số lượng trung bình các thành phần của một người 70 Kilogram

Constituent	Amount (grams)
Water	41,400
Chất béo	12,600
Protein	12,600
Carbohydrate	300
Natri	63
Kali	150
Calcium	1160
Magnesium	21
Chloride	85
Phosphorus	670
Sulfur	112
Sắt	3
Iodine	0.014

**Bảng 72-5** Nhu cầu khoáng chất trung bình ở một người trưởng thành

Mineral	Amount
Natri	3.0 g
Kali	1.0 g
Chloride	3.5 g
Calcium	1.2 g
Phosphorus	1.2 g
Sắt	18.0 mg
Iodine	150.0 µg
Magnesium	0.4 g
Cobalt	Unknown
Đồng	Unknown
Manganese	Unknown
Kẽm	15 mg

magnesium ngoại bào làm giảm hoạt động của hệ thần kinh, cũng như sự co cơ xương. Hậu quả sau có thể bị ngăn chặn nhờ calci. Nồng độ magnesium gây ra tăng kích thích hệ thần kinh, giãn mạch ngoại vi, và rối loạn nhịp tim, đặc biệt là sau nhồi máu cơ tim cấp.

**Calcium.** Calci tồn tại chủ yếu trong cơ thể ở dạng calcium phosphate trong xương. Chủ đề này được thảo luận chi tiết ở Chương 80, cũng như calci ở trong dịch ngoại bào. Nồng độ cao của ion calci trong dịch ngoại bào có thể làm tim ngừng trong thi tâm thu và hoạt động như ức chế thần kinh. Ở thái cực khác, nồng độ calci thấp có thể gây ra các xung động thần kinh tự phát, kết quả là dẫn đến cơn tetany, được thảo luận ở Chương 80.

**Phosphorus.** Phosphate là anion chủ yếu trong dịch nội bào. Phosphates có khả năng gắn thuận nghịch với nhiều hệ thống coenzyme và với nhiều phân tử khác cần thiết cho hoạt động của

quá trình chuyển hóa. Nhiều phản ứng quan trọng của phosphates đã được liệt kê tại nhiều điểm trong giáo trình này, đặc biệt là mối liên quan với chức năng của adenosine triphosphate, adenosine diphosphate, phosphocreatine,... Ngoài ra, xương có chứa một lượng lớn calcium phosphate, được thảo luận trong Chương 80.

**Sắt.** Chức năng của sắt trong cơ thể, đặc biệt trong mối liên quan với tổng hợp hemoglobin đã được đề cập ở Chương 33. Hai phần ba sắt trong cơ thể dùng để tổng hợp hemoglobin, mặc dù một số lượng nhỏ hơn tồn tại ở một dạng khác, đặc biệt là trong gan và tủy xương. Các chất mang điện tử có chứa sắt (đặc biệt là cyto-chromes) tồn tại trong ty thể tất cả các tế bào cơ thể và cần thiết cho phần lớn quá trình oxy hóa diễn ra trong tế bào. Do đó, sắt là tuyệt đối cần thiết cho sự vận chuyển oxy tới các mô cũng như quá trình oxy hóa của tế bào, mà nếu không có chúng thì sự sống sẽ không tồn tại quá vài giây.

**Những nguyên tố vi lượng trong cơ thể.** Một vài nguyên tố có mặt trong cơ thể với số lượng nhỏ đến nỗi chúng được gọi là *các nguyên tố vi lượng*. Số lượng những nguyên tố này trong thức ăn cũng thường rất ít. Không có chúng, một hội chứng thiếu hụt đặc hiệu có thể xuất hiện. Ba trong số những nguyên tố vi lượng quan trọng nhất là iodine, kẽm, và fluorine.

**Iodine.** Nguyên tố vi lượng được biết nhiều nhất là iodine. Nguyên tố này được đề cập chi tiết ở Chương 77 trong mối liên quan giữa việc tổng hợp và chức năng của hormon tuyến giáp; được chỉ ra trong **Bảng 72-4**, trung bình toàn bộ cơ thể chỉ chứa 14 milligrams. Iodine cần thiết cho tổng hợp thyroxine và triiodothyronine, hai hormones tuyến giáp thiết yếu cho chuyển hóa bình thường của tất cả cá tế bào cơ thể.

**Kẽm.** Kẽm là một phần không thể thiếu của rất nhiều enzymes, một trong số những enzym quan trọng nhất là *carbonic anhydrase*, có nồng độ cao trong hồng cầu. Enzym này chịu trách nhiệm cho việc gắn nhanh chóng carbon dioxide với nước ở trong hồng cầu của mao mạch ngoại vi và nhanh chóng giải phóng carbon dioxide từ mao mạch phổi vào phế nang. Carbonic anhydrase có mặt với số lượng lớn ở niêm mạc đường tiêu hóa, óng thận, biểu mô nhiều tuyến trong cơ thể. Do đó, kẽm với số lượng nhỏ là thiết yếu cho thực hiện những phản ứng liên quan đến chuyển hóa carbon dioxide.

Zinc cũng là thành phần của *lactic dehydrogenase* và do đó đóng vai trò quan trọng trong chuyển đổi giữa pyruvic acid và lactic acid. Cuối cùng, kẽm là thành phần của một số *peptidases* nên quan trọng trong tiêu hóa proteins ở đường tiêu hóa.

**Fluorine.** Fluorine không phải là nguyên tố cần thiết cho chuyển hóa, nhưng sự có mặt của một lượng nhỏ fluorine ở cơ thể trong quá trình khi răng được hình thành, sau đó bảo vệ để chống lại sâu răng. Fluorine không làm răng chắc hơn nhưng có vai trò chưa được biết rõ trong việc hạn chế quá trình phá hủy răng. Người ta cho rằng fluorine được lắng đọng và kết hợp trong những tinh thể hydroxyapatite của men răng, và chức năng của những khói kim loại vi lượng này là kích hoạt enzym của vi khuẩn gây sâu răng. Do đó, khi

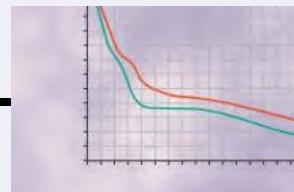


có mặt fluorine, những enzymes này không được kích hoạt và không gây ra sâu răng.

Bổ sung quá nhiều fluorine gây ra *fluorosis*, biểu hiện ở mức độ nhẹ là những vết lốm đốm ở răng còn trong tình trạng nghiêm trọng hơn là quá phát xương. Người ta nhận thấy trong điều kiện này, fluorine gắn với các kim loại vi lượng trong enzymes chuyển hóa, bao gồm cả phosphatases, vì vậy nhiều hệ thống trao đổi chất bị bất hoạt. Theo giả thiết này, răng đốm và xương quá phát là do hệ thống enzyme bất thường ở tạo cốt bào và nguyên bào răng. Mặc dù răng đốm có khả năng cao chống lại sự phát triển của sâu răng, cấu trúc vững chắc của răng có thể bị giảm đi đáng kể bởi quá trình này.

## Tài liệu tham khảo

- da Silva AA, do Carmo JM, Wang Z, Hall JE: The brain melanocortin system, sympathetic control, and obesity hypertension. *Physiology (Bethesda)* 29:196, 2014.
- Dockray GJ: Enteroendocrine cell signalling via the vagus nerve. *Curr Opin Pharmacol* 13:954, 2013.
- Farooqi IS, O'Rahilly S: Mutations in ligands and receptors of the leptin-melanocortin pathway that lead to obesity. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 4:569, 2008.
- Friedman JM, Halaas JL: Leptin and the regulation of body weight in mammals. *Nature* 395:763, 1998.
- Gao Q, Horvath TL: Cross-talk between estrogen and leptin signaling in the hypothalamus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 294:E817, 2008.
- Grayson BE, Seeley RJ, Sandoval DA: Wired on sugar: the role of the CNS in the regulation of glucose homeostasis. *Nat Rev Neurosci* 14:24, 2013.
- Hall JE: The kidney, hypertension, and obesity. *Hypertension* 4:625, 2003.
- Hall JE, da Silva AA, do Carmo JM, et al: Obesity-induced hypertension: role of sympathetic nervous system, leptin, and melanocortins. *J Biol Chem* 285:17271, 2010.
- Hall ME, do Carmo JM, da Silva AA, et al: Obesity, hypertension, and chronic kidney disease. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 7:75, 2014.
- Hall JE, Henegar JR, Dwyer TM, et al: Is obesity a major cause of chronic kidney disease? *Adv Ren Replace Ther* 11:41, 2004.
- Hall JE, Jones DW: What can we do about the "epidemic" of obesity. *Am J Hypertens* 15:657, 2002.
- Holst JJ: The physiology of glucagon-like peptide 1. *Physiol Rev* 87:1409, 2007.
- Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al: 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation* 129(25 Suppl 2):S102, 2014.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Laviano A, Inui A, Marks DL, et al: Neural control of the anorexia-cachexia syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 295:E1000, 2008.
- Lucock M: Is folic acid the ultimate functional food component for disease prevention? *BMJ* 328:211, 2004.
- Marty N, Dallaporta M, Thorens B: Brain glucose sensing, counter-regulation, and energy homeostasis. *Physiology (Bethesda)* 22:241, 2007.
- Mayer EA: Gut feelings: the emerging biology of gut-brain communication. *Nat Rev Neurosci* 12:453, 2011.
- Morton GJ, Cummings DE, Baskin DG, et al: Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature* 443:289, 2006.
- Morton GJ, Meek TH, Schwartz MW: Neurobiology of food intake in health and disease. *Nat Rev Neurosci* 15:367, 2014.
- Morton GJ, Schwartz MW: Leptin and the central nervous system control of glucose metabolism. *Physiol Rev* 91:389, 2011.
- National Institutes of Health: Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute and National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, 1998.
- O'Rahilly S: Human genetics illuminates the paths to metabolic disease. *Nature* 462:307, 2009.
- Powers HJ: Riboflavin (vitamin B2) and health. *Am J Clin Nutr* 77:1352, 2003.
- Ramachandrappa S, Farooqi IS: Genetic approaches to understanding human obesity. *J Clin Invest* 121:2080, 2011.
- Sellayah D, Sikder D: Food for thought: understanding the multifaceted nature of orexins. *Endocrinology* 154:3990, 2013.
- Tallam LS, da Silva AA, Hall JE: Melanocortin-4 receptor mediates chronic cardiovascular and metabolic actions of leptin. *Hypertension* 48:58, 2006.
- Tchernof A, Després JP: Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev* 93:359, 2013.



# Chuyển hóa và năng lượng

## Adenosine Triphosphate – “Chất mang năng lượng” trong chuyển hóa

Carbohydrat, chất béo, and protein đều được té bào sử dụng để sản xuất ra một lượng lớn adenosine triphosphate (ATP), là nguồn năng lượng chính cho mọi hoạt động của tế bào. Vì vậy, ATP được gọi là “chất mang năng lượng” trong chuyển hóa tế bào. Thực tế, sự vận chuyển năng lượng từ quá trình chuyển hóa thức ăn tới hệ thống hoạt động chức năng của tế bào chỉ được thực hiện thông qua trung gian ATP (hoặc nucleotide tương tự guanosine triphosphate [GTP]). Thuộc tính của ATP đã được trình bày ở chương 2.

Một đặc điểm của ATP khiến nó trở thành chất mang năng lượng là ATP có thể tạo ra một lượng lớn năng lượng tự do (khoảng 7300 calo hay 7.3 kCal cho mỗi phân tử ở điều kiện tiêu chuẩn, có thể tới 12,000 calo trong trạng thái sinh lý) được giải phóng từ hai cầu nối phosphat năng lượng cao trong phân tử. Lượng năng lượng của mỗi cầu nối được giải phóng từ sự phân huỷ ATP, đủ để bắt kỳ một phản ứng hoá học nào trong cơ thể có thể xảy ra nếu năng lượng được vận chuyển tới. Một số phản ứng hoá học xảy ra nhờ năng lượng của ATP chỉ cần vài trăm trong số 12,000 calo được tạo ra, phần năng lượng còn lại sẽ chuyển thành nhiệt và thoát ra ngoài.

**ATP được tạo thành từ sự đốt cháy carbohydrate, chất béo và protein.** Các chương trước đã trình bày sự chuyển hóa năng lượng thức ăn thành ATP. Tóm lại, ATP được tổng hợp từ các quá trình sau:

1. *Oxy hoá carbohydrates*-thành phần chính là glucose, nhưng cũng có một lượng nhỏ các loại đường khác như fructose; quá trình này diễn ra trong bào tương nhờ hô hấp ký khí *glycolysis* và trong ty thể tế bào nhờ hô hấp hiệu khí *chu trình citric acid (Krebs)*
2. *Oxy hoá acid béo* trong ty thể tế bào nhờ chu trình *Beta oxy hoá*.
3. *Oxy hoá protein*, thuỷ phân thành amino acid và thoái biến amino acid qua phức hợp trung gian trong chu trình Krebs thành acetyl coenzyme A và carbon dioxide.

**ATP cung cấp năng lượng để tổng hợp các thành phần của tế bào.** Quá trình này cần năng lượng ATP để tạo liên kết peptid giữa các amino acid trong quá trình tổng hợp protein. Các liên kết peptid khác nhau phụ thuộc vào loại

amino acid được liên kết, cần từ 500 đến 5000 calo năng lượng cho mỗi phân tử. Như đã nói ở chương 3, bốn cầu nối phosphat giàu năng lượng được sử dụng trong chuỗi phản ứng để tạo một liên kết peptid. Bốn cầu nối này cung cấp tổng cộng 48,000 calo năng lượng, lớn hơn nhiều so với 500 to 5000 calo năng lượng được lưu trữ trong một liên kết peptid.

Năng lượng ATP cũng được dùng để tổng hợp glucose từ acid lactic và tổng hợp acid béo từ acetyl coenzyme A. Ngoài ra, năng lượng ATP còn được dùng để tổng hợp cholesterol, phospholipid, hormones, và phần lớn các chất khác trong cơ thể. Thậm chí ure được bài tiết bởi thận cũng cần ATP để tạo thành ammonia. Một câu hỏi đặt ra là vì sao năng lượng dùng để tạo ure lại bị cơ thể loại bỏ. Tuy nhiên dựa vào tính độc của ammonia đối với cơ thể có thể thấy được giá trị của cơ chế này, giúp giữ nồng độ ammonia trong dịch cơ thể luôn ở mức thấp.

**ATP cung cấp năng lượng cho co cơ.** Sự co cơ sẽ không xảy ra nếu thiếu năng lượng ATP. Myosin, một trong những protein co rút quan trọng của sợi cơ, hoạt động như một enzym làm phân huỷ ATP thành adenosine diphosphate (ADP), làm giải phóng năng lượng gây ra co cơ. Chỉ một lượng nhỏ ATP bị phân huỷ trong cơ khi quá trình co cơ không diễn ra, nhưng lượng ATP được sử dụng sẽ tăng ít nhất 150 lần so với lúc nghỉ khi co cơ tối đa. Cơ chế sử dụng năng lượng ATP gây co cơ đã được đề cập ở chương 6.

**Vận chuyển tích cực ATP qua màng tế bào.** Ở chương 4, 28, và 66 đã đề cập đến sự vận chuyển tích cực điện giải và chất dinh dưỡng qua màng tế bào hay từ óng thận và đường tiêu hoá vào máu. Chúng tôi nhấn mạnh lại rằng sự vận chuyển tích cực điện giải và các chất như glucose, amino acid, và acetoacetate có thể xảy ra ngược chiều gradient điện hoá, cho dù sự vận chuyển tự nhiên của các chất theo hướng đối diện. Năng lượng được cung cấp bởi ATP dùng để chống lại gradient điện hoá.

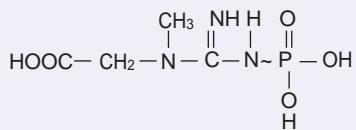
**ATP cung cấp năng lượng cho sự bài tiết của các tuyến.** Nguyên lý của sự bài tiết là hấp thu các chất chống lại gradient nồng độ và năng lượng cần để tập trung các chất khi chúng được tiết bởi các tế bào tuyến. Ngoài ra năng lượng cũng được dùng để tổng hợp các hợp chất hữu cơ được bài tiết.



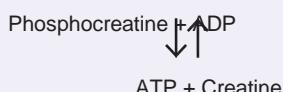
**ATP cung cấp năng lượng cho hoạt động thần kinh.** Năng lượng được sử dụng trong quá trình dẫn truyền xung động thần kinh bắt nguồn từ năng lượng được lưu trữ dưới hình thức chênh lệch nồng độ ion qua màng tế bào thần kinh. Nồng độ cao của kali trong tế bào và nồng độ thấp ngoài tế bào là một dạng lưu trữ năng lượng. Tương tự nồng độ cao của natri ngoài tế bào và nồng độ thấp trong tế bào cũng vậy. Năng lượng cần cho hoạt động của tế bào thần kinh bắt nguồn từ nguồn năng lượng dự trữ này, một lượng nhỏ kali ra ngoài và natri vào trong tế bào trong suốt quá trình dẫn truyền thần kinh. Tuy nhiên hệ thống vận chuyển tích cực được cung cấp năng lượng bởi ATP sẽ tái vận chuyển các ion qua màng tế bào để trở lại trạng thái như ban đầu.

#### Phosphocreatine có vai trò như một nguồn năng lượng dự trữ thứ yếu và được gọi là “ATP Buffer”

Dù ATP là tác nhân chính quan trọng nhất để vận chuyển năng lượng, nhưng chất này không phải là kho dự trữ cầu nối phosphat năng lượng cao nhiều nhất trong tế bào. *Phosphocreatine*, cũng chứa những cầu nối phosphat năng lượng cao, nhiều gấp 3 đến 8 lần ATP. Hơn nữa, những cầu nối năng lượng cao của phosphocreatine chứa khoảng 8500 calo trong mỗi phân tử ở điều kiện tiêu chuẩn và khoảng 13,000 calo trong mỗi phân tử ở điều kiện của cơ thể (37°C và ít chất xúc tác). Năng lượng này nhiều hơn một ít so với 12,000 calo trong mỗi phân tử mang hai cầu nối năng lượng cao của ATP. Công thức hóa học của creatinine phosphate như sau:



Không như ATP, phosphocreatine không thể hoạt động như một tác nhân trực tiếp vận chuyển năng lượng từ thức ăn đến các tế bào hoạt động chức năng, nhưng nó có thể vận chuyển năng lượng thông qua quá trình chuyển đổi với ATP. Khi thừa ATP trong tế bào, phần lớn năng lượng được dùng để tổng hợp phosphocreatine, tạo nên một kho lưu trữ năng lượng. Và khi nhu cầu sử dụng năng lượng ATP tăng lên thì phosphocreatine sẽ nhanh chóng chuyển hóa thành ATP để cung cấp năng lượng cho hoạt động chức năng của tế bào. Đây là mối quan hệ thuận nghịch giữa ATP and phosphocreatine được biểu diễn qua công thức sau:



Lưu ý rằng năng lượng từ cầu nối phosphat năng lượng cao trong creatinin (nhiều hơn mỗi phân tử ATP 1000 đến 1500 calo) gây ra phản ứng giữa phosphocreatine và ADP để tạo thành phân tử ATP mới cho tới khi có một lượng tối thiểu năng lượng ATP bị dư thừa. Vì vậy, khi tế bào cần thêm năng lượng từ ATP,

năng lượng từ phosphocreatine sẽ được dùng để tổng hợp ATP mới. Phản ứng này giúp cho nồng độ ATP trong tế bào được duy trì ở mức gần như恒定. Vì vậy chúng ta có thể gọi hệ ATP-phosphocreatine là một hệ ATP “buffer”. Việc giữ nồng độ ATP恒定 có ý nghĩa rất quan trọng vì hầu như mọi phản ứng xảy ra trong cơ thể đều cần cung cấp năng lượng từ nguồn này.

#### Năng lượng hô hấp hiếu khí – hô hấp ky khí

*Năng lượng hô hấp ky khí* là năng lượng được giải phóng từ thức ăn được chuyển hóa mà không có sự tham gia của oxy; *năng lượng hô hấp hiếu khí* là năng lượng được giải phóng từ chuyển hóa thức ăn có sự tham gia của oxy. Như đã đề cập từ chương 68 đến 70, lưu ý rằng carbohydrate, chất béo, và protein đều có thể bị oxi hóa cho năng lượng ATP. Tuy nhiên, carbohydrate là loại thức ăn chính duy nhất có thể cung cấp ATP qua chuyển hóa yếm khí; chuyển hóa này xảy ra trong quá trình đường phân tử glucose hoặc glycogen thành pyruvic acid. Mỗi phân tử glucose tạo thành hai phân tử pyruvic acid, 2 ATP được tạo thành. Tuy nhiên, khi glycogen dự trữ trong tế bào chuyển hóa thành pyruvic acid, mỗi phân tử glucose trong glycogen có thể tạo nên ATP. Đó là do một phân tử glucose tự do khi vào tế bào phải được phosphoryl hóa bằng cách sử dụng 1 ATP trước khi nó được chuyển hóa; trong khi glucose giải phóng từ glycogen vốn đã ở trạng thái phosphoryl hóa, không cần kết hợp với ATP nữa. Vì vậy nguồn cung cấp năng lượng tốt nhất trong trạng thái yếm khí là glycogen dự trữ trong tế bào.

**Năng lượng hô hấp yếm khí trong trạng thái thiếu oxy.** Một ví dụ của hô hấp yếm khí là trong tình trạng thiếu oxy cấp tính. Khi một người ngừng thở, một lượng nhỏ oxy được dự trữ trong phổi và một lượng nhỏ được lưu trữ trong hemoglobin của hồng cầu. Lượng oxy này chỉ đủ cho quá trình chuyển hóa thực hiện chức năng trong 2 phút. Để cơ thể sống được, cần có một nguồn năng lượng thay thế. Năng lượng này có thể được giải phóng trong một vài phút nhờ quá trình đường phân—là quá trình mà glycogen trong tế bào bị phân giải thành pyruvic acid, và pyruvic acid chuyển thành lactic acid, khuếch tán ra ngoài tế bào, quá trình này đã được đề cập ở chương 68.

**Năng lượng hô hấp yếm khí trong hoạt động gắng sức được giải phóng chủ yếu từ con đường đường phân.** Cơ xương có thể thực hiện hoạt động gắng sức cực mạnh trong thời gian vài giây nhưng không có khả năng kéo dài được lâu. Phần lớn năng lượng cần thêm cho hoạt động gắng sức không thể được cung cấp bởi hô hấp hiếu khí bởi vì chúng đáp ứng quá chậm. Thay vào đó, năng lượng này được cung cấp bởi hô hấp yếm khí: (1) ATP sẵn có trong tế bào cơ, (2) phosphocreatine trong tế bào, và (3) hô hấp yếm khí bằng con đường đường phân chuyển glycogen thành lactic acid.

Lượng tối đa ATP trong cơ chỉ khoảng 5 mmol/L trong dịch nội bào, và lượng ATP này chỉ đủ để duy trì hoạt động co cơ chưa đầy một giây. Lượng phosphocreatine gấp khoảng 3-8 lần, nhưng dù dùng hết



lượng phosphocreatine, co cơ tối đa cũng chỉ duy trì được 5 đến 10 giây.

Năng lượng sinh ra từ con đường đường phân nhanh hơn so với hô hấp hiếu khí. Dẫn tới, phần lớn năng lượng cần thêm cho hoạt động gắng sức kéo dài trên 5-10 giây nhưng dưới 1-2 phút được cung cấp bởi đường phân yếm khí. Do đó lượng glycogen trong cơ sẽ giảm dần trong thời gian gắng sức, trong khi nồng độ lactic acid trong máu tăng lên. Sau khi gắng sức kết thúc, xảy ra quá trình chuyển hóa hiếu khí để chuyển lactic acid thành glucose; phần còn lại chuyển thành pyruvic acid và đi vào chu trình citric acid. Sự tái tổng hợp glucose xảy ra chủ yếu trong tế bào gan, và glucose đi vào trong máu rồi trở về cơ, nơi nó được dự trữ một lần nữa dưới dạng glycogen.

**Trả nợ oxy sau hoạt động gắng sức.** Sau hoạt động gắng sức, cơ thể tiếp tục thở nhanh và tiêu thụ một lượng lớn oxy ít nhất vài phút và đôi khi tới một giờ sau. Lượng oxy tiêu thụ thêm này dùng để (1) chuyển lactic acid sinh ra trong hoạt động gắng sức thành glucose, (2) chuyển adenosine monophosphate và ADP thành ATP, (3) chuyển creatine và phosphate thành phosphocreatine, (4) thiết lập lại nồng độ oxy trong hemoglobin and myoglobin, và (5) tăng nồng độ oxy trong phổi trở về mức bình thường. Lượng oxy tiêu thụ thêm sau hoạt động gắng sức được gọi là *trả nợ oxy*.

Nguyên lý nợ oxy sẽ được đề cập trong chương 85 về mối liên quan với sinh lý thể thao. Khả năng nợ oxy đặc biệt quan trọng đối với các vận động viên điền kinh.

### Tóm tắt về chuyển hóa năng lượng của tế bào

Từ những phân tích ở các chương trước và trên đây, chúng ta có thể tổng hợp lại quá trình chuyển hóa năng lượng của tế bào như trong sơ đồ **Hình 73-1**. Sơ đồ này cho thấy chuyển hóa yếm khí của glycogen và glucose tạo thành ATP và

chuyển hóa hiếu khí hợp chất hữu cơ như carbohydrate, chất béo, protein, and những chất khác để tạo thêm ATP. Ngoài ra, luôn có quá trình chuyển hóa thuận nghịch giữa ATP và phosphocreatine trong tế bào, và vì lượng phosphocreatine trong tế bào nhiều hơn ATP nên năng lượng được lưu trữ chủ yếu dưới dạng này.

Năng lượng ATP có thể sử dụng cho các hoạt động chức năng khác nhau của tế bào như tổng hợp và phát triển, co cơ, bài tiết, dẫn truyền xung động thần kinh, hấp thu tích cực, và các hoạt động chức năng khác. Nếu phần lớn năng lượng cần cho hoạt động sống của tế bào được cung cấp bởi chuyển hóa hiếu khí, dự trữ phosphocreatine được sử dụng đầu tiên, sau đó chuyển nhanh sang chuyển hóa yếm khí glycogen. Dù chuyển hóa hiếu khí không thể cung cấp lượng lớn năng lượng nhanh như chuyển hóa yếm khí, nhưng do được sử dụng muộn hơn, chuyển hóa hiếu khí có thể tiếp tục, miễn là nguồn dự trữ năng lượng (chủ yếu là chất béo) vẫn còn.

### Kiểm soát giải phóng năng lượng trong tế bào

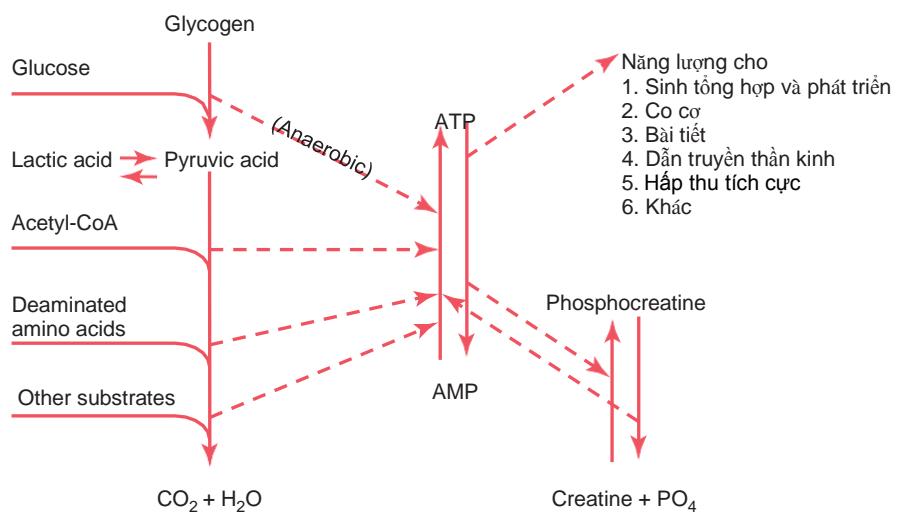
**Kiểm soát nhờ các enzyme xúc tác.** Trước khi nói đến kiểm soát năng lượng trong tế bào, cần biết nguyên lý cơ bản của sự kiểm soát các phản ứng hoá học có enzyme xúc tác, là loại phản ứng chủ yếu xảy ra trong cơ thể.

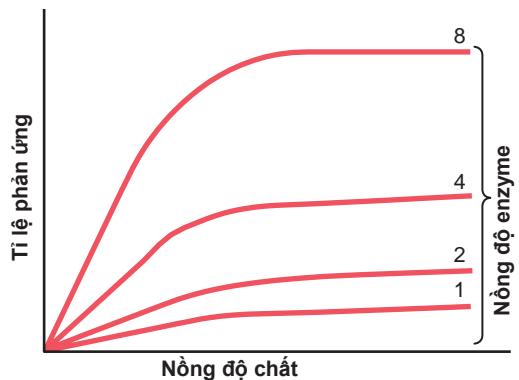
Cơ chế xúc tác phản ứng hoá học của enzyme, trước hết là nhờ sự kết hợp lỏng lẻo với một trong các chất phản ứng. Liên kết lỏng lẻo này thay thế câu nối bền chặt trong phân tử chất để có thể phản ứng được với các chất khác. Vì vậy, khả năng xảy ra của phản ứng hoá học phụ thuộc vào nồng độ enzyme và nồng độ của chất liên kết với enzyme. Công thức cơ bản mô tả mối tương quan này là:

$$\text{Tỉ lệ phản ứng} = \frac{K_1 \times [\text{Enzyme}] \times [\text{Cơ chất}]}{K_2 + [\text{Cơ chất}]}$$

Công thức này được gọi là công thức Michaelis-Menten. **Hình 73-2** thể hiện công thức này.

**Hình 73-1.** Sơ đồ tổng quát quá trình vận chuyển năng lượng từ thức ăn đến hệ adenylc acid rồi tới các cấu trúc chức năng của TB (Nguồn từ Soskin S, Levine R: Chuyển hóa Carbohydrate. Chicago: University of Chicago Press, 1952.)





**Hình 73-2.** Ảnh hưởng của nồng độ chất và enzyme đến tỉ lệ phản ứng có enzyme xúc tác.

**Vai trò của nồng độ enzyme trong điều hòa phản ứng chuyển hóa.** **Hình 73-2** cho thấy khi nồng độ chất cao, theo như các con số phía bên phải, tỉ lệ phản ứng hóa học tăng theo nồng độ enzyme. Khi nồng độ enzyme tăng từ 1 đến 2, 4, hoặc 8, tỉ lệ phản ứng sẽ tăng tương ứng, biểu thị bởi mức tăng của các đường biểu diễn. Ví dụ, khi một lượng lớn glucose đi vào ống thận ở người đái tháo đường—glucose vượt ngưỡng tái hấp thu của ống thận, dẫn tới glucose không được tái hấp thu hoàn toàn do enzyme vận chuyển đã bão hoà. Trong trường hợp này, tỉ lệ tái hấp thu glucose bị giới hạn bởi nồng độ enzyme vận chuyển trong tế bào ống lợn gần, không phải bởi nồng độ glucose.

**Vai trò của nồng độ chất trong điều hòa phản ứng chuyển hóa.** Cũng trong **Hình 73-2** khi nồng độ chất trở nên đủ thấp chỉ có một tỷ lệ nhỏ enzyme cần cho phản ứng, lúc này tỉ lệ phản ứng phụ thuộc trực tiếp vào nồng độ chất cũng như nồng độ enzyme. Quan hệ này có thể thấy ở hấp thu các chất qua đường ruột và ống thận khi nồng độ của chúng thấp.

**Sự giới hạn chuỗi phản ứng.** Hầu hết các phản ứng hóa học trong cơ thể xảy ra thành chuỗi, sản phẩm của phản ứng trước sẽ trở thành chất tham gia của phản ứng sau. Vì vậy tỉ lệ xảy ra của chuỗi phản ứng sẽ phụ thuộc vào tỉ lệ xảy ra của phản ứng cuối cùng trong chuỗi, được gọi là *bước giới hạn* của chuỗi phản ứng.

**Nồng độ ADP đóng vai trò yếu tố kiểm soát giải phóng năng lượng.** Trong trạng thái nghỉ, nồng độ ADP trong tế bào rất thấp, do đó những phản ứng hóa học có sự tham gia của ADP xảy ra rất chậm. Bao gồm tất cả con đường chuyển hóa hiệu khí giải phóng năng lượng từ thức ăn, cũng như những con đường thiết yếu khác để giải phóng năng lượng trong cơ thể. Vì vậy, *ADP là yếu tố giới hạn chuỗi* cho tất cả chuyển hóa năng lượng trong cơ thể.

Khi tế bào ở trạng thái hoạt động, ATP chuyển thành ADP, làm tăng nồng độ ADP. Mức tăng nồng độ ADP

tương ứng với mức độ hoạt động của tế bào. ADP này sẽ làm tăng tỉ lệ của tất cả các phản ứng sinh năng lượng từ thức ăn. Nhờ vậy lượng năng lượng được giải phóng trong tế bào được kiểm soát bởi mức độ hoạt động của tế bào. Khi tế bào ngừng hoạt động, sự giải phóng năng lượng sẽ ngừng lại do tất cả ADP đều chuyển thành ATP.

### Tỉ lệ chuyển hóa

Chuyển hóa của cơ thể nghĩa là toàn bộ mọi phản ứng hóa học xảy ra trong các tế bào của cơ thể, và *tỉ lệ chuyển hóa* thường nhấn mạnh đến tỉ lệ sinh nhiệt trong phản ứng hóa học.

**Nhiệt là sản phẩm cuối cùng của tất cả các quá trình sinh năng lượng trong cơ thể.** Như đã đề cập ở các chương trước, cần lưu ý rằng không phải tất cả năng lượng từ thức ăn đều chuyển thành ATP; thay vào đó, có một phần chuyển thành nhiệt. Trung bình khoảng 35% năng lượng trong thức ăn chuyển thành nhiệt trong quá trình tạo ATP. Ngoài ra năng lượng còn chuyển thành nhiệt trong quá trình vận chuyển ATP đến hệ thống chức năng của tế bào, vì vậy dù ở trạng thái tốt nhất, cũng không quá 27% năng lượng từ thức ăn đến được hệ thống chức năng của tế bào.

Thậm chí khi 27% năng lượng tối được hệ thống chức năng của tế bào, phần lớn năng lượng này cuối cùng cũng trở thành nhiệt. Chẳng hạn, khi tổng hợp protein, một lượng lớn ATP được sử dụng để tạo các liên kết peptid, và năng lượng được lưu trữ trong các liên kết này. Tuy nhiên sự quay vòng của protein luôn diễn ra, cứ một lượng bị phân giải thì có một lượng được tạo thành. Khi protein bị phân giải, năng lượng lưu trữ trong liên kết peptid được giải phóng dưới dạng nhiệt.

Một ví dụ khác là trong hoạt động co cơ. Phần lớn năng lượng này làm co cơ hoặc vận động các mô làm cho chi chuyển động. Chuyển động này tạo ra ma sát trong mô, sinh ra nhiệt.

Hoặc năng lượng được tìm sử dụng trong quá trình bơm máu. Máu làm giãn hệ thống động mạch, và sự căng giãn này làm xuất hiện năng lượng tiềm tàng. Khi máu chảy qua mạch ngoại biên, ma sát giữa các lớp khác nhau của dòng máu khi tới các chỗ nối và ma sát giữa máu với thành mạch làm năng lượng này chuyển thành nhiệt.

Gần như tất cả năng lượng được sinh ra trong cơ thể cuối cùng đều chuyển hóa thành nhiệt. Chúng được chuyển thành dạng khác khi cơ được sử dụng để thực hiện các hoạt động ngoài cơ thể. Chẳng hạn khi nâng một vật lên cao hay khi bước đi, một loại năng lượng được tạo ra bằng cách nâng vật chống lại tác dụng trọng lực. Tuy nhiên, khi năng lượng tiêu hao ra ngoài này không được thay thế, tất cả năng lượng được giải phóng trong quá trình chuyển hóa sẽ đều chuyển thành nhiệt.

**Calo.** Để nói về tỷ lệ chuyển hóa của cơ thể và những vấn đề liên quan, cần sử dụng một đơn vị để thống kê lượng năng lượng được giải phóng từ thức ăn hoặc được sử dụng cho các hoạt động chức năng của cơ thể. Calo thường là đơn



vị được sử dụng cho mục đích này. Nhắc lại rằng 1 calo—bắt đầu bằng chữ “c” nhỏ, thường được gọi là 1 gam calo—là nhiệt lượng cần để tăng nhiệt độ của 1 gam nước lên 1°C. Calo là một đơn vị khá nhỏ khi được dùng để đo lường năng lượng. Vì vậy, thường dùng kilo-calor, hay Calo—bắt đầu bằng chữ “C” hoa, tương đương 1000 calo—để đo lường năng lượng của các quá trình chuyển hóa.

### Phương pháp đo tỷ lệ chuyển hóa

**Đo trực tiếp qua lượng nhiệt được giải phóng khỏi cơ thể.** Nếu một người ở trạng thái hoàn toàn nghỉ ngơi, tỉ lệ chuyên hóa toàn cơ thể có thể được xác định một cách đơn giản bằng cách đo tổng lượng nhiệt thoát ra khỏi cơ thể trong thời gian định sẵn.

Để xác định tỷ lệ chuyên hóa bằng cách đo trực tiếp, người ta sử dụng một calorimeter lớn có cấu trúc đặc biệt, người được đo sẽ ở trong một buồng kín và bị cô lập để không một lượng nhiệt nào có thể thoát ra ngoài qua tường. Nhiệt sinh ra từ cơ thể sẽ làm ấm không khí trong buồng. Tuy nhiên nhiệt độ không khí trong buồng được duy trì ở mức hằng định bằng cách dẫn không khí qua các ống dẫn đặt trong bồn nước mát. Nhiệt truyền sang nước trong bồn, và có thể đo bằng một nhiệt lượng kế chính xác, bằng lượng nhiệt được giải phóng khỏi cơ thể người được đo.

Phương pháp đo trực tiếp này khó thực hiện và chỉ được dùng cho mục đích nghiên cứu.

**Phương pháp đo gián tiếp—“Năng lượng tương đương” của oxi.** Do hơn 95% năng lượng cơ thể tiêu thụ là từ phản ứng oxi hoá thức ăn, tỷ lệ chuyên hóa toàn cơ thể cũng có thể được tính toán một cách chính xác từ tỷ lệ oxi được sử dụng. Khi 1 lít oxi được sử dụng để oxi hoá glucose, 5.01 Calo năng lượng được giải phóng; với tinh bột, 5.06 Calo được giải phóng; với chất béo, 4.70 Calo; và với protein, 4.60 Calo.

Những con số này cho thấy lượng năng lượng được giải phóng trên mỗi lít oxi tiêu thụ khi các loại thức ăn khác nhau được chuyển hóa. Với chế độ ăn trung bình, *lượng năng lượng được giải phóng trên mỗi lít oxi tiêu thụ là khoảng 4.825 Calo*, được gọi là *năng lượng tương đương* của oxi. Bằng cách sử dụng năng lượng tương đương, có thể tính toán một cách chính xác lượng nhiệt được giải phóng khỏi cơ thể từ lượng oxi tiêu thụ trong một đơn vị thời gian.

Nếu một người chỉ tiêu thụ carbohydrate trong thời gian đo tỷ lệ chuyên hóa, lượng năng lượng giải phóng tính được, dựa vào giá trị trung bình của năng lượng tương đương của oxi (4.825 Calo/L), sẽ ít hơn khoảng 4%. Ngược lại nếu người đó chỉ tiêu thụ chất béo, giá trị tính được sẽ nhiều hơn khoảng 4%.

### Chuyển hóa năng lượng - yếu tố ảnh hưởng đến năng lượng thoát ra

Nhu đã đề cập trong chương 72, năng lượng vào phải bằng năng lượng ra ở một người lớn khoẻ mạnh có khối lượng ổn định. Với chế độ ăn trung bình của người Mỹ, khoảng 45%

năng lượng vào hằng ngày là từ carbohydrate, 40% từ chất béo, và 15% từ protein. Năng lượng ra có thể chia thành các dạng năng lượng do được, bao gồm năng lượng được sử dụng cho (1) thực hiện các chức năng chuyển hóa thiết yếu của cơ thể (năng lượng chuyển hóa cơ bản); (2) thực hiện các hoạt động sinh lý khác nhau, bao gồm các hoạt động thê chất chủ động và các hoạt động thê chất thụ động, như cử động; (3) tiêu hoá, hấp thu và đào thải các chất; và (4) duy trì thân nhiệt.

### Tổng năng lượng cần thiết cho hoạt động hằng ngày

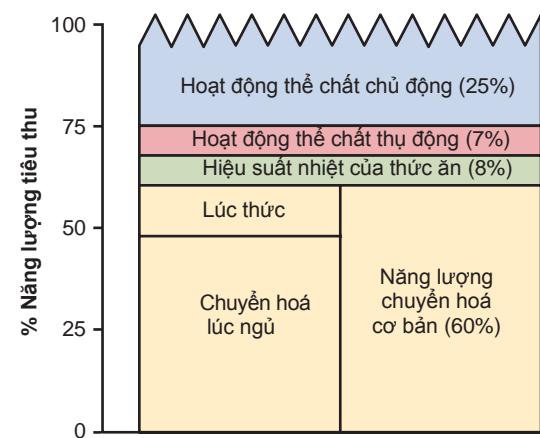
Trung bình một người nặng khoảng 70kg và nằm trên giường cả ngày tiêu thụ khoảng 1650 Calo năng lượng. Ăn và tiêu hoá thức ăn cần thêm khoảng 200 hoặc hơn Calo mỗi ngày, do đó một người cũng nằm trên giường cả ngày và ăn một chế độ ăn vừa phải cần khoảng 1850 Calo mỗi ngày. Nếu ngồi trên ghế tựa cả ngày, không vận động, tổng năng lượng tiêu thụ sẽ khoảng 2000 đến 2250 Calo. Vì vậy, năng lượng hằng ngày cần cho một người không vận động thực hiện các hoạt động chức năng thiết yếu vào khoảng 2000 Calo.

Lượng năng lượng cần để thực hiện hoạt động thê chất chiếm 25% tổng năng lượng tiêu thụ của cơ thể, nhưng thay đổi nhiều theo từng người, tuỳ thuộc vào loại và lượng hoạt động thê chất được thực hiện. Chẳng hạn đi bộ lên tầng cần lượng năng lượng gấp 17 lần nằm ngủ trên giường. Tóm lại, trong vòng 24 tiếng, một người hoạt động gắng sức có thể tiêu thụ tối đa tới hơn 6000 đến 7000 Calo, gấp 3.5 lần năng lượng sử dụng ở người không hoạt động thê chất.

### Năng lượng chuyên hóa cơ bản—Năng lượng tối thiểu cơ thể cần để tồn tại

Khi một người nghỉ ngơi hoàn toàn, Một lượng đáng kể năng lượng cần để thực hiện các phản ứng hoá học trong cơ thể. Lượng năng lượng tối thiểu này cần cho cơ thể tồn tại, được gọi là *năng lượng chuyên hóa cơ bản* (BMR) chiếm khoảng 50 đến 70 % năng lượng tiêu thụ hằng ngày của một người không vận động (**Hình 73-3**).

Vì mức độ hoạt động thê chất thay đổi tuỳ theo từng người, việc đo năng lượng chuyên hóa cơ bản BMR



Hình 73-3. Thành phần năng lượng tiêu thụ.



có thể giúp so sánh tỷ lệ chuyển hóa giữa người này với người khác. Phương pháp thường dùng để đo BMR là đo lượng oxi tiêu thụ trong một đơn vị thời gian dưới những điều kiện sau đây:

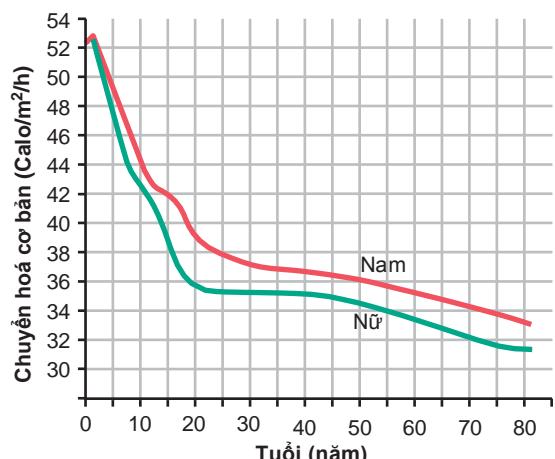
1. Không ăn thức ăn ít nhất 12 giờ.
2. BMR được xác định sau một đêm ngủ hoàn toàn.
3. Không hoạt động gắng sức ít nhất 1 giờ trước khi đo.
4. Tất cả các yếu tố về tinh thần, thể chất gây hưng phấn phải được loại bỏ.
5. Nhiệt độ không khí phải dễ chịu, vào khoảng  $68^{\circ}\text{F}$  -  $80^{\circ}\text{F}$ .
6. Không hoạt động thể chất trong quá trình đo.

BMR bình thường trung bình khoảng 65 to 70 Calo mỗi giờ ở một người năng 70 kilogam. Mặc dù phần lớn BMR là cần cho hoạt động của hệ thần kinh trung ương, tim, thận, và các cơ quan khác, giá trị BMR khác nhau giữa những người khác nhau liên quan đến sự khác nhau của lượng cơ xương và kích thước cơ thể.

Cơ xương, dù trong trạng thái nghỉ ngơi cũng chiếm 20-30% BMR. Vì vậy, BMR thay đổi theo kích thước cơ thể thể hiện qua Calo/h/m<sup>2</sup> diện tích cơ thể, được tính từ khối lượng và chiều cao. Giá trị trung bình của nam và nữ thay đổi theo độ tuổi thể hiện ở **Hình 73-4**.

Đường BMR đi xuống khi tuổi tăng dần có lẽ liên quan đến sự giảm khối cơ bị thay thế bởi mô mỡ, có tỷ lệ chuyển hóa thấp hơn. Cũng như vậy, BMR ở nữ giới thấp hơn so với nam giới, có tỷ lệ khối cơ thấp hơn và tỷ lệ mô mỡ cao hơn. Tuy nhiên các yếu tố khác có thể ảnh hưởng tới BMR, sẽ được thảo luận trong các chương sau.

**Hormon tuyến giáp làm tăng chuyển hóa.** Khi tuyến giáp bài tiết một lượng tối đa thyroxine, tỷ lệ chuyển hóa có thể tăng lên 50-100% so với mức bình thường. Ngược lại, khi hormon tuyến giáp không được bài tiết có thể làm giảm tỷ lệ chuyển hóa tới 40-60% so với bình thường.



Hình 73-4. Tỷ lệ chuyển hóa cơ bản thay đổi theo tuổi và giới

Như đã đề cập ở chương 77, thyroxine làm tăng các phản ứng hoá học của nhiều tế bào trong cơ thể và vì vậy làm tăng tỷ lệ chuyển hóa. Đáp ứng của tuyến giáp—tăng bài tiết hormon khi thời tiết lạnh, giảm bài tiết hormon khi thời tiết nóng—Dẫn tới sự khác nhau của BMR giữa những người sống ở các khu vực địa lý khác nhau. Chẳng hạn, người sống ở Bắc Cực có BMR cao hơn 10-20% so với những người sống ở khu vực nhiệt đới.

**Hormon sinh dục nam làm tăng chuyển hóa.** Hormon sinh dục nam testosterone có thể làm tăng tỷ lệ chuyển hóa lên tới 10-15%. Hormon sinh dục nữ có thể làm tăng tỷ lệ chuyển hóa, nhưng thường không đáng kể. Ảnh hưởng của hormon sinh dục nam liên quan chủ yếu tới tác dụng đồng hoá làm tăng khối cơ xương.

**Hormon tăng trưởng làm tăng chuyển hóa.** Hormon tăng trưởng làm tăng tỷ lệ chuyển hóa bằng cách kích thích chuyển hóa của tế bào và bằng cách làm tăng khối cơ xương. Ở người lớn thiếu hụt hormon tăng trưởng, liệu pháp thay thế với hormon tái tổ hợp làm tăng tỷ lệ chuyển hóa cơ bản lên tới 20%.

**Sốt làm tăng chuyển hóa.** Sốt, dù do nguyên nhân gì, cũng làm tăng các phản ứng hoá học của cơ thể trung bình khoảng 120% khi nhiệt độ tăng lên  $10^{\circ}\text{C}$ . Vấn đề này sẽ được đề cập kỹ hơn ở chương 74.

**Ngủ làm giảm chuyển hóa.** Tỷ lệ chuyển hóa giảm từ 10-15% ở giấc ngủ bình thường. Sự giảm này là do hao cơ chế chính: (1) giảm hoạt động của khối cơ xương lúc ngủ và (2) giảm hoạt động của hệ thần kinh trung ương.

**Thiếu hụt dinh dưỡng làm giảm chuyển hóa.** Thiếu dinh dưỡng kéo dài làm giảm tỷ lệ chuyển hóa 20-30%, có lẽ là do thiếu hụt các chất trong tế bào. Ở giai đoạn cuối của nhiều bệnh, sự suy giảm dinh dưỡng kéo theo làm giảm đáng kể tỷ lệ chuyển hóa, bởi vì nhiệt độ cơ thể có thể giảm vài độ trong thời gian ngắn trước khi chết.

#### Năng lượng cho hoạt động thể chất

Yếu tố chủ yếu làm tăng đột ngột tỷ lệ chuyển hóa là hoạt động gắng sức. Sự co bóp tối đa trong thời gian ngắn ở một cơ có thể giải phóng một lượng nhiệt gấp 100 lần khi nghỉ ngơi trong vòng vài giây. Tính trên toàn cơ thể, hoạt động gắng sức tối đa làm giải phóng một lượng nhiệt gấp 50 lần bình thường trong vòng vài giây, hay gấp 20 lần bình thường khi duy trì hoạt động gắng sức liên tục ở các vận động viên.

**Hình 73-1** cho thấy năng lượng tiêu thụ ở các loại hình hoạt động thể chất khác nhau ở một người năng trung bình 70kg. Do có sự thay đổi lớn về lượng hoạt động thể chất ở những người khác nhau, nên lượng năng lượng tiêu thụ này là lý do quan trọng nhất để xác định lượng calo nhập vào cần thiết để duy trì cân bằng năng lượng. Tuy nhiên ở các nước công nghiệp phát triển nơi mà nguồn thức ăn dồi dào và mức độ hoạt động thể chất thấp, calo nhập vào thường vượt quá mức năng lượng tiêu thụ, và lượng năng lượng dư thừa này được tích trữ dưới dạng chất béo. Và do đó, rất quan trọng cần phải duy trì một mức độ hoạt động thể chất thích hợp để ngăn chặn hình thành dự trữ chất béo và tránh béo phì.



**Bảng 73-1** Năng lượng tiêu thụ trong các hoạt động khác nhau ở một người nặng 70kg

Hoạt động	Calo/h
Ngủ	65
Thức, nằm trên giường	77
Ngồi nghỉ ngơi	100
Đứng, thư giãn	105
Mặc và cởi quần áo	118
Đánh máy nhanh	140
Đi bộ chậm (2.6 dặm/h)	200
Làm việc, hoạt động trí óc, sơn công nghiệp	240
Cưa gỗ	480
Bơi	500
Chạy (5.3 dặm/h)	570
Đi bộ nhanh lên tầng	1100

Nguồn từ tài liệu của Giáo sư M.S. Rose.

Thậm chí ở những người ngồi nhiều, ít hoặc không có hoạt động thể chất, một lượng đáng kể năng lượng được sử dụng cho các hoạt động thể chất tự động, duy trì trương lực cơ và tư thế cơ thể và các hoạt động không gắng sức khác như “cử động.” Tổng cộng, nhu cầu hoạt động không gắng sức này chiếm khoảng 7% năng lượng tiêu thụ hàng ngày của một người.

#### Năng lượng dùng cho tiêu hóa thức ăn - hiệu ứng nhiệt của thức ăn

Sau khi ăn, chuyển hóa của cơ thể tăng lên do tăng một loạt các phản ứng hóa học liên quan đến tiêu hóa, hấp thu, và dự trữ thức ăn trong cơ thể. Sự tăng này được gọi là *hiệu ứng nhiệt của thức ăn* vì quá trình này cần năng lượng và sinh ra nhiệt.

Sau bữa ăn giàu carbohydrate và chất béo, tỷ lệ chuyển hóa thường tăng lên 4%. Tuy nhiên, sau bữa ăn giàu protein, tỷ lệ chuyển hóa thường bắt đầu tăng sau một giờ, có thể tăng tới 30% so với mức bình thường, và còn kéo dài đến tận 3-12 giờ sau. Hiệu ứng này của protein lên chuyển hóa được gọi là *tác dụng động lực đặc hiệu của protein*. Hiệu ứng nhiệt của thức ăn chiếm khoảng 8% tổng năng lượng tiêu thụ hàng ngày của một người.

#### Năng lượng sử dụng cho sinh nhiệt không run cơ—Vai trò kích thích giao cảm

Mặc dù hoạt động thể chất và hiệu ứng nhiệt của thức ăn cũng gây giải phóng nhiệt, tuy nhiên đây không phải là cơ chế điều hòa nhiệt độ cơ thể. Run cơ là cơ chế chính điều hòa nhiệt độ bằng cách tăng hoạt động của cơ để đáp ứng với lạnh, sẽ được đề cập trong chương 74. Cơ chế khác, *sinh nhiệt không run cơ*, cũng có thể tạo nhiệt để đáp ứng với lạnh. Hình thức sinh nhiệt này được kích thích bằng cách hoạt hóa hệ thần kinh giao cảm, gây giải phóng norepinephrine và epinephrine, từ đó làm tăng hoạt

động chuyển hóa và sinh nhiệt.

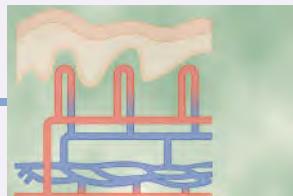
Ở một loại mô mỡ, được gọi là *mỡ nâu*, kích thích thần kinh giao cảm gây ra giải phóng một lượng lớn nhiệt. Tế bào loại mỡ này chứa một lượng lớn ty thể và nhiều hạt mỡ nhỏ thay vì một hạt mỡ lớn. Ở những tế bào này, quá trình phosphorin oxy hóa trong ty thể chủ yếu là “không ghép đôi.” Khi tế bào bị kích thích bởi thần kinh giao cảm, ty thể sản xuất một lượng lớn nhiệt và hầu như không có ATP, vì vậy gần như tất cả năng lượng giải phóng từ quá trình oxy hóa ngay lập tức trở thành nhiệt.

Trẻ sơ sinh có chủ yếu là mỡ nâu, kích thích giao cảm tối đa có thể làm tăng chuyển hóa của đứa trẻ tới hơn 100%. Mức độ của hình thức sinh nhiệt này ở người lớn, người mà gần như không có mỡ nâu, thường ít hơn 15%, Mặc dù mức độ này có thể tăng lên đáng kể sau đáp ứng với lạnh.

Sinh nhiệt không run cơ có tác dụng như một yếu tố chống béo phì. Những nghiên cứu gần đây cho thấy hoạt động của hệ thần kinh giao cảm tăng lên ở những người béo, những người có lượng calo nhập vào vượt mức nhu cầu. Cơ chế làm tăng hoạt động của hệ thần kinh giao cảm ở những người béo chưa được xác định rõ, nhưng có lẽ một phần là do ảnh hưởng của sự tăng hormone leptin, làm hoạt hóa neuron pro-opiomelanocortin ở vùng dưới đồi. Kích thích giao cảm, bằng cách tăng sinh nhiệt, làm hạn chế sự tăng khối lượng cơ thể.

#### Tài liệu tham khảo

- Cannon B, Nedergaard J: Nonshivering thermogenesis and its adequate measurement in metabolic studies. *J Exp Biol* 214:242, 2011.
- Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 24:408, 2013.
- Clapham JC: Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology* 63:111, 2012.
- Giralt M, Villarroya F: White, brown, beige/brite: different adipose cells for different functions? *Endocrinology* 154:2992, 2013.
- Harper ME, Green K, Brand MD: The efficiency of cellular energy transduction and its implications for obesity. *Annu Rev Nutr* 28:13, 2008.
- Harper ME, Seifert EL: Thyroid hormone effects on mitochondrial energetics. *Thyroid* 18:145, 2008.
- Kim B: Thyroid hormone as a determinant of energy expenditure and the basal metabolic rate. *Thyroid* 18:141, 2008.
- Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab* 19:741, 2014.
- Morrison SF, Nakamura K, Madden CJ: Central control of thermogenesis in mammals. *Exp Physiol* 93:773, 2008.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Peirce V, Carobbio S, Vidal-Puig A: The different shades of fat. *Nature* 510:76, 2014.
- Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 86:435, 2006.
- van Marken Lichtenbelt WD, Schrauwen P: Implications of nonshivering thermogenesis for energy balance regulation in humans. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:R285, 2011.
- Viscarra JA, Ortiz RM: Cellular mechanisms regulating fuel metabolism in mammals: role of adipose tissue and lipids during prolonged food deprivation. *Metabolism* 62:889, 2013.



# Sự điều nhiệt của cơ thể và sốt.

## NHIỆT ĐỘ BÌNH THƯỜNG CỦA CƠ THỂ

**Nhiệt độ trung tâm và nhiệt độ da của cơ thể.** Nhiệt độ của các mô sâu trong cơ thể - "lõi" của cơ thể thường rất hằng định, trong khoảng  $+1^{\circ}\text{F}(+0,6^{\circ}\text{C})$ , ngoại trừ khi cơ thể bị sốt. Thực vậy, một người khỏe thân có thể tiếp xúc với nhiệt độ thấp đến  $55^{\circ}\text{F}$  hoặc cao đến  $130^{\circ}\text{F}$  trong không khí khô mà vẫn duy trì được nhiệt độ trung tâm gần như không đổi. Cơ chế của sự điều chỉnh nhiệt độ cơ thể đại diện cho một hệ thống điều khiển được thiết kế rất tuyệt vời. Trong chương này chúng ta sẽ thảo luận về hệ thống này khi nó hoạt động lúc cơ thể khỏe mạnh và bị bệnh.

Nhiệt độ da, trái ngược với nhiệt độ trung tâm, tăng giảm theo nhiệt độ môi trường xung quanh. Nhiệt độ của da rất quan trọng khi ta nói đến khả năng tỏa nhiệt ra môi trường xung quanh của da.

**Nhiệt độ trung tâm bình thường.** Không có một nhiệt độ trung tâm nào được cho là bình thường bởi vì kết quả đo trên rất nhiều người khỏe mạnh cho thấy có một khoảng giá trị nhiệt độ bình thường được đo qua đường miệng, xem **hình minh họa 74-1**, từ thấp hơn  $97^{\circ}\text{F}(36^{\circ}\text{C})$  đến cao hơn  $99,5^{\circ}\text{F}$  ( $37,5^{\circ}\text{C}$ ). Nhiệt độ trung tâm trung bình thường trong khoảng từ  $98^{\circ}\text{F} - 98,6^{\circ}\text{F}$  khi đo qua đường miệng và cao hơn  $1^{\circ}\text{F}$  khi đo qua đường trực tràng. Nhiệt độ cơ thể tăng lên khi tập luyện và thay đổi theo nhiệt độ môi trường xung quanh bởi vì cơ chế điều chỉnh nhiệt độ là không hoàn hảo. Khi nhiệt độ sản sinh quá mức trong cơ thể bởi các bài tập gắng sức, nhiệt độ cơ thể tăng cao tạm thời tới  $101^{\circ}\text{F} - 104^{\circ}\text{F}$ . Ngược lại khi cơ thể tiếp xúc với lạnh cực độ, nhiệt độ cơ thể giảm xuống dưới  $96^{\circ}\text{F}$ .

## NHIỆT ĐỘ CƠ THỂ ĐƯỢC KIỂM SOÁT BỞI SỰ CÂN BẰNG GIỮA SINH NHIỆT VÀ MẤT NHIỆT.

Khi mức nhiệt sinh ra trong cơ thể cao hơn mức nhiệt mất đi, nhiệt sẽ tích lũy trong cơ thể và nhiệt độ của cơ thể tăng lên. Ngược lại, khi nhiệt mất đi nhiều hơn, cả nhiệt cơ thể và nhiệt độ của cơ thể đều giảm. Hầu như phần còn lại của chương này sẽ liên quan đến sự cân bằng giữa nhiệt sinh ra và

nhiệt mất đi và cơ chế kiểm soát sự sinh và mất nhiệt này của cơ thể.

## SỰ SINH NHIỆT

Nhiệt sinh ra chủ yếu là sản phẩm của chuyển hóa. Trong chương 73, tóm tắt về năng lượng của cơ thể, chúng ta đã thảo luận về các yếu tố khác nhau quyết định đến tỷ lệ sinh nhiệt, gọi là *mức chuyển hóa của cơ thể*. Những yếu tố quan trọng nhất được liệt kê lại dưới đây:

- (1) Mức chuyển hóa cơ sở của mọi tế bào của cơ thể
- (2) Mức chuyển hóa thêm tạo nên bởi hoạt động của cơ, bao gồm sự co cơ gây ra bởi run cơ
- (3) Chuyển hóa thêm bởi tác dụng của thyroxine (to a lesser extent, các hormon khác ví dụ GH và testosteron) lên tế bào;
- (4) Chuyển hóa thêm tạo ra bởi tác dụng của epinephrine, norepinephrin và kích thích giao cảm lên tế bào;
- (5) Chuyển hóa thêm tạo ra bởi tăng hoạt động hóa học của tế bào, đặc biệt là khi nhiệt độ của tế bào tăng lên, và
- (6) Chuyển hóa thêm cần cho tiêu hóa, hấp thụ và dự trữ thức ăn (tác dụng nhiệt của thức ăn)

## SỰ MẤT NHIỆT

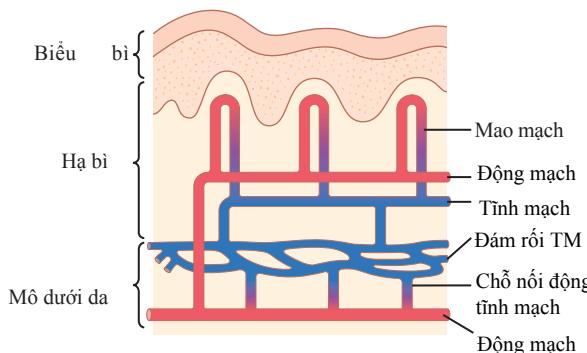
Hầu hết nhiệt sản sinh trong cơ thể được sinh ra từ các cơ quan sâu, đặc biệt là gan, não, tim và cơ xương trong khi tập luyện. Nhiệt này được vận chuyển từ những cơ quan và mô ở sâu đến da, rồi từ da mất ra không khí và môi trường xung quanh khác. Vì vậy, mức nhiệt mất được xác định hầu như hoàn toàn bởi 2 yếu tố: (1) nhiệt có thể được truyền từ nơi nó được sinh ra ở trung tâm cơ thể đến da nhanh như thế nào và (2) nhiệt có thể được vận chuyển từ da ra môi trường xung quanh nhanh như thế nào?. Chúng ta hãy bắt đầu bằng việc thảo luận về hệ thống cách nhiệt trung tâm từ bề mặt da.(the system that insulates the core from the skin surface.)

## Hệ thống cách nhiệt của cơ thể

Da, mô dưới da và đặc biệt là lớp mỡ dưới da hoạt động cùng nhau như là một tấm cách nhiệt cho cơ thể. Lớp mỡ là quan trọng bởi khả năng dẫn nhiệt của nó chỉ bằng  $1/3$  so với các mô khác. Khi không có máu chảy từ các cơ quan bên trong



**Hình 74-1.** Ước lượng khoảng nhiệt độ bình thường của trung tâm cơ thể. (Modified from DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.)



**Figure 74-2.** Tuần hoàn ở da

đặc tính cách nhiệt của một cơ thể nam giới bình thường bắng khoảng 1/2 đến 3/4 tính cách nhiệt của bộ quần áo thông thường. Ở phụ nữ, đặc tính này thậm chí tốt hơn.

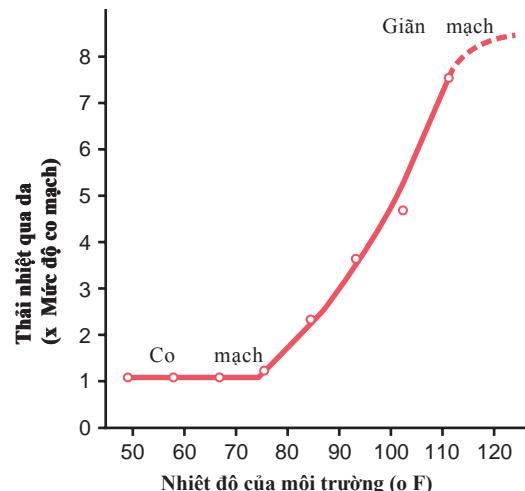
Sự cách nhiệt ở dưới da là một biện pháp hiệu quả để duy trì nhiệt độ trung tâm bình thường, cho dù nó cho phép nhiệt độ của da gần như bằng với nhiệt độ môi trường xung quanh.

### Dòng máu từ trung tâm cơ thể tới da cung cấp sự truyền nhiệt

Các mạch máu được phân bố dồi dào dưới da. Đặc biệt quan trọng là mạng lưới (dám rối) tĩnh mạch liên tục được cung cấp bởi dòng máu từ các mao mạch ở da, xem **hình 74-2**. Những vùng cơ thể hở nhiều nhất - bàn tay, bàn chân, và tai - các mạng lưới (dám rối) được cung cấp máu trực tiếp từ các tiêu động mạch qua chỗ nối động tĩnh mạch cơ cao.

Lượng máu đến mạng lưới tĩnh mạch ở da có thể thay đổi rất lớn, từ gần bằng không cho đến lớn bằng 30% tổng cung lượng tim. Lượng máu tới da lớn làm cho nhiệt được truyền từ trung tâm cơ thể đến da rất hiệu quả, trong khi sự giảm lượng máu tới da có thể làm giảm rất ít sự dẫn nhiệt từ trung tâm cơ thể.

**Hình 74-3** cho thấy mức ảnh hưởng của nhiệt độ môi



**Hình 74-3.** Ảnh hưởng của sự thay đổi nhiệt độ môi trường đến sự dẫn nhiệt từ trung tâm cơ thể ra bề mặt da. (Modified from Benzinger TH: Heat and Temperature Fundamentals of Medical Physiology. New York: Dowden, Hutchinson & Ross, 1980.)

trung tâm đến bề mặt da và ra không khí, cho thấy khả năng dẫn nhiệt tăng lên khoảng 8 lần giữa trạng thái co mạch hoàn toàn và giãn mạch hoàn toàn.

Vì vậy, da là một hệ thống “bức xạ nhiệt” được kiểm soát hiệu quả, và dòng máu tới da là một cơ chế hiệu quả nhất để truyền nhiệt từ trung tâm cơ thể đến da.

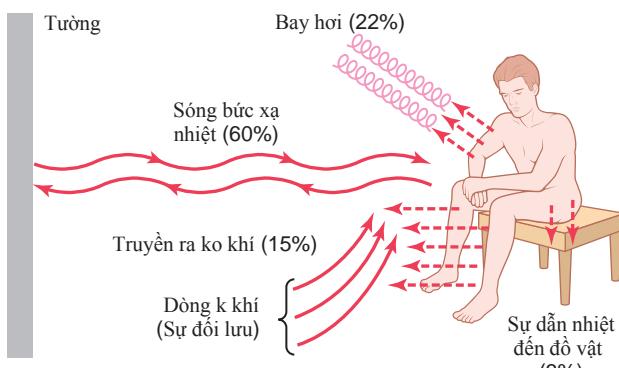
**Kiểm soát sự dẫn nhiệt đến da bởi hệ thần kinh giao cảm.** Sự dẫn nhiệt đến da qua máu được kiểm soát bởi mức độ co mạch của các tiêu động mạch và chỗ nối động tĩnh mạch mà cung cấp máu cho dám rối tĩnh mạch của da. Sự co mạch này được kiểm soát hầu như hoàn toàn bởi hệ thần kinh giao cảm trong đáp ứng với sự thay đổi của nhiệt độ trung tâm cơ thể và nhiệt độ của môi trường xung quanh. Điều này được bàn đến sau trong chương liên quan đến điều hòa nhiệt độ cơ thể bởi vùng dưới đồi.

### Các phương thức mất nhiệt cơ bản từ bề mặt da.

Các phương thức mất nhiệt từ da đến môi trường xung quanh khác nhau được cho thấy ở **hình 74-4**. Bao gồm bức xạ nhiệt, dẫn truyền nhiệt và bay hơi nước được giải thích bên dưới.

**Bức xạ nhiệt làm mất nhiệt dưới dạng tia hồng ngoại.** Như ta thấy trong **hình 74-4**, một người khỏa thân ngồi trong một căn phòng có nhiệt độ bình thường, khoảng 60% lượng nhiệt mất là do bức xạ nhiệt.

Hầu hết tia hồng ngoại (1 loại tia điện từ) phát ra từ cơ thể có bước sóng từ 5-20 micromet, gấp 10-30 lần bước sóng của ánh sáng. Tất cả các vật không có nhiệt độ tuyệt đối bằng 0 đều phát ra những tia như vậy.



Hình 74-4. Cơ chế mất nhiệt của cơ thể.

Cơ thể người bức xạ nhiệt theo mọi hướng. Tia nhiệt cũng được bức xạ từ bức tường và các đồ vật khác về phía cơ thể. Nếu nhiệt độ của cơ thể cao hơn nhiệt độ của môi trường xung quanh thì lượng nhiệt cơ thể bức xạ ra lớn hơn lượng nhiệt được bức xạ đến cơ thể.

**Sự mất nhiệt dẫn truyền xảy ra qua tiếp xúc trực tiếp với vật khác (Truyền nhiệt trực tiếp).** Như thấy trong **hình 74-4**, chỉ một lượng nhiệt nhỏ, thông thường khoảng 3%, mất từ cơ thể thông qua dẫn truyền trực tiếp từ bề mặt cơ thể tới những vật rắn ví dụ ghế hoặc giường. Tuy nhiên, tỷ lệ nhiệt mất đi là lớn hơn thông qua dẫn truyền ra không khí (khoảng 15%) thậm chí dưới những điều kiện thông thường.

Nhắc lại rằng nhiệt có bản chất là động năng của chuyển động phân tử, và các phân tử của da liên tiếp chịu sự chuyển động rung. Nhiều năng lượng của chuyển động này có thể được truyền đến không khí nếu không khí lạnh hơn da, từ đó làm tăng tốc độ chuyển động của các phân tử khí. Khi nhiệt độ của không khí kề sát da bằng với nhiệt độ của da, không xảy ra mất nhiệt theo cách này bởi lúc này có một lượng nhiệt ngang bằng được dẫn truyền từ không khí đến cơ thể. Vì vậy, sự dẫn nhiệt từ cơ thể đến không khí là có giới hạn *trừ khi không khí được làm nóng di chuyển ra xa bề mặt da*, không khí không được làm nóng liên tiếp được mang đến tiếp xúc với da, hiện tượng này được gọi là *sự đối lưu không khí*.

#### Sự mất nhiệt đối lưu do chuyển động của không khí.

Nhiệt từ da đầu tiên được truyền đến không khí sau đó

được mang đi bởi dòng không khí đối lưu.

Một lượng nhỏ sự đối lưu hầu như luôn xảy ra xung quanh cơ thể bởi xu hướng bay lên của không khí kề sát da khi chúng được làm nóng. Vì vậy một người khỏa thân ngồi trong một phòng thoát mipsis không có chuyển động không khí, khoảng 15% lượng nhiệt mất xảy ra bởi sự truyền nhiệt ra không khí và bởi sự đối lưu không khí ra xa cơ thể.

**Tác dụng làm mát của gió.** Khi cơ thể tiếp xúc với gió, lớp không khí kề sát da

được thay thế bởi không khí mới nhanh hơn nhiều so với bình thường, và nhiệt mất đi bởi đối lưu cũng theo đó tăng lên. Hiệu quả làm mát của gió ở tốc độ thấp tỉ lệ với *căn bậc hai tốc độ gió*. Ví dụ, tốc độ gió là 4 miles/h có tác dụng làm mát gấp 2 lần so với tốc độ gió là 1 mile/h.

**Sự dẫn nhiệt và đối lưu nhiệt của một người trong môi trường nước.** Nước có nhiệt dung riêng lớn gấp vài nghìn lần so với không khí, vì vậy mỗi một phần nước kê sát da có thể hấp thu một lượng nhiệt lớn hơn nhiều so với lượng nhiệt được hấp thụ bởi không khí. Cũng vậy, sự dẫn truyền nhiệt trong nước là rất lớn khi so sánh với trong không khí. Do đó, cơ thể không thể làm nóng một lớp nước mỏng trên bề mặt cơ thể để hình thành một “vùng cách ly” như đã làm với không khí. Vì vậy, tỉ lệ nhiệt mất ra môi trường nước thường lớn hơn nhiều lần so với tỉ lệ nhiệt mất trong không khí nếu nhiệt độ của nước thấp hơn nhiệt độ của cơ thể.

**Sự bay hơi nước.** Khi nước bốc hơi từ bề mặt cơ thể, 0,58 Calorie (kilocalorie) nhiệt bị mất đi trong mỗi gam nước bay hơi. Thậm chí khi một người không toát mồ hôi, vẫn có hiện tượng bay hơi nước *không cảm thấy* qua da và phổi ở mức khoảng 600-700ml/ngày. Sự bay hơi không cảm thấy này gây mất nhiệt liên tục ở mức 16-19 Calo mỗi giờ. Sự bay hơi không cảm thấy qua da và phổi có thể không được kiểm soát bởi mục đích điều nhiệt do sự khuếch tán liên tục các phân tử nước qua da và bề mặt hô hấp. Tuy nhiên, mất nhiệt qua *bay mồ hôi* có thể được kiểm soát bởi điều hòa lượng mồ hôi, sẽ được bàn luận sau chương này.

**Sự bay hơi là một cơ chế làm mát cần thiết trong điều kiện nhiệt độ không khí rất cao.** Miễn là nhiệt độ da cao hơn nhiệt độ môi trường xung quanh, nhiệt có thể mất qua bức xạ và dẫn truyền. Tuy nhiên khi nhiệt độ môi trường xung quanh trở nên cao hơn nhiệt độ của da, thay vì mất nhiệt, cơ thể lại thu thêm nhiệt bởi cả bức xạ và dẫn truyền nhiệt. Trong những trường hợp này, chỉ có một phương thức giải nhiệt hiệu quả là bay hơi nước.

Vì vậy, bất cứ gì ngăn chặn sự bay hơi nước thích hợp khi nhiệt độ môi trường xung quanh cao hơn nhiệt độ da sẽ làm tăng nhiệt độ cơ thể. Cơ chế này thường xảy ra ở những người sinh ra không có tuyến mồ hôi bẩm sinh. Những người này có thể chịu được nhiệt độ lạnh tốt như người bình thường nhưng họ có thể chết vì say nắng ở vùng nhiệt đới bởi không có hệ thống làm mát qua bay hơi nước, họ không thể ngăn sự tăng lên của nhiệt độ cơ thể khi nhiệt độ không khí cao hơn nhiệt độ cơ thể.

**Quần áo làm giảm sự mất nhiệt qua dẫn truyền và đối lưu.** Quần áo giúp lưu giữ lớp không khí bên cạnh da

trong quần áo, theo cách ấy làm tăng độ dày của vùng không khí cách ly kề sát da và cũng giảm dòng không khí đối lưu. Vì vậy mức nhiệt mất đi do dẫn truyền và đối lưu giảm nhiều. Một bộ quần áo thông thường làm giảm khoảng một nửa mức nhiệt mất đi từ một người khỏa thân, nhưng quần áo **arctic-type** có thể làm giảm sự mất nhiệt này chỉ còn 1/6.

Khoảng một nửa nhiệt truyền từ da đến quần áo là được bức xạ tới quần áo thay vì được truyền qua các khoảng nhỏ ở giữa. Vì vậy phủ ngoài lớp măt trong quần áo một lớp vàng mỏng sẽ **reflect**(đội lại) nhiệt bức xạ trở lại cơ thể, làm cho đặc tính cách ly của quần áo hiệu quả hơn nhiều so với cách khác. Sử dụng phương pháp này, quần áo được dùng ở vùng Bắc cực có thể được giảm khối lượng đi 1 nửa.

Tác dụng của quần áo trong duy trì nhiệt độ cơ thể sẽ mất đi hầu như hoàn toàn khi quần áo bị ướt bởi vì sự dẫn nhiệt cao của nước làm tăng mức truyền nhiệt qua quần áo gấp 20 lần hoặc hơn. Vì vậy, một trong những yếu tố quan trọng nhất để bảo vệ cơ thể chống lại lạnh ở khu vực băng giá là hết sức cẩn trọng để không làm cho quần áo bị ướt. Đúng vậy, một người cần cẩn thận để không trở nên quá nóng bởi sự toát mồ hôi trong quần áo ở những người này khiến cho hiệu quả cách nhiệt của quần áo kém đi nhiều.

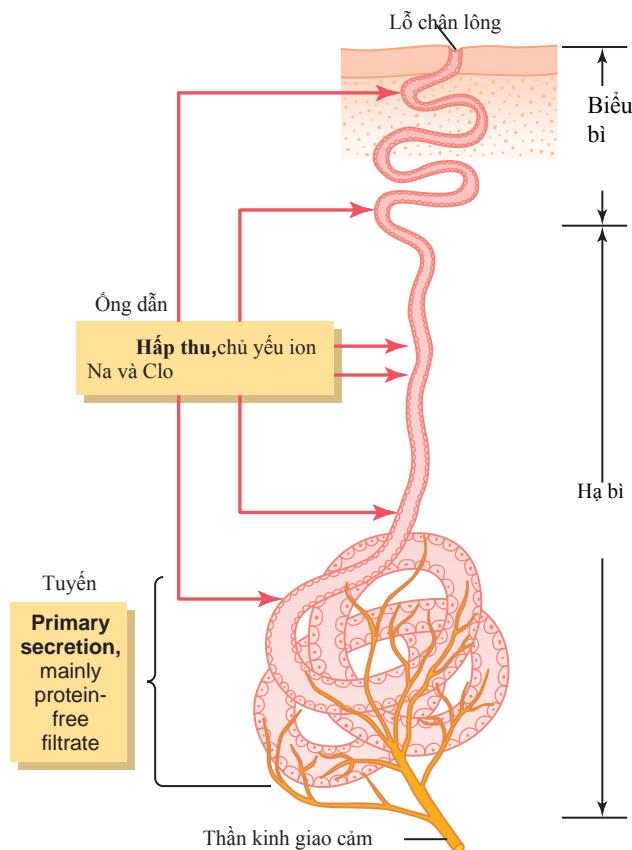
### Mồ hôi và sự điều tiết mồ hôi bởi

#### thần kinh tự động

Kích thích vào khu vực trước thi phần trước vùng dưới đồi ở não bằng điện hoặc nhiệt độ quá mức đều gây ra toát mồ hôi. Thần kinh từ khu vực này có thể gây ra toát mồ hôi được truyền đi theo con đường tự động tới tuy sống rồi qua giao cảm tới da ở mọi nơi trên cơ thể.

Nhắc lại từ việc thảo luận về hệ thống thần kinh tự động ở chương 61 đó là tuyến mồ hôi được phân bố các sợi thần kinh cholinergic (sợi tiết ra ACh nhưng chạy trong sợi thần kinh giao cảm dọc theo sợi adrenergic). Những tuyến này có thể được kích thích bài tiết bởi epinephrin hoặc nor epinephrin tuần hoàn trong máu, mặc dù chính những tuyến này không có các sợi adrenergic phân bố tới. Cơ chế này rất quan trọng trong khi tập luyện, khi những hormon này được tiết ra từ tuy thượng thận và cơ thể cần thải ra một lượng nhiệt được sinh ra quá mức từ hoạt động cơ bắp.

**Cơ chế bài tiết mồ hôi.** Trong **hình 74-5**, tuyến mồ hôi được cho thấy là một cấu trúc óng bao gồm 2 phần: (1) phần búi dưới lớp hạ bì bài tiết mồ hôi và (2) phần óng xuyên qua hạ bì và biểu bì của da. Như rất nhiều tuyến khác, phần bài tiết của tuyến mồ hôi bài tiết một dịch được gọi là dịch tiết ban đầu. Nồng độ các thành phần



**Hình 74-5.** Phân bố thần kinh giao cảm tiết Ach ở tuyến mồ hôi. Chất tiết được tạo thành từ phần tuyến nhưng hầu hết điện giải được tái hấp thu ở phần óng, dịch tiết loãng.

trong dịch được thay đổi khi dịch chảy qua phần óng.

Dịch tiết ban đầu là một sản phẩm bài tiết tích cực của các tế bào biểu mô lót trong phần búi của tuyến mồ hôi. Tân cùng sợi thần kinh giao cảm cholinergic ở tại hoặc gần các tế bào tuyến

Thành phần của chất tiết ban đầu giống với huyết tương, ngoại trừ các protein huyết tương. Nồng độ Na khoảng 142mEq/l, và nồng độ Clo khoảng 104 mEq/l với nồng độ nhỏ hơn nhiều các chất hòa tan khác trong huyết tương. Khi dịch tiết ban đầu chảy qua phần óng của tuyến, nó được thay đổi bởi sự tái hấp thu hầu hết ion Na và Clo. Mức độ tái hấp thu phụ thuộc vào mức bài tiết mồ hôi.

Khi kích thích nhẹ tuyến mồ hôi, dịch ban đầu chảy qua óng chậm. Trong trường hợp này, thực chất toàn bộ ion Na và Clo được tái hấp thu, và nồng độ mỗi ion giảm thấp xuống còn 5mEq. Quá trình này làm giảm áp lực thẩm thấu của mồ hôi mà nước hầu hết cũng được tái hấp thu, làm cô đặc hầu hết các thành phần khác. Vì vậy, ở mức bài tiết mồ hôi thấp các thành phần như ure, acid lactic và ion Kali thường xuyên được cô đặc.

Ngược lại, khi tuyến mồ hôi được kích thích mạnh bởi hệ thần kinh giao cảm, một lượng lớn chất tiết ban đầu được tạo thành và phần ống có thể tái hấp thu hơn một nửa NaCl, nồng độ ion Na và Clo lớn nhất là khoảng 50-60 mEq/l, ít hơn một nửa so với nồng độ trong huyết tương. Hơn nữa, mồ hôi chảy qua ống tuyến nhanh nên rất ít nước được tái hấp thu. Vì vậy nồng độ các thành phần hòa tan khác trong mồ hôi chỉ tăng ở mức độ vừa phải; ure gấp khoảng 2 lần trong huyết tương, acid lactic gấp khoảng 4 lần, và kali gấp khoảng 1,2 lần.

Việc mất lượng lớn ion Na qua mồ hôi xảy ra khi một người chưa thích nghi với khí hậu nóng. Xảy ra mất ít điện giải hơn nhiều mặc dù tăng **năng suất tiết mồ hôi** khi một người trở nên thích nghi với khí hậu.

**Sự thích nghi với khí hậu của cơ chế toát mồ hôi đối với nhiệt - Vai trò của Aldosteron.** Mặc dù một người bình thường, chưa thích nghi khí hậu hiếm khi tiết ra nhiều hơn 1 lít mồ hôi mỗi giờ. Khi người này ở trong thời tiết nóng trong 1-6 tuần, người đó bắt đầu tiết nhiều mồ hôi, thường tăng bài tiết mồ hôi nhiều nhất là 2-3l/h. Sự bay hơi thông qua toát mồ hôi nhiều có thể làm mất nhiệt của cơ thể gấp 10 lần so với mức sinh nhiệt cơ bản bình thường. Hiệu quả tăng lên cơ chế tiết mồ hôi gây ra bởi thay đổi tế bào tuyến mồ hôi làm tăng khả năng tiết mồ hôi

Cũng liên quan đến sự thích nghi khí hậu làm giảm hơn nữa nồng độ NaCl trong mồ hôi, cho phép duy trì lượng muối của cơ thể tốt hơn nữa. Hầu hết tác dụng này gây ra bởi tăng bài tiết aldosteron từ tuyến thượng thận, do giảm nhẹ nồng độ NaCl ở dịch ngoại bào và huyết tương. Một người chưa thích nghi với khí hậu có thể tiết nhiều mồ hôi thường mất 15-30 g muối mỗi ngày trong vài ngày đầu tiên. Sau 4-6 tuần thích nghi, mức mất đi thường là 3-5 g/ngày

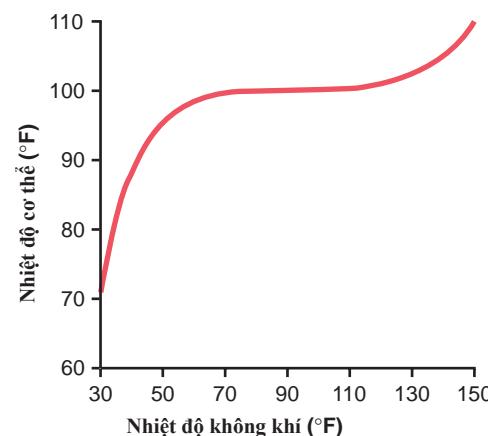
Quá trình thở thực tế được kiểm soát bởi trung tâm thở gấp liên quan đến trung tâm điều chỉnh thở nằm ở cầu não.

Khi một động vật thở gấp, nó hít vào thở ra nhanh và vì vậy một lượng lớn không khí mới từ bên ngoài vào tiếp xúc với phần trên của đường thở. Cơ chế này làm mát máu trong niêm mạc đường thở là kết quả sự bay hơi nước từ bề mặt niêm mạc, đặc biệt là sự bay hơi của nước bọt từ lưỡi. Thở hồn hồn không làm tăng thông khí phế nang nhiều hơn kiểm soát thích hợp khí máu bởi vì mỗi hơi thở rất nồng, vì vậy hầu hết không khí đi vào phế nang là không khí khoảng chét chủ yếu từ khí quản và không phải từ khí quyển.

### Điều hòa nhiệt độ cơ thể - Vai trò của tuyến dưới đối

Hình 74-6 cho thấy nhiệt độ trung tâm cơ thể của 1 người khỏe mạnh sau vài giờ trong không khí khô từ 30°F đến 160°F. Kích thước chính xác của đường cong này phụ thuộc vào chuyển động gió của không khí, lượng hơi ẩm trong không khí và thậm chí trạng thái tự nhiên (bản chất) của môi trường xung quanh. Nói chung, một người khỏe mạnh trong không khí khô từ 55°F đến 130°F có khả năng duy trì nhiệt độ trung tâm cơ thể bình thường như trong khoảng 97°F đến 100°F.

Nhiệt độ của cơ thể được điều chỉnh hầu như hoàn toàn bởi cơ chế điều khiển thần kinh, và hầu hết mọi cơ chế này tác dụng thông qua *trung tâm điều hòa nhiệt* nằm ở vùng *dưới đối*. Để những cơ chế điều hòa ngược này hoạt động, cần có bộ phát hiện nhiệt để xác định khi nhiệt độ cơ thể trở nên quá cao hoặc quá thấp.



Hình 74-6. ảnh hưởng của nhiệt độ không khí cao và thấp trong khoảng vài giờ trong điều kiện khô đến nhiệt độ trung tâm bên trong cơ thể. Nhận thấy rằng nhiệt độ trung tâm bên trong cơ thể vẫn ổn định mặc dù nhiệt độ không khí thay đổi trong khoảng rộng.

## VAI TRÒ CỦA VÙNG TRƯỚC THỊ - VÙNG DƯỚI ĐỒI TRƯỚC TRONG PHÁT HIỆN NHIỆT CỦA NHIỆT ĐỘ

Vùng trước thị vùng dưới đồi trước chứa số lượng lớn noron nhạy cảm nóng, bằng khoảng 1/3 số noron nhạy cảm với lạnh. Những noron này được cho là có chức năng nhạy cảm với nhiệt độ trong kiểm soát nhiệt độ của cơ thể. Noron nhạy cảm với nóng tăng lên mức 2-10 lần để đáp ứng với tăng nhiệt độ cơ thể lên 10oC. Trái lại noron nhạy cảm với lạnh tăng mức độ kích thích khi nhiệt độ cơ thể giảm xuống.

Khi vùng trước thị được làm nóng, da trên toàn bộ cơ thể ngay lập tức bài tiết nhiều mồ hôi trong khi các mạch máu tới da trên toàn bộ cơ thể trở nên giãn rộng. Đáp ứng này là một phản xạ ngay lập tức làm cho mất nhiệt của cơ thể, theo cách đó giúp đưa nhiệt độ cơ thể trở về mức bình thường. Thêm vào, bất cứ sự sinh nhiệt cơ thể quá mức đều được ngăn chặn. Vì vậy, vùng trước thị dưới đồi rõ ràng có khả năng đáp ứng như một trung tâm kiểm soát nhiệt.

### PHÁT HIỆN NHIỆT BỞI CÁC RECEPTOR TRÊN DA VÀ trÊn CÁC MÔ SÂU CỦA CƠ THỂ

Mặc dù các tín hiệu được phát ra từ các receptor nhiệt của vùng dưới đồi là vô cùng mạnh trong kiểm soát nhiệt độ cơ thể, các receptor ở các phần khác nhau của cơ thể cũng đóng vai trò trong điều hòa nhiệt độ. Điều này đặc biệt đúng với các receptor nhiệt độ trên da và trong một vài mô sâu của cơ thể.

Nhắc lại từ việc thảo luận về các receptor cảm giác ở chương 49 đó là da có cả receptor nóng và lạnh. Da có nhiều receptor lạnh hơn receptor nóng, thực tế nhiều gấp 10 lần ở nhiều phần của da. Vì vậy việc phát hiện nhiệt độ ngoại vi liên quan chủ yếu đến phát hiện nhiệt độ mát và lạnh thay vì phát hiện nhiệt độ nóng.

Mặc dù cơ chế phân tử trong thay đổi cảm giác về nhiệt độ chưa được biết hết, có nhiều nghiên cứu thực nghiệm gợi ý rằng *receptor điện thế tạm thời* của các kênh cation, được tìm thấy trong các noron cảm giác bản thể và các tế bào biểu mô có thể gián tiếp cảm giác nhiệt ở trên khoảng rộng nhiệt độ da.

Khi da của toàn bộ cơ thể bị lạnh, ngay lập tức tác dụng phản xạ được khởi động và bắt đầu tăng nhiệt độ cơ thể lên theo một vài cách: (1) bằng cách cung cấp một kích thích mạnh để gây ra run, kết quả là làm tăng mức sinh nhiệt của cơ thể; (2) bằng hạn chế toát mồ hôi, nếu cách này đã xảy ra; và (3) bằng tăng co mạch da để hạn chế nhiệt mất từ da.

Receptor nhiệt sâu trong cơ thể được tìm thấy chủ yếu ở tuy sống, trong nội tạng ở ổ bụng và trong hoặc quanh các tĩnh mạch lớn ở thượng vị và lồng ngực. Chức năng của các receptor ở sâu này khác với các receptor ở da bởi chúng tiếp xúc với nhiệt độ trung tâm cơ thể hơn là với nhiệt độ bề mặt cơ thể. Tuy nhiên, giống như các receptor nhiệt ở da, chúng chủ yếu phát hiện lạnh hơn là nóng. Rất có thể cả receptor ở da và receptor ở sâu có liên quan đến ngăn chặn sự hạ nhiệt độ- đó là ngăn chặn việc nhiệt độ của cơ thể ở mức thấp.

### PHẦN SAU VÙNG DƯỚI ĐỒI HỢP NHẤT VỚI VÙNG TRUNG TÂM VÀ CÁC TÍN HIỆU CẢM GIÁC NHIỆT ĐỘ Ở NGOẠI VI

Thậm chí có rất nhiều tín hiệu cảm giác nhiệt độ xuất hiện từ các receptor ngoại vi, những tín hiệu này góp phần kiểm soát nhiệt độ cơ thể chủ yếu qua vùng dưới đồi. Khu vực mà chúng kích thích trên vùng dưới đồi nằm ở 2 bên rìa của vùng dưới đồi sau khoảng ở mức các thê vú. Tín hiệu cảm giác nhiệt độ từ vùng trước thị vùng dưới đồi trước cũng được chuyển đến phần sau vùng dưới đồi. Ở đây các tín hiệu từ vùng trước thị và tín hiệu từ bất cứ đâu trên cơ thể được tổng hợp và hợp nhất để kiểm soát sự sinh nhiệt và phản ứng bảo toàn nhiệt của cơ thể.

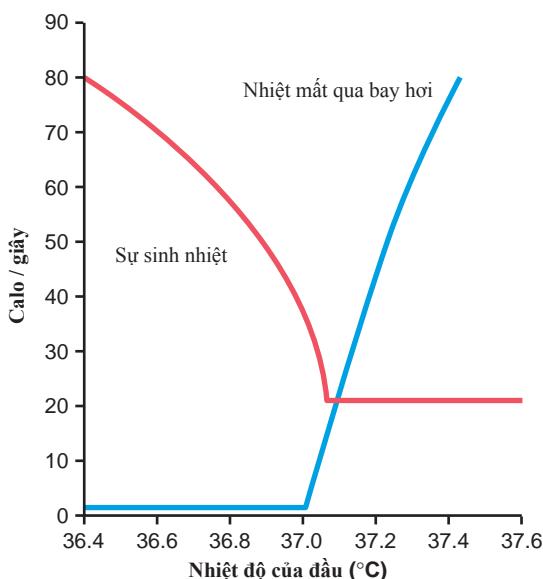
### CƠ CHẾ TÁC DỤNG THẦN KINH LÀM TĂNG HOẶC GIẢM NHIỆT ĐỘ CƠ THỂ

Khi trung tâm nhiệt ở vùng dưới đồi phát hiện nhiệt độ cơ thể quá cao hoặc quá thấp chúng tiến hành quá trình giảm nhiệt độ và tăng nhiệt độ thích hợp. Đặc giả có thể sẽ cảm thấy quen thuộc với hầu hết các quá trình này bởi những trải nghiệm cá nhân nhưng đặc trưng đặc biệt được mô tả ở phần dưới đây.

#### Cơ chế giảm nhiệt độ khi cơ thể quá nóng.

Hệ thống kiểm soát nhiệt độ sử dụng 3 cơ chế quan trọng để giảm nhiệt của cơ thể khi nhiệt độ của cơ thể quá cao:

1. Co mạch da. Ở hầu hết các vùng của cơ thể, mạch máu ở da trở nên giãn mạnh. Sự giãn mạch này gây ra bởi cơ chế trung tâm giao cảm ở phần sau vùng dưới đồi mà có tác dụng gây co mạch. Giãn mạch hoàn toàn có thể làm tăng mức truyền nhiệt đến da nhiều gấp 8 lần
2. Toát mồ hôi. Tác dụng làm tăng nhiệt độ cơ thể do sự toát mồ hôi được chứng minh bởi đường cong màu xanh da trời trong hình 74-7, cho thấy tăng rõ ràng



**Hình 74-7.** Ảnh hưởng của nhiệt độ vùng dưới đồi đến nhiệt mất qua bay hơi từ cơ thể và đến sự sinh nhiệt gây ra chủ yếu từ hoạt động cơ bắp và run cơ. Hình vẽ này chứng minh mức nhiệt tối hạn điểm mất nhiệt bắt đầu tăng lên và mức sinh nhiệt đạt điểm cực tiểu ổn định.

mức độ nhiệt mất nhờ bay hơi do sự toát mồ hôi khi nhiệt độ trung tâm cơ thể tăng lên quá mức giới hạn  $37^{\circ}\text{C}$  ( $98.6^{\circ}\text{F}$ ). Nhiệt độ cơ thể tăng lên  $1^{\circ}\text{C}$  gây ra toát mồ hôi đủ để loại bỏ 10 lần mức sinh nhiệt cơ bản

3. Giảm sinh nhiệt. Úc chế mạnh những cơ chế gây ra tăng sinh nhiệt quá mức, ví dụ như run cơ hay sinh nhiệt hóa học.

## Cơ chế gây tăng nhiệt độ khi cơ thể quá lạnh

Khi cơ thể quá lạnh, hệ thống điều nhiệt sẽ hoạt động hoàn toàn ngược lại. Bao gồm:

1. *Co mạch da toàn cơ thể*. Sự co mạch này là do kích thích trung tâm giao cảm vùng sau vùng dưới đồi.
2. *Nối da gà* (sự dụng lông). có nghĩa là các sợi lông dựng thẳng lên. Kích thích giao cảm làm co các cơ dựng lông trong các nang lông, đưa các sợi lông về tư thế đứng thẳng. Cơ chế này không quan trọng ở người, nhưng ở nhiều động vật, việc dựng lông giúp chúng tạo ra 1 lớp dày “khí cách ly” (insulator air) kề sát da, nhờ đó giảm thiểu trao đổi nhiệt với môi trường xung quanh.
3. *Tăng sinh nhiệt*. Sinh nhiệt do chuyển hóa tăng lên do tăng cường run cơ, kích thích giao cảm tăng sinh nhiệt, và do bài tiết hoocmon tuyến giáp. Những cách thức tăng sinh nhiệt này được trình bày ở các phần sau.

**Kích thích gây run cơ của vùng dưới đồi**. Vị trí ở nhân lunge của cùng dưới đồi (dorsomedial) thuộc về phần phía sau của vùng dưới đồi, ở gần vách của não thất ba, là một vùng được gọi là Trung tâm vận động run sơ cấp (primary motor center of shivering). Vùng này bình thường bị úc chế bởi tín hiệu từ trung tâm nhiệt độ ở vùng trước thị - trước dưới đồi (anterior hypothalamic-preoptic) nhưng sẽ bị hưng phấn khi có tín hiệu lạnh từ da và tủy sống. Bởi vậy, nhu sự tăng độ ngọt của “nhiệt sinh” (đường cong màu đỏ trên **Hình 74.7**), trung tâm này được hoạt hóa khi hạ nhiệt độ cơ thể dưới mức nhiệt độ chuẩn. Sau đó tín hiệu gây run cơ được truyền qua các dây(tracts) ở 2 bên xuống thân não (brain stem), đi vào sừng bên chất xám tủy và cuối cùng đến các neuron vận động ở phía trước. Những tín hiệu này không có nhịp điệu và không gây ra run cơ thực sự. Thay vào đó chúng gây tăng trương lực của hệ cơ vận khớp cơ thể thông qua việc thuận hóa hoạt động của neuron vận động. Khi trương lực cơ tăng lên trên mức tối đa, sự run cơ xảy ra. Phản ứng này gần như chắc chắn do cơ chế feedback bởi sự dao động của cơ chế phản xạ căng cơ của suốt cơ (oscillation of the muscle spindle stretch reflex mechanism). Điều này sẽ được thảo luận trong chương 55. *Khi run cơ ở mức tối đa, nhiệt sinh ra có thể tăng lên gấp 4-5 lần bình thường.*

**Kích thích giao cảm “hóa học” của quá trình sinh nhiệt.** Như đã nói ở Chương 73, bất cứ sự tăng kích thích nào của hệ giao cảm hoặc lượng norepinephrine và epinephrine trong tuần hoàn tăng lên đều có thể nhanh chóng dẫn đến tăng chuyển hóa tế bào. Tác động đó được gọi là *Sinh nhiệt hóa học* (*chemical thermogenesis*) hay *Sinh nhiệt không run cơ* (*nonshivering thermogenesis*), một phần là nhờ vào khả năng oxi hóa tách cặp - phosphoryl hóa của norepinephrin và epineprin, có nghĩa là lượng thực phẩm thừa ra sẽ bị oxy hóa và qua đó, giải phóng năng lượng dưới dạng nhiệt chứ không phải hình thành ATP.

Mức độ của sự sinh nhiệt hóa học ở động vật gần như hoàn toàn tỉ lệ với lượng mỡ nâu có trong mô. Loại mỡ này chứa nhiều ti lạp thể đặc biệt nơi xảy ra hiện tượng oxy hóa tách cặp (uncoupled oxidation), xem thêm ở Chương 73. Mô mỡ nâu này có sự phân bố dày đặc của hệ thần kinh giao cảm giải phóng norepi-nephrine, chất này kích thích mô bộc lộ protein không bắt cặp của ti thể (*mitochondrial uncoupling protein*) hay còn gọi là *thermogenin*) và tăng cường sinh nhiệt.

Sự thích nghi khí hậu ảnh hưởng rất lớn đến cường độ sinh nhiệt hóa học; ở vài loại vật, ví dụ như những con chuột được phơi nhiễm với môi trường lạnh trong vài tuần sẽ sinh nhiệt gấp 100-500% so với khi bị lạnh đột ngột. Ngược lại, với những loài vật không thích nghi khí hậu, đáp ứng tăng lên có lẽ chỉ được 1/3 số đó. Sự tăng sinh nhiệt đó cũng dẫn đến tăng lượng thức ăn nhập vào một cách tương ứng.

Ở người trưởng thành, cơ thể gần như không có mỡ nâu, hiếm khi sinh nhiệt hóa học có thể tăng nhiệt sinh trên mức 10-15%. Tuy nhiên, khi còn nhỏ, con người có một lượng nhỏ mỡ nâu ở

khoảng gian vai, sinh nhiệt hóa học có thể tăng 100% nhiệt sinh, đó có thể là yếu tố quan trọng trong duy trì nhiệt độ cơ thể ở trẻ sơ sinh.

**Tăng bài tiết thyroxine - nguyên nhân tăng sinh nhiệt kéo dài.** Sự lạnh đi của vùng trước thị trược dưới đồi đồng thời cũng gây tăng giải phóng Hormone giải phóng TSH (TRH-Thyrotropin Releasing Hormone). Hormone này qua các tĩnh mạch trong hệ tĩnh mạch cửa của vùng dưới đồi xuống thùy trước tuyến yên, ở đó kích thích giải phóng hormone kích thích tuyến giáp (TSH).

Đến lượt TSH kích thích làm tăng lượng thyroxine từ tuyến giáp, như được giải thích ở Chương 77. Thyroxine tăng lên làm tăng lượng protein không ghép cặp và tăng chuyển hóa tế bào trên khắp cơ thể, điều này có cơ chế khác với chuyển hóa trong sinh nhiệt hóa học. Quá trình tăng chuyển hóa này không xảy ra tức thì mà cần có vài tuần tiếp xúc với lạnh để khiến tuyến giáp nở to và đạt được mức giải phóng thyroxine mới.

Tiếp xúc với lạnh cực độ sau vài tuần có thể khiến tuyến giáp tăng kích thước lên 20-40% ở động vật. Tuy nhiên, người ta hiếm khi cho phép mình tiếp xúc lạnh ở mức độ mà nhiều loài vật thường chịu đựng. Do đó, chúng ta vẫn chưa biết được, một cách định lượng, tầm quan trọng của cơ chế tuyến giáp trong sự thích nghi với lạnh ở người.

Đo lường cách ly (isolated measurements) đã chỉ ra mức tăng chuyển hóa ở những người sống trong môi trường quân đội vài tháng tại vùng bang giá; ở người Inuit, người bản xứ ở những vùng cực như Alaska, Canada, Greenland, đều có mức chuyển hóa cơ sở khác thường. Hơn nữa, Sư kích thích do lạnh kéo dài trên tuyến giáp có thể giải thích mức độ bù rủ giáp nhiễm độc cao hơn ở những người sống ở vùng lạnh so với người ở vùng nóng.

### “ĐIỂM NHIỆT CHUẨN (SET POINT) TRONG ĐIỀU NHIỆT

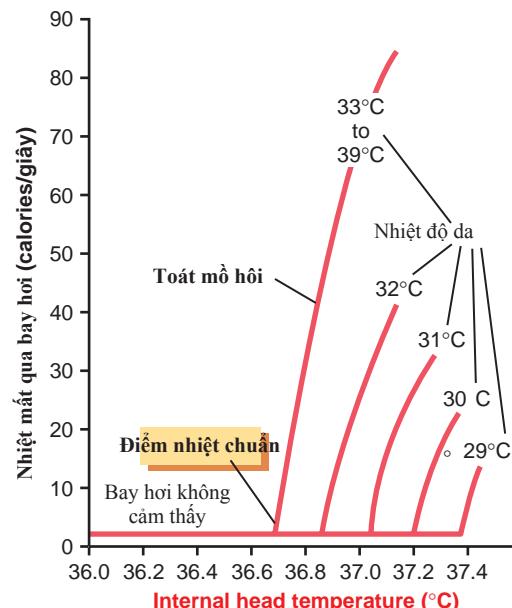
Như ví dụ trong hình 74-4, rõ ràng rằng điểm nhiệt tới hạn của cơ thể ở khoảng  $37.1^{\circ}\text{C}$  ( $98.8^{\circ}\text{F}$ ) có tác động mạnh tới cả quá trình sinh nhiệt và thải nhiệt. Ở nhiệt độ trên mức này, lượng nhiệt mất lớn hơn nhiệt sinh do đó nhiệt độ cơ thể giảm dần đến mức  $37.1^{\circ}\text{C}$ . Ở nhiệt độ thấp hơn mức này, nhiệt sinh lại lớn hơn nhiệt mất, nhiệt độ cơ thể lại tăng lên đến mức  $37.1^{\circ}\text{C}$ . Mức nhiệt độ tới hạn này được gọi là “điểm nhiệt chuẩn” trong cơ chế điều hòa nhiệt độ - nghĩa là mọi cơ chế điều hòa nhiệt của cơ thể đều là cố đưa nhiệt độ cơ thể về điểm nhiệt chuẩn này.

### Hệ số feedback (feedback gain) trong điều hòa nhiệt độ cơ thể

Như đã thảo luận ở chương 1, hệ số feedback là để đo lượng sự hiệu quả của hệ thống điều khiển. Với điều nhiệt, điều này là rất quan trọng để nhiệt độ trung tâm có thể thay đổi ở mức tối thiểu, cả khi nhiệt độ môi trường thay đổi mạnh theo ngày hay thậm chí theo giờ. Hệ số feedback của hệ thống điều nhiệt bằng với tỉ lệ giữa thay đổi nhiệt môi trường và thay đổi nhiệt cơ thể, trừ đi 1 (xem Chương 1 để rõ hơn công thức này). Các thử nghiệm đã chỉ ra rằng, nhiệt độ cơ thể thay đổi  $1^{\circ}\text{C}$  mỗi khi môi trường thay đổi  $25\text{-}30^{\circ}\text{C}$ . Bởi vậy Hệ số feedback trong điều nhiệt ở người là khoảng  $27(28/1-1.0 = 27)$ , đây là một hệ số cực kì lớn trong điều hòa sinh học (so sánh với receptor nhận cảm áp lực của hệ điều hòa huyết áp thì hệ số này chỉ  $<2$ ).

### Nhiệt độ da có thể làm biến đổi thoáng qua điểm nhiệt chuẩn trong điều nhiệt

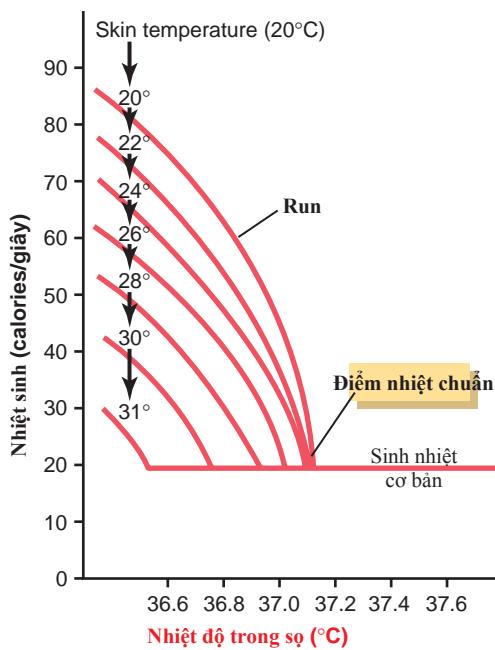
Điểm Nhiệt chuẩn tới hạn của vùng dưới đồi, mà ở đó ở dưới mức run cơ và trên mức bắt đầu đổ mồ hôi, được xác định chủ yếu bởi hoạt động của receptor cảm nhận nhiệt trong vùng trước thị-trước dưới đồi. Tuy nhiên, những tín hiệu nhiệt từ những vùng ngoại vi, đặc biệt là da và một số mô ở sâu (tủy sống và các tạng bụng), cũng có thể góp phần thoáng qua điều hòa nhiệt độ cơ thể. Nhưng cơ chế là gì? Câu trả lời là chúng làm thay đổi điểm nhiệt chuẩn của vùng dưới đồi. Tác dụng này được chỉ ra trong **Hình 74-8** and **74-9**.



**Hình 74-8.** Ảnh hưởng của sự thay đổi nhiệt độ trong sờ trên lượng nhiệt mất qua bay hơi. Nhận thấy rằng nhiệt độ da xác định điểm nhiệt chuẩn mà tại đó sự bài tiết mồ hôi bắt đầu..

(Courtesy Dr. T.H. Benzingier.)

YhocData.com



**Hình 74-9.** Ảnh hưởng của nhiệt độ trong sọ trên lượng nhiệt sinh. Nhận thấy rằng, nhiệt độ da xác định điểm nhiệt chuẩn mà ở đó bắt đầu có run cơ.  
(Courtesy Dr. T.H. Benzinger.)

**Hình 74-8** chứng minh ảnh hưởng khác nhau của nhiệt độ da trên điểm nhiệt bắt đầu có ra mồ hôi, chỉ ra rằng điểm nhiệt chuẩn tăng lên khi nhiệt độ da giảm đi. Vì vậy, ở người được biểu diễn trong hình, điểm nhiệt chuẩn của vùng dưới đồi nâng điểm nhiệt chuẩn từ 36.7°C khi nhiệt độ da là 33°C lên mức mới 37.4°C khi nhiệt độ da hạ xuống 29°C. Bởi vậy, ở nhiệt độ da cao, ra mồ hôi sẽ xảy ra ở một nhiệt thấp hơn (tại vùng dưới đồi), so với khi nhiệt độ da thấp. Điều này là quan trọng vì sự ra mồ hôi bị ức chế khi nhiệt độ ngoài da thấp, mặt khác, tác động kết hợp của nhiệt độ da thấp và ra mồ hôi có thể gây mất nhiệt rất nhiều.

Điều tương tự cũng xảy ra với run cơ, như trong Hình 37-9. Đó là, khi da lạnh đi, nó sẽ khiến vùng dưới đồi chạm tới ngưỡng run ngay cả bán thân nhiệt độ vùng dưới đồi vẫn ở mức bình thường. Cơ thể hiểu đây là một ý nghĩa của hệ thống kiểm soát, bởi vì, khi da bị lạnh sẽ nhanh chóng dẫn đến giảm sâu nhiệt độ cơ thể trừ khi lượng nhiệt sinh tăng lên. Vì vậy, nhiệt độ da lạnh đã “dự đoán trước” sự giảm nhiệt độ bên trong và ngăn ngừa nó.

### HÀNH VI TRONG ĐIỀU NHIỆT

Bên cạnh các cơ chế điều hòa nhiệt độ thuộc về tiềm thức, cơ thể có một cơ chế khác để điều hòa nhiệt độ: *điều nhiệt qua hành vi* (*behavioral*)

Bất cứ khi nào nhiệt độ bên trong quá cao, vùng kiểm soát nhiệt độ ở não sẽ gửi tín hiệu cảm giác **psychic** báo về sự quá nhiệt. Ngược lại, khi nào cơ thể quá lạnh, các tín hiệu từ da hoặc các receptor ở sâu trong cơ thể sẽ báo cáo về sự khó chịu. Vì vậy, người đó sẽ điều chỉnh môi trường một cách thích đáng để thoát mái trờ lại, như đi vào phòng ấm hay mặc thêm quần áo khi thời tiết lạnh. Điều nhiệt hành vi là một cơ chế điều nhiệt hữu hiệu hơn nhiều các nhà sinh lý học từng thừa nhận trước đây. Thật vậy, nó là một cơ chế thực sự hữu hiệu để duy trì nhiệt độ trong các môi trường rất lạnh.

### Phản xạ nhiệt độ tại chỗ của da

Khi một người để bàn chân dưới đèn nóng một thời gian ngắn, xảy ra *Giãn mạch tại chỗ* và *cháy mồ hôi tại chỗ* mức độ ít. Ngược lại, để chân trong nước lạnh gây co mạch và ngừng toát mồ hôi tại chỗ. Những phản xạ này là do tác dụng khu trú của nhiệt độ trực tiếp lên các mạch máu và đường phản xạ điều khiển từ receptor da tới tủy sống và trở lại tới cùng vùng da và các tuyến mồ hôi.Thêm vào đó, cường độ của phản xạ tại chỗ này lại được điều chỉnh bởi trung tâm điều hòa nhiệt độ trên não, nhờ đó mà có thể phối hợp hài hòa với các tín hiệu từ trung tâm thân nhiệt vùng dưới đồi trong việc điều hòa nhiệt độ cơ thể. Như thế, các phản xạ có thể giúp ngăn ngừa sự thay đổi nhiệt độ quá mức của những vùng bị nóng, lạnh của cơ thể.

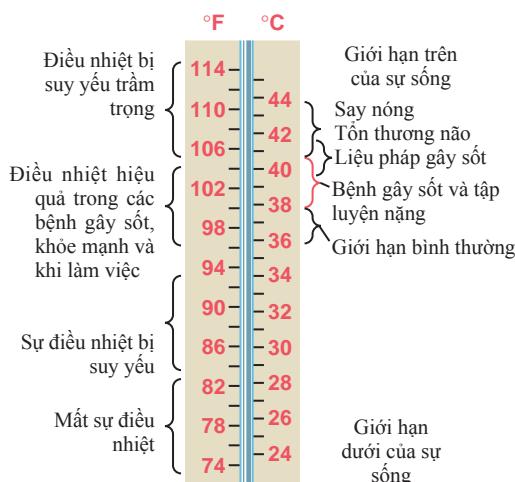
**Sự điều nhiệt bên trong yêu đi khi cắt bơ tủy sống.** Khi tủy sống bị cắt đứt ở cổ bên trên chỗ đi ra của dây giao cảm từ tủy sống, sự điều nhiệt trở nên rất yếu, bởi vùng dưới đồi không thể kiểm soát cả lượng máu qua da và mức độ ra mồ hôi trên toàn cơ thể. Điều này đúng cả khi phản xạ nhiệt tại chỗ bắt nguồn từ các receptor ở da, tủy sống và trong ổ bụng vẫn tồn tại. Các phản xạ này rất yếu nếu so sánh với điều nhiệt vùng dưới đồi.

Ở người có tình trạng này, thân nhiệt phải được điều hòa bởi đáp ứng psychic của bệnh nhân đối với cảm giác nóng - lạnh ở vùng đầu - đó là điều nhiệt qua hành vi mặc quần áo và di

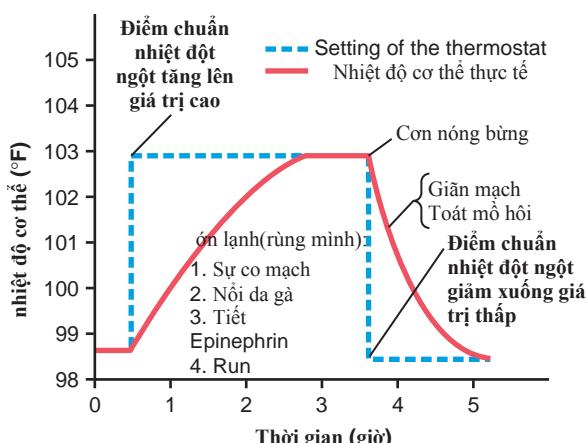
chuyển tới môi trường ấm hoặc lạnh thích hợp.

### BẤT THƯỜNG TRONG ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT SỐT

Sốt, là khi thân nhiệt ở trên mức bình thường, cơ thể do bất thường trong não hoặc do các chất độc ác tác động lên trung tâm điều nhiệt. Một số nguyên nhân của sốt (hoặc cả các bất thường về thân nhiệt) được chỉ ra trong **Hình 74-10**. Chúng bao gồm nhiễm trùng hay virus, u não và



**Hình 74-10.** Nhiệt độ cơ thể trong các điều kiện khác nhau. (Modified from DuBois EF: Fever. Springfield, IL: Charles C. Thomas, 1948.)



**Hình 74-11.** Ảnh hưởng của thay đổi điểm nhiệt chuẩn của kiểm soát nhiệt độ vùng dưới đồi

những điều kiện môi trường mà kết cục là say nóng (heatstroke).

### Thiết lập lại của trung tâm điều nhiệt dưới đồi trong các bệnh gây sốt- Tác dụng của chất gây sốt

Nhiều protein và các sản phẩm giáng hóa của chúng, và một số chất nào đó, đặc biệt là các lipopolysaccharide độc giải phóng từ màng vi khuẩn, có thể gây tăng điểm nhiệt chuẩn của bộ máy điều nhiệt vùng dưới đồi

Các chất này được gọi là các *chất gây sốt* (pyrogens)

Chất gây sốt giải phóng từ độc tố vi khuẩn hoặc các chất giải phóng từ thoái hóa mô đều có thể gây sốt. Khi điểm nhiệt chuẩn của trung tâm điều nhiệt được đưa lên mức cao hơn bình thường, tất cả các cơ chế tăng thân nhiệt đều được huy động, bao gồm cả giữ nhiệt, và tăng sinh nhiệt. Trong vòng vài giờ sau khi điểm nhiệt chuẩn tăng lên, thân nhiệt cũng tiến lại gần mức này, như **Hình 74-11**.

**Cơ chế hoạt động của chất gây sốt- vai trò của các cytokine.** Các thử nghiệm trên động vật đã chỉ ra rằng một số chất gây sốt, khi được tiêm vào vùng dưới đồi, có thể ngay lập tức và trực tiếp tác động trên đây làm tăng điểm nhiệt chuẩn. Các chất gây sốt khác tác động gián tiếp và có thể mất vài giờ để chúng gây tác dụng. Điều này đúng với nhiều chất gây sốt của vi khuẩn, đặc biệt là vi khuẩn gram âm.

Khi vi khuẩn hay các sản phẩm giáng hóa của vi khuẩn có mặt trong mô hoặc máu, chúng bị thực bào bởi các *bạch cầu trong máu* và các *đại thực bào của mô*, và bởi các *lympho bào hạt lớn*. Tất cả các tế bào này tiêu hóa các sản phẩm của vi khuẩn và giải phóng các cytokine, một nhóm gồm nhiều loại peptide tín hiệu liên quan tới đáp ứng miễn dịch bẩm sinh và thích nghi. Một trong số các cytokine quan trọng trong gây sốt là *IL-1*, còn gọi là *chất gây sốt bạch cầu* hay *chất gây sốt nội sinh*. IL-1 được giải phóng từ các đại thực bào vào các dịch cơ thể, và đi lên trên tới vùng dưới đồi, gần như ngay lập tức hoạt hóa quá trình gây sốt, đôi khi tăng thân nhiệt đáng kể chỉ trong 8-10 phút. Lượng nhỏ khoảng 10 phần triệu gram nội độc tố *lipopolysaccharide* từ vi khuẩn, hoạt động phối hợp với bạch cầu máu, đại thực bào của mô, và lympho diệt, có thể gây sốt. Lượng IL-1 được tạo ra trong phản ứng gây sốt với lipopolysaccharide chỉ khoảng vài nanogram. Nhiều thử nghiệm đã đề ra rằng IL-1 gây sốt bởi đầu tiên là tạo thành các prostaglandin, chủ yếu là PG E-2, hoặc một chất tương tự, chúng tác động trên vùng dưới đồi gây ra phản ứng sốt. Khi sự tạo ra PG bị ngăn chặn hoàn toàn, thì sốt sẽ chấm dứt hoàn toàn hoặc chí ít là giảm đi. Thực tế, điều này có thể giải thích cách mà aspirin giảm sốt, do aspirin cản trở tạo thành PG từ acid arachidonic. Các thuốc ví dụ như aspirin được gọi là *thuốc hạ sốt* (antipyretics).

**Sốt gây ra bởi tổn thương não.** Khi một phẫu thuật viên mổ vào vùng dưới đồi, sốt cao gần như luôn luôn xảy ra, hiếm khi có hạ thân nhiệt; đã chứng minh vai trò của vùng dưới đồi trong cơ chế điều nhiệt và bắt cứ bất thường nào của vùng dưới đồi đều có thể gây sốt. Một tình trạng khác thường gây tăng thân nhiệt kéo dài là sự chèn ép vùng dưới đồi do u não.

### Các đặc trưng trong trạng thái sốt.

**Ón lạnh** (chills) khi điểm nhiệt chuẩn của trung tâm điều nhiệt đột ngột thay đổi từ mức bình thường lên mức cao hơn (như kết quả của phá hủy mô, các chất gây sốt, hay mất nước),

thân nhiệt sẽ phải mất nhiều giờ để đạt được điểm nhiệt chuẩn mới.

**Hình 74-11** chứng minh tác động của sự tăng đột ngột điểm nhiệt chuẩn lên mức 103°F. Do nhiệt độ máu lúc này thấp hơn vùng dưới đồi, xuất hiện các đáp ứng bình thường làm tăng thân nhiệt. Trong suốt thời kì này, cơ thể có cảm giác rùng mình ớn lạnh và thấy rất lạnh, ngay cả khi nhiệt độ cơ thể ở trên mức bình thường. Đồng thời có co mạch da và run cơ. Ớn lạnh có thể kéo dài cho đến khi thân nhiệt đạt đến mức điểm chuẩn ở 103°F. Sau đó cơ thể không còn ớn lạnh nữa, không nóng và cũng không lạnh. Miễn là còn tác nhân gây tăng điểm nhiệt chuẩn, thân nhiệt sẽ được điều chỉnh để cao hơn hay thấp hơn theo cách bình thường, nhưng ở mức điểm nhiệt chuẩn cao.

**Cơn nóng bùng (crisis or flush)** Khi tác nhân gây tăng nhiệt biến mất, điểm nhiệt chuẩn có thể giảm xuống mức thấp hơn, thậm chí là về giá trị bình thường, như **Hình 74-11**. Trong ví dụ này, thân nhiệt vẫn ở mức 103°F, nhưng vùng dưới đồi vẫn có gắng để điều chỉnh về mức 98,6°F. Trường hợp này giống như sự làm nóng quá mức của vùng dưới đồi, có thể gây toát mồ hôi mạnh và đột ngột nóng da do giãn mạch ở mọi nơi. Sự thay đổi đột ngột này ở trạng thái sốt được gọi là cơn nóng bùng(crisis) hay thích hợp hơn là flush. Trong giai đoạn chưa có kháng sinh, cơn nóng bùng luôn được mong đợi, vì khi nó xuất hiện, có nghĩa là thân nhiệt bệnh nhân sẽ sớm giảm đi.

#### Say nóng (heatstroke)

Giới hạn trên của mức nhiệt độ không khí mà con người có thể chịu được phụ thuộc vào một khoảng rộng cho dù trời nóng hay mát. Nếu không khí khô và có đủ lượng khí đối lưu để tăng cường sự bay hơi, người ta có thể đứng vài giờ trong nhiệt độ 130°F. Ngược lại, nếu hơi nước trong không khí bão hòa 100%, thân nhiệt tăng lên bất cứ khi nào nhiệt độ môi trường trên mức 94°F. Khi làm việc nặng, nhiệt độ môi trường tới hạn có thể gây say nóng ở chỉ khoảng 85-90°F.

Khi thân nhiệt tăng trên mức giới hạn, ở giá trị khoảng 105-108°F, say nóng rất có thể xảy ra. Xảy ra các triệu chứng như chóng mặt; đôi khi có đau bụng đi kèm nôn; đôi khi mê sảng và có thể mất ý thức, nếu thân nhiệt không sớm giảm. Những triệu chứng này thường được giảm nhẹ bởi mức độ suy tuân hoàn do mất quá nhiều dịch và điện giải qua mồ hôi.

Sốt cao (hyperpyrexia) cũng gây tổn hại nghiêm trọng các mô, đặc biệt là mô não, và cũng chịu trách nhiệm cho nhiều hậu quả. Thực tế chỉ vài phút trong nhiệt độ rất nóng, đôi khi có thể gây nguy hiểm tính mạng. Về nguyên nhân này, nhiều tác giả đã đề nghị cách điều trị tức thì say nóng như ngâm mình vào trong bồn nước lạnh.

Bởi vì tắm nước lạnh thường gây ra run cơ không kiểm soát, gây tăng đáng kể lượng nhiệt sinh, một số khác đề nghị biện pháp phun nước và lau da, việc này có vẻ hiệu quả hơn trong giảm thân nhiệt trung tâm một cách nhanh chóng.

**Tác động gây hại của nhiệt độ cao.** Các khám phá bệnh học ở người chết vì sốt cao, quan sát thấy có xuất huyết cục bộ và phá hủy mô khắp trên cơ thể, đặc biệt là ở não. Một khi các neuron bị phá hủy, chúng sẽ không thể nào thay thế. Đồng thời, các thương tổn ở gan, thận và một số cơ quan khác có thể đủ để gây suy một hay một số cơ quan, thậm chí gây tử vong, nhưng đôi khi không đến vài ngày sau khi xảy ra say nóng.

**Sự thích nghi với nhiệt.** Việc thích nghi với nhiệt độ cao có thể cực kì quan trọng đối với nhiều người. Lấy ví dụ những người lính làm nhiệm vụ ở vùng nhiệt đới hay các công nhân khai mỏ làm việc ở độ sâu 2 dặm ở các mỏ vàng ở Nam Phi, những nơi mà nhiệt đột gần bằng thân nhiệt và độ ẩm gần 100%. Một người tiếp xúc với nóng vài giờ một ngày trong khi làm việc ở mức vừa phải có thể phát triển được khả năng chịu đựng với điều kiện nhiệt cao và ẩm cao trong 1-3 tuần.

Trong số những thay đổi sinh lý quan trọng trong quá trình thích nghi gồm tăng lượng mồ hôi tối đa gấp 2 lần, tăng thể tích huyết tương, và giảm lượng muối mất qua mồ hôi và nước tiểu về mức gần bằng 0; 2 tác dụng cuối cùng gây ra bởi tăng tiết aldosterone do tuyến thượng thận.

#### Khi cơ thể tiếp xúc với cực lạnh

Trừ khi được điều trị ngay lập tức, một người ngâm trong nước lạnh thường chết sau 20-30 phút, do ngừng tim hoặc rung tim. Lúc đó thân nhiệt sẽ giảm xuống mức 77°F. Nếu được làm ấm bằng áp các nguồn nhiệt bên ngoài thi thường có thể cứu được.

**Mất điều hòa nhiệt ở nhiệt độ thấp.** Như đã lưu ý ở **Hình 74-10**, một khi thân nhiệt rơi xuống dưới 85°F, vùng dưới đồi sẽ mất khả năng điều nhiệt, chỉ cần dưới 94°F khả năng này đã bị hư hại lớn. Một phần sự suy giảm này là do mức sinh nhiệt hóa học của tế bào giảm đi 1 nửa mỗi khi thân nhiệt giảm 10°F. Đồng thời xuất hiện sự uể oải (sau đó là hôn mê), chính điều này đã giảm khả năng điều nhiệt của não và ngăn chặn run cơ.

**Sụt tê cổng.** Khi cơ thể tiếp xúc với cực lạnh, các vùng bề mặt sẽ bị đóng băng, hiện tượng này được gọi là tê cổng. Tê cổng biểu hiện rõ nhất ở tai và các đầu chi. Nếu đủ đóng băng để tạo ra các tĩnh thể băng rộng rãi trong tế bào, thường gây ra các tổn thương lâu dài, như suy tuân hoàn kéo dài và tổn thương mô tại chỗ. Sau khi tan đá sẽ là hoại tử và phải được xử lý bằng phẫu thuật.

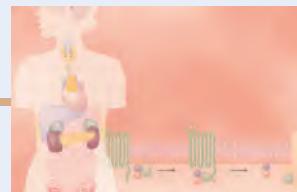
**Dẫn mạch do lạnh là sự phòng vệ cuối cùng chống lại tê cổng ở nhiệt độ cực lạnh.** Khi nhiệt độ của mô giảm xuống gần mức đóng băng

cơ tron thành mạch sẽ bị tê liệt, và nhanh chóng gây ra dẫn mạch, theo sau đó là da sẽ nóng bừng. Cơ chế này ngăn chặn sự tê cổng bằng cách cung cấp máu ấm cho da. Cơ chế này ở người yếu hơn nhiều so với phần lớn các động vật sống hoàn toàn trong lạnh.

**Hạ nhiệt nhân tạo.** Có thể dễ dàng hạ thân nhiệt của một người, đầu tiên dùng thuốc giảm đau (sedative) mạnh để giảm hoạt động của trung tâm điều nhiệt vùng dưới đồi, sau đó dùng nước đá hoặc chăn lạnh để hạ nhiệt. Thân nhiệt có thể giữ ở mức dưới 90°F trong vài ngày đến 1 tuần hoặc hơn bằng cách liên tục rắc nước hoặc cồn lạnh lên cơ thể. Hạ nhiệt nhân tạo như vậy đã được dùng trong suốt phẫu thuật tim nhòe đó tim có thể ngừng trong nhiều phút. Làm lạnh có chừng mực không gây ra các tổn thương mô, nhưng có thể làm chậm tim và giảm mạnh chuyển hóa tế bào, nhờ đó tế bào có thể tồn tại 30 phút đến hơn 1 giờ trong suốt cuộc phẫu thuật mà không có máu tưới.

## Bibliography

- Chechi K, Carpentier AC, Richard D: Understanding the brown adipocyte as a contributor to energy homeostasis. *Trends Endocrinol Metab* 24:408, 2013.
- Clapham JC: Central control of thermogenesis. *Neuropharmacology* 63:111, 2012.
- Crandall CG, González-Alonso J: Cardiovascular function in the heat-stressed human. *Acta Physiol (Oxf)* 199:407, 2010.
- González-Alonso J, Crandall CG, Johnson JM: The cardiovascular challenge of exercising in the heat. *J Physiol* 586:45, 2008.
- Horowitz M: Matching the heart to heat-induced circulatory load: heat-acclimatory responses. *News Physiol Sci* 18:215, 2003.
- Katschinski DM: On heat and cells and proteins. *News Physiol Sci* 19:11, 2004.
- Leon LR, Helwig BG: Heat stroke: role of the systemic inflammatory response. *J Appl Physiol* 109:1980, 2010.
- Morrison SF, Madden CJ, Tupone D: Central neural regulation of brown adipose tissue thermogenesis and energy expenditure. *Cell Metab* 19:741, 2014.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Nakamura K: Central circuitries for body temperature regulation and fever. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 301:R1207, 2011.
- Patapoutian A, Peier AM, Story GM, Viswanath V: ThermoTRP channels and beyond: mechanisms of temperature sensation. *Nat Rev Neurosci* 4:529, 2003.
- Romanovsky AA: Thermoregulation: some concepts have changed. Functional architecture of the thermoregulatory system. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 292:R37, 2007.
- Schlader ZJ, Stannard SR, Mündel T: Human thermoregulatory behavior during rest and exercise—a prospective review. *Physiol Behav* 99:269, 2010.
- Silva JE: Thermogenic mechanisms and their hormonal regulation. *Physiol Rev* 86:435, 2006.
- Sladek CD, Johnson AK: Integration of thermal and osmotic regulation of water homeostasis: the role of TRPV channels. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 305:R669, 2013.
- Tupone D, Madden CJ, Morrison SF: Autonomic regulation of brown adipose tissue thermogenesis in health and disease: potential clinical applications for altering BAT thermogenesis. *Front Neurosci* 8:14, 2014.



# Giới thiệu về hệ nội tiết

## SỰ PHỐI HỢP CÁC CHỨC NĂNG CỦA CƠ THỂ QUA CÁC CHẤT DẪN TRUYỀN HÓA HỌC

Toàn bộ những hoạt động của các tế bào, mô và cơ quan trong cơ thể được phối hợp nhịp nhàng thông qua sự tác động của các dạng khác nhau của hệ thống chất truyền tin hóa học:

- Tín hiệu thần kinh* xuất phát từ sợi trục của các neuron đi vào các khe synap và kích thích tại chỗ để điều khiển các chức năng của tế bào.
- Các hormone thể dịch* được bài tiết từ các tuyến nội tiết hoặc từ những tế bào đặc biệt đi vào vòng tuần hoàn và gây ảnh hưởng lên các tế bào đích tại những vị trí khác nhau trên cơ thể.
- Các hormone thần kinh* được bài tiết từ neuron vào vòng tuần hoàn và gây ảnh hưởng lên các tế bào đích tại những vị trí khác nhau trên cơ thể.
- Các hóa chất trung gian* được bài tiết bởi các tế bào vào khoang dịch ngoại bào và gây ảnh hưởng lên nhiều loại tế bào đích xung quanh.
- Các chất tự tiết* được bài tiết bởi các tế bào vào khoang dịch ngoại bào và gây ảnh hưởng lên chính những tế bào đã bài tiết ra chúng.
- Các cytokine* là những peptid được bài tiết từ các tế bào vào khoang dịch ngoại bào và có thể hoạt động như các chất tự tiết, các hóa chất trung gian hoặc như những hormone. Một vài loại cytokine như các interleukin và các lymphokin khác được bài tiết từ các tế bào hỗ trợ và ảnh hưởng lên những tế bào của hệ miễn dịch (Chương 35). Các hormone cytokine (ví dụ leptin,...) được tiết bởi tế bào tạo mỡ thường được gọi là các *adipokine*.

Trong một vài chương tiếp theo, chúng tôi sẽ trình bày chủ yếu về hệ hormone thể dịch và hormone thần kinh, luôn ghi nhớ rằng tất cả những chất truyền tin hóa học hoạt động phối hợp và tương tác lẫn nhau để duy trì hằng định nội môi trong cơ thể. Ví dụ, tuyến thượng thận và tuyến yên bài tiết hormone chủ yếu phụ thuộc vào sự kích thích thần kinh. Những tế bào thần kinh nội tiết, nằm ở vùng dưới đồi, có những sợi trục tận cùng ở thùy trước tuyến yên và vùng lồi giữa tuyến yên và những tế bào này tiết ra một vài hormone thần kinh, bao gồm hormone chống bài niệu, oxytocin và hormone kích thích tuyến yên, những hormone này điều khiển sự chiết xuất của thùy trước tuyến yên.

Những hormone thể dịch được vận chuyển trong hệ tuần hoàn đến các tế bào đích trong cơ thể, gồm cả các tế bào

trong hệ thần kinh, tại nơi chúng gắn vào các receptor và tạo ra sự phản hồi của tế bào. Một số hormone thể dịch gây ảnh hưởng lên nhiều loại tế bào khác nhau của cơ thể; ví dụ, hormone tăng trưởng (GH- từ thùy trước tuyến yên) làm cho hầu hết các phần trên cơ thể phát triển, và hormone tuyến giáp (từ tuyến giáp) làm tăng chuyển hóa hóa học ở hầu hết các tế bào.

Những hormone khác gây ảnh hưởng chủ yếu lên một vài mô đích của cơ thể bởi vì những mô này có nhiều receptor đặc hiệu với những hormone này. Ví dụ, ACTH (hormone kích thích vỏ thượng thận) được tiết ra từ thùy trước tuyến yên gây tác dụng lên vùng vỏ thượng thận, kích thích chúng bài tiết các hormone vỏ thượng thận; và hormone buồng trứng chủ yếu tác dụng lên cơ quan sinh dục nữ và các đặc tính sinh dục thứ phát của phụ nữ.

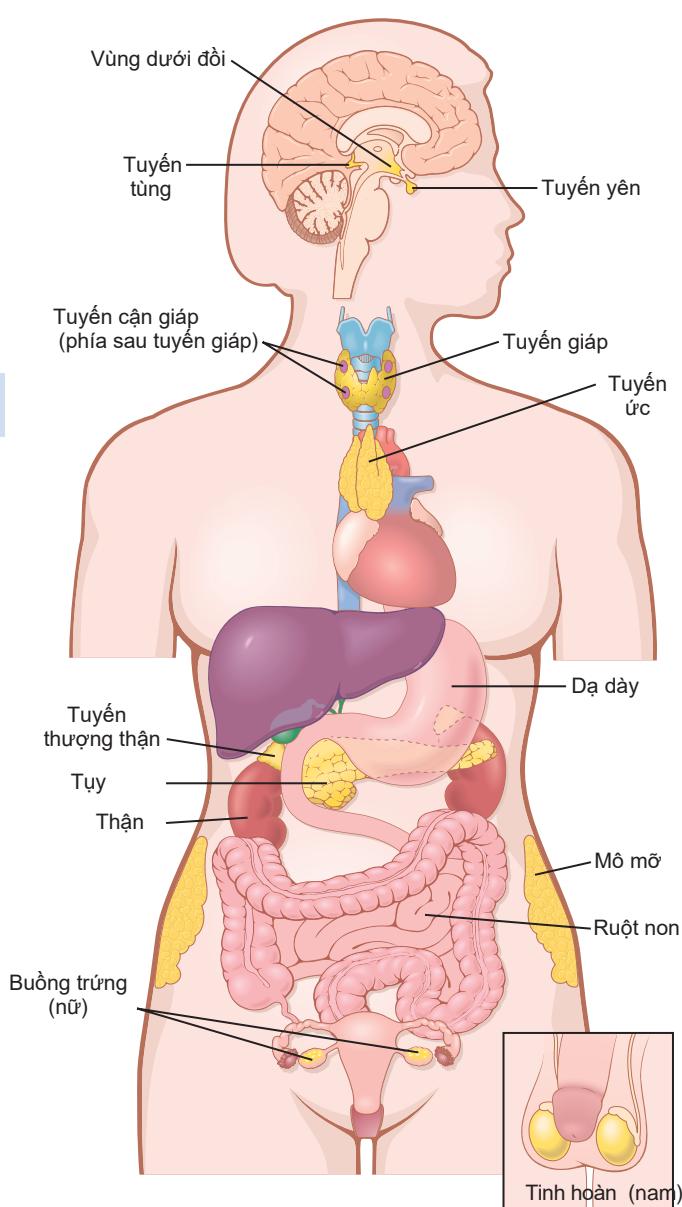
**Hình 75-1** trình bày vị trí giải phẫu của các tuyến và mô nội tiết chính của cơ thể, ngoại trừ nhau thai, một nguồn bổ sung hormone sinh dục. **Bảng 75-1** mang đến cái nhìn toàn diện về những hệ hormone khác nhau và những chức năng quan trọng của chúng.

Những hệ hormone này đóng một vai trò quan trọng chi phối gần như toàn bộ các chức năng của cơ thể, bao gồm chức năng chuyên hóa, sinh trưởng và phát triển, cân bằng nước điện giải, sinh sản và hành vi. Ví dụ, nếu không có hormone tăng trưởng, một người sẽ trở thành người lùn. Nếu không có hormone T3, T4 từ tuyến giáp, hầu hết các phản ứng hóa học sẽ trở nên chậm chạp và người đó cũng trở nên chậm chạp. Nếu không có insulin từ tuyến tụy, các tế bào của cơ thể không thể sử dụng được carbohydrate để tạo năng lượng. Và nếu không có các hormone sinh dục, sự phát triển sinh dục và chức năng sinh dục sẽ bị đình trệ.

## CẤU TRÚC HÓA HỌC VÀ SỰ CHUYỂN HÓA CỦA CÁC HORMONE

Có 3 nhóm hormone cơ bản đó là:

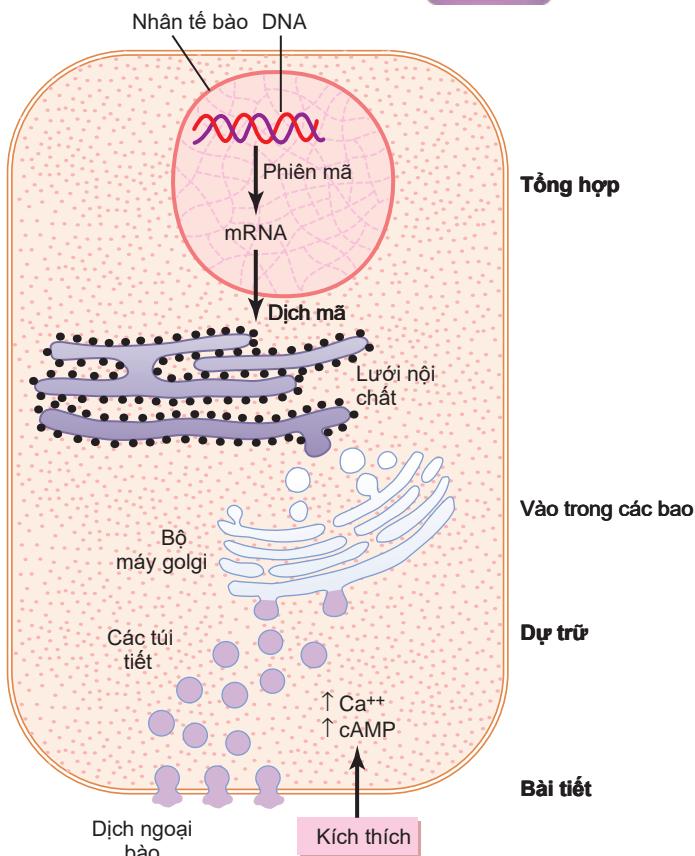
- Các protein và polypeptide:* bao gồm các hormone bài tiết bởi thùy trước tuyến yên, tuyến tụy (insulin, glucagon), tuyến cận giáp (hormone cận giáp) và một số hormone khác (xem **Bảng 75-1**).



Hình 75-1. Vị trí giải phẫu các tuyến và các mô nội tiết chính của cơ thể

2. Các steroid: được tiết bởi tuyến thượng thận (cortisol, aldosterone), buồng trứng (estrogen, progesterone), tinh hoàn (testosterone) và nhau thai (estrogen và progesterone).
3. Dẫn xuất của amino acid tyrosin: tiết bởi tuyến giáp (T3, T4) và tuyến tụy thượng thận (epinephrine, nor-epinephrine). Hiện tại chưa có hormone polysaccarid hoặc hormone acid nucleic nào được tìm ra.

**Các hormone polypeptide và protein được dự trữ trong các túi nang cho đến khi cần thiết.** Hầu hết các hormone của cơ thể là polypeptide hoặc protein. Những hormone này có cấu trúc là các peptid có kích thước nhỏ đến mức chỉ gồm 3 amino acid (TSH) đến các protein gồm gần 200 amino acid



Hình 75-2. Sự tổng hợp và bài tiết của các hormone peptid. Sự kích thích bài tiết các hormone thường bao gồm sự thay đổi nồng độ calci nội bào calcium hoặc thay đổi ở AMP vòng (cAMP) trong tế bào.

(GH, prolactin). Thông thường, các polypeptide gồm từ 100 amino acid trở lên được gọi là các protein, dưới 100 amino acid gọi là các peptid.

Các hormone protein và peptid được bài tiết ở phần cuối của lưới nội sinh chất của những loại tế bào nội tiết khác nhau, tương tự như những loại protein khác (Hình 75-2). Những hormone protein này thường được bài tiết đầu tiên với một lượng lớn nhưng chưa có hoạt động sinh học (*tiền hormone*) và được phân cắt nhỏ để tạo thành những dạng nhỏ hơn ở vùng lưới nội sinh chất. Những tiền hormone này sau đó được vận chuyển đến bộ máy Golgi để được dự trữ trong những túi tiết. Trong quá trình này, các enzyme trong những túi tiết tiếp tục cắt các tiền hormone làm chúng trở nên nhỏ hơn, có hoạt tính sinh học và những mảnh bị bắt hoạt. Những túi này được dự trữ trong tế bào chất, và một số di chuyển đến gần màng tế bào cho đến khi được bài tiết. Sự bài tiết hormone (cũng như các mảnh bắt hoạt) diễn ra khi các túi dự trữ hòa vào màng tế bào và các hạt chứa trong đó bị đẩy vào dịch gian bào hoặc trực tiếp vào máu bởi hiện tượng xuất bào.

Trong một số trường hợp, sự kích thích xuất bào là sự tăng nồng độ ion calci trong dịch bào tương gây ra bởi sự khử cực màng sinh chất. Trong một số trường hợp khác, sự kích thích các receptor trên màng tế bào nội tiết làm tăng



Bảng 75-1 Các tuyến nội tiết, các hormone và chức năng, cấu trúc của chúng

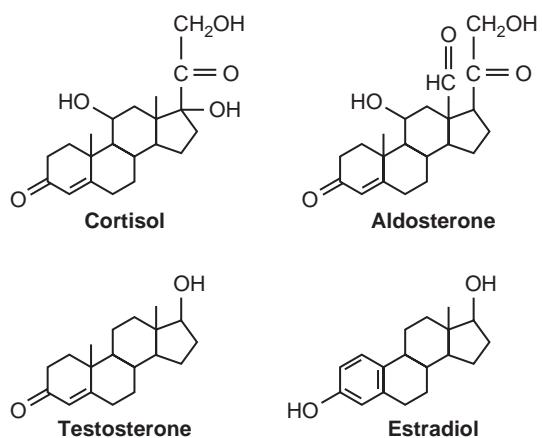
Tuyến/mô	Hormone	Các chứng năng chính	Cấu trúc hóa học
Vùng dưới đồi (Chương 76)	Hormone kích thích thùy trước tuyến yên	Kích thích bài tiết TSH (hormone kích thích tuyến giáp) và prolactin	Peptid
	Hormone kích thích tuyến vỏ thượng thận	Gây bài tiết hormone vỏ thượng thận	Peptid
	Hormone kích thích bài tiết hormone tăng trưởng	Gây bài tiết hormone tăng trưởng (GH)	Peptid
	Hormone ức chế bài tiết hormone GH (somatostatin)	Ức chế bài tiết GH	Peptid
	Hormone kích thích thùy sau tuyến yên	Gây bài tiết FSH và LH	
	Yếu tố ức chế dopamin hoặc prolactin	Ức chế bài tiết prolactin	Amin
Thùy trước tuyến yên (Chương 76)	Hormone tăng trưởng	Kích thích tổng hợp protein và tắt cả sự phát triển của hầu hết các tế bào và mô	Peptid
	Hormone kích thích tuyến giáp (TSH)	Kích thích tổng hợp và bài tiết các hormone tuyến giáp (T3 và T4)	Peptid
	Hormone kích thích tuyến giáp (TSH)	Kích thích tổng hợp và bài tiết các hormone tuyến giáp (T3 và T4)	Peptid
	Prolactin	Điều khiển sự phát triển vú phụ nữ và sự bài tiết sữa.	Peptid
	Hormone kích thích nang trứng- FSH	Kích thích nang trứng phát triển ở nữ và sự trưởng thành của tinh trùng ở các tế bào Sertoli ở nam	Peptid
	Hormone hoàng thể- LH	Kích thích tổng hợp testosteron ở các tế bào Leydig ở nam; kích thích rụng trứng, hình thành hoàng thể, và tổng hợp FSH, LH ở buồng trứng.	Peptid
Thùy sau tuyến yên (Chương 76)	Hormone chống bài niệu(hay còn gọi là vasopressin)	Tăng tái hấp thu nước ở thận, gây co mạch và làm tăng huyết áp	Peptid
	Oxytocin	Kích thích bài xuất sữa ở vú và gây co cơ tử cung	Peptid
Tuyến giáp (Chương 77)	Thyroxine (T <sub>4</sub> ) và tri-iodothyronine (T <sub>3</sub> )	Tăng tốc độ các phản ứng hóa học ở hầu hết các tế bào, do đó làm tăng tốc độ chuyển hóa	Amin
	Calcitonin	Điều chỉnh sự lắng đọng calci vào xương và làm giảm nồng độ ion calci dịch ngoại bào	Peptid
Vỏ thượng thận (Chương 78)	Cortisol	Mang nhiều chức năng chuyển hóa để điều khiển sự chuyển hóa proteins, carbohydrate, và chất béo; cũng có thêm tác dụng chống viêm	Steroid
	Aldosterone	Tăng tái hấp thu ion Natri, thải ion Kali, và ion H+ ở thận	Steroid
Tủy thượng thận (Chương 61)	Norepinephrine, epinephrine	Tác dụng kích thích giống như hệ giao cảm	Amin
Tụy (Chương 79)	Insulin ( $\beta$ cells)	Điều chỉnh glucose đi vào trong tế bào, do đó điều khiển chuyển hóa carbohydrate	Peptid
	Glucagon ( $\alpha$ cells)	Tăng tổng hợp và bài tiết glucose ở gan vào dịch cơ thể.	Peptid
Tuyến cận giáp (Chương 80)	Parathyroid hormone	Điều chỉnh nồng độ Calci huyết tương bằng cách tăng thải Calci ở ruột và thận và tăng lấy calci từ xương	Peptid
Tinh hoàn (Chương 81)	Testosterone	Điều khiển sự phát triển hệ sinh dục nam và những đặc tính sinh dục thứ phát ở nam	Steroid
Buồng trứng (Chương 82)	Estrogens	Điều khiển sự phát triển và trưởng thành của hệ sinh dục nữ, vú, và những đặc tính sinh dục thứ phát ở nữ	Steroid
	Progesterone	Kích thích tiết "sữa tử cung" từ các tuyến nội mạc tử cung và điều khiển sự phát triển các cấu trúc tiết ở vú	Steroid

Continued



Bảng 75-1 Các tuyến nội tiết, các hormone và chức năng, cấu trúc của chúng

Tuyến/mô	Hormone	Các chứng năng chính	Cấu trúc hóa học
Bánh rau (Chương 83)	hCG- hormone rau thai người	Điều khiển sự phát triển của hoàng thể và sự bài tiết estrogen và progesteron ở hoàng thể	Peptid
	Hormone nhũn rau thai người - Human somatomotropin	Có lẽ điều khiển sự phát triển một số mô của thai nhi, cũng như phát triển vú ở mẹ	Peptid
	Estrogens Progesterone	Xem tác dụng của estrogen từ buồng trứng Xem tác dụng của progesterone từ buồng trứng	Steroid Steroid
Thận (Chương 26)	Renin	Xúc tác chuyển angiotensinogen thành angiotensin I (hoạt động như 1 enzyme)	Peptid
	1,25-Dihydroxycholecalciferol	Tăng hấp thu ion calci ở ruột và tăng tạo khoáng ở xương	Steroid
	Erythropoietin	Tăng tạo hồng cầu	Peptid
Tim (Chương 22)	Peptid lợi niệu Natri tâm nhĩ- ANP	Tăng bài tiết Natri ở thận, hạ huyết áp	Peptid
Dạ dày (Chương 65)	Gastrin	Kích thích tiết HCl ở tế bào thành	Peptid
Ruột non (Chương 65)	Secretin	Kích thích các tế bào tuyến nang tụy tiết bicarbonat và nước	Peptid
	Cholecystokinin	Kích thích co bóp túi mật và giải phóng các men tụy	Peptid
Các tế bào mỡ (Chương 72)	Leptin	Giảm sự thèm ăn, tăng sinh nhiệt	Peptid



Hình 75-3. Cấu trúc hóa học của một số hormone steroid.

lượng AMP vòng (cAMP) và sau đó kích hoạt các protein kinase gây kích thích bài tiết hormone. Những hormone dạng peptid tan trong nước, khiến chúng đi vào vòng tuần hoàn một cách dễ dàng, ở đó chúng sẽ được vận chuyển đến các mô đích của cơ thể.

**Các hormone steroid thường được tổng hợp từ cholesterol và không được dự trữ.** Cấu trúc hóa học của các hormone steroid giống như cholesterol, mà hầu hết các hormone này được tổng hợp từ cholesterol. Chúng tan trong dầu và cấu trúc phân tử bao gồm 3 vòng hexyl (*cyclohexyl rings*) và một vòng pentyl gắn với nhau tạo nên khung cấu trúc (Hình 75-3).

Mặc dù thường có rất ít hormone được dự trữ tại các tế bào nội tiết steroid, lượng lớn

Mặc dù thường có rất ít hormone được dự trữ tại các tế bào nội tiết steroid, lượng lớn cholesterol ester trong không bào nhanh chóng được chuyển hóa thành steroid sau khi được kích hoạt. Phần lớn cholesterol trong các tế bào nội tiết steroid có nguồn gốc từ huyết tương, tuy nhiên cũng có một lượng *de novo* cholesterol tổng hợp trong các tế bào nội tiết steroid. Bởi vì các steroid rất dễ tan trong lipid, một khi chúng được tổng hợp, chúng dễ dàng ngấm qua màng tế bào và đi vào dịch kẽ sau đó đi vào máu.

**Các hormon amin là những hormone được tổng hợp từ tyrosin.** Có hai nhóm hormone tổng hợp từ tyrosin, hormone tuyến giáp và hormone túy thượng thận, được tiết ra do sự hoạt hóa các enzyme trong tế bào chất của các tế bào tuyến nội tiết. Các hormon tuyến giáp được tổng hợp và dự trữ ở tuyến giáp và tại đây, chúng gắn với các đại phân tử thyroglobulin, một protein được dự trữ tại các nang lớn ở tuyến giáp. Sự bài tiết hormone xảy ra khi các amin được tách khỏi thyroglobulin, sau đó các hormone amin sẽ đi vào vòng tuần hoàn. Sau khi vào máu, hầu hết các hormone gắn với các protein huyết tương, đặc biệt là globulin gắn thyrosin- TBG (*thyroxine-binding globulin*), protein gắn này sẽ từ từ giải phóng hormone đến những mô đích.

Epinephrin và nor-epinephrin được bài tiết ở tuyến túy thượng thận, tại đây thông thường tiết ra lượng epinephrine nhiều gấp 4 lần nor-epinephrin. Các catecholamine được vận chuyển đến các túi tiết và dự trữ tại đây cho đến khi được bài tiết. Giống như những hormone protein dự trữ ở các tuyến nội tiết, các catecholamine cũng được tiết ra từ các tế bào tuyến túy thượng thận theo cơ chế nhập bào. Một khi các catecholamine đi vào máu, trong huyết tương chúng có thể tồn tại ở



dạng tự do hoặc dạng liên kết với những chất khác.

## SỰ BÀI TIẾT HORMONE, VẬN CHUYỂN VÀ SỰ BÀI XUẤT KHỎI VÒNG TUẦN HOÀN

**Sự bài tiết hormone sau khi nhận kích thích và thời gian tác dụng của các loại hormone.** Một vài hormone, như epinephrine hay nor-epinephrin, được bài tiết trong vòng vài giây sau khi tuyến túy thượng thận nhận kích thích và có thể gây tác dụng tối đa chỉ trong vòng vài giây đến vài phút; hoạt động của các loại hormone khác, như hormone tuyến giáp hay hormone GH, có thể phải cần đến hàng tháng mới gây được tác dụng tối đa. Do đó, mỗi hormone đều có tính chất riêng về thời gian bắt đầu tác dụng và thời gian gây ra ảnh hưởng- mỗi loại cấu trúc đều nhằm phục vụ những chức năng riêng biệt.

**Nồng độ các hormone trong máu và mức độ bài tiết hormone.** Chỉ cần một lượng nhỏ của các hormone để thực hiện việc điều hòa hầu hết các quá trình chuyển hóa và các chức năng nội tiết. Nồng độ của chúng trong máu khoảng từ 1pico gam (1 phần triệu triệu của 1g) trong 1ml máu cho đến nhiều nhất là vài micro gam (vài phần triệu của 1g) trong 1ml máu. Tương tự, mức độ bài tiết các hormone cực kì nhỏ, hay được tính bằng micro gam hoặc mili gam/ ngày. Ở phần sau của chương này, các bạn sẽ thấy sự chuyển hóa rất đặc biệt tại mô đích, một lượng rất nhỏ hormone có thể tạo ra sự ảnh hưởng cực lớn lên cả một hệ sinh lý.

## ĐIỀU KHIỂN BÀI TIẾT HORMONE QUA CƠ CHẾ FEEDBACK

**Feedback âm ngăn chặn việc bài tiết hormone quá mức.** Mặc dù nồng độ các hormone trong huyết tương luôn dao động theo từng mức độ kích thích khác nhau trong ngày, nhưng sự xuất hiện của tất cả hormone phải được kiểm soát chặt chẽ. Trong hầu hết các trường hợp, sự kiểm soát này thông qua cơ chế feedback âm tính (xem Chương 1), cơ chế này đảm bảo duy trì hoạt động bình thường của các hormone tại mô đích. Sau khi kích thích gây bài tiết hormone, trạng thái hoặc kết quả từ ảnh hưởng của các hormone có xu hướng làm giảm bài tiết các hormone này. Nói cách khác, các hormone (hoặc các sản phẩm của chúng) tạo ra một feedback âm tính ngăn chặn sự bài tiết quá mức hoặc hoạt động quá mức tại mô đích.

Sự điều khiển đôi khi không dựa vào nồng độ của hormone mà phụ thuộc vào mức độ hoạt động của mô đích. Do đó, chỉ khi mô đích tăng hoạt động đến một ngưỡng nào đó tạo ra tín hiệu feedback tới tuyến nội tiết, khi tín hiệu đủ mạnh sẽ làm giảm bài tiết hormone. Feedback có thể xảy ra ở tất cả các mức độ, bao gồm các giai đoạn phiến mã gen

và dịch mã liên quan tới sự tổng hợp hormone và các giai đoạn liên quan tới sự hình thành hoặc dự trữ hormone

### Dinh hormone có thể xảy ra với feedback dương tính.

Trong một số trường hợp, feedback dương tính xảy ra khi hoạt động sinh học của các hormone làm tăng bài tiết chính các hormone này. Một ví dụ của feedback dương là đinh LH (hormone kích thích hoàng thể) xảy ra do ảnh hưởng của estrogen lên thùy trước tuyến yên trước thời gian rụng trứng. Sự bài tiết LH sau đó tác động lên buồng trứng gây kích thích tăng bài tiết thêm estrogen, estrogen lại kích thích bài tiết LH. Thực tế, khi LH đạt đến một nồng độ thích hợp và khi đó sẽ có feedback âm điều chỉnh sự bài tiết hormone.

**Chu kỳ biến đổi của sự bài tiết hormone.** Dựa trên sự điều khiển của feedback âm tính và dương tính lên sự bài tiết hormone, là chu kỳ biến đổi chế tiết hormone được ảnh hưởng bởi sự chuyển mùa, các trạng thái phát triển và tuổi, thời gian trong ngày và khi ngủ. Ví dụ, sự bài tiết GH sẽ tăng vào giai đoạn đầu của giấc ngủ những và giảm vào giai đoạn sau của giấc ngủ. Ở một số trường hợp, những chu kỳ biến đổi bài tiết hormone dựa trên sự thay đổi hoạt động của các đường thần kinh có liên quan đến sự điều chỉnh bài tiết hormone

## VẬN CHUYỂN HORMONE TRONG MÁU

Các hormone tan trong nước (peptid hoặc catecholamine) được hòa tan vào huyết tương và được vận chuyển từ nơi chúng được tạo ra đến các mô đích, tại đó chúng sẽ khuếch tán khỏi lòng mao mạch, đi vào khoang dịch kẽ và cuối cùng đến các tế bào đích.

Các hormone steroid và hormone tuyến giáp, ngược lại, được vận chuyển trong vòng tuần hoàn nhờ gắn vào các protein huyết tương. Thường có dưới 10 phần trăm các hormone steroid hoặc hormone tuyến giáp tồn tại ở dạng tự do trong huyết tương. Ví dụ, hơn 99 phần trăm hormone tuyến giáp trong máu được gắn với protein huyết tương. Tuy nhiên, trong huyết tương, các protein gắn với hormone không thể dễ dàng khuếch tán qua thành mao mạch và đi đến những tế bào đích, và do đó các hormone mon tồn tại ở dạng không hoạt động cho đến khi chúng được tách khỏi các protein mang.

Một lượng tương đối các hormone gắn với protein như là một nguồn dự trữ, bổ sung vào nồng độ của các hormone tự do sau khi đang tự do này gắn với receptor ở tế bào đích hoặc bị loại khỏi vòng tuần hoàn. Sự gắn của các hormone với protein huyết tương cũng làm chậm quá trình chúng bị đào thải khỏi huyết tương.

**Sự đào thải các hormone khỏi hệ tuần hoàn.** Có hai yếu tố có thể làm tăng hoặc giảm nồng độ của các hormone trong máu. Một yếu tố là mức độ bài tiết hormone vào máu. Yếu tố thứ hai là mức độ đào thải



hormone ra khỏi máu, hay được gọi là *tốc độ lọc sạch chuyển hóa* (*metabolic clearance rate*), và thường được định nghĩa bằng số ml huyết tương được lọc sạch hormone trong 1 phút. Để tính mức độ lọc này, người ta tính (1) tốc độ lọc hormone khỏi huyết tương (nano gam/phút) và (2) nồng độ hormone trong huyết tương (nano gam/ml huyết tương). Sau đó, *tốc độ lọc sạch chuyển hóa* được tính bằng công thức:

$$\begin{aligned} \text{Tốc độ lọc sạch chuyển hóa} \\ = & \text{tốc độ lọc hormone khỏi huyết tương} / \\ & \text{nồng độ của hormone} \end{aligned}$$

Công thức này chủ yếu dựa trên phương pháp: hormone được gắn với một chất phóng xạ. Sau đó, lượng hormone gắn phóng xạ này được truyền với một tốc độ không đổi vào máu cho đến khi nồng độ chất phóng xạ trong máu đạt mức hàng định. Khi đó, tốc độ lọc hormone ra khỏi huyết tương chính bằng tốc độ hormone được truyền vào máu. Cùng lúc, nồng độ hormone gắn phóng xạ trong máu được tính bằng phương pháp đếm phóng xạ chuẩn (*standard radioactive counting procedure*). Sau đó, bằng việc sử dụng công thức nêu trên ta sẽ tính được tốc độ lọc sạch chuyển hóa.

Các hormone được “lọc” khỏi huyết tương bằng nhiều con đường, bao gồm (1) sự giáng hóa ở các mô, (2) gắn vào các mô, (3) đào thải ở gan và đi vào dịch mật và (4) đào thải ở thận và đi vào nước tiểu. Với một số hormone, tốc độ lọc sạch chuyển hóa có thể bị giảm xuống có thể làm tăng vọt nồng độ của hormone đó trong hệ tuần hoàn. Ví dụ, hiện tượng này xảy ra với một số hormone steroid khi gan bị bệnh lý, lý do vì các hormone này chủ yếu được liên hợp tại gan và và đào thải vào dịch mật.

Các hormone còn được đào thải tại những tế bào đích bởi quá trình enzyme, quá trình này gây ra sự nhập bào của phức hợp receptor-hormone trên màng tế bào; hormone sau đó được giáng hóa ở trong tế bào, và các receptor thường được gắn lại lên màng tế bào.

Hầu hết các hormone peptid và các catecholamine đều tan trong nước và di chuyển tự do trong vòng tuần hoàn. Chúng thường được giáng hóa bởi các enzyme trong máu và ở các mô sau đó nhanh chóng được đào thải qua thận hoặc gan. Ví dụ, thời gian bán hủy của angiotensin II trong máu chỉ dưới 1 phút.

Các hormone được gắn với protein được lọc khỏi máu với tốc độ chậm hơn và có thể tồn tại trong vài giờ hoặc thậm chí vài ngày. Thời gian bán hủy của các steroid thường thận trong máu từ 20- 100 phút, trong khi thời gian bán hủy của hormone tuyến giáp gắn với protein có thể kéo dài 1- 6 ngày.

## CƠ CHẾ HOẠT ĐỘNG CỦA HORMONE

### CÁC RECEPTOR CỦA HORMONE VÀ SỰ HOẠT HÓA CHUNG

Hoạt động đầu tiên của các hormone là gắn vào các receptor đặc hiệu ở tế bào đích. Những tế bào không có receptor sẽ không có phản ứng. Các receptor đặc hiệu của một số hormone nằm trên màng tế bào, ngược lại một số hormone khác lại có receptor nằm trong tế bào chất hoặc trong nhân. Khi hormone gắn với receptor sẽ kích hoạt một loạt các phản ứng của tế bào, với mỗi giai đoạn đều xđieenx ra một mạch mạnh mẽ, do đó chỉ cần một lượng nhỏ hormone có thể tạo ra một ảnh hưởng lớn.

Những receptor của hormone là những đại phân tử protein, và mỗi tế bào đích có khoảng 2.000- 100.000 receptor. Ngoài ra, mỗi receptor thường chỉ đặc hiệu với duy nhất 1 hormone, do đó mỗi loại hormone sẽ hoạt động trên một loại mô cụ thể. Các mô chịu ảnh hưởng của hormone là những mô chứa rất nhiều receptor đặc hiệu cho hormone đó.

Vị trí các loại receptor đặc hiệu khác nhau thường như sau:

1. *Nằm trong hoặc nằm trên màng tế bào*. Những receptor màng tế bào đặc hiệu với các hormone loại protein, peptid và catecholamine.
2. *Nằm trong tế bào chất*. Những receptor chính của một số hormone steroid được tìm thấy chủ yếu trong tế bào chất.
3. *Nằm trong nhân tế bào*. Các receptor của hormone tuyến giáp được tìm thấy ở trong nhân tế bào và được cho là gắn với một hoặc nhiều nhiễm sắc thể.

**Số lượng và độ nhạy của các receptor luôn được điều chỉnh.** Số lượng receptor tại các tế bào đích thường không恒定 từ ngày này qua ngày khác hoặc thậm chí phút này qua phút khác. Những receptor protein thường bị bắt hoạt hoặc phá hủy trong quá trình chúng thực hiện chức năng, và đến một thời điểm khác chúng lại được tái hoạt trở lại hoặc một số được tạo mới. Ví dụ, sự tăng nồng độ hormone hoặc sự tăng gắn kết với các receptor tại tế bào đích đôi khi làm giảm số lượng các receptor. Sự điều khiển úc ché này thường xảy ra do hậu quả của (1) sự bắt hoạt của một số phân tử receptor, (2) sự bắt hoạt của một số phân tử protein truyền tin nội bào, (3) sự cô lập tạm thời các receptor bằng cách đi vào trong tế bào, tránh xa các hoạt động của hormone đang tương tác với các receptor trên màng tế bào, (4) phá hủy các receptor bởi các lysosome sau khi nhập bào, hoặc (5) giảm sản xuất các receptor. Trong mọi trường hợp, sự điều khiển úc ché receptor làm giảm sự đáp ứng của các mô đích với hormone.



Một số hormone lại gây điều chỉnh kích thích các receptor và protein thông tin nội bào; đó là, sự kích thích từ hormone lớn hơn mức bình thường của receptor hoặc các phân tử truyền tin nội bào tại tế bào đích, hoặc số lượng receptor nhiều hơn mức tương tác của chúng với hormone. Khi sự điều chỉnh kích thích diễn ra, mô đích trở nên rất nhạy cảm với tác dụng kích thích của hormone.

### TÍN HIỆU NỘI BÀO SAU KHI RECEPTOR HORMONE ĐƯỢC KÍCH HOẠT

Gần như không có ngoại lệ, một hormone tác dụng lên mô đích đầu tiên phải tạo ra phức hợp hormone-receptor. Dạng phức hợp này có chức năng khác với receptor, và sự kích hoạt receptor bắt đầu quá trình ảnh hưởng của hormone tại mô đích. Để giải thích quá trình này, chúng tôi sẽ đưa ra một vài ví dụ về sự tương tác hormone-receptor.

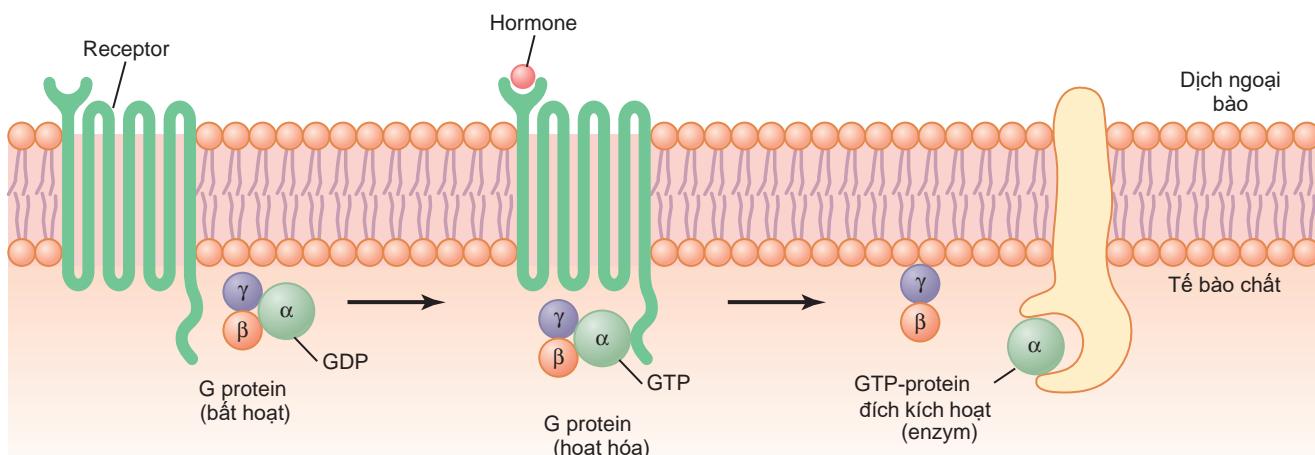
**Receptor gắn trên kênh ion.** Hầu hết tất cả các chất dẫn truyền thần kinh, như acetylcholine và nor-epinephrin, gắn vào các receptor màng sau synap. Sự liên kết này hầu như luôn luôn làm thay đổi cấu trúc của các receptor, thường mở hoặc đóng các kênh đối với một hoặc nhiều loại ion. Một số kênh ion phụ thuộc receptor mở (hoặc đóng) kênh với ion Natri, một số khác với ion Kali, một số khác thì với ion calci, và nhiều loại khác nữa. Sự di chuyển khác nhau của các loại ion khác nhau vào và ra khỏi tế bào thông qua các kênh ion tạo ra những hiệu ứng kế tiếp trên tế bào sau synap. Mặc dù một vài hormone có thể thực hiện chức năng thông qua hoạt hóa receptor của các kênh ion, nhưng hầu hết các hormone mở hoặc đóng kênh ion gián tiếp thông qua việc gắn với receptor liên kết protein G hoặc các receptor liên kết enzyme, sẽ được nói đến sau đây.

**Receptor liên kết protein G.** Nhiều receptor sau khi được kích hoạt gián tiếp điều khiển hoạt

động của các protein đích (như các enzyme hoặc các kênh ion) bằng cách gắn với nhóm các protein màng tế bào được gọi là *heterotrimeric guanosine triphosphate (GTP)-gắn protein G* (**Hình 75-4**). Đã phát hiện ra hơn 1000 receptor gắn protein G, tất cả đều có 7 phân đoạn xuyên màng lượng ra lượn vào xuyên qua màng tế bào. Một số phần của receptor gắn vào tế bào chất (đặc biệt là các đuôi tế bào chất của receptor) được liên kết với các protein G (protein G bao gồm 3 tiểu đơn vị:  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$ ). Khi hormone gắn vào phần bên ngoài màng của receptor, sự thay đổi cấu hình của receptor làm kích hoạt protein G và phát ra các tín hiệu nội nào gây ra: hoặc (1) mở hoặc đóng các kênh ion màng, hoặc (2) thay đổi hoạt động của một enzyme trong tế bào chất, hoặc (3) kích hoạt phiên mã gen.

Protein tam phân G được đặt tên dựa trên khả năng gắn với *guanosine nucleotides*. Trong trạng thái bất hoạt của protein G, các tiểu đơn vị  $\alpha$ ,  $\beta$  và  $\gamma$  tạo thành một phức hợp gắn với *guanosine diphosphate (GDP)* tại vị trí tiểu đơn vị  $\alpha$ . Khi receptor được kích hoạt, nó sẽ thay đổi hình dạng và làm cho phức hợp GDP-protein G liên kết với phần nằm trong tế bào chất của receptor và chuyển GDP thành GTP. Sự thay thế GDP thành GTP làm cho tiểu đơn vị  $\alpha$  tách khỏi phức hợp tam phân và chuyển sang liên kết với một protein thông tin nội bào khác; những protein này, khi gắn với tiểu đơn vị  $\alpha$ , sẽ làm thay đổi hoạt động của các kênh ion hoặc các enzyme nội bào như *adenyl cyclase* hoặc *phospholipase C*, làm biến đổi chức năng của tế bào.

Tín hiệu kết thúc khi hormone bị phá hủy và tiểu đơn vị  $\alpha$  quay lại gắn với tiểu đơn vị  $\beta$  và  $\gamma$  để trở về dạng bất hoạt- chất điều tiết protein G. Một số chi tiết thêm về tín hiệu protein G được nói đến ở Chương 46 và được trình bày ở **Hình 46-7**.



**Hình 75-4.** Cơ chế hoạt hóa một receptor kết hợp protein G. Khi hormone kích hoạt receptor, phức hợp protein G bắt hoạt  $\alpha$ ,  $\beta$ , and  $\gamma$  gắn với receptor được hoạt hóa, chuyển GTP (guanosine triphosphate) thành GDP (guanosine diphosphate). Quá trình này làm cho chuỗi  $\alpha$  (gắn với GTP) tách ra từ chuỗi  $\beta$  và  $\gamma$  của protein G và tác dụng lên các protein đích trên màng tế bào (các enzym) và phát ra các tín hiệu nội bào.



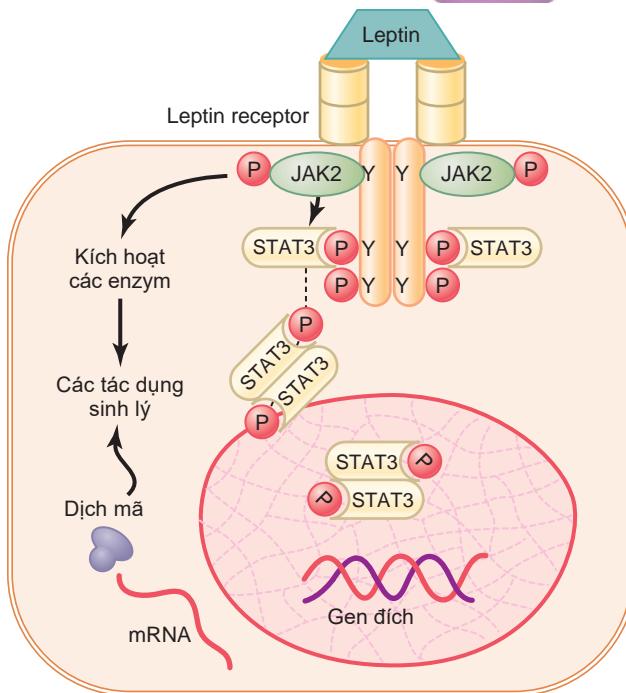
**Bảng 75-2** Các hormone sử dụng tín hiệu Receptor Tyrosine Kinase

Yếu tố tăng trưởng nguyên bào sợi
GH
Yếu tố tăng trưởng tế bào gan
Insulin
Insulin giống yếu tố phát triển-1
Leptin
Prolactin
Yếu tố phát triển nội mạc mạch máu

Một số hormone được gắn với các protein G úc chẽ (kí hiệu là protein Gi), trong khi các hormone khác gắn với protein G kích thích (kí hiệu protein Gs). Do đó, tùy thuộc vào sự gắn của receptor hormone với protein G úc chẽ hay kích thích, một hormone có thể hoặc làm tăng hoặc giảm hoạt động của các enzyme nội bào. Phức hợp hệ thống protein G trên màng tế cung cấp một mảng rộng lớn của các tế bào tiềm năng đáp ứng lại các hormone khác nhau tại các mô khác nhau của cơ thể.

**Receptor liên kết enzyme.** Một số receptor, khi hoạt động mang chức năng giống như các enzyme hoặc liên kết chặt chẽ với các enzyme mà chúng kích hoạt. Những receptor liên kết enzyme này là những protein xuyên màng một lần, khác với các receptor xuyên màng gắn với protein G xuyên màng 7 lần. Receptor liên kết enzyme có những vị trí gắn hormone ở phía ngoài màng tế bào và tạo ra xúc tác hoặc vị trí gắn hormone ở bên trong. Khi hormone gắn vào phần ngoài màng của receptor, một enzyme trong màng tế bào ngay lập tức được kích hoạt (hoặc đôi khi bị bắt hoạt). Mặc dù nhiều receptor liên kết enzyme có hoạt động của enzyme nội tại, một số khác phải cần đến các enzyme gắn chặt chẽ vào receptor mới có thể tạo ra sự thay đổi chức năng của tế bào

**Bảng 75-2** liệt kê một số yếu tố tăng trưởng (có bản chất peptid), các cytokine và các hormone sử dụng receptor liên kết enzyme tyrosin kinase để tạo ra tín hiệu tế bào. Một ví dụ của receptor liên kết enzyme là *receptor leptin* (Hình 75-5). Leptin là một hormone được tiết ra từ các tế bào mỡ và có một số ảnh hưởng đến sinh lý, nhưng nó đặc biệt quan trọng trong việc điều khiển cảm giác thèm ăn và sự cân bằng năng lượng (trình bày ở Chương 72). *Receptor leptin* là một thành viên của nhóm rất nhiều các receptor cytokine, nhóm các receptor này không có hoạt động enzyme nội tại nhưng chúng có thể truyền tín hiệu đến các enzyme liên quan. Đối với *receptor leptin*, một trong những đường dẫn tín hiệu xảy ra thông qua tyrosin kinase của nhóm *janus kinase* (*JAK*), *JAK2*. *Receptor leptin* tồn tại dưới dạng dimer (2 tiểu phân), và sự gắn của leptin với phần bên ngoài màng tế bào của receptor làm thay đổi cấu trúc của nó, khởi động quá trình phosphoryl hóa và hoạt hóa các phân tử *JAK2* liên quan trong nội bào. Sự kích hoạt các phân tử *JAK2* sau đó gây phosphoryl hóa các tyrosin còn lại ở receptor leptin- hình thành phức hợp *JAK2* làm trung gian tín hiệu nội bào. Những tín hiệu nội bào này bao gồm

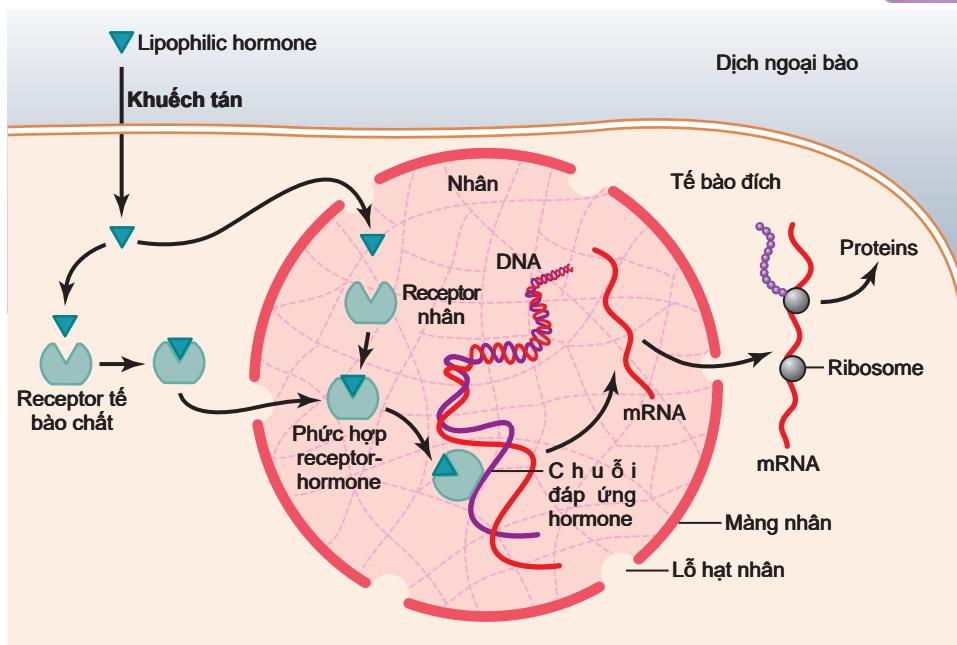


**Hình 75-5.** Một receptor gắn enzym— receptor leptin. Receptor tồn tại ở dạng chuỗi kép (2 chuỗi giống nhau), và leptin gắn vào phần ngoài màng của receptor, gây ra phosphoryl hóa (P) và kích hoạt janus kinase 2 (JAK2) liên kết nội bào. Cơ chế này tạo ra quá trình phosphoryl hóa của bộ chuyển đổi tín hiệu và hoạt hóa phiên mã protein (STAT), từ đó khởi động quá trình phiên mã của các gen đích và tổng hợp các protein. Sự phosphoryl hóa JAK2 còn kích hoạt một số hệ enzym khác là chất trung gian của một số tác dụng nhanh của leptin. Y, vị trí đặc hiệu của sự phosphoryl hóa tyrosin.

sự phosphoryl hóa của các protein chuyển đổi tín hiệu và kiểm soát phiên mã (STAT), kích hoạt quá trình phosphoryl hóa tại các gen leptin đích để bắt đầu quá trình tổng hợp protein. Sự phosphoryl hóa JAK2 còn dẫn đến hoạt hóa một số con đường enzyme nội bào khác như các kinase hoạt hóa phân bào (MAPK) hay *phosphatidylinositol 3-kinase* (*PI3K*). Một số ảnh hưởng của leptin diễn ra nhanh chóng là hậu quả của sự kích hoạt những enzyme nội bào này, ngược lại một số tác dụng khác diễn ra chậm hơn và cần phải có sự tổng hợp của những protein khác.

Một ví dụ khác, một cơ chế được sử dụng rộng rãi để điều khiển chức năng tế bào thông qua hormone, là cho hormone gắn với một receptor xuyên màng đặc biệt, receptor này sau đó sẽ trở thành enzyme hoạt hóa *adenylyl cyclase* nhô ra từ trong tế bào. Enzym này xúc tác sự hình thành cAMP, chất gây rất nhiều ảnh hưởng trong môi trường nội bào để kiểm soát các hoạt động của tế bào (sẽ được nói đến sau). cAMP được gọi là chất truyền tin thứ hai bởi vì bản thân đây không phải là một hormone trực tiếp gây ra sự thay đổi ở tế bào; thay vào đó, cAMP có chức năng như một chất truyền tin thứ hai để tạo ra những ảnh hưởng ở tế bào.

Với một vài hormone dạng peptid, như hormone lợi niệu tâm nhĩ (*ANP*), GMP vòng (*cGMP*), những chất chỉ khác cAMP một chút, cũng là những chất truyền tin thứ hai.



**Hình 75-6.** Cơ chế tác động nội bào của các hormone lipophilic, như steroids, với các receptor nội bào trong tế bào đích. Sau khi hormone gắn với receptor trong tế bào chất hoặc trong nhân, phức hợp hormone-receptor gắn vào chuỗi đáp ứng hormone (vùng khởi động) trên DNA. Hoạt động này hoặc kích hoạt hoặc bắt hoạt gen phiên mã, tạo thành mRNA, và tổng hợp protein.

**Những receptor hormone nội bào và sự hoạt hóa các gen.** Có một vài hormone, bao gồm các hormone steroid tuyến thượng thận và tuyến sinh dục, hormone tuyến giáp, hormone vitamin A, vitamin D, gắn với các receptor protein bên trong tế bào nhiều hơn là gắn vào màng tế bào. Bởi vì những hormone này tan trong dầu, chúng dễ dàng đi qua màng tế bào và gắn với các receptor trong tế bào chất hoặc nhân. Phức hợp hormone-receptor hoạt hóa sau đó gắn với một vùng đặc biệt (gọi là *promoter*) trên DNA và được gọi là *giai đoạn đáp ứng hormone (hormone response element)*, và theo cách này thì hoặc sẽ kích hoạt hoặc ức chế phiên mã của các gen đặc hiệu và các ARN thông tin (mRNA, **Hình 75-6**). Do đó, vài phút, vài giờ hoặc thậm chí vài ngày sau khi hormone đi vào trong tế bào, một dạng protein mới xuất hiện trong tế bào và trở thành chất điều khiển các chức năng mới hoặc các chức năng khác của tế bào.

Nhiều loại mô khác nhau có cùng loại receptor nội bào giống nhau, tuy nhiên gen được kích thích bởi các receptor ở một số mô lại khác nhau. Một receptor nội bào có thể kích hoạt một gen chỉ khi có sự liên kết phù hợp giữa receptor với protein điều hòa gen, và nhiều loại protein này là đặc hiệu cho từng loại mô cơ thể. Do đó, *đáp ứng của các loại mô khác nhau với hormone được tìm hiểu không chỉ về tính chất đặc hiệu của các receptor mà còn cả biểu hiện của gen được receptor điều khiển*.

### CƠ CHẾ CỦA CHẤT TRUYỀN TIN THỨ HAI TRONG CHỨC NĂNG NỘI TIẾT TRUNG GIAN NỘI BÀO

Chúng tôi đã chú ý ở phần trước rằng một trong những cơ chế hormone tác động trong môi trường nội bào là kích thích sự hình thành

**Bảng 75-3** Các hormone sử dụng hệ thống truyền tin thứ hai Adenylyl Cyclase-cAMP

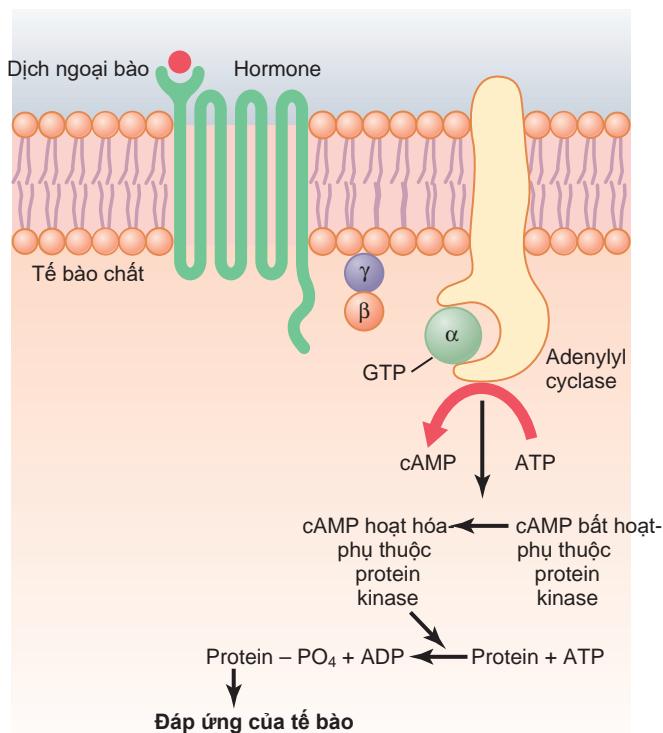
Hormone kích thích vỏ thượng thận (ACTH)
Angiotensin II (các tế bào biểu mô)
Calcitonin
Catecholamines (các receptor $\beta$ )
Hormone giải phóng corticotropin (CRH)
FSH
Glucagon
Hormone giải phóng hormone GH (GHRH)
Hormone rau thai người (hCG)
LH
Hormone cận giáp (PTH)
Secretin
Somatostatin
Hormone kích thích tuyến giáp(TSH)
Vasopressin (receptor V2, các tế bào biểu mô)

thành chất truyền tin thứ hai cAMP trong màng tế bào. cAMP sau đó gây ra một loạt ảnh hưởng trong khu vực nội bào. Do đó, chỉ có duy nhất một ảnh hưởng trực tiếp từ hormone lên tế bào đó là kích hoạt 1 loại receptor đặc hiệu màng tế bào. Công việc còn lại là của chất truyền tin thứ hai.

cAMP không phải chất truyền tin thứ hai duy nhất được tạo thành bởi các hormone khác nhau. Có hai chất đặc biệt quan trọng khác là (1) ion calci và calmodulin liên hợp và (2) sản phẩm của sự phân hủy phospholipid màng tế bào.

### Adenylyl cyclase- cAMP, hệ thống truyền tin thứ hai

**Bảng 75-3** trình bày một vài trong số rất nhiều hormone sử dụng cơ chế adenylyl cyclase- cAMP để kích thích các mô đích của chúng, và **Hình 75-7** trình bày hệ thống



**Hình 75-7.** Cơ chế của chuỗi adenosine monophosphate (cAMP) mà nhiều hormone cùng kiểm soát các chứng năng của tế bào. ADP, adenosine diphosphate; ATP, adenosine triphosphate.

truyền tin thứ hai adenylyl cyclase- cAMP. Sự gắn của hormone với receptor đặc hiệu cho phép xảy ra sự ghép gắp giữa receptor với protein G. Nếu protein G kích thích hệ thống adenylyl- cAMP, được gọi là protein  $G_s$ , cho biết protein G đã được kích thích. Sự kích thích adenylyl cyclase, một enzyme gắn màng, bởi protein  $G_s$  sau đó xúc tác sự chuyển đổi một lượng nhỏ ATP (*adenosine triphosphat*) trong tế bào chất thành cAMP nội bào. Tiếp theo kích hoạt cAMP phụ thuộc protein kinase (chất này phosphoryl hóa những protein đặc hiệu của tế bào) thành dạng có hoạt tính, dẫn tới xúc tác cho chuỗi phản ứng hóa học và cuối cùng dẫn đến những đáp ứng của tế bào với hormone.

Một khi cAMP được tổng hợp trong tế bào, nó thường kích hoạt một chuỗi các enzyme. Có nghĩa là, đầu tiên enzyme được kích hoạt, sau đó enzyme này kích hoạt một enzyme thứ hai, và cứ tiếp tục đến enzyme thứ 3, thứ 4. Điều quan trọng trong cơ chế này là chỉ cần một vài phân tử adenylyl cyclase hoạt hóa trong màng tế bào có thể kích hoạt thêm rất nhiều các phân tử của các enzyme tiếp theo, rồi thêm rất nhiều phân tử của enzyme thứ ba, thứ tư. Bằng cách này, dù chỉ một lượng nhỏ hormone hoạt động trên bề mặt tế bào cũng có thể khởi động một chuỗi các phản ứng trong cả tế bào.

Nếu liên kết hormone với receptor đặc hiệu gắn với một protein G úc chế (protein  $G_i$ ), adenylyl cyclase sẽ bị úc chế, giảm tổng hợp cAMP và cuối cùng dẫn đến úc chế hoạt động của tế bào. Do đó, tùy vào sự ghép cặp của receptor với protein G loại úc chế hay kích thích, một

**Bảng 75-4** Các hormone sử dụng hệ thống truyền tin thứ hai Phospholipase C

Angiotensin II (co trơn mạch máu)
Catecholamines (receptors $\alpha$ )
Hormone điều hòa tuyến sinh dục (GnRH) Hormone giải phóng hormone GH (GHRH) Hormone cận giáp (PTH)
Oxytocin
Hormone kích thích tuyến yên TSH (TRH)
Vasopressin (receptor $V_1$ , co trơn mạch máu)

hormone có thể hoặc làm tăng hoặc làm giảm nồng độ cAMP và quá trình phosphoryl hóa những protein chính của tế bào.

Các đáp ứng đặc hiệu làm tăng hoặc giảm cAMP tại mỗi loại tế bào đích phụ thuộc vào bản chất của bộ máy nội bào; một số tế bào chỉ chứa 1 nhóm enzyme, và những tế bào khác lại chứa các enzyme khác. Do đó, những chức năng khác nhau được tìm ra ở các loại tế bào khác nhau, như kích hoạt tổng hợp các hóa chất nội bào, gây co cơ hoặc giãn cơ, kích thích các tế bào bài tiết các chất, và làm thay đổi tính thấm của tế bào.

Do đó, một tế bào tuyến giáp được kích thích bởi cAMP sẽ tổng hợp các hormone thyroxin và triiod-thyroxin, ngược lại cũng cAMP đó ở tuyến vỏ thượng thận lại gây bài tiết các hormone steroid vỏ thượng thận. Tại một số tế bào biểu mô của ống xa và ống gần của thận, cAMP làm tăng tính thấm của chúng với nước.

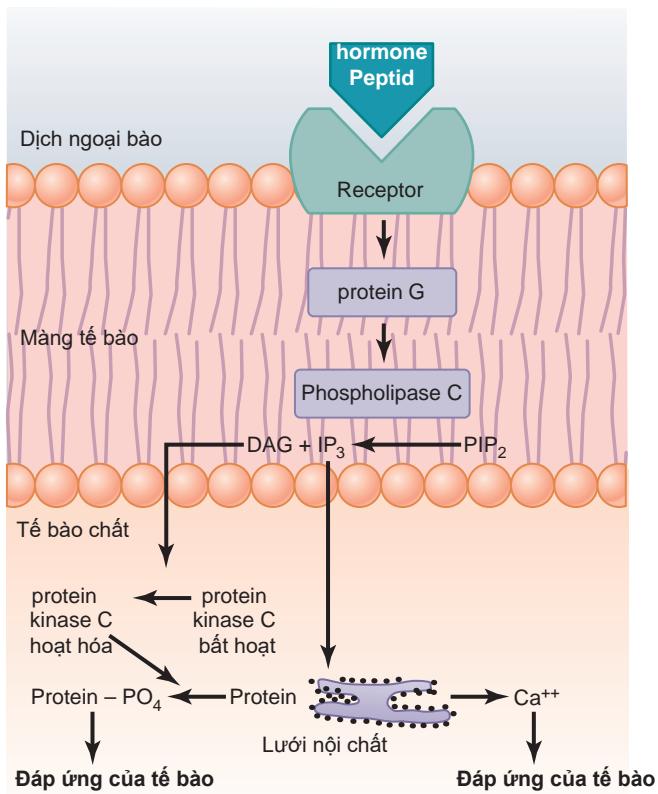
#### Hệ thống truyền tin thứ hai trên màng phospholipid của tế bào

Một số hormone kích hoạt các receptor xuyên màng qua đó kích hoạt enzyme phospholipase C gắn với chồi phía trong của receptor (**Bảng 75-4**). Enzym này xúc tác cho quá trình phân hủy một số phospholipid màng tế bào, đặc biệt là *phosphatidylinositol bi-phosphate (PIP2)*, thành hai sản phẩm là hai chất truyền tin thứ hai: *inositol triphosphate (IP3)* và *diacylglycerol (DAG)*. Chất IP3 huy động ion calci từ ty thể và từ lối nội chất, sau đó các ion calci sẽ có tác dụng như một chất truyền tin thứ hai, chẳng hạn như gây co cơ và làm thay đổi chê tiết ở một số tế bào.

DAG, một loại chất truyền tin thứ hai có bản chất lipid, kích hoạt *enzyme kinase C*, qua đó phosphoryl hóa một lượng lớn các protein, tạo ra những đáp ứng của tế bào (**Hình 75-8**). Bên cạnh những tác dụng trên, thành phần lipid của DAG là *acid arachidonic*, chất này là tiền thân của các *prostaglandin* và một số hormone tại chỗ, các chất này gây ra nhiều ảnh hưởng đến các mô đích của cơ thể.

#### Hệ thống truyền tin thứ hai: cal-ci-calmudulin

Một hệ thống truyền tin thứ hai nữa diễn ra khi đáp ứng với hiện tượng ion calci đi vào trong tế bào. Quá trình calci đi vào tế bào có thể được khởi động bởi (1) thay đổi khả năng



**Hình 75-8.** Hệ thống truyền tin thứ hai phospholipid trên màng tế bào trong đó vài hormone cùng điều khiển chức năng của tế bào. DAG, diacylglycerol; IP<sub>3</sub>, inositol triphosphate; PIP<sub>2</sub>, phosphatidylino-sitol biphosphate.

mở kênh calci, (2) một hormone tương tác với các receptor màng làm mở kênh calci.

Sau khi vào trong tế bào, ion calci gắn với protein *calmodulin*. Protein này có 4 vị trí gắn calci, và khi có 3 trên 4 vị trí được gắn với calci, protein *calmodulin* sẽ thay đổi hình dạng và khởi động một loạt các ảnh hưởng trong tế bào, bao gồm kích thích hoặc ức chế các protein kinase. Sự kích thích các protein *calmodulin* phụ thuộc protein kinase sẽ thông qua quá trình phosphoryl hóa để gây kích thích hoặc ức chế các protein liên quan đến sự đáp ứng của tế bào với hormone. Ví dụ, một chức năng cụ thể của *calmodulin* là kích hoạt các myosin kinase chuỗi nhẹ (MLCK- myosin light chain kinase), sau đó gián tiếp gây tác dụng lên chuỗi myosin của cơ trơn gây co cơ trơn (**Hình 8-3**).

Nồng độ trung bình của ion calci trong hầu hết các tế bào của cơ thể là  $10^{-8}$  đến  $10^{-7}$  mol/L, không đủ để kích hoạt hệ thống calmodulin. Nhưng khi nồng độ ion calci tăng lên đến  $10^{-6}$  đến  $10^{-5}$  mol/L, đủ để kết hợp và gây ra tất cả ảnh hưởng của calmodulin trong tế bào. Ở cơ vân, cũng cần đến một lượng ion calci như trên mới có thể kích thích troponin C gây co cơ (xem Chương 7). Có một điều thú vị là troponin C cũng giống như calmodulin ở cả chức năng và cấu trúc protein.

## CÁC HORMONE HOẠT ĐỘNG CHỦ YẾU TRÊN BỘ MÁY GEN CỦA TẾ BÀO

### Các hormone steroid làm tăng tổng hợp protein

Một cơ chế hoạt động khác của hormone, đặc biệt là hormone steroid, là kích thích tổng hợp protein tại mô đích. Những protein này sau đó hoạt động như các enzyme như vận chuyển protein hoặc cấu trúc các protein, rồi từ đó tạo ra các chức năng khác của tế bào.

Chuỗi các hoạt động chức năng của các steroid chủ yếu được trình bày sau đây (**Hình 75-6**):

- Hormone steroid khuếch tán qua màng tế bào và đi vào tế bào chất, tại đây chúng gắn với receptor protein đặc hiệu.
- Phức hợp receptor-hormone sau đó được khuếch tán vào trong nhân hoặc được vận chuyển đến nhân.
- Phức hợp này gắn chặt vào các vị trí đặc hiệu trên các sợi DNA trên nhiễm sắc thể, sau đó kích hoạt quá trình phiên mã của các gen cụ thể để tạo ra mRNA.
- mRNA khuếch tán vào tế bào chất, tại đây chúng điều khiển quá trình giải mã tại ribosom để tạo ra những protein mới.

Một ví dụ là hormone aldosterone, một trong những hormone được bài tiết bởi vỏ thượng thận, đi vào tế bào chất của các tế bào ống thận, tại đây có những receptor protein đặc hiệu tên là các receptor corticoid khoáng (*mineralocorticoid receptor*). Do đó, tại những tế bào này, một chuỗi các hoạt động đã nói ở trên sớm xảy ra. Sau khoảng 45 phút, các protein bắt đầu xuất hiện tại các tế bào ống thận và điều khiển quá trình tái hấp thu natri và đào thải kali vào lòng ống. Do đó, thời gian để các hormone steroid hoạt động tối đa thường ít nhất là sau 45 phút, có thể lên đến vài giờ hoặc thậm chí vài ngày. Tác động này đối ngược với một số tác động nhanh chóng của một số hormone peptid và các hormone nguồn gốc amino acid, như vasopressin và nor-epinephrin.

### Các hormone tuyến giáp làm tăng quá trình phiên mã gen trong nhân tế bào

Các hormone tuyến giáp T<sub>3</sub>, T<sub>4</sub> làm tăng quá trình phiên mã của một số gen cụ thể trong nhân tế bào. Để chức năng kích thích phiên mã được diễn ra một cách hoàn chỉnh, đầu tiên các hormone này gắn trực tiếp với các receptor protein trong nhân tế bào (được trình bày chi tiết ở Chương 77- **Hình 77-5**); những receptor này là những nhân tố phiên mã được hoạt hóa, gắn với phức hợp nhiễm sắc thể, và điều khiển chức năng của các vùng khởi động gen- được giải thích ở Chương 3.

Có hai đặc điểm quan trọng về chức năng của các hormone tuyến giáp lên nhân tế bào:

- Chúng kích hoạt cơ chế gen hình thành nhiều loại protein nội bào- khoáng 100 loại hoặc nhiều hơn. Nhiều loại protein này là những enzyme điều khiển



hoạt động tăng cường chuyển hóa nội bào ở hầu hết tất cả các tế bào trên cơ thể.

2. Khi gắn với các receptor nội bào, các hormone tuyến giáp có thể tiếp tục thực hiện chức năng trong vài ngày hoặc vài tuần.

### Định lượng nồng độ hormone trong máu

Các hormone tồn tại trong máu với một lượng rất nhỏ; một số hormone có nồng độ thấp đến mức khoảng bằng 1 phần tỷ của một gam (1 pico gam) trên 1ml. Do đó, rất khó để định lượng được những nồng độ này bằng những phương pháp thông thường. Tuy nhiên, một phương pháp rất nhạy đã được phát triển từ 50 năm trước đã giải quyết được vấn đề định lượng các hormone, tiền thân của chúng và sản phẩm chuyển hóa của chúng. Phương pháp này được gọi là phương pháp miễn dịch phóng xạ (*radioimmunoassay*). Gần đây, chúng ta đã bổ sung thêm nhiều phương pháp, như xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme (ELISA- enzyme-linked immune-sorbent assays), đã và đang được phát triển để định lượng một cách chính xác, có tính thông lượng cao các loại hormone.

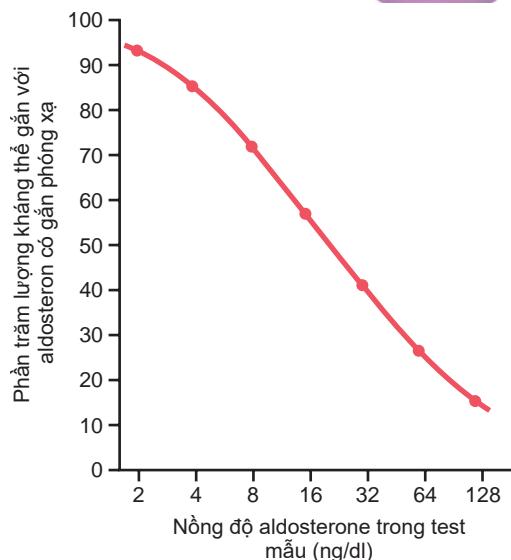
### Phương pháp miễn dịch phóng xạ

Phương pháp tiến hành miễn dịch phóng xạ như sau. Đầu tiên, sản xuất một kháng thể có tính đặc hiệu cao với hormone đang cần định lượng.

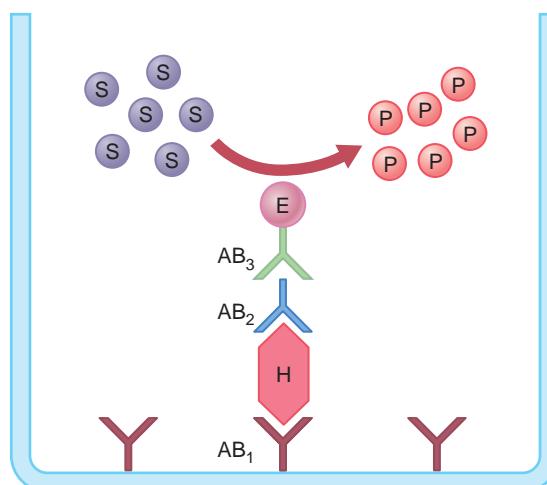
Bước tiếp theo, một lượng nhỏ kháng thể sẽ được (1) trộn với một lượng dịch từ động vật có chứa hormone cần định lượng và (2) đồng thời trộn với một lượng thích hợp hormone chuẩn tinh khiết đã được gắn một đồng vị phóng xạ. Tuy nhiên, bắt buộc phải tạo được trạng thái: chỉ có một lượng rất nhỏ kháng thể gắn hoàn toàn với cả hormone gắn phóng xạ và hormone trong dịch cần định lượng. Do đó, hormone tự nhiên trong dịch cần định lượng và hormone gắn phóng xạ tranh chấp vị trí gắn trên kháng thể. Trong quá trình tranh chấp, hàm lượng mỗi loại hormone được gắn tỉ lệ thuận với nồng độ mỗi hormone trong dung dịch thí nghiệm.

Thứ ba, sau khi sự gắn kết đạt trạng thái cân bằng, phức hợp kháng thể-hormone được tách ra khỏi phần còn lại của dung dịch, và lượng hormone gắn phóng xạ trong phức hợp được định lượng bằng những kỹ thuật đêm phóng xạ. Nếu một lượng lớn hormone gắn phóng xạ liên kết với kháng thể, rõ ràng là chỉ một lượng nhỏ hormone tự nhiên tranh chấp với các hormone gắn phóng xạ này, và do đó nồng độ của hormone tự nhiên trong dịch cần định lượng là rất ít. Ngược lại, nếu chỉ một lượng nhỏ hormone gắn phóng xạ liên kết kháng thể, tức là một lượng lớn hormone tự nhiên tranh chấp các vị trí gắn trên kháng thể.

Thứ tư, để tăng tính chính xác của xét nghiệm, quá trình định lượng miễn dịch phóng xạ được thực hiện với một số dung dịch chuẩn của một vài hormone không được gắn ở các nồng độ khác nhau. Sau đó một đường cong chuẩn được vẽ ra, xem **Hình 75-9**. Bằng cách so sánh lượng phóng xạ được ghi nhận từ quá trình thí nghiệm với một đường cong chuẩn, ta có thể tính toán được với sai số từ 10- 15% nồng độ của hormone trong lượng dịch cần định lượng. Một phần tỷ hoặc



Hình 75-9. Đường cong chuẩn trong định lượng phóng xạ aldosterone. (Nguồn Dr. Manis Smith.)



Hình 75-10: Nguyên tắc cơ bản của các xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme để đo nồng độ của một hormone (H). AB1 và AB2 là kháng thể phát hiện các hormone ở các trạng thái liên kết khác nhau, và AB3 là một kháng thể phát hiện ra AB2. E là một loại enzym có liên quan đến AB3 xúc tác sự hình thành một sản phẩm màu huỳnh quang (P) từ một cơ chất (S). Lượng của sản phẩm được đo bằng phương pháp quang học và tỷ lệ thuận với lượng hormone trong giếng nếu có kháng thể dư thừa trong giếng.

phần nghìn tỷ gam hormone có thể được định lượng bằng phương pháp này.

### Xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme (ELISA)

Xét nghiệm miễn dịch gắn enzyme (ELISA) có thể được dùng để định lượng hầu hết các protein, bao gồm cả các hormone. Xét nghiệm này gắn một số kháng thể đặc hiệu với một enzyme thử. **Hình 75-10** minh họa các yếu tố cơ bản của phương pháp này, xét nghiệm thường được thực hiện trên các tấm nhựa có khoảng 96 giếng nhỏ. Mỗi giếng được tráng bởi kháng thể (AB<sub>1</sub>), kháng thể này đặc hiệu với hormone cần định lượng. Mẫu cần định lượng hoặc mẫu chứng được cho vào



vào mỗi giếng, sau đó là kháng thể thứ hai ( $AB_2$ ), kháng thể này cũng đặc hiệu với hormone nhưng gắn vào một vị trí khác trên phân tử hormone. Một kháng thể thứ ba ( $AB_3$ ) được thêm vào để nhận diện  $AB_2$  và được gắn với một enzyme chuyển chất nền thích hợp thành sản phẩm có thể dễ dàng nhận ra bởi phương pháp nhuộm màu hoặc huỳnh quang.

Bởi vì mỗi phân tử enzyme xúc tác quá trình tạo ra hàng ngàn phân tử khác, nên dù chỉ có một lượng rất nhỏ các phân tử hormone cũng có thể được nhận ra bằng phương pháp này. Ngược lại với phương pháp tranh chấp gắn miễn dịch phỏng xạ, phương pháp ELISA sử dụng lượng dư kháng thể nhằm mục đích tất cả các phân tử hormone đều được gắn và đều tạo ra phức hợp kháng thể-hormone. Do đó, lượng hormone trong mẫu cần định lượng hoặc trong mẫu chuẩn sẽ tỉ lệ thuận với lượng sản phẩm được tạo ra.

Phương pháp ELISA đã được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng và trên nghiên cứu bởi vì (1) không dùng đến các dòng vi phỏng xạ, (2) xét nghiệm được tự động sử dụng tấm gồm 96 giếng, và (3) nó đã được chứng minh là một phương pháp hiệu quả trong việc đánh giá chính xác nồng độ hormone cũng như về giá thành thực hiện.

## Bibliography

- Aranda A, Pascual A: Nuclear hormone receptors and gene expression. *Physiol Rev* 81:1269, 2001.
- Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 122:3035, 2012.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J:  $11\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 93:1139, 2013.
- Evans RM, Mangelsdorf DJ: Nuclear receptors, RXR, and the Big Bang. *Cell* 157:255, 2014.
- Funder JW: Minireview: aldosterone and mineralocorticoid receptors: past, present, and future. *Endocrinology* 151:5098, 2010.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev* 93:481, 2013.
- Morris AJ, Malbon CC: Physiological regulation of G protein-linked signaling. *Physiol Rev* 79:1373, 1999.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. *Physiol Rev* 94:355, 2014.
- Pascual A, Aranda A: Thyroid hormone receptors, cell growth and differentiation. *Biochim Biophys Acta* 1830:3908, 2013.
- Rieg T, Kohan DE: Regulation of nephron water and electrolyte transport by adenylyl cyclases. *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F701, 2014.
- Sarfstein R, Werner H: Minireview: nuclear insulin and insulin-like growth factor-1 receptors: a novel paradigm in signal transduction. *Endocrinology* 154:1672, 2013.
- Spat A, Hunyady L: Control of aldosterone secretion: a model for convergence in cellular signaling pathways. *Physiol Rev* 84:489, 2004.
- Tasken K, Aandahl EM: Localized effects of cAMP mediated by distinct routes of protein kinase A. *Physiol Rev* 84:137, 2004.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.
- Wettschureck N, Offermanns S: Mammalian G proteins and their cell type specific functions. *Physiol Rev* 85:1159, 2005.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. *Physiol Rev* 81:1097, 2001.



# Hormone tuyến yên và sự điều khiển từ vùng dưới đồi

## TUYẾN YÊN VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI VÙNG DƯỚI ĐỒI

### THÙY TRƯỚC VÀ THÙY SAU TUYẾN YÊN

Tuyến yên ([Hình 76-1](#)), là một tuyến nhỏ có đường kính khoảng 1cm và nặng 0,5-1 gam—nằm trong hố yên, một hốc xương nằm ở nền sọ, và được nối với vùng dưới đồi qua cuống yên. Về sinh lý học, tuyến yên có hai phần riêng biệt: thùy trước tuyến yên, hay còn gọi là thùy tiết, thùy sau tuyến yên, hay còn gọi là thùy thần kinh. Nằm giữa hai thùy là một vùng nhỏ, tương đối vô mạch được gọi là thùy giữa, ít phát triển trên người nhưng có kích thước lớn và mang nhiều chức năng ở một số động vật.

Theo phôi học, hai thùy tuyến yên có nguồn gốc khác nhau—thùy trước từ túi Rathke, là một vùng lõm vào của lớp thượng bì hầu họng, và thùy sau từ một mô thần kinh phát triển ra từ vùng dưới đồi. Nguồn gốc thùy trước tuyến yên từ biểu mô họng giải thích cho bản chất biểu mô của những tế bào vùng này, và

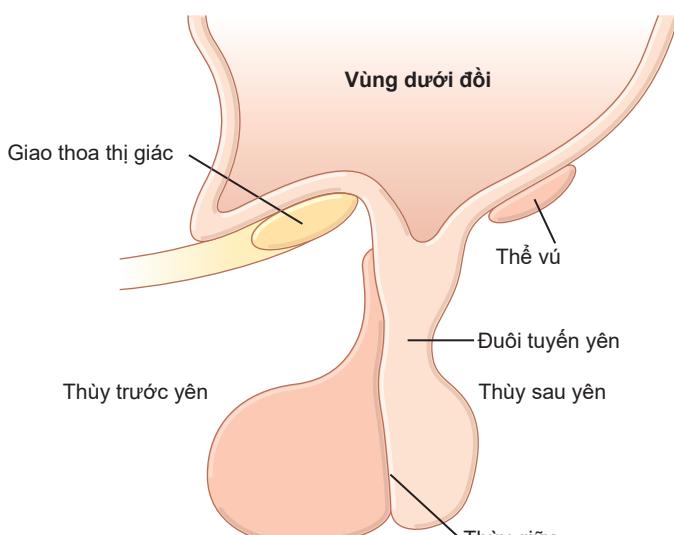
nguồn gốc thùy sau từ mô thần kinh giải thích vì sao có sự hiện diện một lượng rất lớn tế bào thần kinh đậm tại thùy này.

Có 6 hormone peptid quan trọng và vài hormone khác ít quan trọng hơn được tiết ra từ thùy trước tuyến yên, và có 2 hormone peptid quan trọng được tiết ra từ thùy sau. Những hormone thùy trước đảm nhiệm những vai trò quan trọng trong quá trình chuyển hóa toàn cơ thể, xem [Hình 76-2](#).

- Hormone tăng trưởng (GH) ảnh hưởng đến sự phát triển toàn bộ cơ thể qua điều khiển sự tổng hợp protein, và phân chia tế bào.
- ACTH (corticotropin) điều khiển sự bài tiết một số hormone vỏ thượng thận, gây ảnh hưởng đến chuyển hóa glucose, protein, và mỡ.
- Hormone kích thích tuyến giáp (TSH) (thyrotropin) điều khiển mức độ bài tiết của T3 và T4 ở tuyến giáp, và những hormone này ảnh hưởng đến hầu hết tốc độ các phản ứng hóa học trong cơ thể.
- Prolactin điều khiển tuyến vú phát triển và bài tiết sữa.
- Hai hormone điều hòa tuyến sinh dục, hormone kích thích nang trứng (FSH) và hormone hoàng thể (LH), điều khiển sự phát triển của buồng trứng và tinh hoàn, cũng như các hoạt động nội tiết và sinh sản.

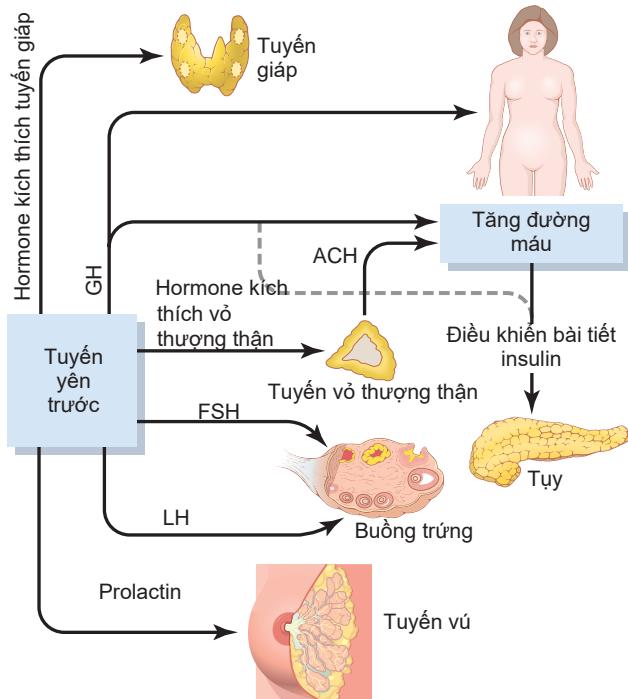
*- Hai hormone thùy sau tuyến yên lại thực hiện các chức năng khác:*

- Hormone chống bài niệu (vasopressin) điều khiển mức độ bài tiết nước vào nước tiểu, do đó giúp điều chỉnh nồng độ nước trong các dịch cơ thể.
- Oxytocin giúp bài xuất sữa từ tuyến vú ra núm vú trong giai đoạn cho con bú và có tác dụng trong quá trình chuyển dạ vào cuối thai kì.

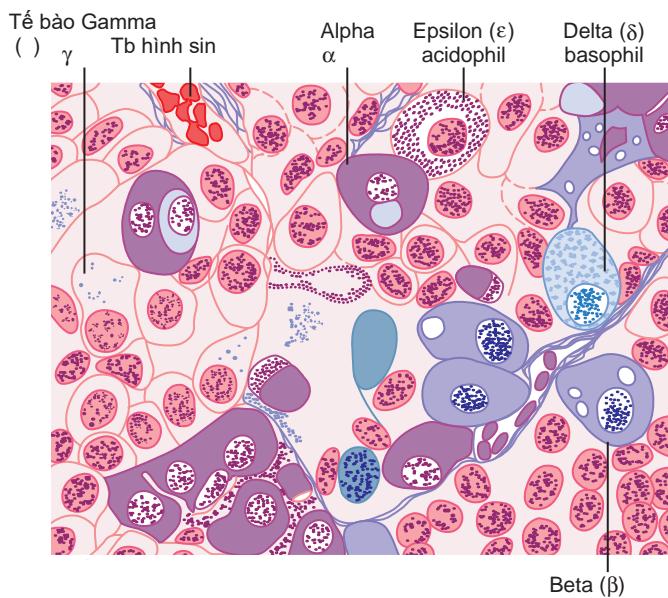


**Hình 76-1. Tuyến yên**

**Thùy trước tuyến yên có các loại tế bào tiết khác nhau tổng hợp và bài tiết các hormone.** Thông thường, chỉ có một loại tế bào tiết ra một hormone chính ở thùy trước tuyến yên. Trong một số trường hợp đặc biệt có một số kháng thể đặc hiệu gắn vào những hormone đặc biệt, ít nhất có 5 loại tế bào



Hình 76-2. Cơ chế chức năng các hormone tuyến yên trước (ACH: hormone tủy thượng thận)



Hình 76-3. Cấu trúc tế bào của tuyến yên trước. (chỉnh sửa từ Guyton AC: Sinh lý học người, bản thứ 6. Philadelphia: Saunders College Publishing, 1984.)

đã được phát hiện (Hình 76-3). Bảng 76-1 trình bày tổng quan các loại tế bào, các hormone chúng tiết ra, và chức năng sinh lý của chúng. 5 loại tế bào gồm:

1. Somatotropes—hormone tăng trưởng (GH)
2. Corticotropes—kích thích tủy thượng thận (ACTH)
3. Thyrotropes—kích thích tuyến giáp (TSH)
4. Gonadotropes—kích thích tuyến sinh dục, gồm LH và FSH.
5. Lactotropes—prolactin (PRL)

Có khoảng 30- 40% các tế bào tuyến yên trước là loại somatotropes tiết ra hormone GH, và khoảng 20% là loại corticotropes tiết ACTH. Các loại còn lại chiếm chỉ khoảng 3 to 5 % tổng số tế bào; tuy nhiên, chúng tiết ra những hormone rất mạnh để điều khiển chức năng tuyến giáp, chức năng sinh dục, và tiết sữa ở vú.

Somatotropes đổi màu mạnh trong môi trường acid và do đó còn được gọi là acidophils. Do đó, các khối u tuyến yên tiết một lượng lớn GH được gọi là các u acidophils.

**Các hormone tuyến yên sau được tổng hợp tại các thân tế bào trên vùng dưới đồi.** Thân các tế bào tiết ra những hormone tuyến yên sau không nằm trong tuyến yên mà là những neuron lớn, gọi là magnocellular neurons, nằm ở vùng trên giao thoa thị và các nhân cận giao thoa thị giác ở vùng dưới đồi. Các hormone sau đó được vận chuyển qua sợi trực đi từ vùng dưới đồi đến thùy sau tuyến yên. Cơ chế này sẽ được giải thích sau.

### VÙNG DƯỚI ĐỒI ĐIỀU KHIỂN SỰ BÀI TIẾT CỦA TUYẾN YÊN

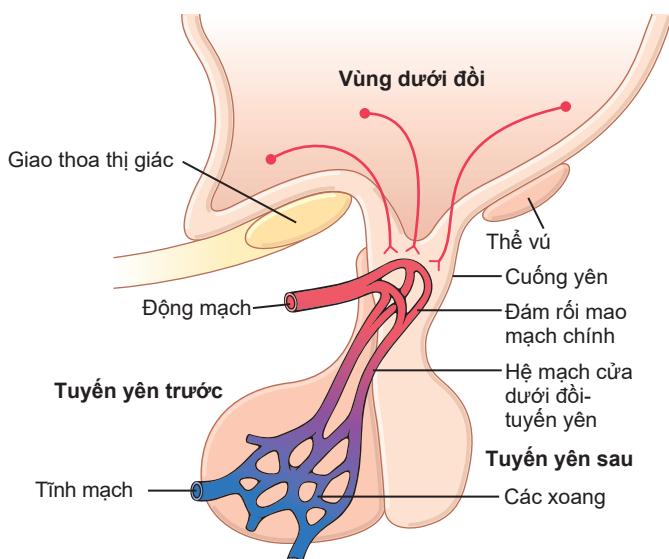
Hầu hết tất cả sự bài tiết của tuyến yên được điều khiển bởi các tín hiệu nội tiết hoặc thần kinh từ vùng dưới đồi. Thực tế, khi tuyến yên được lấy bỏ khỏi vị trí của nó bên dưới vùng dưới đồi và ghép vào một vị trí khác của cơ thể, độ bài tiết các hormone (trừ prolactin) giảm xuống tới một mức rất thấp.

Sự bài tiết ở tuyến yên sau được điều khiển bởi các tín hiệu thần kinh từ vùng dưới đồi và kết thúc ở tuyến yên sau. Ngược lại, sự bài tiết ở tuyến yên trước được điều khiển bởi các hormone kích thích và hormone (ý thức) ức chế tiết ra tại vùng dưới đồi và sau đó gây tác dụng, như Hình 76-4, đi tới tuyến yên trước qua các mạch máu nhỏ gọi là hệ mạch cửa dưới đồi- yên. Tại tuyến yên trước, các hormone kích thích và ý thức tác động lên các tế bào tuyến để điều khiển sự bài tiết của chúng. Cơ chế này sẽ được mô tả ở phần tiếp theo.

Vùng dưới đồi nhận được nhiều tín hiệu truyền từ nhiều vùng trong hệ thần kinh. Do đó, khi một người bị đau, một lượng lớn tín hiệu đau sẽ được chuyển lên vùng dưới đồi. Tương tự, khi người ta cảm thấy cực kỳ buồn chán hoặc phẫn nộ, một lượng lớn tín hiệu sẽ được chuyển lên vùng dưới đồi. Sự kích thích của các mùi dễ chịu hay khó chịu tạo ra một tín hiệu mạnh đi trực tiếp và đi qua nhân hạnh nhân vào vùng dưới đồi. Ngay cả nồng độ các chất dinh dưỡng, điện, nước và một số hormone trong máu cũng kích thích hoặc ức chế một số phần của vùng dưới đồi.

**Bảng 76-1** Các tế bào và hormone thùy truwocs tuyến yên và chức năng sinh lý của chúng

Tế bào	Hormone	Cấu trúc	Chức năng sinh lý
Somatotropes	Hormone tăng trưởng (GH) (somatotropin)	Chuỗi đơn gồm 191 amino acids	Kích thích cơ thể phát triển; kích thích bài tiết yếu tố tăng trưởng tương tự insulin; kích thích phân giải lipid; ức chế hoạt động của insulin lên chuyển hóa đường và mỡ.
Corticotropes	Hormone kích thích vỏ thượng thận (ACTH) (corticotropin)	Chuỗi đơn gồm 39 amino acids	Kích thích tổng hợp glucocorticoid và androgens ở tuyến vỏ thượng thận; duy trì kích thước lớp bô và lớp lưới của vỏ thượng thận.
Thyrotropes	Hormone kích thích tuyến giáp (TSH) (thyrotropin)	Glycoprotein gồm 2 tiểu đơn vị, α (89 amino acids) và β (112 amino acids)	Kích thích bài tiết các hormone tuyến giáp tại các tế bào nang giáp; duy trì kích thước của các tế bào nang giáp
Gonadotropes	Hormone kích thích nang trứng (FSH)	Glycoprotein gồm 2 tiểu đơn vị, α (89 amino acids) và β (112 amino acids)	Kích thích sự phát triển của nang trứng; điều khiển sự tạo thành tinh trùng ở tinh hoàn
	Hormone hoàng thể (LH)	Glycoprotein gồm 2 tiểu đơn vị, α (89 amino acids) và β (115 amino acids)	Gây rụng trứng và hình thành hoàng thể tại buồng trứng; kích thích tổng hợp estrogen và progesterone ở buồng trứng; kích thích tinh hoàn bài tiết testosterone
Lactotropes- Mammatropes	Prolactin (PRL)	Chuỗi đơn gồm 198 amino acids	Kích thích tổng hợp và bài tiết sữa

**Hình 76-4.** Hệ mạch cửa dưới đồi- tuyến yên.

Do đó, vùng dưới đồi là một trung tâm thu nhận thông tin liên quan đến các trạng thái của cơ thể, và những tín hiệu này được dùng để điều khiển sự bài tiết các hormone có tác dụng toàn thân từ tuyến yên.

### HỆ MẠCH CỬA DƯỚI ĐỒI- YÊN CỦA TUYẾN YÊN TRƯỚC

Thùy trước tuyến yên là một thùy giàu mạch máu với rất nhiều xoang mạch bao quanh các tế bào tuyến. Hầu hết các mạch máu đi vào các xoang đầu tiên đều

đi qua giòng mao mạch ở phần dưới vùng dưới đồi. Dòng máu sau đó chảy qua các mạch cửa dưới đồi- yên rồi đổ vào các xoang ở tuyến yên trước. **Hình 76-4** trình bày phần thấp nhất của vùng dưới đồi, hay còn gọi là *vùng lồi giữa*, liên kết ở phía dưới với cuống yên. Các động mạch nhỏ đi vào vùng lồi giữa và sau đó tách thành các mạch đi trên bề mặt vùng này, rồi cùng tạo thành các mạch cửa dưới đồi- yên. Các mạch này đi qua cuống yên xuống cấp máu cho các xoang ở tuyến yên trước.

**Các hormone kích thích và ức chế của vùng dưới đồi được tiết vào vùng lồi giữa.** Các neuron đặc biệt ở vùng dưới đồi tổng hợp và bài tiết các hormone kích thích và ức chế điều khiển sự bài tiết các hormone tuyến yên trước. Nguồn gốc các neuron này từ nhiều vị trí vùng dưới đồi và cho các sợi đi tới vùng lồi giữa và cù xám, một mô mở rộng từ vùng dưới đồi vào cuống yên.

Tận cùng của các sợi này khác với hầu hết các đầu tận cùng của hệ thần kinh trung ương, bởi vì chức năng của chúng không phải truyền tín hiệu từ một neuron đến một neuron khác mà bài tiết các hormone kích thích và ức chế vào các dịch mỏ. Những hormone này ngay lập tức đi vào hệ mạch cửa dưới đồi- tuyến yên và được vận chuyển trực tiếp đến các xoang ở tuyến yên trước.

**Các hormone vùng dưới đồi kích thích hoặc ức chế sự bài tiết của tuyến yên trước.** Chức năng của các hormone kích thích và ức chế của vùng dưới đồi là điều khiển sự bài tiết của

**Bảng 76-2** Các hormone kích thích và ức chế của vùng dưới đồi điều khiển sự bài tiết các hormone của tuyến yên trước

Hormone	Cấu trúc	Tác dụng chính lên tuyến yên trước
Hormone kích thích tiết TSH (TRH)	Peptid gồm 3 amino acids	Kích thích tiết TSH bởi tế bào thyrotropin
Hormone kích thích bài tiết hormone hướng sinh dục (GnRH)	Chuỗi đơn gồm 10 amino acids	Kích thích tiết FSH và LH bởi tế bào gonadotropes
Hormone kích thích tiết hormone vỏ thượng thận (CRH)	Chuỗi đơn gồm 41 amino acids	Kích thích tiết ACTH bởi tế bào corticotropes
Hormone kích thích tiết hormone tăng trưởng (GHRH)	Chuỗi đơn gồm 44 amino acids	Kích thích tiết hormone tăng trưởng (GH) bởi tế bào somatotropes
Hormone ức chế tiết hormone tăng trưởng (somatostatin)	Chuỗi đơn gồm 14 amino acids	Ức chế tiết hormone tăng trưởng (bởi tế bào somatotropes)
Hormone ức chế tiết prolactin (PIH)	Dopamine (một catecholamine)	Ức chế tổng hợp và bài tiết prolactin bởi tế bào lactotropes

ACTH: hormone kích thích vỏ thượng thận ; FSH, hormone kích thích nang trứng; LH, hormone hoàng thể; TSH, thormone kích thích tuyến giáp.

tuyến yên trước. Đối với hầu hết các hormone tuyến yên trước, các hormone kích thích có vai trò quan trọng, nhưng với prolactin, hormone ức chế của vùng dưới đồi có vẻ như điều khiển nhiều hơn. Các hormone chính của vùng dưới đồi, được trình bày ở **Bảng 76-2**, bao gồm:

1. Hormone thyrotropin-releasing (TRH), gây bài tiết hormone kích thích tuyến giáp (TSH)
2. Hormone corticotropin-releasing (CRH), gây bài tiết hormone kích thích vỏ thượng thận (ACTH)
3. GHRH, gây bài tiết hormone tăng trưởng (GH), và hormone ức chế GH (GHIH), hay còn gọi là somatostatin, ức chế bài tiết GH.
4. Hormone giải phóng hormone sinh dục (GnRH), gây bài tiết các hormone hướng sinh dục, hormone hoàng thể (LH) và hormone kích thích nang trứng (FSH)
5. Hormone ức chế prolactin (PIH), ức chế bài tiết prolactin.

Các hormone dưới đồi còn lại gồm có hormone kích thích bài tiết prolactin và vài loại hormone khác ức chế bài tiết các hormone thùy trước yên. Các hormone quan trọng của vùng dưới đồi được mô tả chi tiết như những hệ nội tiết đặc biệt, được trình bày trong chương này và các chương tiếp theo.

**Các vị trí khác nhau ở vùng dưới đồi điều khiển sự bài tiết các hormone kích thích và ức chế của vùng này.** Hầu hết các hormone dưới đồi đều được tiết ra ở các đầu tật dây thần kinh ở vùng lồi giữa trước khi được vận chuyển đến thùy yên trước. Một kích thích điện vào vùng này kích hoạt các đầu tật dây thần kinh và gây bài tiết tất cả các loại hormone dưới đồi. Tuy nhiên, thân các tế bào thần kinh có các đầu tật đi vào vùng lồi giữa được liên kết với các vùng gián đoạn khác của vùng dưới đồi hoặc liên kết chặt chẽ với các vùng ở nền não. Các vị trí khác nhau của các thân tế bào thần kinh tạo thành các hormone kích thích và ức chế

khác nhau của vùng dưới đồi hiện vẫn chưa được biết rõ, nên có thể phần nhận định này là sai.

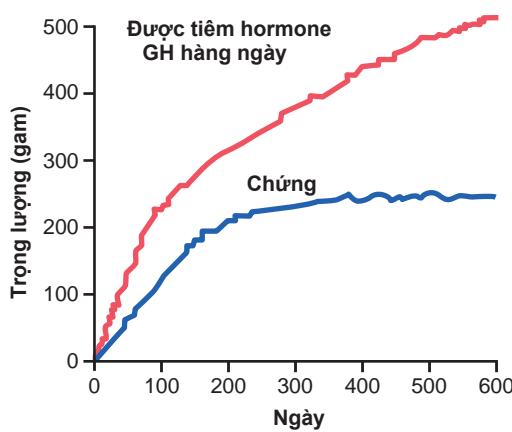
### CÁC CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA HORMONE TĂNG TRƯỞNG

Tất cả các hormone chính của tuyến yên trước, trừ GH, thể hiện những ảnh hưởng chính dựa trên sự kích thích các tuyến đích, bao gồm tuyến giáp, vỏ thượng thận, buồng trứng, tinh hoàn và tuyến vú. Các chức năng của mỗi hormone yên trước này liên quan rất mật thiết với chức năng của các tuyến đích, ngoại trừ hormone GH, các chứng năng của GH được mô tả ở các chương tiếp theo cùng với các tuyến đích. Tuy nhiên, hormone GH không gây ảnh hưởng tại các mô đích nhưng lại gây tác động trực tiếp tới hầu hết các mô của cơ thể.

### HORMONE GH ĐIỀU KHIỂN SỰ PHÁT TRIỂN CÁC MÔ CƠ THỂ

Hormone GH, hay còn gọi là các hormone somatotropin, là một phân tử protein nhỏ đơn chuỗi gồm 191 amino acid và có trọng lượng phân tử 22.005. Nó tạo ra sự phát triển của hầu hết các mô có thể phát triển của cơ thể. GH điều khiển làm tăng kích thước tế bào và tăng nguyên phân, cùng sự tăng sinh mạnh số lượng tế bào của các loại tế bào khác nhau như tạo cốt bào và các tế bào cơ còn non.

**Hình 76-5** cho thấy bảng theo dõi trọng lượng trung bình của hai chuột cùng lứa; một con được tiêm GH hàng ngày, con còn lại không được tiêm. Hình này chỉ ra sự tăng trưởng rõ rệt của chuột được tiêm GH từ những ngày đầu sinh ra và ngay cả sau khi trưởng thành. Trong giai đoạn đầu phát triển, tất cả cơ quan của chuột được tiêm GH đều tăng tỉ lệ tương ứng về kích thước; sau khi trưởng thành, hầu hết các xương không dài thêm nữa nhưng nhiều mô mềm vẫn tiếp tục phát triển. Kết quả này



Hình 76-5. So sánh sự tăng trưởng trọng lượng giữa chuột được tiêm GH hàng ngày với chuột chứng.

tùy thực tế: một khi đầu các xương dài đã liên kết với các trục, xương sẽ không thể dài ra thêm nữa, mặc dù các mô mềm khác vẫn có thể tiếp tục phát triển.

### HORMONE TĂNG TRƯỞNG GÂY CÁC ẢNH HƯỞNG LÊN CHUYỂN HÓA

Bên cạnh tác dụng chung của GH trên sự phát triển cơ thể, GH cũng có các tác dụng trên phức hợp chuyển hóa, gồm (1) tăng tạo protein ở hầu hết tế bào của cơ thể; (2) tăng huy động các acid béo từ mô mỡ, tăng tỉ lệ acid béo tự do trong máu, và tăng sử dụng acid béo làm năng lượng; (3) làm giảm sử dụng glucose toàn cơ thể. Do đó, trong tác dụng của mình, GH làm tăng protein, giảm dự trữ mỡ, và tăng dự trữ carbohydrate.

#### GH điều khiển sự lắng đọng protein vào các mô

Dù cơ chế chính xác của việc GH làm tăng lắng đọng protein còn chưa được hiểu rõ, một loạt các ảnh hưởng khác nhau đã được tìm ra, tất cả đều có thể dẫn đến tăng lắng đọng protein.

**Tăng cường vận chuyển Amino Acid qua màng tế bào.** GH trực tiếp làm tăng vận chuyển hầu hết các amino acid qua màng tế bào đến phần trước của tế bào, làm tăng nồng độ amino acid trong tế bào và được coi là tham gia một phần vào sự tăng tổng hợp protein. Sự điều khiển vận chuyển amino acid này tương tự như tác dụng của insulin điều khiển vận chuyển glucose qua màng tế bào (xem Chương 68 và 79).

**Tăng cường dịch mã ARN để các ribosome tổng hợp protein.** Ngay cả khi nồng độ amino acid trong tế bào không tăng, GH vẫn làm tăng dịch mã ARN, kích thích việc tổng hợp protein với một lượng lớn hơn từ các ribosome trong tế bào chất.

#### Tăng cường phiên mã nhân AND để tạo ARN.

Trong khoảng thời gian dài hơn (24- 48 giờ), GH còn kích thích phiên mã AND trong nhân, làm tăng số lượng ARN. Việc này điều khiển hình thành protein nhiều hơn và sẽ phát triển nếu có đủ năng lượng, amino acid, vitamin và các điều kiện cơ bản cần cho tăng trưởng. Xa hơn nữa, chức năng này có thể là chức năng quan trọng nhất của GH.

#### Giảm bớt quá trình dị hóa protein và amino acid.

Bên cạnh làm tăng tổng hợp protein là chức năng làm giảm phân giải protein tế bào. Một lý do chắc chắn của tác động ức chế này là GH còn huy động lượng lớn acid béo từ mô mỡ, và acid béo tham gia tạo thành năng lượng chủ yếu cho các tế bào của cơ thể, vì thế GH hoạt động như một “protein bổ sung”.

**Tóm lại:** *GH tăng cường hầu hết các loại tái hấp thu amino acid và tổng hợp protein của tế bào, và cùng lúc làm giảm sự giáng hóa protein.*

#### GH tăng cường sử dụng mỡ để tạo năng lượng

GH có một chức năng đặc biệt đó là gây bài tiết các acid béo từ mô mỡ và do đó làm tăng nồng độ acid béo trong dịch cơ thể. Hơn nữa, trong các mô cơ thể, GH tăng cường chuyển acid béo thành acetyl coenzyme A (acetyl-CoA) và sau đó sử dụng để tạo năng lượng. Vì vậy, dưới tác động của GH, mỡ hay được dùng để sinh năng lượng hơn là carbohydrate và protein.

Khả năng điều khiển việc sử dụng mỡ của GH cùng với tác dụng đồng hóa protein làm tăng khối lượng cơ của cơ thể. Tuy nhiên, việc sử dụng chất béo dưới ảnh hưởng của hormone GH cần vài giờ để có thể diễn ra, trong khi tăng cường tổng hợp protein có thể bắt đầu trong vòng vài phút.

#### Tác dụng “ketogenic” của GH.

Dưới ảnh hưởng của một lượng dư thừa GH, sự huy động chất béo từ mô mỡ đôi khi diễn ra quá mức khi lượng lớn acid acetoacetic được tạo thành ở gan và đi vào dịch cơ thể, do đó gây ra ketosis. Sự huy động quá mức chất béo từ mô mỡ cũng thường gây ra gan nhiễm mỡ.

#### GH làm giảm sử dụng carbohydrate

Hormone GH gây ra các phản ứng tác động lên chuyển hóa carbohydrate, bao gồm (1) giảm hấp thu glucose ở các mô như cơ xương và mô mỡ, (2) tăng tạo glucose ở gan, và (3) tăng bài tiết insulin.

Các thay đổi này là kết quả “cản trở insulin” của GH, làm giảm hoạt động của insulin để kích thích hấp thu và sử dụng glucose ở cơ xương và mô mỡ và ức chế tân tạo glucose ở gan; việc này dẫn đến tăng nồng độ glucose máu và bù lại cũng làm tăng bài tiết insulin. Vì các lý do này, các tác dụng của GH được gọi là “yếu tố gây đái tháo đường”, và sự bài tiết quá mức GH có thể gây ra rối loạn chuyển hóa tương tự như được phát hiện ở bệnh nhân đái tháo đường type 2 (không phụ thuộc insulin), và ở những người kháng insulin.

Chúng tôi không biết cơ chế chính xác của việc GH gây kháng insulin và làm giảm sử dụng glucose tại tế bào. Tuy nhiên, việc hormone GH làm tăng nồng độ acid béo trong máu rất có thể góp phần làm giảm hoạt động của insulin lên sử dụng glucose tại mô. Các nghiên cứu thực nghiệm cho thấy sự tăng nồng độ acid béo trong máu nhanh hơn bình thường làm giảm độ nhạy của gan và cơ xương với tác dụng chuyển hóa carbohydrate của insulin.

### Sự cần thiết của insulin và carbohydrate cho chức năng kích thích sinh trưởng của GH

GH không có tác dụng ở những động vật không có tụy; và cũng không có tác dụng tăng trưởng nếu trong chế độ ăn không có carbohydrate. Các hiện tượng này cho thấy khi có đầy đủ hoạt tính của insulin và dự trữ đủ carbohydrate rất cần cho hoạt động chức năng của GH. Một phần của sự đòi hỏi này là vì carbohydrate và insulin cung cấp năng lượng cần thiết cho chuyển hóa tăng trưởng, nhưng đường như vẫn còn các tác dụng khác nữa. Đặc biệt quan trọng là khả năng tăng vận chuyển các amino acid vào tế bào của insulin, cũng như khả năng tăng cường vận chuyển glucose vào tế bào của hormone này.

### GH KÍCH THÍCH PHÁT TRIỂN SỤN VÀ XƯƠNG

Mặc dù GH làm tăng lắng đọng protein và tăng trưởng hầu hết các mô cơ thể, nhưng tác dụng rõ rệt nhất của GH là gây phát triển khung xương. Kết quả này là từ các phức hợp tác dụng của GH lên xương, bao gồm (1) tăng lắng đọng protein tại các tế bào sụn và tạo cốt bào dẫn đến phát triển xương, (2) kích thích phân chia tế bào và (3) một tác dụng nữa là chuyển tế bào sụn thành tạo cốt bào, do đó tạo ra sự lắng đọng ở xương mới.

Sự phát triển xương có 2 cơ chế chính. Thứ nhất, khi đáp ứng với kích thích của GH, các xương dài phát triển chiều dài của lớp sụn đầu xương, nơi các lớp sụn đầu xương tách ra khỏi thân xương. Việc này đầu tiên hình thành lớp sụn mới,

tiếp theo là lớp sụn này chuyển thành xương mới, do đó kéo dài thân xương và đẩy lớp sụn đầu xương ngày càng xa nhau hơn. Cùng lúc, lớp sụn đầu xương cũng dần dần được sử dụng hết, do đó vào cuối giai đoạn vị thành niên, không có lớp sụn đầu xương nào được bồi vào để làm cho xương dài thêm nữa. Khi đó, sự tạo xương xảy ra giữa thân và lớp sụn ở mỗi đầu, vì thế xương không dài thêm được nữa.

Thứ hai, *nguyên bào xương* ở vỏ xương và trong một số khoang xương gây lắng đọng xương mới vào bề mặt của các xương cũ. Đồng thời, *nguyên bào xương* (xem Chương 80) cũng phá hủy xương cũ. Khi tốc độ lắng đọng lớn hơn tốc độ phá hủy, độ dày của xương tăng lên. GH kích thích rất mạnh *nguyên bào xương*. Do đó, các xương vẫn có thể tiếp tục trở nên dày hơn về sau này dưới tác động của GH; điều này đặc biệt đúng với lớp màng xương. Ví dụ, xương hàm có thể được kích thích để phát triển sau tuổi vị thành niên, làm cằm và hàm dưới lồi ra. Tương tự, các xương sọ có thể phát triển bề dày và tạo ra những chỗ lồi lõm phía trên mắt.

### HORMONE GH THỰC HIỆN HẦU HẾT CÁC CHỨC NĂNG THÔNG QUA CÁC CHẤT TRUNG GIAN- SOMATOMEDIN

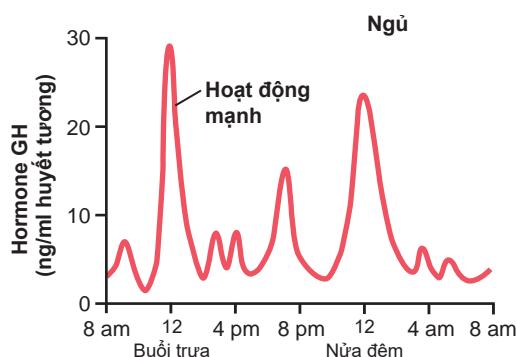
Khi GH tác động trực tiếp vào các tế bào sụn được nuôi cấy bên ngoài cơ thể, sự tăng sinh của sụn thường không xảy ra. Ngược lại, GH được tiêm vào cơ thể động vật thì lại gây tăng sinh và phát triển các tế bào tương tự.

Nói ngắn gọn, GH kích thích gan (và các mô khác với một mức thấp hơn) tạo ra các protein phân tử nhỏ gọi là somatomedin tác dụng mạnh làm tăng mọi phương diện phát triển của xương. Một số tác dụng của somatomedin lên sự phát triển tương tự như các tác dụng của insulin lên sự phát triển. Do đó, các somatomedin còn được gọi là Yếu tố phát triển giống insulin (IGF).

Có ít nhất 4 loại somatomedin đã phân lập được, nhưng trong đó quan trọng nhất là somatomedin C (còn được gọi là Yếu tố phát triển giống insulin-1 hay IGF-1). Trọng lượng phân tử của IGF-1 khoảng 7500, và nồng độ trong huyết tương phụ thuộc chất chẽ vào mức độ bài tiết hormone GH.

Những người lùn Pigmy ở Châu Phi không có khả năng tổng hợp lượng IGF-1 đủ mức để có tác dụng. Do đó, dù nồng độ GH trong huyết tương của họ bình thường hoặc cao, nhưng huyết tương họ vẫn bị thiếu IGF-1, làm cho họ có đặc điểm là mang tầm vóc nhỏ bé. Một vài giống người lùn khác (như người lùn Lévi-Lorain) cũng gặp vấn đề tương tự.

Hầu hết đã được công nhận, nhưng không phải hoàn toàn, những ảnh hưởng của GH thông qua IGF-1 và các somatomedin khác, hơn là những tác động trực tiếp của GH lên các xương và mô sụn



**Hình 76-6.** Sự dao động điển hình quá trình bài tiết hormone GH trong ngày, cho thấy ảnh hưởng rất lớn của hoạt động mạnh và sự bài tiết GH cũng tăng cao trong những giờ đầu tiên của giấc ngủ sâu.

Vì vậy, các thử nghiệm đã chứng minh rằng tiêm GH trực tiếp vào lớp sụn đầu xương trên động vật sống gây ra sự phát triển ở các vùng sụn này, và chỉ cần một lượng rất nhỏ GH để làm cho sự phát triển này diễn ra. Một vài dạng giả thuyết về somatomedin vẫn đang còn là dấu chấm hỏi. Có khả năng là hormone GH có thể kích thích sản xuất đủ lượng IGF-1 tại các mô tại vùng để làm cho vùng đó phát triển. Còn có khả năng GH phản hồi trực tiếp với sự phát triển của một số mô và cơ thể somatomedin là một cách thức khác của sự phát triển nhưng không phải lúc nào cũng cần thiết.

#### Hormone GH có khoảng tác dụng ngắn nhưng IGF-1 có khoảng tác dụng kéo dài

GH chỉ gắn lỏng lẻo với protein huyết tương. Do đó, GH di chuyển từ huyết tương vào các mô một cách nhanh chóng, và có thời gian bán hủy trong máu nhỏ hơn 20 phút. Ngược lại, IGF-1 gắn chặt vào một protein mang trong máu, protein này cũng tương tự như IGF-1, được sinh ra do kích thích của GH. Kết quả là IGF-1 được tiết từ máu vào mô rất chậm, với thời gian bán hủy kéo dài khoảng 20 giờ. Sự bài tiết rất chậm này giúp kéo dài tác dụng sinh trưởng của đỉnh tiết hormone GH như trong **Hình 76-6**.

#### ĐIỀU HÒA SỰ BÀI TIẾT HORMONE TĂNG TRƯỞNG

Sau tuổi vị thành niên, sự bài tiết giảm dần theo tuổi, cuối cùng giảm còn khoảng 25% khi rất già so với giai đoạn vị thành niên.

Hormone GH được tiết ra theo nhịp, tăng và giảm. Cơ chế chính xác điều khiển sự bài tiết GH vẫn chưa được hiểu một cách hoàn toàn, nhưng có vài yếu tố liên quan tới mức độ dinh dưỡng của cơ thể hoặc căng thẳng đã được biết là các yếu tố gây kích thích bài tiết GH: (1) thiếu ăn, nhất là khi bị giảm protein nặng; (2) tụt đường huyết hoặc giảm nồng độ acid béo trong máu;

**Bảng 76-3** Các yếu tố kích thích hay ức chế sự bài tiết hormone tăng trưởng

Kích thích bài tiết hormone tăng trưởng	Ức chế bài tiết hormone tăng trưởng
Hạ đường huyết	Tăng đường huyết
Giảm acid béo tự do trong máu	Tăng acid béo tự do trong máu
Tăng amino acid máu (arginine)	Lão hóa
Bị bỏ đói hoặc ăn chay, suy dinh dưỡng protein	Béo phì
Chấn thương, stress, hưng phấn	Hormone ức chế tiết GH (somatostatin)
Tập thể dục	GH (ngoại sinh)
Testosterone, estrogen	Somatomedins (yếu tố tăng trưởng giống insulin)
Giấc ngủ sâu (giai đoạn II và IV)	
Hormone kích thích tiết GH	
Ghrelin	

(3) thể dục; (4) hưng phấn; (5) chấn thương; và (6) ghrelin- một hormone được tiết ra ở dạ dày trước bữa ăn. Hormone GH còn tăng lên trong 2 giờ đầu sau khi ngủ sâu, được trình bày ở **Hình 76-6**.

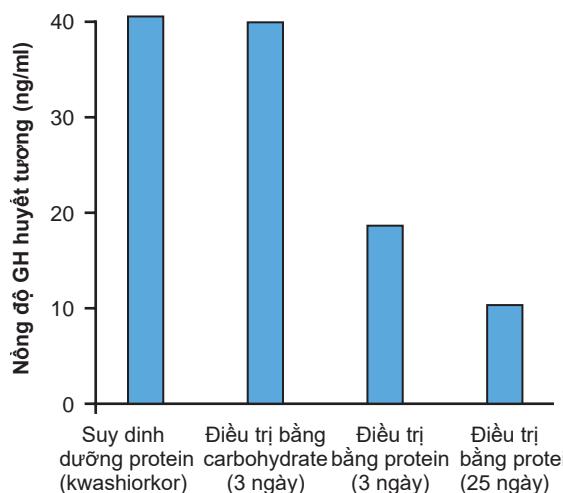
**Bảng 76-3** tổng hợp một số yếu tố đã biết gây ảnh hưởng đến sự bài tiết GH.

Bình thường nồng độ GH trong huyết tương người trưởng thành vào khoảng giữa 1,6- 3ng/ml; ở trẻ em hoặc vị thành niên là khoảng 6ng/ml. Những giá trị này có thể tăng lên đến 50ng/ml sau khi cơ thể cạn kiệt dự trữ protein hoặc carbohydrate khi bị đói ăn kéo dài.

Trong tình trạng cấp tính, tụt đường huyết là một kích thích mạnh đến sự bài tiết hormone GH hơn là khi bị giảm protein cấp tính. Ngược lại, trong tình trạng mạn tính, sự bài tiết GH dường như liên quan tới mức độ thiếu protein tế bào hơn là mức độ hạ đường huyết. Ví dụ, nồng độ rất cao GH được tiết ra khi bị thiếu ăn liên quan chặt chẽ với lượng protein bị thiếu hụt.

**Hình 76-7** cho thấy ảnh hưởng của sự thiếu hụt protein lên nồng độ GH huyết tương và sau đó là ảnh hưởng của bổ sung protein vào bữa ăn. Cột đầu tiên biểu diễn lượng lớn GH ở trẻ em bị thiếu protein nặng khi bị suy dinh dưỡng *kwashiorkor*; cột thứ hai biểu diễn mức GH của cùng đứa trẻ đó sau 3 ngày được điều trị với lượng carbohydrate trong bữa ăn nhiều hơn mức cần thiết, cho thấy carbohydrate không làm giảm nồng độ GH huyết tương. Cột thứ 3 và 4 biểu diễn mức GH sau khi điều trị bằng bổ sung protein trong khoảng từ 3-25 ngày tương ứng với sự suy giảm hormone GH.

Các kết quả này chứng minh rằng trong tình trạng suy dinh dưỡng protein nặng, cung cấp đủ calo chưa đủ để điều chỉnh sự bài tiết hormone GH. Sự thiếu hụt protein cũng phải được điều chỉnh



**Hình 76-7.** Ảnh hưởng của suy dinh dưỡng protein nặng đến nồng độ hormone GH trong huyết tương trong bệnh kwashiorkor. Đồng thời cũng chỉ ra sự thắt chặt của điều trị bằng carbohydrate và tác dụng củ điều trị bằng protein làm giảm nồng độ hormone GH. (Nguồn Pimstone BL, Barb ezat G, Hansen JD và cộng sự: Nghiên cứu sự bài tiết hormone GH trong suy dinh dưỡng protein- calo. Am J Clin Nutr 21:482, 1968.)

trước khi nồng độ hormone GH trở lại bình thường.

### Vai trò của vùng dưới đồi, hormone kích thích tiết GH, và somatostatin trong việc điều khiển sự bài tiết hormone GH

Ở các phần trước nói về các yếu tố có thể ảnh hưởng đến sự bài tiết GH, ta có thể dễ dàng thấy được sự lúng túng của các nhà sinh lý học khi cố gắng làm sáng tỏ bí ẩn của sự bài tiết hormone GH. Ta đã biết rằng sự bài tiết GH được điều khiển bởi hai yếu tố bài tiết trên vùng dưới đồi và sau đó được vận chuyển đến thùy yên trước qua hệ mạch cửa dưới đồi- yên. Chúng là những hormone kích thích tiết GH (GHRH) và hormone ức chế tiết GH (somatostatin). Cả hai loại đều là những polypeptide; GHRH gồm chuỗi 44 amino acid, và somatostatin gồm chuỗi 14 amino acid.

Vị trí ở vùng dưới đồi tiết ra GHRH là vùng *nhân bụng*; cũng là vị trí nhạy cảm với nồng độ glucose máu tại vùng dưới đồi, gây ra cảm giác no khi tăng đường máu và cảm giác đói khi hạ đường máu. Sự bài tiết somatostatin được điều khiển ở các vị trí khác trên vùng dưới đồi. Do đó, có khả năng một số tín hiệu tương tự mà thay đổi hành vi ăn uống cũng làm thay đổi sự bài tiết GH.

Cùng cách này, các tín hiệu dưới đồi diễn tả tâm trạng, căng thẳng, và chấn thương hoàn toàn có thể ảnh hưởng tới sự bài tiết GH. Trên thực tế, thực nghiệm cho thấy các catecholamine, dopamine và serotonin, mỗi chất đều được bài tiết từ các hệ thần kinh khác nhau ở vùng dưới đồi,

đều làm tăng sự bài tiết hormone GH.

Hầu hết sự điều khiển bài tiết hormone GH có lẽ thông qua hormone GHRH hơn là hormone somatostatin. GHRH kích thích bài tiết GH qua việc gắn với các receptor đặc hiệu trên bề mặt màng ngoài của các tế bào tiết GH ở thùy yên trước. Các receptor kích hoạt hệ adenylyl cyclase phía trong màng tế bào, tăng lượng AMP vòng nội bào. Sự kích thích này có cả tác dụng ngắn lẫn tác dụng kéo dài. Tác dụng ngắn là tăng lượng ion Calci vận chuyển vào trong tế bào; trong vài phút, hiện tượng này gây ra sự hòa màng của các túi tiết GH và bài tiết GH vào trong máu. Tác dụng kéo dài là làm tăng sự dịch mã trong nhân thông qua các gen để kích thích sự tổng hợp hormone mới.

Khi hormone GH được đưa trực tiếp vào máu của con vật trong vòng vài giờ, mức độ bài tiết hormone tăng trưởng nội sinh giảm xuống. Sự suy giảm này chứng tỏ sự bài tiết hormone GH được điều khiển bởi cơ chế feedback âm tính điển hình, tương tự như bản chất của tất cả các hormone. Bản chất cơ chế feedback này và liệu có qua trung gian là sự ức chế GHRH hay là sự tăng cường bài tiết somatostatin (ức chế bài tiết hormone GH) vẫn còn chưa chắc chắn.

**Tóm lại**, những kiến thức chúng ta đã biết về sự điều khiển bài tiết hormone GH vẫn chưa đủ để vẽ nên một bức tranh tổng quát. Do đó, vì có sự bài tiết cực mạnh hormone GH khi bị thiếu ăn và tác dụng lâu dài quan trọng trong điều khiển sự tổng hợp protein và sự phát triển mô cơ thể, chúng tôi cho rằng: chất có tác dụng kéo dài điều khiển sự bài tiết hormone GH là tình trạng kéo dài về dinh dưỡng của các mô, đặc biệt là mức độ suy dinh dưỡng protein. Có nghĩa là, thiếu hoặc thừa dinh dưỡng tại các mô cần thiết protein (ví dụ sau một hiệp tập thể dục khi cơ ở trong tình trạng nợ oxy sẽ làm tăng mức độ bài tiết hormone GH. Hormone GH, đến lượt mình, điều khiển sự tổng hợp các protein mới đồng thời duy trì các protein nội bào.

### Bất thường bài tiết hormone GH Suy tuyến yên trước

Suy tuyến yên trước tức là giảm sự bài tiết của tất cả các hormone tuyến yên trước. Sự suy giảm bài tiết có thể do bẩm sinh (từ khi sinh ra), hoặc có thể diễn ra đột ngột hoặc từ từ ở bất kỳ thời gian nào trong đời, hầu hết thường do hậu quả của u tuyến yên phá hủy tuyến.

### Suy tuyến yên trước ở người trưởng thành

Suy tuyến yên trước hay xảy ra trong giai đoạn trưởng thành là hậu quả của 3 bất thường hay gặp nhất. Hai loại u tuyến yên, u sọ hố hoặc u không nhuộm màu, có thể chèn ép tuyến yên đến mức làm cho chức năng của các tế bào chế tiết thùy trước yên bị phá hủy toàn bộ hoặc gần toàn bộ. Nguyên nhân thứ ba là do huyết khối mạch máu tuyến yên. Hiện tượng bất thường này xảy ra khi sản phụ bị sốc tuần hoàn sau khi sinh.

Những ảnh hưởng tiên phát của suy tuyến yên trước ở người lớn gồm (1) suy giáp, (2) giảm sản xuất glucocorticoid ở tuyến vỏ thượng thận, và (3) ức chế sự bài tiết các hormone hướng sinh dục nên bị mất đi các chức năng sinh dục. Vì thế, ảnh dưới đây là một người bị đần độn (do thiếu các hormone tuyến giáp), người này tăng trong lượng (vi thiếu sự huy động mỡ của các hormone GH, hormone kích thích vỏ thượng thận và hormone vỏ thượng thận, hormone tuyến giáp) và bị mất toàn bộ chức năng sinh dục. Trừ các chức năng sinh dục, còn lại bệnh nhân có thể điều trị các rối loạn khác bằng bổ sung hormone vỏ thượng thận và hormone tuyến giáp.

### Chứng lùn

Hầu hết các trường hợp bị lùn là hậu quả của suy giảm toàn bộ chức năng bài tiết thùy yên trước (suy tuyến yên trước) trong giai đoạn thơ ấu. Nói chung, tất cả các phần cơ thể phát triển vẫn theo các tỷ lệ thích hợp, nhưng tốc độ phát triển bị giảm mạnh. Một trẻ 10 tuổi có thể có cơ thể của một trẻ 4-5 tuổi, và tương tự với người 20 tuổi có thể có cơ thể chỉ phát triển bằng một trẻ 7-10 tuổi. Người bị lùn tuyến yên không dậy thì và không thể bài tiết đủ lượng hormone hướng sinh dục để phát triển các chức năng sinh dục của người lớn. Tuy nhiên trong 1/3 số người lùn chỉ hormone GH bị suy giảm; những người này vẫn có trưởng thành chức năng tình dục và có thể sinh sản. Ở một kiểu người lùn (người lùn cổ Châu Phi và người lùn Lévi-Lorain), mức độ bài tiết hormone GH vẫn bình thường hoặc cao, nhưng không có khả năng tổng hợp somatomedin C (do di truyền)- là một bước quan trọng trong quá trình phát triển bởi hormone GH.

### Điều trị bằng hormone GH

Các hormone tăng trưởng từ các loại động vật khác nhau rất khác nhau nên chúng chỉ gây tác dụng trên một loài, hoặc các loài có quan hệ lân cận. Vì thế, hormone GH của các động vật bậc thấp hơn (ở một mức độ nào đó ngoại trừ loài linh trưởng) không gây tác dụng trên người. Do đó, hormone sinh trưởng của người được gọi là hGH (human-GH) để phân biệt với các loài khác.

Trước đây, vì GH phải được lấy từ tuyến yên người nên rất khó lấy được lượng đủ để điều trị cho bệnh nhân suy tuyến yên, trừ trên mục đích thử nghiệm. Tuy nhiên, hormone hGH bây giờ có thể tổng hợp từ vi khuẩn E.coli sau việc ứng dụng thành công công nghệ tái tổ hợp ADN. Vì thế, hormone này bây giờ đã có sẵn cho mục đích điều trị suy giảm hormone GH. Người lùn bị suy hormone GH đơn thuần có thể được chữa khỏi hoàn toàn nếu được điều trị sớm. Hormone tăng trưởng người còn có thể chứng minh lợi ích

của mình ở các rối loạn khác vì có các chức năng chuyển hóa rộng rãi.

**Bệnh khổng lồ.** Đôi khi, các tế bào ái toan tiết hormone GH ở tuyến yên trước hoạt động quá mức, hay thậm chí có khối u tế bào ái toan trong tuyến. Hậu quả là, lượng lớn hormone GH được tiết ra. Tất cả mô cơ thể phát triển rất nhanh, bao gồm cả xương. Nếu tình trạng này xảy ra trước tuổi vị thành niên, trước khi sụn các đầu xương dài cốt hóa, chiều cao sẽ tăng nhiều và người đó trở thành người khổng lồ- có thể cao tới 2,44m (8 ft).

Người khổng lồ thường có tăng đường máu, và các tế bào beta ở các đảo Langerhans của tụy dễ bị thoái hóa do chúng bị quá tải vì tăng đường máu. Vì thế, ở khoảng 10% người khổng lồ, cuối cùng sẽ dẫn đến đái tháo đường tiền triền.

Ở hầu hết người khổng lồ, ở giai đoạn cuối sẽ tiến triển thành suy tuyến yên trước nếu họ không được điều trị vì bệnh khổng lồ thường do khối u tuyến yên phát triển cho đến lúc phá hủy tuyến. Sự suy giảm hormone tuyến yên thường gây chết trong giai đoạn đầu sau khi trưởng thành. Tuy nhiên, một khi được chẩn đoán bệnh khổng lồ, các ảnh hưởng nặng nề có thể được ngăn chặn bằng vi phẫu khối u thần kinh hoặc xạ trị tuyến yên.

**Bệnh to cực chi.** Nếu một khối u không nhuộm màu xuất hiện sau tuổi vị thành niên, tức là sau khi diễn ra sự cốt hóa sụn vào thân xương dài, người đó không thể cao thêm được nữa, nhưng xương vẫn có thể dày lên và các mô mềm vẫn có thể phát triển. Khi đó **Hình 76-8**, iđược gọi là Bệnh to cực chi. Đặc trưng bệnh này là sự phì đại các xương tứ chi và các màng xương, bao gồm xương sọ, mũi, trán, ụ trán, xương hàm dưới, và các đốt sống, bởi vì sự phát triển của chúng không dừng lại ở tuổi vị thành niên. Do đó, xương hàm dưới bị nhô ra trước, đôi khi nhô đến 1,3cm, trán dốc ra trước vì ụ trán nhô ra, mũi to lên gấp đôi, chân phải dùng giàn cỡ 14 hoặc to hơn, và các ngón tay to lên gấp gần 2 lần bình thường. Bên cạnh những ảnh hưởng trên, những sự biến đổi ở đốt sống thường dẫn đến gù lưng (gù sột sống). Cuối cùng, nhiều tạng mềm như lưỡi, gan hoặc thận chí là thận cũng to lên.

### Vai trò của giảm bài tiết hormone GH gây ra các biến đổi liên quan đến sự lão hóa

Ở những người mất chức năng bài tiết GH, một số đặc tính của quá trình lão hóa được thúc đẩy nhanh hơn. Ví dụ, 1 người 50 tuổi bị thiếu hormone GH trong nhiều năm có thể có bề ngoài như người 65 tuổi. Kiểu hình theo độ tuổi chủ yếu là kết quả của việc giảm lắng đọng protein ở các mô cơ thể và thay vào đó là tăng lắng đọng mỡ ở các mô này. Các ảnh hưởng thực thể và sinh lý làm tăng nếp nhăn, giảm chức năng một số cơ quan, và giảm kích thước cũng như độ chắc các cơ.



Figure 76-8. Patient with acromegaly.

As one ages, the average plasma concentration of growth hormone in an otherwise normal person changes approximately as follows:

Age (years)	ng/ml
5 to 20	6
20 to 40	3
40 to 70	1.6

Thus, it is possible that some of the normal aging effects result from diminished growth hormone secretion. In fact, some studies of growth hormone therapy in older people have demonstrated three important beneficial effects: (1) increased protein deposition in the body, especially in the muscles; (2) decreased fat deposits; and (3) a feeling of increased energy. Other studies, however, have shown that treatment of elderly patients with recombinant growth hormone may produce several undesirable adverse effects including insulin resistance and diabetes, edema, carpal tunnel syndrome, and arthralgias (joint pain). Therefore, recombinant growth hormone therapy is generally not recommended for use in healthy elderly patients with normal endocrine function.

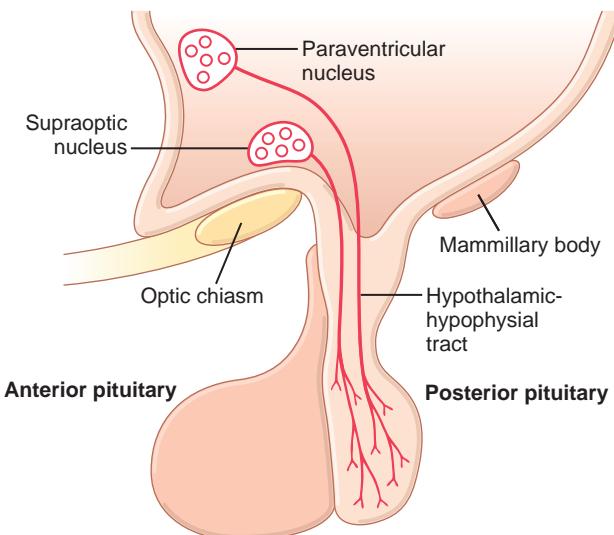


Figure 76-9. Hypothalamic control of the posterior pituitary.

**Hình 76-9.** Các đường thần kinh này đi xuống tuyến yên thần kinh qua cuống yên. Các đầu tận thần kinh là các synap chứa các bọc chẽ tiết. Các đầu tận này nằm trên giường mao mạch; nơi chúng bài tiết hai hormone tuyến yên trước: (1) hormone chống bài niệu (ADH) hay còn gọi là vasopressin và (2) oxytocin.

Nếu cuống yên bị cắt phía trên tuyến yên nhưng vùng dưới đồi vẫn nguyên vẹn, các hormone tuyến yên sau vẫn được bài tiết bình thường sau khi bị giảm thoáng qua trong vài ngày; sau đó chúng được bài tiết từ các đầu bị cắt của các sợi vùng dưới đồi chứ không phải từ các đầu tận ở tuyến yên sau. Lý do vì các hormone bắt đầu được tổng hợp tại các thân tế bào tại nhân trên thị và nhân cận não thắt, sau đó được vận chuyển ở dạng gắn với các protein "mang" xuống các

### TUYẾN YÊN SAU VÀ MỐI LIÊN QUAN VỚI VÙNG DƯỚI ĐỒI

Tuyến yên sau, hay còn gọi là tuyến yên thần kinh, được tạo nên chủ yếu từ các tế bào giống tế bào thần kinh đệm, hay còn gọi là các tế bào ngoại mạc. Các tế bào ngoại mạc không bài tiết hormone; chúng hoạt động độc lập như là một cấu trúc nâng đỡ cho một lượng lớn các nút giao của các sợi thần kinh và nút giao các đầu tận thần kinh từ các đường thần kinh có nguồn gốc từ

đầu tận thần kinh ở tuyến yên sau, sự di chuyển này mất khoảng vài ngày.

ADH được sản xuất chủ yếu ở nhân trên thị, trong khi oxytocin được sản xuất chủ yếu ở nhân cận não thất. Các nhân này có thể tổng hợp lượng hormone phụ bằng 1/6 lượng hormone chính.

Khi tín hiệu thần kinh được chuyển xuống qua các sợi từ nhân trên thị hay nhân cận não thất, hormone ngay lập tức được tiết ra từ các túi tiết ở các đầu tận thần kinh qua cơ chế bài tiết thông thường của oxytocin và chúng được hấp thụ vào các mao mạch cạnh đó. Cả protein mang và hormone được tiết ra cùng lúc, nhưng vì chỉ gắn lỏng lẻo với nhau, hormone tách ra gần như ngay lập tức. Hiện tại vẫn chưa tìm được chức năng nào của các protein mang sau khi ra khỏi các nút thần kinh.

#### Cấu trúc hóa học của ADH và oxytocin

Cả oxytocin và ADH (vasopressin) là polipeptid, đều chứa 9 amino acid. Thứ tự các amino acid như sau:

**Vasopressin:** Cys-Tyr-Phe-Gln-Asn-Cys-Pro-Arg-GlyNH<sub>2</sub>  
**Oxytocin:** Cys-Tyr-Ile-Gln-Asn-Cys-Pro-Leu-GlyNH<sub>2</sub>

Chú ý rằng hai hormone này gần giống nhau trừ ở vasopressin: phenylamin và arginin thay chỗ isoleucin và leucine của phân tử oxytocin. Sự giống nhau về phân tử giải thích cho chức năng tương tự nhau của hai hormone này.

### CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA HORMONE CHỐNG BÀI NIỆU

Tiêm một lượng cực nhỏ ADH (2 nanogam) có thể làm hạn chế sự bài tiết nước ở thận (chống bài niệu). tác dụng chống bài niệu được nói đến ở Chương 29. Nói ngắn gọn, khi thiếu ADH, các ống góp trở nên hầu như không thấm nước, ngăn đáng kể sự tái hấp thu nước và do đó cho phép lượng lớn nước mất theo nước tiểu, và còn làm loãng nước tiểu. Ngược lại, khi có mặt ADH, tính thấm của ống góp với nước tăng lên rất nhiều và cho phép hầu hết nước được tái hấp thu qua thành ống, do đó duy trì được lượng nước trong cơ thể và cung cấp nước tiểu.

Không có ADH, màng luminal của các tế bào biểu mô ống góp hầu như không thấm nước. Tuy nhiên, ngay lập tức bên trong màng tế bào có một lượng lớn các hạt đặc biệt có rất nhiều lỗ thấm nước gọi là *aquaporin*. Khi ADH hoạt động trên tế bào, đầu tiên gắn với các receptor màng để hoạt hóa adenylyl cyclase tổng hợp AMP vòng

trong lòng ống tế bào chất. Quá trình tổng hợp này gây ra sự phosphoryl hóa các yếu tố trong các hạt đặc biệt, sau đó khiến các hạt này gắn vào phía đỉnh màng tế bào, do đó tạo thành nhiều vùng thấm nước mạnh. Tất cả diễn ra trong 5- 10 phút. Nếu tiếp tục thiếu hụt ADH, toàn bộ quá trình bị đảo ngược trong sau 5- 10 phút. Do đó, quá trình này tạm thời mang đến nhiều lỗ cho phép nước khuếch tán tự do từ lòng ống qua lớp tế bào biểu mô ống và vào trong dịch kẽ thận. Sau đó nước được hấp thu từ các ống góp qua thâm thấu (xem Chương 29: mối liên hệ với cơ chế cung cấp nước tiểu của thận).

### ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT HORMONE CHỐNG BÀI NIỆU (ADH)

**Tăng áp suất thâm thấu dịch ngoại bào kích thích bài tiết ADH.** Khi dịch ưu trương được tiêm vào trong động mạch cấp máu cho vùng dưới đồi, các neuron ADH ở nhân trên thị và nhân cận não thất lập tức chuyển xung đến tuyến yên sau để bài tiết lượng lớn ADH vào máu, đôi khi ADH có thể được bài tiết nhiều gấp 20 lần bình thường. Ngược lại, tiêm dịch nhược trương vào động mạch này làm tạm ngắt xung thần kinh do đó ngừng hầu hết sự bài tiết ADH. Vì vậy, nồng độ ADH trong dịch cơ thể có thể biến thiên từ một lượng rất nhỏ đến lượng rất lớn hoặc ngược lại trong vòng vài phút.

Ở vùng nào đó gần vùng dưới đồi là các receptors neuron được biến đổi gọi là các *receptor thâm thấu*. Khi dịch ngoại bào trở nên quá ưu trương, do áp suất thâm thấu nên dịch sẽ đi ra ngoài các tế bào receptor thâm thấu, làm giảm kích thước tế bào và phát ra các tín hiệu lên vùng dưới đồi để tăng bài tiết ADH. Ngược lại, khi dịch ngoại bào trở nên quá nhược trương, do áp suất thâm thấu, nước đi theo hướng ngược lại (vào trong tế bào), sẽ làm giảm tín hiệu bài tiết ADH. Mặc dù một số người coi những receptor thâm thấu thuộc vùng dưới đồi (hay thậm chí ở nhân trên thị), một số khác lại cho rằng chúng liên kết với *organum vasculosum*, một cấu trúc giàu mạch máu ở *anteroventral wall* của não thất ba.

Chưa cần quan tâm đến cơ chế, dịch cơ thể ưu trương kích thích nhân trên thị, trong khi dịch nhược trương ức chế chúng. Có một hệ thống feedback để điều khiển toàn bộ áp suất thâm thấu của dịch cơ thể.

Bằng chứng cụ thể hơn của sự điều khiển bài tiết ADH và vị trí của ADH trong điều hòa chức năng thận cũng như áp suất thâm thấu dịch cơ thể có tại Chương 29.

#### Giảm thể tích tuần hoàn và giảm huyết áp kích thích bài tiết ADH- tác dụng co mạch của ADH

Trong khi một nồng độ nhỏ ADH làm tăng giữ nước thông qua thận, nồng độ cao ADH có tác dụng mạnh gây co các tiểu động mạch

tòan cơ thể và do đó làm tăng huyết áp động mạch. Vì thế, ADH còn có tên khác là vasopressin (co mạch)

Một trong những tác nhân kích thích bài tiết lượng lớn ADH là giảm thể tích tuần hoàn. Hiện tượng này xảy ra mạnh khi thể tích tuần hoàn bị giảm từ 15- 25% trở lên; mức bài tiết sau đó thường tăng cao gấp 50 lần bình thường. Nguyên nhân là do:

Tâm nhĩ có các receptor súc căng, được kích thích bởi đồ đầy. Khi được kích thích, chúng gửi các tín hiệu lên não để ức chế bài tiết ADH. Ngược lại, khi các receptor không được kích thích do hậu quả của máu về tim ít, các hiện tượng diễn ra ngược lại, ADH được bài tiết nhiều hơn. Giảm súc căng của các receptor nhận cảm áp lực của động mạch cảnh, động mạch chủ và các vùng phổi cũng kích thích bài tiết ADH. Cụ thể hơn về cơ chế feedback áp lực- thể tích máu được nói đến ở Chương 29.

## CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA OXYTOCIN

### Oxytocin làm co tử cung khi mang thai

Hormone oxytocin, kích thích mạnh mẽ co tử cung khi mang thai, nhất là trong giai đoạn cuối của thai kì. Do đó, nhiều nhà sản khoa cho rằng hormone này cũng đóng góp một phần tham gia vào quá trình sinh sản. Việc này dựa vào những bằng chứng thực tế: (1) ở động vật bị cắt bỏ tuyến yên, quá trình chuyển dạ kéo dài hơn, cho thấy có sự tác động của oxytocin trong giai đoạn này; (2) lượng oxytocin trong huyết tương tăng lên trong quá trình chuyển dạ, nhất là trong giai đoạn cuối; và (3) sự kích thích vào khung chậu ở động vật mang thai tạo ra các tín hiệu thần kinh đi lên vùng dưới đồi và gây ra tăng bài tiết oxytocin. Những tác dụng này và cơ chế này để aiding quá trình chuyển dạ được nói kĩ hơn tại Chương 83.

### Oxytocin khiến vú bài xuất sữa

Oxytocin cũng có vai trò rất quan trọng trong sự cung cấp sữa mẹ- một vai trò được biết cụ thể hơn so với vai trò làm co tử cung. Trong giai đoạn cho con bú, oxytocin làm cho sữa được bài xuất từ nang (alveoli) vào trong ống tuyến vú để đưa trẻ có thể mút được.

Cơ chế này hoạt động như sau: Động tác mút kích thích đầu ti tạo ra các tín hiệu để được vận chuyển qua các neuron xúc giác đến các neuron oxytocin tại nhân cận não thất và nhân trên thị ở vùng dưới đồi, khiến oxytocin được bài tiết ở tuyến yên sau. Oxytocin sau đó đi theo máu xuống vú, tại đây oxytocin làm co

các tế bào biểu mô cơ nằm ở rìa và tạo thành hàng rào bao quanh các nang tuyến sữa. Chưa đến 1 phút sau khi trẻ bắt đầu mút, sữa bát đầu chảy ra. Cơ chế này được gọi là *bài xuất sữa*, được nói cụ thể hơn ở Chương 83 ở phần sự liên quan với sinh lý sữa mẹ.

## Tài liệu tham khảo

- Allen DB, Cuttler L: Clinical practice. Short stature in childhood—challenges and choices. *N Engl J Med* 368:1220, 2013.
- Bartke A, Sun LY, Longo V: Somatotropic signaling: trade-offs between growth, reproductive development, and longevity. *Physiol Rev* 93:571, 2013.
- Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol* 382:387, 2014.
- Chiamolera MI, Wondisford FE: Thyrotropin-releasing hormone and the thyroid hormone feedback mechanism. *Endocrinology* 150: 1091, 2009.
- Chikani V, Ho KK: Action of GH on skeletal muscle function: molecular and metabolic mechanisms. *J Mol Endocrinol* 52:R107, 2013.
- Cohen LE: Idiopathic short stature: a clinical review. *JAMA* 311:1787, 2014.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gazzaruso C, Gola M, Karamouzis I, et al: Cardiovascular risk in adult patients with growth hormone (GH) deficiency and following substitution with GH—an update. *J Clin Endocrinol Metab* 99:18, 2014.
- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Ho JM, Blevins JE: Coming full circle: contributions of central and peripheral oxytocin actions to energy balance. *Endocrinology* 154:589, 2013.
- Juul KV, Bichet DG, Nielsen S, Nørgaard JP: The physiological and pathophysiological functions of renal and extrarenal vasopressin V2 receptors. *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F931, 2014.
- Koshimizu TA, Nakamura K, Egashira N, et al: Vasopressin V1a and V1b receptors: from molecules to physiological systems. *Physiol Rev* 92:1813, 2012.
- Livingstone C: Insulin-like growth factor-I (IGF-I) and clinical nutrition. *Clin Sci (Lond)* 125:265, 2013.
- McEwen BS: Physiology and neurobiology of stress and adaptation: central role of the brain. *Physiol Rev* 87:873, 2007.
- Melmed S: Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest* 119:3189, 2009.
- Moeller HB, Fenton RA: Cell biology of vasopressin-regulated aquaporin-2 trafficking. *Pflugers Arch* 464:133, 2012.
- Møller N, Jørgensen JO: Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev* 30:152, 2009.
- Nielsen S, Frokiaer J, Marples D, et al: Aquaporins in the kidney: from molecules to medicine. *Physiol Rev* 82:205, 2002.
- Perez-Castro C, Renner U, Haedo MR, et al: Cellular and molecular specificity of pituitary gland physiology. *Physiol Rev* 92:1, 2012.
- Zhu X, Gleberman AS, Rosenfeld MG: Molecular physiology of pituitary development: signaling and transcriptional networks. *Physiol Rev* 87:933, 2007.



# Chuyển hóa hormon tuyến giáp

Tuyến giáp nằm ngay dưới thanh quản và trước khí quản, là tuyến nội tiết lớn nhất, ở người trưởng thành nặng khoảng 15 tới 20g. Tuyến giáp tiết hai hormon chính, *thyroxine* và *triiodothyronine*, thường gọi lần lượt là  $T_4$  và  $T_3$ . Cả hai hormon này làm tăng chuyển hóa chất của cơ thể. Thiếu hụt hoàn toàn hormon tuyến giáp thường làm cho chuyển hóa cơ sở giảm 40-50% dưới mức bình thường, và bài tiết tuyến giáp quá mức có thể tăng chuyển hóa cơ sở tới 60%-100% trên mức bình thường. Bài tiết tuyến giáp được kiểm soát chủ yếu bởi *thyroid-stimulating hormone* (TSH) - được tiết bởi tuyến yên.

Tuyến giáp cũng tiết *calcitonin*, một hormon liên quan đến chuyển hóa calci, được thảo luận trong Chương 80.

Mục đích của chương này là để thảo luận về sự hình thành và chế tiết của hormon tuyến giáp, chức năng chuyển hóa và điều tiết của chúng.

*Thyroglobulin*, trong đó chứa hormon tuyến giáp. Một khi tiết hormon vào trong nang, nó phải được hấp thu qua tế bào biểu mô nang vào máu trước khi nó có thể hoạt động trong cơ thể. Tuyến giáp có lưu lượng máu khoảng 5 lần trọng lượng của tuyến mỗi phút, cung cấp lượng máu lớn như bất kỳ khu vực nào của cơ thể, ngoại trừ vỏ thượng thận.

Tuyến giáp cũng chứa tế bào C tiết *calcitonin*, một hormon tham gia điều hòa nồng độ ion calci trong huyết tương, được thảo luận trong chương 80.

## VAI TRÒ CỦA IOD TRONG TỔNG HỢP THYROXIN

Để duy trì tổng hợp thyroxin cần thiết cho cơ thể, cần khoảng 50 mg/năm iod hấp thu vào dưới dạng idiodua, hoặc khoảng 1 mg/tuần. Để ngăn tình trạng thiếu iod, trong muối ăn thường được trộn thêm một lượng iod với tỷ lệ NaI/NaCl là 1/100,000.

**Số phận của iod hấp thu:** iod của thức ăn được hấp thu từ đường tiêu hóa đi vào máu tương tự như clorua. Thông thường, hầu hết idiodua nhanh chóng được đào thải qua thận, nhưng chỉ khoảng 1/5 từ tuần hoàn máu vào tế bào tuyến giáp và được sử dụng để tổng hợp hormon tuyến giáp.

## BƠM IOD-THE SODIUM-IODIDE SYMPORter (IODIDE TRAPPING-BẪY IOD)

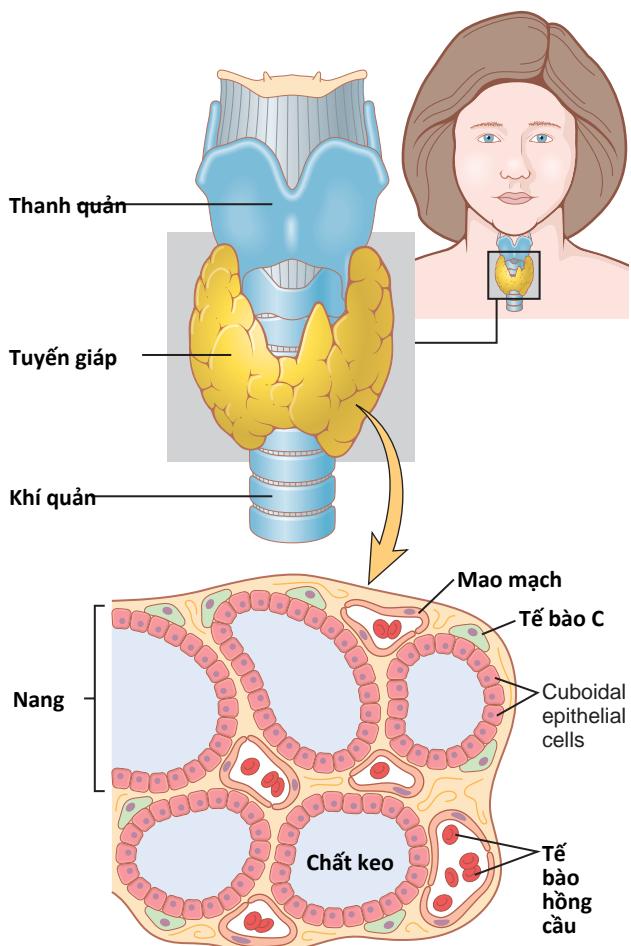
Giai đoạn đầu hình thành hormon tuyến giáp, **Hình 77-2**, là vận chuyển iod từ máu vào các tế bào tuyến giáp và các nang giáp. Màng đáy của tế bào tuyến giáp có khả năng đặc biệt để bơm iod tích cực vào trong tế bào. Bơm này được thực hiện bởi hoạt động của *sodium-iodide symporter*, đồng vận chuyển 1 ion iod với 2 ion natri qua màng đáy bên vào trong tế bào. Năng lượng để vận chuyển iod chống lại gradient nồng độ đến từ bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$ -ATPase (ATPase- adenosine triphosphatase).

## TỔNG HỢP VÀ BÀI TIẾT NHỮNG HORMON CHUYỂN HÓA TUYẾN GIÁP

Khoảng 93% các hormon hoạt động chuyển hóa được tiết từ tuyến giáp là *thyroxine*, và 7% là *triiodothyronine*. Tuy nhiên, hầu hết tất cả hormon tuyến giáp được chuyển hóa cuối cùng thành triiodothyronine ở trong mô, do vậy cả hai đều quan trọng. Các chức năng của hai hormon này giống nhau, nhưng khác nhau về vận tốc hoạt động và mức độ hoạt động. Triiodothyronine mạnh khoảng bốn lần so với thyroxine, nhưng nó tồn tại trong máu với lượng nhỏ hơn nhiều và thời gian ngắn hơn nhiều so với thyroxine.

## GIẢI PHẪU SINH LÝ CỦA TUYẾN GIÁP

Như trong **Hình 77-1**, tuyến giáp gồm số lượng lớn nang kín (đường kính khoảng 100-300 micromet). Những nang này chứa đầy chất bài tiết gọi là chất keo và được lót bằng lớp tế bào hình khói và tiết hormon vào lòng nang, thành phần chính của chất keo là lượng lớn glycoprotein



Hình 77-1. Giải phẫu và hình ảnh vi thể của tuyến giáp, bài tiết hormon tuyến giáp vào lòng nang

Nó bơm natri ra khỏi tế bào, do đó tạo ra một nồng độ natri thấp trong tế bào và một gradient tạo điều kiện cho natri khuếch tán vào tế bào

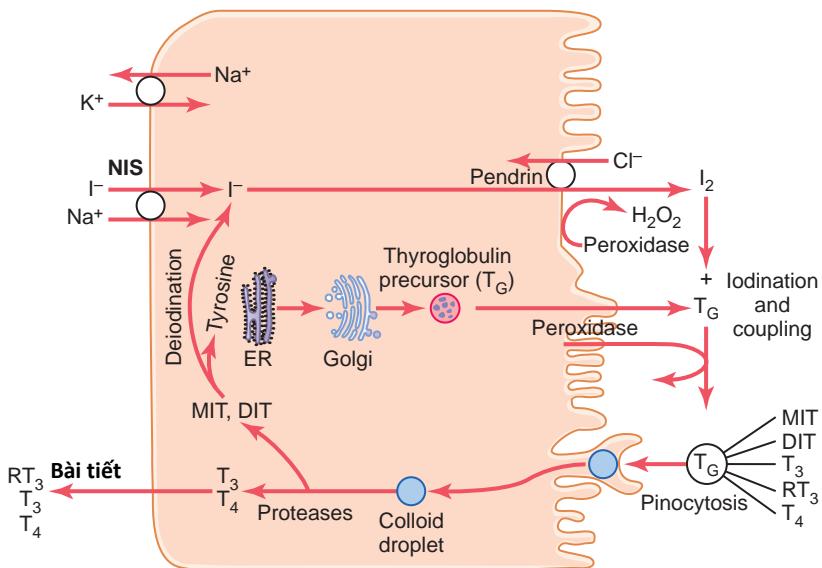
Quá trình tập chung iod trong tế bào gọi là *bẫy iod* (*iodide trapping*). Trong một tuyến giáp bình thường, bơm iod duy trì nồng độ trong tuyến gấp khoảng 30 lần nồng độ trong máu. Khi tuyến giáp hoạt động đến mức cực đại, tỷ lệ nồng độ này có thể tăng cao 250, tỷ lệ bẫy iod của tuyến giáp chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, quan trọng nhất là nồng độ TSH; TSH kích thích và việc cắt bỏ tuyến yên thực sự giảm đáng kể hoạt động bơm iod trong tế bào tuyến giáp.

Iod được vận chuyển ra ngoài tế bào tuyến giáp qua màng định vào nang bởi phân tử vận chuyển clo-iod ngược chiều là *pendrin*. Các tế bào biểu mô tuyến giáp cũng tiết vào lòng ống thyroglobulin là kết quả của acid amin tyrosin kết hợp với iod. Như được thảo luận ở phần tiếp.

## THYROGLOBULIN VÀ ĐẶC ĐIỂM HÓA HỌC CỦA QUÁ TRÌNH TỔNG HỢP THYROXIN VÀ TRIIODOTHYRONIN

**Hình thành và chế tiết của Thyroglobulin bởi tế bào tuyến giáp.** Các tế bào tuyến giáp là các tế bào tiết protein điển hình, **Hình 77-2**. Mạng lưới nội chất và tế bào Golgi tổng hợp và chế tiết vào các nang một lượng lớn phân tử thyroglobulin, trọng lượng phân tử khoảng 335,000.

Mỗi phân tử thyroglobulin chứa khoảng 70 acid amin tyrosin, và chúng là chất kết hợp với iod để tạo thành hormon giáp. Như vậy, các hormon tuyến giáp nằm trong phân tử thyroglobulin. Đó là các hormone thyroxine và tri-iodothyronine hình thành từ các axit amin tyrosine



**Hình 77-2.** Cơ chế tế bào tuyến giáp vận chuyển iod, hình thành thyroxine và triiodothyronine, và cả hai hormon này được tiết vào máu. DIT, diiodotyrosine; ER, endoplasmic reticulum) lưới nội chất; I, iodide ion; I<sub>2</sub>, iodine; MIT, monoiodotyrosine; NIS, (sodium-iodide symporter) kênh iod; RT, r everse triiodothyronine; T<sub>3</sub>, triiodothyronine; T<sub>4</sub>, thyroxine; T<sub>g</sub>, thyroglobulin.



phản còn lại của phân tử thyroglobulin trong khi tổng hợp hormon tuyến giáp và hormon này lưu giữ trong các nang keo.

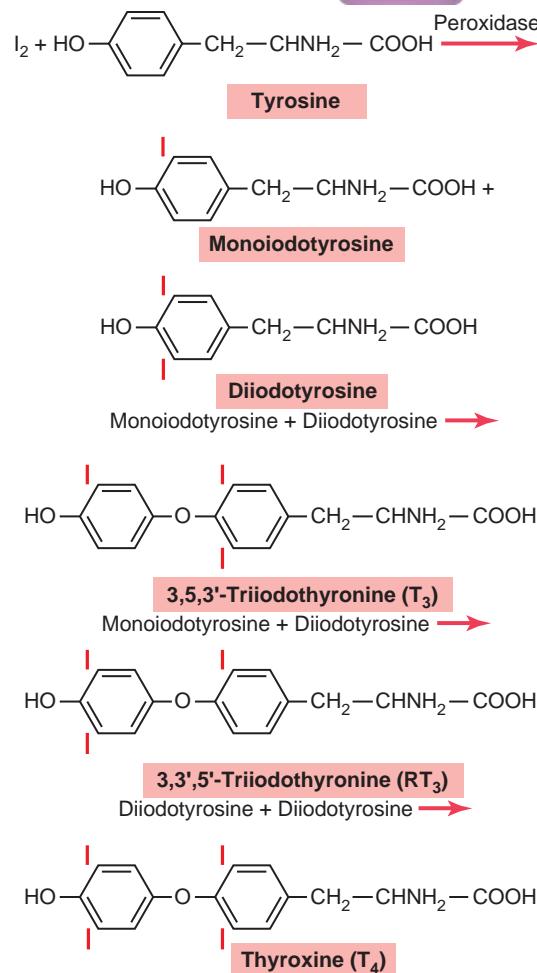
**Oxi hóa của ion iodua.** Bước quan trọng đầu tiên trong sản xuất hormon tuyến giáp là chuyển ion iodua sang *dạng oxy hóa của iod nguyên tử* (*oxidized form of iodine*), đó là iod mới sinh ( $I^0$ ) hoặc  $I^-$ , những dạng này có khả năng gắn trực tiếp với tyrosin. Phản ứng oxy hóa của ion iodua được thúc đẩy nhờ enzym *peroxidase* và nó phối hợp với *hydrogen peroxide*, nó cung cấp một lượng lớn để có thể oxy hóa iod. Enzym peroxidase được phân bố ở phần chót của màng tế bào hoặc trong tế bào chất, do vậy cung cấp iod oxy hóa ở điểm chính xác trong tế bào nơi các phân tử thyroglobulin sinh ra từ bộ máy Golgi và đi qua màng tế bào dự trữ trong chất keo tuyến giáp. Khi hệ thống peroxidase bị úc chế hoặc thiếu peroxidase bẩm sinh, thì tỷ lệ tạo hormon giáp bằng không.

**Tyrosine được ion hóa và hình thành hormon giáp-“Organification” của Thyroglobulin.** Gắn kết của iodine với phân tử thyroglobulin gọi là *organification* của thyroglobulin. Iod oxy hóa (ở dạng phân tử) sẽ gắn trực tiếp với tyrosin với tốc độ chậm. Tuy nhiên trong tế bào tuyến giáp, iod oxy hóa được gắn với enzym peroxidase (**Hình 77-2**) làm cho quá trình này xảy ra trong vài giây hoặc vài phút. Do đó, hầu như thyroglobulin được bài tiết nhanh từ bộ máy Golgi hoặc nó được tiết qua phản chót của màng vào nang, khoảng 1/6 tyrosine trong phân tử thyroglobulin gắn kết với iod.

**Hình 77-3** biểu diễn giai đoạn tiếp theo của tyrosine được iod hóa và cuối cùng hình thành 2 hormon quan trọng, thyroxine và triiodothyronine. Đầu tiên tyrosine kết hợp với iod hình thành *monoiodotyrosine* và sau đó là *diiodotyrosine*. Trong vài phút đến vài giờ, có khi vài ngày tiếp theo, càng ngày càng nhiều các iodotyrosine còn lại ghép đôi với nhau.

Sản phẩm của phản ứng kết cặp chính là *thyroxine ( $T_4$ )*, nó được hình thành từ hai phân tử *diiodotyrosine* kết hợp với nhau; thyroxine vẫn là một phần của phân tử thyroglobulin. Hoặc một phân tử *monoiodotyrosine* kết cặp *diiodotyrosine* khác để tạo thành *triiodothyronine ( $T_3$ )*, **nó đại diện cho khoảng 1/15 hormon cuối cùng**. Lượng nhỏ *reverse  $T_3$  (RT<sub>3</sub>)* hình thành do kết hợp của *diiodotyrosine* với *monoiodotyrosine*, nhưng RT<sub>3</sub> không biểu hiện chức năng quan trọng ở người.

**Dự trữ Thyroglobulin.** Tuyến giáp khác với tuyến nội tiết khác, nó có khả năng chứa một lượng lớn hormon. Sau khi tổng hợp hormon tuyến giáp, mỗi phân tử thyroglobulin



**Hình 77-3.** Hình thành thyroxin và triiodothyronin.

chứa tới 30 phân tử thyrosine và một ít triiodothyronine. Trong quá trình này, các hormon tuyến giáp được chứa trong các nang có khả năng duy trì tình trạng hormon bình thường từ 2-3 tháng. Do đó, khi dùng tổng hợp hormon tuyến giáp, ta vẫn chưa quan sát được các triệu chứng trong vài tháng.

## GIẢI PHÓNG THYROXINE VÀ TRIIODOTHYRONINE TỪ TUYẾN GIÁP

Hầu hết thyroglobulin không được bài tiết vào tuần hoàn máu; thay vào đó là thyroxine và triiodothyronine tách ra từ phân tử thyroglobulin, và các hormon tự do được bài tiết sau đó. Quá trình này xảy ra như sau: phản mảng đinh tế bào tuyến giáp đưa ra chân già bọc lấy dịch keo trong túi tuyến hình thành *bọng kiểng ám bào* (*pinocytic vesicles*) nó đi vào đinh tế bào tuyến giáp. Sau đó *lysosomes* trong tế bào chất ngay lập tức hợp với các bọng này hình thành bọng tiêu hóa (*digestive vesicles*) chứa enzym tiêu hóa từ lysosome trộn với chất. Các *proteases* trong số các enzym làm biến đổi phân tử



thyroglobulin và giải phóng thyroxine và triiodothyronine dưới dạng tự do, sau đó nó khuếch tán qua màng đáy tế bào vào các mao mạch xung quanh. Do đó, hormon tuyến giáp được bài tiết vào máu.

Một số thyroglobulin trong chất keo vào tế bào tuyến giáp bởi *endocytosis* sau gắn với *megalin*, một protein ở trên màng phia lòng của tuyến. Phức hợp megalin-thyroglobulin được vận chuyển qua tế bào bởi *transcytosis* tới màng đáy bên, nơi đó một phần của megalin vẫn còn gắn với thyroglobulin và được bài tiết vào mao mạch.

Khoảng 3/4 tyrosine được iod hóa (iodinated tyrosine) trong thyroglobulin không bao giờ biến đổi thành hormon tuyến giáp nhưng vẫn còn moniodotyrosine và diiodotyrosine. Trong quá trình biến đổi phân tử thyroglobulin để giải phóng thyroxine và triiodothyronine, các tyrosine được iod hóa này cũng được giải thoát từ phân tử thyroglobulin. Tuy nhiên chúng không được bài tiết vào máu. Thay vào đó, chúng được phân tách bởi enzym *deiodinase* giải phóng iod, gần như tất cả iod này có thể được tái sử dụng trong tuyến giáp hình thành hormon. Trong trường hợp thiếu enzym deiodinase bẩm sinh, nhiều người rơi vào tình trạng thiếu hụt iod do không xảy ra chu trình tạo hormon này.

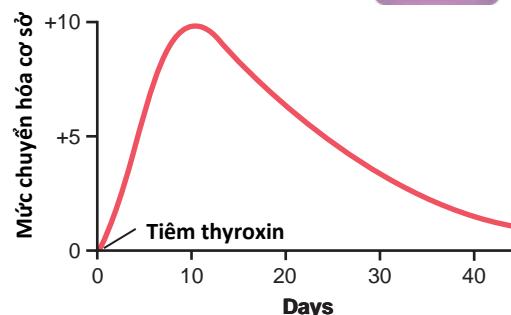
**Mức bài tiết hàng ngày của Thyroxine và Triiodothyronine.** Khoảng 93% hormon tuyến giáp được bài tiết từ tuyến giáp thường là thyroxine và chỉ 7% là triiodothyronine. Tuy nhiên trong vài ngày sau đó, khoảng một nửa thyrosine dần chuyển sang dạng không kết hợp với iod (deiodinated) để tạo thành triiodothyronine. Do đó, hormon cuối cùng được giải phóng và sử dụng trong mô chủ yếu là triiodothyronine-tổng cộng khoảng 35 micrograms triiodothyronine mỗi ngày.

## VẬN CHUYỂN THYROXINE VÀ TRIIODOTHYRONINE TỐI CÁC MÔ

**Thyroxine Và Triiodothyronine được gắn với Protein huyết tương.** Khi vào máu, hơn 99% thyroxine và triiodothyronine ngay lập tức kết hợp với một vài protein huyết tương, tất cả chúng được tổng hợp từ gan. Chúng kết hợp chủ yếu với *globulin gắn thyroxine* và ít hơn nhiều với *tiền albumin* và *albumin gắn với thyrosine*.

**Thyroxine và Triiodothyronine được tiết dàn vào mô tế bào.** Do ái lực cao của protein huyết tương với hormon tuyến giáp, thyrosine được giải phóng vào tế bào chậm. Một nửa thyrosine trong máu là được giải phóng vào các mô tế bào khoảng 6 ngày, trong khi đó một nửa triiodothyronine-do ái lực thấp hơn- được giải phóng vào tế bào khoảng 1 ngày.

Khi vào các tế bào mô, cả thyroxine và triiodothyronine lại gắn với các protein trong tế bào, gắn kết với thyrosine mạnh hơn so với



Hình 77-4 ảnh hưởng kéo dài của chuyển hóa cơ sở do tiêm một lượng lớn thyroxine.

triiodothyronine. Do vậy, nhưng trong thời gian này trong các tế bào đích lại được dự trữ lần nữa và dùng từ từ trong vài ngày hoặc vài tuần

**Hormon tuyến giáp khởi phát chậm và hoạt động kéo dài.** Sau khi tiêm một lượng lớn thyrosine vào cơ thể người, cơ bản nó không ảnh hưởng đến mức độ chuyển hóa, có thể phân biệt trong 2-3 ngày, chúng tỏ có một giai đoạn tiêm tăng trước khi thyrosine bắt đầu tác dụng. Một khi ảnh hưởng bắt đầu, nó tăng dần và đạt tối đa trong vòng 10-12 ngày, biểu hiện **Hình 77-4**. Sau đó giảm một nửa khoảng 15 ngày. Một số ảnh hưởng kéo dài 6 tuần tới 12 tháng.

Tác dụng của triiodothyronine xảy ra nhanh gấp khoảng 4 lần so với thyrosine, với chu kỳ tiêm tăng ngắn 6 -12 giờ và hoạt động tế bào cực đại trong khoảng 2-3 ngày

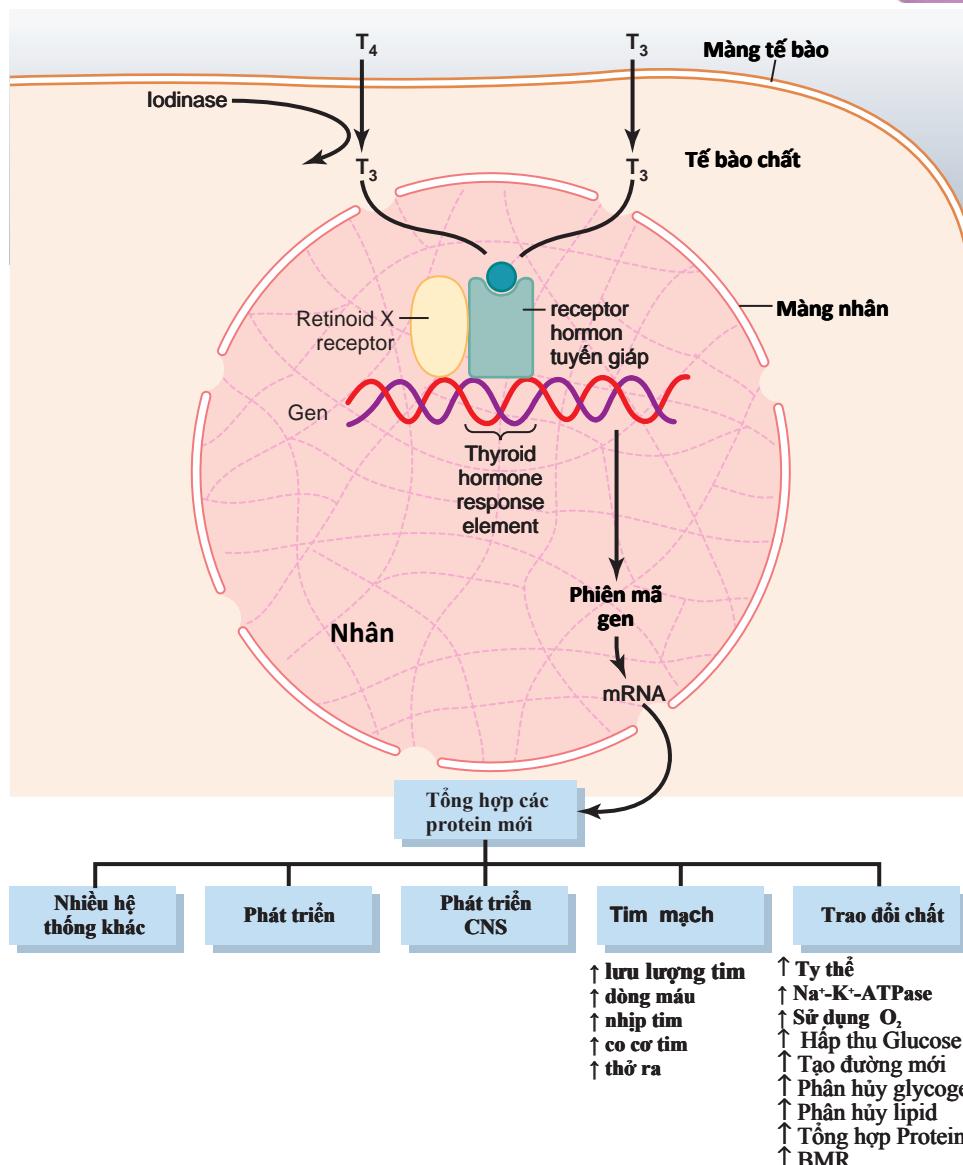
Hầu hết chu kỳ tiêm tăng và phát huy tác dụng của hormon có thể do gắn với protein cá trong huyết tương và trong tế bào mô, và bởi bài tiết chậm sau đó. Tuy nhiên, chúng ta sẽ thấy trong phần thảo luận tiếp theo, chu kỳ tiêm tăng cũng là kết quả từ phương pháp mà các hormon thực hiện chứng năng chữa chúng trong tế bào.

## CHỨC NĂNG SINH LÝ CỦA HORMON TUYẾN GIÁP

### HORMON TUYẾN GIÁP TĂNG PHIÊN MÃ LUỢNG LỚN GEN

Tác dụng chung của hormon tuyến giáp là khởi động phiên mã của lượng lớn gen (**Hình 77-5**). Do đó, trong hầu hết các tế bào cơ thể, lượng lớn các enzym protein, protein cấu trúc, protein vận chuyển và chất khác được tổng hợp, kết quả đều làm tăng hoạt động chức năng trong cơ thể

**Hầu hết Thyroxine được bài tiết Thyroid được biến đổi thành Triiodothyronine.** Trước khi quyết định các gen tăng phiên mã, một iod



**Hình 77-5.** Hoạt động của hormon tuyến giáp ở tế bào đích. Thyroxine ( $T_4$ ) và triiodothyronine ( $T_3$ ) vào màng tế bào bởi quá trình vận chuyển ATP phụ thuộc qua chất mang. Hầu hết  $T_4$  được chuyển thành  $T_3$ , nó tác động tới các receptor tuyến giáp, gắn heterodimer với retinoid X receptor, **yếu tố phản ứng hormon tuyến giáp của gen**. Hoạt động này do tăng hoặc giảm hoạt động phiên mã của gen hình thành nên protein, do vậy sản xuất hormon giáp yêu cầu của tế bào. Hoạt động hormon giáp trong tế bào của những hệ khác nhau được biểu hiện. BMR, basal metabolic rate- mức chuyển hóa cơ bản; CNS, central nervous system- hệ thần kinh trung ương; mRNA, messenger ribonucleic acid; Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-ATPase, sodium-potassium-adenosine triphosphatase.

được tách ra từ thyroxine hình thành triiodothyronine. Các receptor hormon tuyến giáp trong tế bào có ái lực cao với triiodothyronine. Vì vậy, hơn 90% các phân tử hormon tuyến giáp gắn với các receptor là triiodothyronine.

**Hormon tuyến giáp hoạt hóa receptor trong nhân.** Các receptor hormon tuyến giáp gắn với sợi DNA hoặc nằm gần chúng. Receptor hormon tuyến giáp thường tạo thành một heterodimer với **retinoid X receptor (RXR)** ở **yếu tố phản ứng hormon tuyến giáp trên DNA (thyroid hormone response elements)**. Sau khi gắn với hormon giáp, receptor trở nên hoạt động

và bắt đầu quá trình phiên mã. Tạo ra một lượng lớn mRNA trong vài phút đến vài giờ bởi t-RNA trên ribosome trong tế bào chất để hình thành hàng trăm protein mới trong tế bào. Tuy nhiên không phải tất cả protein đều tăng cùng tỷ lệ như nhau, một số chỉ tăng nhẹ, số khác tăng ít nhất 6 lần. Người ta tin rằng hầu hết hoạt động của hormon tuyến giáp do các enzym tiếp theo và chức năng của protein mới.

giáp cũng có tác dụng ngoài nhân tế bào, Hormon tuyến giáp tác dụng độc lập với phiên mã gen. Ví dụ, một số ảnh hưởng của hormon tuyến giáp xảy ra trong vài phút



quá nhanh để giải thích thay đổi trong tổng hợp protein và không ảnh hưởng bởi chất ức chế phiên mã và dịch mã. Những hoạt động đã được mô tả trong một số mô, gồm tim và tuyến yên, cũng như mô mỡ. Vị trí hoạt động ngoài nhân tuyến giáp hoạt động ở màng tế bào, tế bào chất, và có thể ở một số bào quan như ty thể. Hoạt động ngoài nhân của hormon tuyến giáp bao gồm điều chỉnh của kênh ion và oxy hóa phosphoryl và xuất hiện liên quan tới hoạt động vận chuyển thứ phát trong tế bào như là cyclic adenosine monophosphate (cAMP) hoặc dòng thác tín hiệu protein kinase

## HORMON TUYẾN GIÁP LÀM TĂNG HOẠT ĐỘNG CHUYỂN HÓA TẾ BÀO

Hormon tuyến giáp tăng hoạt động chuyển hóa ở hầu hết tất cả các mô trong cơ thể. Mức chuyển hóa cơ sở có thể tăng từ 60-100% trên mức bình thường nếu hormon tuyến giáp được bài tiết nhiều. Mức sử dụng thức ăn hàng ngày để cung cấp năng lượng được tăng đáng kể. Mặc dù tổng hợp hormon tăng, nhưng mức thoái hóa protein cũng tăng lên. Tốc độ phát triển của người trẻ được tăng nhanh. Các hoạt động tinh thần dễ hưng phấn, và hoạt động của hầu hết các tuyến nội tiết khác cũng được tăng cường.

**Hormon tuyến giáp tăng số lượng và hoạt động của các ty thể (Mitochondria).** Khi thyroxine hoặc triiodothyronine được đưa vào động vật, ty thể trong hầu hết các tế bào của cơ thể động vật tăng kích thước và số lượng. Hơn nữa, tổng diện tích bề mặt ty thể hầu như tăng gần tương ứng với mức chuyển hóa của toàn bộ cơ thể động vật. Vì vậy, một trong số hoạt động của thyrosine có thể chỉ đơn giản tăng số lượng và hoạt động ty thể, do đó làm tăng tốc độ hình thành ATP để cung cấp năng lượng cho tế bào. Tuy nhiên, tăng số lượng và hoạt động của ty thể có thể do tăng hoạt động của tế bào.

**Hormon tuyến giáp tăng vận chuyển ion qua màng tế bào.** Một trong những enzym tăng hoạt động có liên quan hormon tuyến giáp là *Na-K-ATPase* làm tăng hoạt động vận chuyển Natri và Kali qua màng tế bào của một số mô. Do quá trình này sử dụng năng lượng và sinh nhiệt trong cơ thể, có thể được coi là một trong các cơ chế qua đó hormon tuyến giáp làm tăng trao đổi chất của cơ thể. Trong thực tế, hormon tuyến giáp cũng làm cho màng của hầu hết tế bào rò rỉ ion natri, hơn nữa là tăng hoạt động của bơm natri và tăng sinh nhiệt.

## ẢNH HƯỞNG CỦA HORMON TUYẾN GIÁP LÊN SỰ PHÁT TRIỂN

Hormon tuyến giáp có cả tác động chung và riêng lên sự phát triển. Cho ví dụ, từ lâu hormon tuyến giáp được biết là quan trọng cho thay đổi hình dạng của nòng nọc thành ếch.

Ở loài người, ảnh hưởng của hormon này lên sự phát triển là rõ nhất khi phát triển ở trẻ nhỏ. Ở những trẻ nhược năng tuyến giáp, phát triển cơ thể sẽ chậm lại. Ở những trẻ ưu năng tuyến giáp, thường xảy ra phát triển xương quá mức, làm cho trẻ có chiều cao hơn so với tuổi. Tuy nhiên, cả xương cũng trưởng thành nhanh hơn và cốt hóa sớm hơn, do vậy thời kỳ trưởng thành của trẻ ngắn lại và nó có chiều cao của người trưởng thành sớm hơn.

Ảnh hưởng quan trọng của hormon tuyến giáp là thúc đẩy trưởng thành và phát triển của não trong thời kỳ bào thai và những năm đầu sau sinh. Nếu lượng hormon tuyến giáp không được bài tiết đủ trong thời kỳ bào thai thì sự phát triển và trưởng thành của não trước và sau sinh sẽ chậm lại, não sẽ nhỏ hơn bình thường. Nếu không được điều trị bằng liệu pháp hormon thích hợp sẽ có thể phải sống trong tình trạng thiểu năng trí tuệ suốt cuộc đời. Tình trạng này sẽ được thảo luận vào chương sau.

## ẢNH HƯỞNG CỦA HORMON TUYẾN GIÁP LÊN CÁC CƠ CHẾ ĐẶC BIỆT

**Tác dụng lên chuyển hóa carbohydrate.** Hormon tuyến giáp kích thích tất cả các yếu tố liên quan chuyển hóa carbohydrate, bao gồm tăng khả năng thu nhận glucose tế bào, tăng phân giải glycogen, tăng tạo đường mới, tăng hấp thu vào ống tiêu hóa, và tăng bài tiết insulin nó là kết quả ảnh hưởng thứ phát trong chuyển hóa carbohydrate. Tất cả những ảnh hưởng này có thể giải thích dựa trên khả năng làm tăng cường chuyển các enzym hormon tuyến giáp.

**Tác dụng lên chuyển hóa chất béo.** Tất cả các chuyển hóa trong chất béo đều chịu ảnh hưởng của hormon tuyến giáp. Đặc biệt, chất béo được huy động nhanh chóng từ các mô mỡ, làm giảm chất béo dự trữ trong cơ thể tới mức lớn hơn bất kỳ mô khác. Huy động lipid từ mô mỡ cũng tăng acid béo tự do trong huyết tương và cũng tăng cường oxy hóa acid béo trong tế bào.

**Tác dụng lên mỡ trong máu và trong gan.** *Tăng hormon tuyến giáp làm giảm nồng độ cholesterol, phospholipid, và triglycerid trong huyết tương,* mặc dù nó làm tăng acid béo tự do. Ngược lại *giảm tiết tuyến giáp nhiều làm tăng nồng độ cholesterol, phospholipid và triglycerid trong huyết tương và lắng đọng quá*



mức chất béo trong gan. Tăng nồng độ cholesterol máu kéo dài do nhược năng tuyến giáp thường liên quan với xơ vữa động mạch nặng, được thảo luận ở chương 69.

Một trong những cơ chế mà hormon tuyến giáp làm giảm nồng độ cholesterol trong huyết tương là tăng bài tiết cholesterol qua đường mật và kết quả mất theo phân. Một cơ chế có thể tăng tiết cholesterol là hormon giáp là tăng số lượng receptor gắn đặc hiệu với protein ty trọng thấp trên tế bào gan, làm loại bỏ nhanh chóng cholesterol vào trong lipoprotein.

**Tăng nhu cầu vitamin.** Do hormon tuyến giáp làm tăng rất nhiều enzym của cơ thể và các vitamin là cần thiết cho các enzym hoặc coenzym, nên hormon tuyến giáp làm tăng nhu cầu các vitamin. Vì vậy, sự thiếu hụt tương đối vitamin có thể xảy ra khi quá nhiều hormon tuyến giáp được bài tiết, trừ khi tại cùng 1 thời gian, số lượng vitamin mà cần tăng lên là sẵn có để dùng.

**Tăng mức độ chuyển hóa cơ sở.** Bởi vì hormon tuyến giáp làm tăng chuyển hóa của hầu hết các tế bào của cơ thể nên quá nhiều hormon có thể tăng mức độ chuyển hóa cơ sở từ 60-100 % trên mức bình thường. Ngược lại, khi hormon không được sản xuất, mức chuyển hóa cơ sở giảm xuống bằng một nửa bình thường. **Hình 77-6** cho thấy mối tương quan giữa dự trữ hormon tuyến giáp hàng ngày và mức độ chuyển hóa cơ sở. Lượng vô cùng hormon tuyến giáp cần phải có để gây ra mức chuyển hóa cơ sở cao.

**Giảm trọng lượng cơ thể.** Tăng một lượng lớn hormon tuyến giáp hầu hết luôn giảm trọng lượng cơ thể,

và giảm một lượng lớn hormon giáp hầu hết luôn làm giảm trọng lượng cơ thể, tuy nhiên, tác dụng này không luôn luôn xảy ra bởi hormon giáp cũng làm tăng sự ngon miệng, có thể cân bằng với mức độ chuyển hóa.

**Tăng dòng máu và lưu lượng tim.** Tăng chuyển hóa ở mô làm cho mức sử dụng oxy nhiều hơn bình thường và giải phóng các sản phẩm chuyển hóa cuối cùng từ mô nhiều hơn bình thường. Tác dụng này gây ra giãn mạch ở hầu hết các mô của cơ thể, vì vậy làm tăng tuần hoàn máu. Tỉ lệ dòng máu ở da đặc biệt tăng bởi tăng nhu cầu nhiệt từ cơ thể. Kết quả là khi lượng máu tăng thì lưu lượng tim cũng tăng, có khi tăng lên 60% hoặc hơn so với bình thường khi có quá nhiều hormon tuyến giáp và giảm xuống chỉ còn 50% bình thường trong nhược giáp nặng.

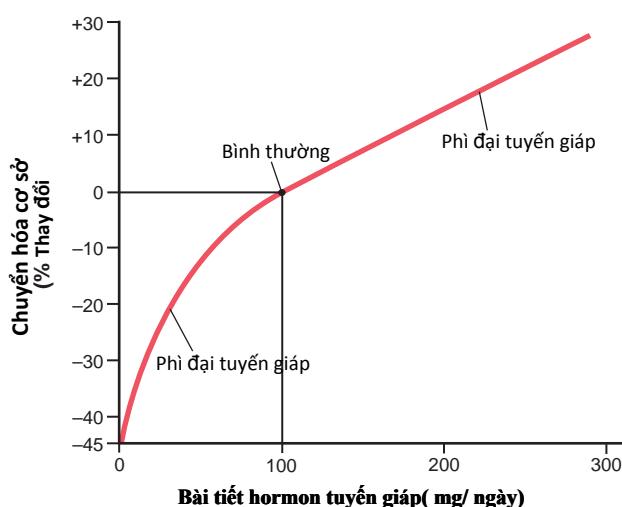
**Tăng nhịp tim.** Hormon tuyến giáp có tác dụng tăng nhịp tim rõ hơn là tăng lưu lượng tim. Bởi vậy, hormon giáp dường như tác dụng trực tiếp lên tính dễ bị kích thích của tim, tăng nhịp tim. Tác dụng này đặc biệt quan trọng bởi nhịp tim là 1 dấu hiệu quan trọng mà các nhà lâm sàng hay dùng để đánh giá sự bài tiết hormon giáp là quá mức hay giảm đi.

**Tăng sức co bóp của tim.** Sự hoạt động các enzym tăng lên gây ra bởi tăng sản xuất hormon giáp dường như làm tăng sức co bóp của tim khi chỉ một lượng thừa nhẹ hormon giáp được bài tiết. Tác dụng này tương tự như tăng sức co bóp của tim khi sót nhẹ và khi tập luyện. Tuy nhiên khi hormon giáp tăng lên rõ rệt, sức co bóp cơ tim giảm đi bởi tăng thoái hóa protein dài ngày. Thực vậy, một vài bệnh nhân nhiễm độc giáp nặng chết vì suy tim mắt bù và tăng sức tái của tim bởi tăng cung lượng tim.

**Huyết áp bình thường.** Huyết áp trung bình thường vẫn bình thường sau tiêm hormon tuyến giáp. Bởi tăng lưu lượng máu qua mô giữa các nhịp tim, áp lực mạch thường tăng lên, với áp lực tâm thu tăng lên 10-15 mmHg trong cường giáp và áp lực tâm trương giảm tương ứng.

**Tăng hô hấp.** Tăng mức chuyển hóa, tăng sử dụng oxy và hình thành carbon dioxide, những tác dụng này kích thích mọi cơ chế mà làm tăng tần số và cường độ hô hấp.

**Tăng nhu động đường tiêu hóa.** Tăng sự ngon miệng và thức ăn hormon giáp vừa tăng tiết dịch tiêu hóa, vừa làm tăng nhu động đường tiêu hóa. Vì vậy cường giáp thường dẫn đến tiêu chảy, trong khi thiếu hụt hormon giáp có thể gây táo bón.



**Hình 77-6.** Mối tương quan tương đối giữa ti lệ hormon tuyến giáp (T<sub>3</sub> và T<sub>4</sub>) với phần trăm thay đổi mức độ chuyển hóa cơ sở, so với bình thường.



**Tác dụng lên hệ thần kinh trung ương.** Nhìn chung hormon tuyến giáp tăng nhanh trong quá trình hoạt động của não, mặc dù quá trình này có thể bị phân tách ra ; ngược lại, thiếu hụt hormon tuyến giáp làm giảm nhanh hoạt động của não. Một người ưu năng tuyến giáp sẽ rất dễ kích thích và có khuynh hướng rối loạn thần kinh chức năng, như là lo lắng quá mức, hoang tưởng.

**Ảnh hưởng lên chức năng cơ.** Tăng nhẹ hormon tuyến giáp thường làm cơ tăng phản ứng, nhưng khi lượng hormon được bài tiết quá nhiều, cơ trở nên yếu vì tăng thoái hóa protein của cơ. Một khác nếu thiếu hormon giáp cơ trở nên chậm chạp nhất là giãn ra chậm sau khi co.

**Run cơ.** Một trong những dấu hiệu đặc trưng của ưu năng tuyến giáp là run cơ, Triệu chứng này không phải là run cơ biên độ lớn như trong bệnh Parkinson hoặc khi một người rùng mình bởi nó xảy ra nhanh với tần số 10-15 lần /giây. Run cơ có thể được quan sát dễ dàng bằng cách đặt một tờ giấy lên các ngón tay duỗi thẳng và chú ý mức độ rung của tờ giấy. Kiểu run cơ này được cho rằng là do tăng hoạt hóa các synap thần kinh ở vùng tủy sống điều hòa trương lực cơ. Run là một dấu hiệu quan trọng để đánh giá mức độ tác dụng của hormon tuyến giáp đối với hệ thần kinh trung ương.

**Ảnh hưởng đến giấc ngủ.** Bởi tác dụng của hormon giáp lên hệ thống cơ và hệ thần kinh trung ương, một người cường giáp thường có cảm giác mệt mỏi liên tục, nhưng bởi tác dụng dễ kích thích của hormon giáp lên synap nên gây khó ngủ. Ngược lại, trạng thái ngủ gà là đặc trưng của nhược giáp, có khi ngủ 12 -14 tiếng/1 ngày.

**Tác dụng lên các tuyến nội tiết khác.** Tăng hormon giáp làm tăng mức độ bài tiết của một vài tuyến nội tiết khác, mà còn tăng nhu cầu hormon của mô. Ví dụ, tăng tiết thyroxine tăng mức độ chuyển hóa glucose ở hầu hết mọi nơi trong cơ thể và vì thế gây ra tăng bài tiết insulin tương ứng bởi tụy. Cũng thế, hormon giáp làm tăng nhiều hoạt động chuyển hóa liên quan đến hình thành xương và hệ quả là tăng hormon cận giáp. Hormon tuyến giáp cũng tăng glucocorticoids tuyến thượng thận bị bắt hoạt bởi gan.

Mức độ tăng tiết không hoạt động dẫn đến feedback tăng sản xuất hormon adreno-corticotropin bởi thùy trước tuyến yên và vì vậy, tăng bài tiết glucocorticoid bởi tuyến thượng thận.

**Tác dụng của hormon giáp lên chức năng sinh dục.** Để chức năng sinh dục bình thường, bài tiết của tuyến giáp cần trong khoảng bình thường. Ở nam giới, thiếu hormon giáp có thể mất dục tính, bài tiết quá nhiều hormon thỉnh thoảng gây ra bất lực.

Ở phụ nữ, thiếu hormon giáp thường gây ra băng kinh, đa kinh, tương ứng là chảy máu kinh quá nhiều và chảy máu kinh thường xuyên. Tuy nhiên, kỳ lạ là có những phụ nữ khác thiếu hormon giáp có thể kinh nguyệt không đều và đôi khi thậm chí là vô kinh.

Suy giáp ở phụ nữ, cũng như ở nam giới, có thể dẫn đến giảm mạnh ham muốn tình dục. Ở phụ nữ cường giáp, kinh thưa (giảm đáng kể chảy máu) là thường gặp và đôi khi xảy ra vô kinh.

Hoạt động của hormon giáp lên các tuyến sinh dục không thể xác định được chức năng rõ ràng nhưng có lẽ là kết quả của một sự kết hợp tác dụng chuyển hóa trực tiếp lên tuyến sinh dục, cũng như tác dụng feedback kích thích hoặc ức chế thông qua hormon thùy trước tuyến yên mà kiểm soát chức năng sinh dục

## ĐIỀU HÒA TIẾT HORMON GIÁP

Để duy trì hoạt động chuyển hóa bình thường của cơ thể, chính xác hormon giáp cần phải được bài tiết liên tục, để đạt được mức độ bài tiết lý tưởng, cơ chế feedback cụ thể tác dụng thông qua tuyến dưới đối và thùy trước tuyến yên để kiểm soát tốc độ bài tiết của tuyến giáp. Những cơ chế này được mô tả ở phần sau.

### TSH (TỬ THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN) LÀM TĂNG BÀI TIẾT HORMON GIÁP

TSH còn gọi là thyrotropin, là một hormon thùy trước tuyến yên, nó là một glycoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 28000. Hormon này, cũng được bàn đến ở chương 75, làm tăng bài tiết T3 và T4 của tuyến giáp. Nó có tác dụng rõ ràng lên tuyến giáp như sau:

1. Tăng phân giải protein của thyroglobulin được dự trữ trong nang, giải phóng hormon giáp vào máu và làm giảm chất keo trong lòng nang.
2. Tăng hoạt động của các borm iod, làm tăng mức độ borm iod trong tế bào tuyến, có khi tăng tỉ lệ giữa nồng độ iod nội bào và ngoại bào trong tuyến gấp 8 lần bình thường.



3. Tăng kết hợp iod với tyrosine để hình thành hormon giáp

4. Tăng kích thước và tăng hoạt động bài tiết của các tế bào giáp

5. Tăng số lượng các tế bào giáp cùng với thay đổi tế bào từ dạng khối thành dạng trụ và các tế bào biểu mô tuyến giáp vào nang.

Tóm lại, TSH tăng tất cả các hoạt động bài tiết của tế bào tuyến giáp.

Tác dụng sớm quan trọng nhất sau khi tiêm TSH là bắt đầu phân giải protein của thyroglobulin, gây ra tăng T3 và T4 trong máu trong vòng 30 phút. Các tác dụng khác cần đến hàng giờ thậm chí hàng ngày hàng tuần để đạt được đầy đủ.

#### **Tác dụng kích thích của TSH thông qua trung gian AMP vòng.**

Hầu hết các tác dụng khác nhau của TSH lên tế bào giáp là kết quả hoạt động của “chất truyền tin thứ 2” - hệ thống cAMP của tế bào.

Đầu tiên là sự kết hợp TSH với receptor đặc hiệu trên bề mặt màng tế bào tuyến giáp. Sự kết hợp này hoạt hóa adenylyl cyclase ở màng tế bào. Cuối cùng cAMP hoạt động như một chất truyền tin thứ 2 hoạt hóa protein kinase, gây ra sự phosphoryl hóa phức tạp cho toàn tế bào. Kết quả là ngay lập tức tăng cả bài tiết hormon giáp và cả phát triển kéo dài của chính mô tuyến giáp.

Cơ chế này kiểm soát hoạt động của tế bào giáp tương tự như chức năng “chất truyền tin thứ 2” của cAMP đối với các mô đích khác của cơ thể, được bàn đến ở chương 75.

#### **SỰ BÀI TIẾT TSH CỦA THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN ĐƯỢC ĐIỀU HÒA BỞI TRH TỪ VÙNG DƯỚI ĐỒI**

Sự bài tiết TSH của thùy trước tuyến yên được kiểm soát bởi hormon vùng dưới đồi, thyrotropin-releasing hormone (TRH), được bài tiết từ tận cùng thần kinh ở vùng lồi giữa vùng dưới đồi. Từ lồi giữa, TRH được vận chuyển đến thùy trước tuyến yên thông qua hệ mạch cửa dưới đồi-yên, được giải thích ở Chương 75.

TRH là một peptid có 3 aa - pyroglutamyl-histidyl-proline. TRH kích thích tế bào thùy trước tuyến yên tăng sản xuất TSH. Khi hệ thống mạch cửa từ vùng dưới đồi đến thùy trước tuyến bị chặn, mức độ bài tiết TSH của thùy trước tuyến yên giảm mạnh nhưng không về 0.

Cơ chế phản ứng TRH gây ra bởi tế bào tiết TSH của thùy trước tuyến yên để sản xuất TSH đầu tiên là sự kết hợp với receptor TRH của màng tế bào tuyến yên. Sự kết hợp này hoạt hóa

một nồng độ gần như hằng định hormon giáp tự do trong Hệ thống truyền tin thứ 2 phospholipase trong tế bào tuyến yên để sản xuất một lượng lớn phospholipase C, tiếp theo là một chuỗi các chất truyền tin thứ 2 khác bao gồm ion Ca và diacyl glycerol, cuối cùng giải phóng TSH.

**Tác dụng của lạnh và các kích thích thần kinh khác lên sự bài tiết TRH và TSH.** Một trong những kích thích được biết đến nhất làm tăng bài tiết TRH bởi vùng dưới đồi và từ đó gây bài tiết TSH bởi thùy trước tuyến yên là sự tiếp xúc của động vật với lạnh. Tác dụng này gần như chắc chắn là kết quả của sự kích thích trung tâm điều hòa nhiệt ở vùng dưới đồi. Sự tiếp xúc của chuột với điều kiện lạnh trong vài tuần làm tăng sản xuất hormon giáp có khi tăng tới 100% so với bình thường và có thể tăng mức độ chuyển hóa cơ sở tới 50%. Thực vậy, con người di chuyển tới vùng giá rét (Bắc cực) được biết đến có mức chuyển hóa cơ sở cao hơn 15-20 % so với bình thường.

Phản ứng cảm xúc khác nhau cũng có thể ảnh hưởng tới sản xuất TRH và TSH vì thế gián tiếp ảnh hưởng đến bài tiết hormon giáp. Trạng thái kích thích và lo lắng gây kích thích mạnh hệ thần kinh giao cảm gây ra giảm đột ngột bài tiết TSH, có lẽ bởi những trạng thái này làm tăng mức chuyển hóa và nhiệt độ cơ thể vì vậy tác dụng ngược lên trung tâm điều hòa nhiệt.

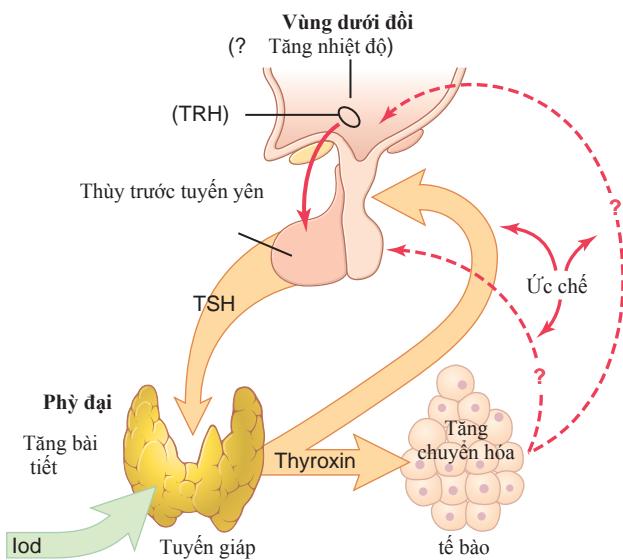
Không những tác dụng của cảm xúc mà còn tác dụng của lạnh được quan sát sau khi cắt cuống tuyến yên, chứng tỏ rằng những tác dụng này thông qua trung gian tuyến dưới đồi.

#### **TÁC DỤNG FEEDBACK CỦA HORMON GIÁP LÀM GIẢM BÀI TIẾT TSH CỦA THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN**

Tăng hormon giáp trong dịch cơ thể làm giảm bài tiết TSH bởi thùy trước tuyến yên. Khi mức độ bài tiết hormon giáp tăng 1,75 lần so với bình thường, mức độ bài tiết TSH giảm về tới 0. Hầu như tác dụng feedback này xảy ra thậm chí khi thùy trước tuyến yên tách rời vùng dưới đồi. Vì vậy, xem **Hình 77-7**, có thể thấy tăng hormon giáp ức chế thùy trước tuyến yên bài tiết TSH chủ yếu do tác dụng trực tiếp lên chính thùy trước tuyến yên. Không kể đến cơ chế feedback, tác dụng của nó là duy trì dịch tuần hoàn của cơ thể.

#### **Chất kháng giáp ức chế bài tiết của tuyến giáp**

Thuốc kháng giáp được biết đến nhất là thiocyanate, propyl-thiouracil, và nồng độ cao iod vô cơ. Những thuốc này ngăn chặn



Hình 77-7: Điều hòa bài tiết hormon tuyến giáp

bài tiết hormon giáp theo những cơ chế khác nhau và được giải thích dưới đây:

**Ion thiocyanate làm giảm bắt iod.** Hoạt động giống nhau giữa bơm vận chuyển ion iod vào tế bào tuyến giáp và bơm ion thiocyanate, ion perchlorate và ion nitrat. Vì vậy tiêm thiocyanate (hoặc 1 trong những ion khác kể trên) với nồng độ đủ cao có thể gây ra ức chế cạnh tranh vào trong tế bào với ido, đó là ức chế cơ chế bắt iod.

Giảm dự trữ iodine trong tế bào tuyến không làm dừng quá trình hình thành thyroglobulin chỉ đơn thuần ngăn chặn thyroglobulin mà vì vậy hình thành hormon giáp. Sự thiếu hụt hormon giáp này dẫn đến tăng bài tiết TSH từ thùy trước tuyến yên, gây ra phì đại tuyến giáp mặc dù tuyến vẫn không tạo đủ lượng hormon giáp. Vì vậy sử dụng thiocyanate và một vài ion khác để ngăn bài tiết của tuyến giáp mà dẫn đến phì đại to tuyến giáp, được gọi là buồu cổ.

#### Propyl-thiouracil làm giảm hình thành hormon giáp.

Propylthiouracil (hợp chất tương tự ví dụ methimazole và carbimazole) ngăn chặn hình thành hormon giáp từ iod và tyrosine. Cơ chế của hoạt động này một phần là ngăn chặn enzym peroxidase, cần cho sự iod hóa tyrosine và một phần là chặn kết hợp giữa 2 tyrosin iod để hình thành thyroxin hoặc T3.

Propylthiouracil, giống như thiocyanate, không ngăn chặn hình thành thyroglobulin. Sự thiếu hụt T3 và T4 trong thyroglobulin có thể dẫn đến feedback mạnh mẽ làm tăng bài tiết TSH bởi thùy trước tuyến yên, vì vậy làm tăng sự phát triển của mô tuyến và hình thành nên buồu cổ.

**Nồng độ iod cao làm giảm hoạt động và kích thước của tuyến giáp.** Khi nồng độ iod cao trong máu (nồng độ huyết tương gấp 100 lần bình thường)

hầu như các hoạt động của tuyến giáp giảm đi, nhưng thường duy trì giảm chỉ trong một vài tuần. Tác dụng này là giảm mức bắt iod vì vậy mức độ iod hóa tyrosin để hình thành hormon giáp cũng giảm đi. Thậm chí quan trọng hơn, quá trình nhập bào của chất keo từ lòng nang vào tế bào tuyến giáp cũng bị ức chế bởi nồng độ iod cao. Bởi vì đây là bước đầu tiên để giải phóng hormon giáp từ chất keo dự trữ, nên hầu như ngay lập tức làm ngừng bài tiết hormon giáp vào máu.

Bởi vì nồng độ iod cao làm giảm tất cả hoạt động của tuyến giáp, nên làm giảm nhẹ kích thước tuyến giáp và đặc biệt là giảm cung cấp máu cho tuyến, trái ngược với tác dụng đối lập gây ra bởi hầu hết các tác nhân kháng giáp khác. Vì lý do này, iod được tiêm thường xuyên cho bệnh nhân trong 2-3 tuần trước khi phẫu thuật cắt tuyến giáp để giảm khối lượng cần phẫu thuật, và đặc biệt là làm giảm chảy máu.

## Bệnh tuyến giáp

### Cường giáp

Hầu hết tác dụng của cường giáp là rõ ràng trong phân bàn luận trước về các tác dụng sinh lý khác nhau của hormon tuyến giáp. Tuy nhiên, một vài tác dụng đặc biệt cần được đề cập đến đặc biệt là sự liên quan đến tiến triển, chẩn đoán, và điều trị cường giáp.

**Nguyên nhân cường giáp (buồu nhân độc, nhiễm độc giáp, Basedow).** Ở hầu hết các bệnh nhân bị cường giáp, tuyến giáp tăng kích thước lên 2-3 lần bình thường, với sự tăng sản mạnh mẽ và sự bao bọc của tế bào nang quanh nang. Ngoài ra mỗi tế bào tăng mức độ bài tiết lên nhiều lần, nghiên cứu hấp thụ iod phóng xạ chỉ ra rằng các tuyến tăng sản này bài tiết hormon giáp gấp 5-15 lần bình thường.

Basedow, dạng cường giáp hay gặp nhất, là một bệnh tự miễn mà kháng thể là TSIs (thyroid-stimulating immunoglobulins) chống lại receptor của TSH ở tuyến giáp. Những kháng thể này kết hợp với receptor màng mà kết hợp với TSH và làm cho hệ thống cAMP của tế bào hoạt động liên tục, kết quả là tiến triển thành cường giáp. Kháng thể TSI có tác dụng kích thích kéo dài lên tuyến giáp, kéo dài tới 12 giờ, trái ngược với tác dụng hơn 1 giờ của TSH. Nồng độ cao hormon giáp được bài tiết gây ra bởi TSI gây ức chế thùy trước tuyến yên hình thành TSH. Vì vậy, nồng độ TSH ít hơn bình thường (thường bằng 0) chứ không phải tăng ở hầu hết các bệnh nhân bị Basedow

Kháng thể gây ra tăng hoạt động của tuyến giáp hầu như chắc chắn tìm thấy bởi sự tự miễn dịch phát triển chống lại mô giáp. Có lẽ, trong tiền sử của một người, dù thừa kháng nguyên tế bào giáp được giải phóng từ tế bào giáp, dẫn đến sự hình thành kháng thể chống lại tuyến giáp.

**U tuyến giáp.** Cường giáp đôi khi là kết quả của một khối u khu trú phát triển từ mô giáp và bài tiết lượng lớn hormon giáp.



Điều này khác với loại thường gặp của cường giáp ở chỗ nó không liên quan đến bằng chứng của bất kì bệnh tự miễn nào. Nếu mà khỏi u tuyến cù tiếp tục bài tiết lượng lớn hormon giáp, chức năng bài tiết của phần còn lại của tuyến hầu như bị úc chế hoàn toàn bởi hormon giáp từ khỏi u làm giảm sản xuất TSH từ tuyến yên.

### Triệu chứng của cường giáp

Triệu chứng của cường giáp là rõ ràng trong phần bàn luận trước về các tác dụng sinh lý khác nhau của hormon tuyến giáp.: (1) trạng thái dễ bị kích động, (2) nhiệt độ, (3) tăng tiết mồ hôi, (4) sút cân nhẹ đến nhiều (có khi tới 100 pounds), (5) mức độ tiêu chảy khác nhau, (6) yếu cơ, (7) hốt hoảng, bồn chồn hoặc các rối loạn tâm thần khác, (8) mệt mỏi vô cùng nhưng khó ngủ và (9) run tay.

**Lồi mắt.** Hầu hết những người bị cường giáp đều có lồi nhãn cầu theo các mức độ, cho thấy ở **Hình 77-8**. Trạng thái này được gọi là lồi mắt (exophthalmos). Mức độ lồi mắt lớn xảy ra ở khoảng 1/3 số bệnh nhân bị cường giáp, có khi trở nên nghiêm trọng bởi nhãn cầu lồi ra kéo căng thần kinh thị giác gây ra tổn thương thị lực. thường gặp hơn, mắt bị tổn thương bởi mi không nhắm kín hoàn toàn khi chớp mắt hoặc khi ngủ. Kết quả là bệ mặt biếu mô của mắt trở nên khô, kích thích và bị nhiễm trùng, gây ra loét giác mạc.

Nguyên nhân gây mắt lồi là sưng phù mô sau hốc mắt và giảm sản cơ ngoài ô mắt. Ở hầu hết các bệnh nhân, globulin miễn dịch



**Hình 77-8.** Một bệnh nhân lồi mắt cường giáp. Chú ý lồi mắt và co rút mi trên. Chuyển hóa cơ sở của cô ấy +40. (Courtesy Dr. Leonard Posey.)

mà phản ứng với cơ của mắt có thể được tìm thấy trong máu. Hơn nữa, nồng độ các globulin miễn dịch này thường cao ở những bệnh nhân có nồng độ TSIs cao. Vì vậy, có thể tin rằng lồi mắt cũng như cường giáp là một quá trình tự miễn. Lồi mắt thường được cải thiện nhiều khi điều trị cường giáp.

**Xét nghiệm chẩn đoán cường giáp.** Các trường hợp cường giáp thông thường, hầu hết xét nghiệm chẩn đoán chính xác là do trực tiếp nồng độ T4 tự do (có khi là T3) trong huyết tương, xét nghiệm phóng xạ miễn dịch thích hợp.

Các xét nghiệm sau cũng được sử dụng:

1. Đo mức độ chuyển hóa cơ sở thường tăng lên 60% trong cường giáp nặng.
2. Đo nồng độ TSH trong huyết tương bởi miễn dịch phóng xạ. Trong loại nhiễm độc giáp thông thường, thùy trước tuyến yên giảm bài tiết TSH hoàn toàn bởi lượng lớn T3, T4 trong tuần hoàn mà hầu như không có TSH huyết tương.
3. Đo nồng độ TSI bởi miễn dịch phóng xạ. Nồng độ này thường cao trong nhiễm độc giáp nhưng thấp trong u tuyến giáp.

**Điều trị cường giáp.** Điều trị triệt để nhất đối với cường giáp là cắt hầu hết tuyến giáp. Nhìn chung, để chuẩn bị cho bệnh nhân cắt tuyến giáp trước khi phẫu thuật bôi tiêm propylthiouracil, thường là vài tuần, cho đến khi mức chuyển hóa cơ sở của bệnh nhân trở về bình thường. sau đó, tiêm nồng độ cao iod khoảng 1-2 tuần ngay trước khi phẫu thuật để làm giảm kích thước tuyến và nguồn cung cấp máu cho nó giảm đi. Sử dụng các thủ thuật này trước khi phẫu thuật làm cho tỷ lệ tử vong ít hơn 1/1000, trong khi trước sự phát triển của các thủ thuật hiện đại, tỷ lệ tử vong do phẫu thuật là 1/25.

**Điều trị tăng sản tuyến giáp bằng iod phóng xạ** 80-90 % 1 liều tiêm iod được hấp thu bởi tuyến giáp bị tăng sản, nhiễm độc trong vòng 1 ngày sau tiêm. Nếu tiêm iod phóng xạ, nó có thể phá hủy hầu hết các tế bào bài tiết của tuyến giáp. Thường 5 millicuries iod phóng xạ được đưa vào bệnh nhân, nồng độ này được đánh giá lại vài tuần sau đó. Nếu bệnh nhân vẫn trong tình trạng cường giáp, tiêm thêm liều cho đến khi đạt được bình giáp.

### SUY GIÁP

Nói chung, ảnh hưởng của suy giáp đối ngược với cường giáp, tuy nhiên có một số cơ chế sinh lý chỉ có riêng trong suy giáp. Giống như cường giáp, suy giáp thường có căn nguyên là tự miễn, có các kháng thể chống lại tuyến giáp (bệnh Hashimoto), nhưng trong trường hợp này kháng thể kháng giáp phá hủy tuyến giáp hơn là kích thích tuyến giáp. Tôn thương đầu tiên của tuyến giáp thường là phản ứng viêm. Viêm tuyến giáp là quá trình phá hủy làm hư hỏng tuyến cuối cùng là xơ hóa, kết quả là giảm dần hoặc không còn khả năng tiết ra hormon. Một vài typ suy giáp mà có tuyến giáp to ra, được gọi là bướu giáp, được mô tả trong phần dưới đây



### Buồu cổ đia phuong nguyen nhän do ché độ ăn thiieu hụt Iod.

Gọi là ‘buồu’ có nghĩa là kích thước tuyến giáp to lên. Như đã chỉ ra trong phần về chuyển hóa của iod, nhu cầu iod là khoảng 50 miligam mỗi năm để thỏa mãn được chất lượng hormon tuyến giáp. Một số khu vực trên thế giới, đặc biệt là vùng cánh đồng Alps ở Thụy Sĩ, Andes và vùng Hồ Lớn nằm giữa Canada và Mỹ thiếu hụt iod trong thức ăn nước uống vẫn thường xuyên ngay cả hiện tại. Do đó, trước khi iod được cho vào muối ăn hàng ngày, nhiều người sống ở các khu vực này có buồu giáp cực kỳ lớn, thường được gọi là buồu cổ đia phuong. Cơ chế dẫn đến kết quả phát triển to lên của tuyến giáp trong buồu giáp đia phuong do: Sự thiếu hụt iod ngăn cản quá trình sản xuất cả thyroxin và triiodothyronin, kết quả là không sản xuất được hormon để ức chế sản xuất TSH ở thùy trước tuyến yên nên tuyến yên sẽ bài tiết ra quá nhiều TSH. Sau đó TSH sẽ kích thích các tế bào tuyến giáp tiết ra số lượng lớn chất keo thyroglobulin vào nang giáp, và tuyến giáp phát triển ngày càng lớn hơn. Tuy nhiên, do thiếu hụt Iod, thyroxin và triiodothyronin không được sản sinh để gắn với phân tử thyroglobulin nên không thể ngăn cản sự sản sinh TSH từ thùy trước tuyến yên để trở về mức bình thường. Nang giáp có thể chứa rất nhiều chất keo và tuyến giáp có thể to lên từ 10-20 lần so với kích thước bình thường.

**Buồu keo giáp tự phát lành tính.** Tuyến giáp phát triển to ra tương tự như trong buồu cổ đia phuong có thể xảy ra trên những người không bị thiếu hụt iod. Tuyến giáp có thể tiết ra hormon với số lượng bình thường nhưng thường lượng hormon tiết ra sẽ giảm hơn, như trong buồu cổ đia phuong.

Nguyên nhân chính xác của sự phát triển to ra của tuyến giáp trong buồu giáp vô căn là chưa rõ ràng, nhưng phần lớn bệnh nhân có dấu hiệu của viêm tuyến giáp nhẹ; vì vậy, gọi ý tuyến giáp bị viêm là nguyên nhân gây suy giáp nhẹ, từ đó gây ra tăng tiết TSH và quá trình phát triển phần tuyến giáp không bị viêm. Giải thuyết này có thể giải thích tại sao tuyến giáp thường có nhân, với từng phần tuyến giáp phát triển to hơn so với phần tuyến giáp bị phá hủy bởi quá trình viêm.

Ở một vài người có buồu keo, tuyến giáp có thể có bất thường hệ thống enzym tổng hợp hormon tuyến giáp. Những bất thường enzym hay gặp là:

1. Sự thiếu hụt cơ chế trong quá trình bắt iod, trường hợp borm iod không hoạt động bình thường trong tế bào giáp.
2. Sự thiếu hụt hệ thống enzym peroxidase, khiến iod không được oxi hóa.
3. Sự thiếu hụt gắn nguyên tử iod vào tyrosine để tạo hormon gắn với thyroglobulin do đó hormone tuyến giáp cuối cùng không tạo ra.

Sự thiếu hụt enzym deiodinase, **ngăn cản sự lấy lại iod từ iod tyrosine mà không cùng với hình thành hormon giáp??** (khoảng 2/3 lượng iod) vì vậy dẫn đến thiếu iod.

Cuối cùng, một số loại thực phẩm chứa chất goitrogenic

Chúng có một loại propylthiouracil của hoạt động kháng giáp, do vậy cũng dẫn đến TSH kích thích tuyến giáp phì đại. Chất goitrogenic được tìm thấy trong một vài loại cùi cải và bắp cải.

**Đặc điểm sinh lý của nhược giáp.** Cho dù suy tuyến giáp do viêm tuyến giáp, buồu nang đia phuong, buồu nang tự phát, sự phá hủy tuyến giáp bởi chiếu xạ, hoaw-cjphaux thuật cắt tuyến giáp, thì ảnh hưởng sinh lý đều giống nhau. Biểu hiện bao gồm mệt mỏi, ngủ nhiều, có người ngủ 12-14 giờ mỗi ngày, mệt cơ, chậm nhịp tim, giảm cung lượng tim, giảm thể tích máu, đôi khi tăng cân, táo bón, chậm trí tuệ, mất chức năng dinh dưỡng trong cơ thể, bằng chứng là chậm mọc tóc, da vảy, thay đổi giọng (khàn kiêu éch kêu), và trong trường hợp nặng có thể phủ khắp cơ thể gọi là phù niêm (*myxedema*).

**Phù niêm.** Phù niêm ở những người hầu như thiếu hụt hormon chức năng tuyến giáp. **Hình 77-9** hình ảnh một bệnh nhân thấy rõ bọng dưới mắt và căng ở mặt. Trong tình trạng này, là do ứ đọng một lượng lớn acid hyaluronic và chondroitin sulfate kết hợp với protein trong khoang kẽ do đó làm tăng dịch trong khoang kẽ. Cơ chế chưa rõ.



**Hình 77-9.** Một bệnh nhân phù niêm. (Courtesy Dr.Herbert Langford.)



Do chất gel của chất lỏng dư thừa, phù không di chuyển và phù ấn không lõn.

**Xơ vữa động mạch trong nhược giáp.** Như đã chỉ ra ở trên, thiếu hụt hormon tuyến giáp tăng số lượng lớn cholesterol trong máu do biến đổi chuyển hóa chất béo và cholesterol và gan giảm tiết cholesterol trong óc màng. Tăng cholesterol máu thường liên quan với tăng xơ vữa động mạch. Do vậy, nhiều bệnh suy giáp, đặc biệt những người có phù niêm phát triển xơ vữa động mạch, là hậu quả của bệnh mạch máu ngoại biên, điếc, và bệnh mạch vành dẫn tới tử vong sớm.

**Xét nghiệm chuẩn đoán suy giáp** các xét nghiệm chẩn đoán cường giáp cho kết quả ngược lại trong nhược giáp. Thyroxine tự do trong máu thấp. Chuyển hóa cơ sở ở những người phù niêm thấp khoảng giữa -30 và -50. Thêm vào đó, bài tiết TSH ở thùy trước tuyến yên thường tăng nhiều khi tiêm TRH (ngoại trừ ít trường hợp nhược năng do đáp ứng tuyến yên với TRH bị ức chế).

**Điều trị suy giáp** **Hình 77-4** thể hiện ảnh hưởng của tuyến giáp lên chuyển hóa cơ sở, chứng tỏ hormon thường có thời gian tác dụng hơn một tháng. Do đó, mức hoạt động ổn định tuyến giáp được duy trì trong cơ thể ăn uống hàng ngày một hoặc nhiều viên nén chứa thyroxine. Hơn nữa, điều trị đúng suy giáp cho kết quả hoàn toàn bình thường ở những bệnh nhân phù niêm sống vào những năm 90 sau khi trải qua điều trị hơn 50 năm

#### Bệnh đần độn (cretinism)

Đần độn là tình trạng xảy ra do suy giáp nặng trong thời kỳ bào thai, sơ sinh và trẻ em. Tình trạng này được biết đến là ngừng phát triển cơ thể và chậm phát triển trí tuệ. Nó là do thiếu hụt bẩm sinh tuyến giáp (*bệnh đần độn bẩm sinh*), tuyến giáp không có khả năng sản xuất hormon giáp do khiếm khuyết một gen của tuyến, hoặc do thiếu hụt iod trong chế độ ăn (*đần độn địa phương endemic cretinism*).

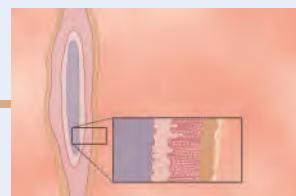
Một trẻ mà không có tuyến giáp có thể có diện mạo và chức năng bình thường do nó được cung cấp một ít (nhưng thường không đủ) hormon tuyến giáp từ mẹ trong tử cung. Tuy nhiên một vài tuần sau sinh, chuyển động của trẻ trở lên chậm chạp và cả chức năng sinh lý và tinh thần bắt đầu rất chậm. Điều trị cho trẻ biểu hiện đần độn ở bất kỳ thời gian nào với lượng đủ iod và thyrosine thường làm cho phát triển thể chất trở lại bình thường, nhưng bệnh đần độn không được điều trị trong vài tuần sau sinh, vĩnh viễn chậm phát triển trí tuệ do chậm phát

triển, chậm phân nhánh và chậm myelin hóa tế bào thần kinh của hệ thần kinh trung ương.

Phát triển xương ở trẻ đần độn bị ức chế mạnh hơn so với phát triển mô mềm. kết quả là phát triển mảnh cân đối, mô mềm thì phát triển quá mức làm cho trẻ béo phì, thấp nùn. Đôi khi lưỡi quá to liên quan với phát triển xương nó làm cho khó nuốt và khó thở, đôi khi gây ngặt ở trẻ.

#### Thư mục

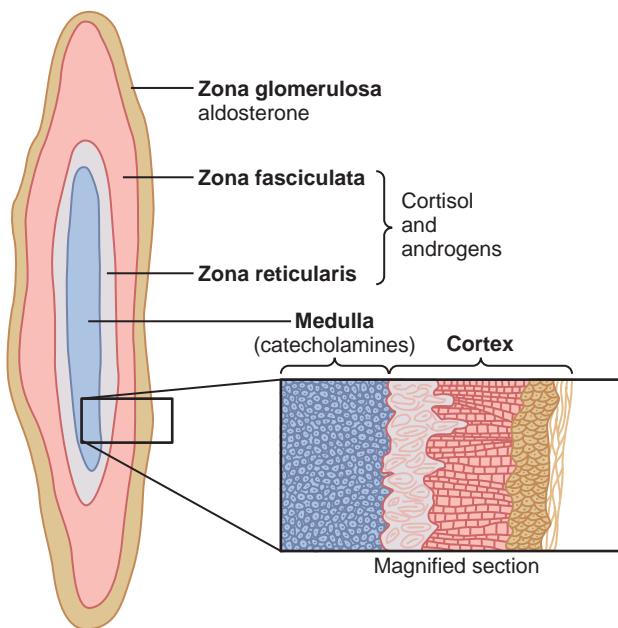
- Bianco AC: Minireview: cracking the metabolic code for thyroid hormone signaling. Endocrinology 152:3306, 2011.
- Brent GA: Clinical practice. Graves' disease. N Engl J Med 358:2594, 2008.
- Brent GA: Mechanisms of thyroid hormone action. J Clin Invest 122:3035, 2012.
- Cooper DS, Biondi B: Subclinical thyroid disease. Lancet 379:1142, 2012.
- Danzi S, Klein I: Thyroid hormone and the cardiovascular system. Med Clin North Am 96:257, 2012.
- De La V A, Dohan O, Levy O, Carrasco N: Molecular analysis of the sodium/iodide symporter: impact on thyroid and extrathyroid pathophysiology. Physiol Rev 80:1083, 2000.
- Franklyn JA, Boelaert K: Thyrotoxicosis. Lancet 379:1155, 2012.
- Grais IM, Sowers JR: Thyroid and the heart. Am J Med 127:691, 2014.
- Kharlip J, Cooper DS: Recent developments in hyperthyroidism. Lancet 373:1930, 2009.
- Klein I, Danzi S: Thyroid disease and the heart. Circulation 116:1725, 2007.
- Kotagai T Br GA: The sodium iodide symporter (NIS): regulation to targeting for cancer therapeutics. Pharmacol Ther 135:355, 2012.
- Mullur R, Liu YY, Brent GA: Thyroid hormone regulation of metabolism. Physiol Rev 94:355, 2014.
- Pearce EN: Update in lipid alterations in subclinical hypothyroidism. J Clin Endocrinol Metab 97:326, 2012.
- Ross DS: Radioiodine therapy for hyperthyroidism. N Engl J Med 364:542, 2011.
- Sinha RA, Singh BK, Yen PM: Thyroid hormone regulation of hepatic lipid and carbohydrate metabolism. Trends Endocrinol Metab 25: 538, 2014.
- Szkudlinski MW, Fremont V, Ronin C, Weintraub BD: Thyroid-stimulating hormone and thyroid-stimulating hormone receptor structure-function relationships. Physiol Rev 82:473, 2002.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. Physiol Rev 82:923, 2002.
- Yen PM: Physiological and molecular basis of thyroid hormone action. Physiol Rev 81:1097, 2001.
- Zimmermann MB: Iodine deficiency. Endocr Rev 30:376, 2009.



# Hormon Vỏ Thượng Thận

Có hai tuyến thượng thận, mỗi tuyến nặng khoảng 4 gam, nằm ở cực trên 2 thận. Hình 78-1, mỗi tuyến gồm 2 phần chính: tuy thượng thận và vỏ thượng thận. tuy thượng thận nằm ở phần trung tâm tuyến, chiếm khoảng 20% trọng lượng tuyến, chức năng liên quan hoạt động hệ thần kinh giao cảm; nó tiết các hormon *epinephrine* và *norepinephrine* khi hệ thần kinh giao cảm bị kích thích. Những hormon này gây ra tác dụng tương tự như khích thích trực tiếp hệ thần kinh giao cảm của tất cả bộ phận cơ thể. Các hormon này và ảnh hưởng của nó được thảo luận rõ trong chương 61 về hệ thần kinh giao cảm.

Vỏ thượng thận tiết 1 nhóm hormon hoàn toàn khác gọi là *corticosteroid*. Những hormon này đều được tổng hợp từ steroid cholesterol, và tất cả đều có công thức hóa học tương tự nhau. Tuy nhiên, khác biệt nhỏ trong cấu trúc phân tử lại tạo cho chúng các chức năng quan trọng khác nhau.



**Hình 78-1.** Bài tiết hormon vỏ thượng thận bởi các vùng khác nhau của vỏ và bài tiết catecholamin ở tuy thượng thận.

## CORTICOSTEROID: MINERALOCORTICOID, GLUCOCORTICOIDS VÀ ANDROGEN

vỏ thượng thận tiết 2 loại hormon chính: *mineralocorticoid* và *glucocorticoid*.Thêm vào đó nó còn tiết 1 lượng nhỏ hormon sinh dục, đặc biệt hormon *androgen*, tác dụng giống hormon sinh dục testosterone. Vai trò quan trọng không đáng kể, mặc dù trong một số bất thường của tuyến thượng thận có thể được tiết ra số lượng cực lớn (vẫn đề này được thảo luận ở trong chương sau) và có dẫn đến tác dụng nam hóa

Tên *mineralocorticoid* có được là do chúng đặc biệt tác động đến chất điện phân (“minerals”- chất vô cơ) của dịch ngoại, đặc biệt natri và kali. Tên *glucocorticoids* có được bởi vì nó cho thấy tác dụng quan trọng là làm tăng nồng độ đường máu. Chúng có thể tác động thêm cả chuyển hóa protein và chất béo quan trọng như tác dụng chuyển hóa carbohydrate.

Hơn 30 loại corticoid nhưng 2 trong số đó ảnh hưởng quan trọng tới chức năng nội tiết của cơ thể: *aldosterone* chủ yếu của mineralocorticoid, và *cortisol* chủ yếu của glucocorticoid.

## TỔNG HỢP VÀ BÀI TIẾT HORMON VỎ THƯỢNG THẬN.

### VỎ THƯỢNG THẬN CÓ BA LỚP

**Hình 78-1** cho thấy vỏ thượng thận gồm 3 lớp riêng biệt:

1. Lớp cầu( zona glomerulosa), là một lớp tế bào mỏng nằm dưới vỏ tuyến, chiếm khoảng 15% vỏ thượng thận. Những tế bào này chỉ là một trong những tế bào của tuyến thượng thận có thể tiết số lượng đáng kể aldosteron do chúng chưa enzym tổng hợp aldosterone cần thiết cho tổng hợp aldosteron. Bài tiết của các tế bào này được điều khiển chủ yếu bởi



*angiotensin II* và *kali* của dịch ngoại bào, cả hai đều kích thích tiết aldosteron.

1. Lớp bó (*zona fasciculata*), nằm ở giữa và là vùng rộng nhất, chiếm khoảng 75% vỏ thượng thận và tiết các glucocorticoid *cortisol* và *corticosterone*, cùng lượng nhỏ *hormon sinh dục (adrenal androgen)* và *estrogen*. Bài tiết của các tế bào này được điều khiển phần lớn bởi trực tuyến yên dưới đồi qua *adrenocorticotrophic hormone (ACTH)*.

2. Lớp lưới (*zona reticularis*), vùng trong nhất của vỏ, tiết hormon sinh dục *dehydroepiandrosterone* và *androstenedione*, cũng như một lượng nhỏ *estrogen* và một ít glucocorticoid. ACTH cũng điều hòa bài tiết của các tế bào này, mặc dù yếu tố khác như là *cortical androgen-stimulating hormone*, được giải phóng từ tuyến yên, cũng có thể tham gia. Tuy nhiên, cơ chế kiểm soát sản xuất hormon sinh dục là không được biết giống như glucocorticoid và mineralocorticoid.

Bài tiết aldosterone và cortisol được điều hòa bởi cơ chế riêng. Angiotensin II làm tăng số lượng aldosterone và gây ra sự nở to của lớp cầu, không ảnh hưởng 2 vùng khác. Tương tự, ACTH làm tăng tiết cortisol và các hormon sinh dục và gây ra phì đại lớp bó và lớp lưới, ảnh hưởng ít tới lớp cầu.

Hormon vỏ thượng thận là steroid, chuyển hóa từ Cholesterol. Tất cả hormon steroid của con người, bao gồm hormon sản xuất từ lớp vỏ thượng thận, tổng hợp từ cholesterol. Mặc dù tế bào vỏ thượng thận có thể tổng hợp một lần nữa lượng nhỏ cholesterol từ acetate, khoảng 80% cholesterol sử dụng tổng hợp steroid được cấp bởi các lipoproteins tỷ trọng thấp (LDLs) trong huyết tương. Khi nồng độ cholesterol máu cao, LDLs khuếch tán từ huyết tương vào dịch kẽ và gắn với receptor đặc biệt gắn trong các cấu trúc là lõm áo (coated pits) trên màng tế bào vỏ thượng thận. Lõm áo được hấp thu sau đó bởi nội thực bào (endocytosis), tạo thành dạng túi là dạng hợp nhất với các tế bào lysosome và giải phóng cholesterol nó có thể được sử dụng tổng hợp các hormon steroid hình thành các túi mà cuối cùng kết hợp được với lysosome của tế bào và giải phóng cholesterol có thể được sử dụng để tổng hợp hormone steroid thượng thận. Vận chuyển cholesterol vào trong tế bào thượng thận được điều hòa bởi cơ chế feedback nó có thể thay đổi rõ số lượng để tổng hợp steroid. Ví dụ, ACTH kích thích tuyến thượng thận tổng hợp steroid, tăng số lượng receptor tế bào vỏ thượng thận với LDL, cũng như hoạt động của enzym giải phóng cholesterol từ LDL. Một lần cholesterol vào trong tế bào, nó giải phóng ra mitochondria, nơi nó cắt ra bởi enzyme cholesterol desmolase thành dạng pregnenolone; đây là bước giới hạn tỷ lệ trong hình thành cuối cùng steroid thượng thận (Hình 78-2). Trong tất cả 3 vùng của vỏ thượng thận, đây là bước đầu tiên tổng hợp steroid được kích thích bởi các yếu tố khác nhau

Nó điều khiển bài tiết sản phẩm hormon chính aldosterone và cortisol. Ví dụ, cả ACTH kích thích tiết cortisol, và angiotensin II kích thích tiết aldosterone, tăng chuyển cholesterol thành pregnenolone.

#### Con đường tổng hợp steroid tuyến thượng thận. Hình

**78-2** các bước chủ yếu trong quá trình tổng hợp những sản phẩm steroid quan trọng của vỏ thượng thận in the formation of the important steroid products of the adrenal cortex: aldosterone, cortisol, và androgen. Về bản chất tất cả các bước tiếp xẩy ra ở 2 trong các cơ quan của tế bào, ty thể (*mitochondria*) và mạng lưới nội chất (*endoplasmic reticulum*), một vài bước xẩy ra tại 1 trong những cơ quan này và một vài cơ quan khác. Mỗi bước được xúc tác bởi một hệ thống enzym đặc biệt. thay đổi ngay cả một enzym đơn giản trong sơ đồ có thể gây ra các loại khác biệt lớn và liên quan lý lẽ của hormon được hình thành. Ví dụ, số lượng rất lớn hormon sinh dục nam hóa (masculinizing sex hormones) hoặc hợp chất steroid khác không biểu hiện bình thường trong máu có thể xẩy ra với hoạt động thay đổi của chỉ một trong các enzym của con đường này.

Công thức hóa học của aldosterone và cortisol, chủ yếu trong lần lượt hormon mineralocorticoid và glucocorticoid, được biểu diễn **Hình 78-2**. Cortisol có một keto-oxygen trên cacbon số 3 và được hydroxyl hóa ở vị trí carbon số 11 và 21. Aldosterone có một nguyên tử oxy gắn với vị trí cacbon 18.

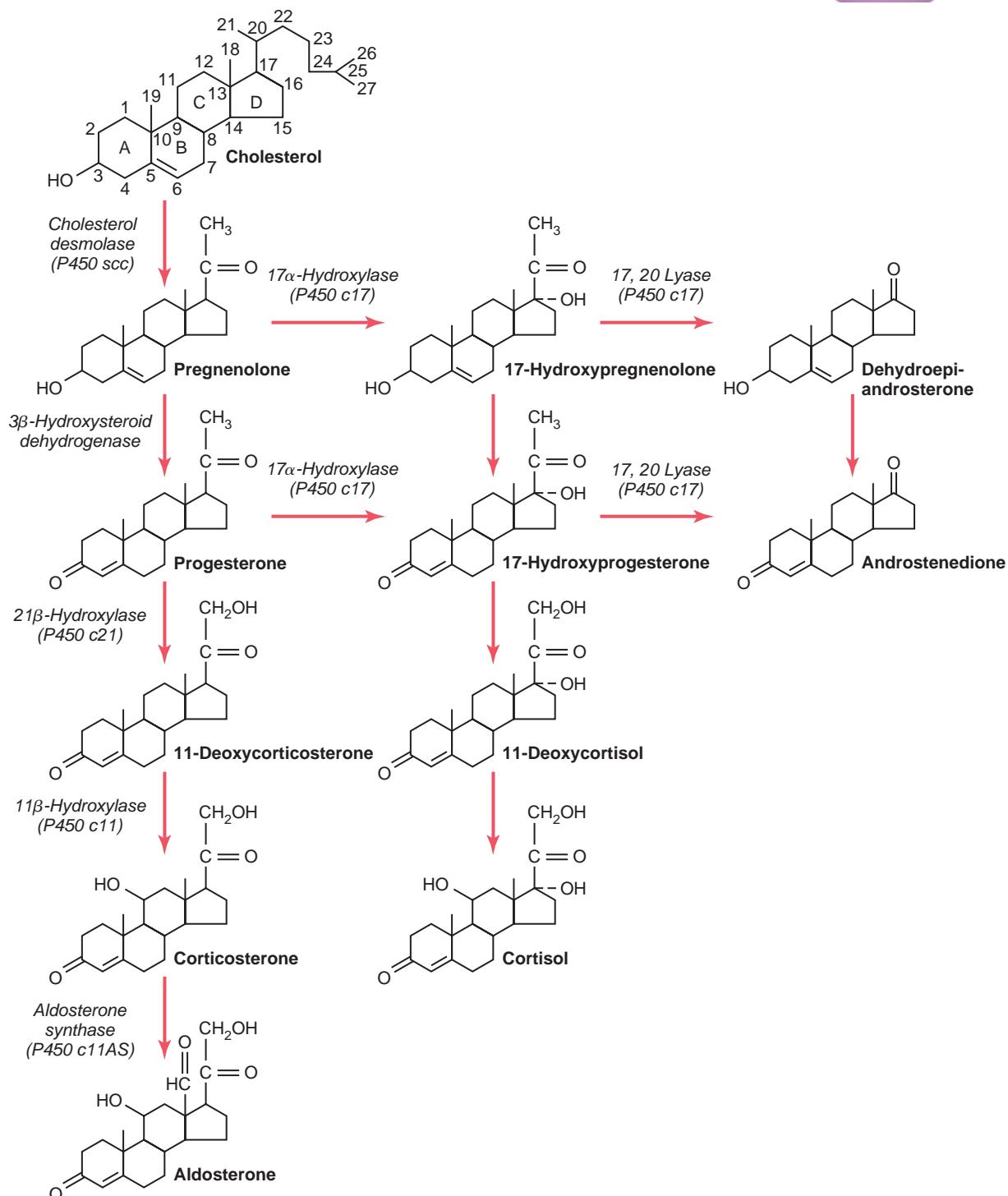
Ngoài aldosterone và cortisol, các steroid khác có hoạt tính glucocorticoid hoặc mineralocorticoid, hoặc cả 2 đều được vỏ thượng thận tiết ra với một lượng nhỏ. Hơn nữa, thêm một vài hormon steroid tác dụng mạnh là đang không thường gặp trong tuyến thượng thận được tổng hợp và sử dụng nhiều trong lâm sàng. Một vài trong số những hormon steroid quan trọng hơn, gồm cả loại tổng hợp là ở dưới đây, tóm tắt trong **Bảng 78-1**.

#### Nhóm hormon vỏ chuyển muối nước (Mineralocorticoid)

1. Aldosterol (tác dụng mạnh; chiếm khoảng 90% hoạt tính).
2. Desoxycorticosterone (độ mạnh bằng 1/30 aldosterone, lượng bài tiết rất nhỏ)
3. Corticosteron (hoạt tính yếu)
4. 9α-Fluorocortisol (tổng hợp; hoạt tính yếu hơn aldosterone)
5. Cortisol (hoạt tính rất yếu nhưng bài tiết một lượng lớn).
6. Cortison (hoạt tính chuyển hóa muối nước yếu)

#### Nhóm hormon chuyển hóa muối đường (Glucocorticoid).

1. Cortisol (rất mạnh; chiếm 95% tổng hoạt tính)
2. Corticosterol (tác dụng yếu hơn nhiều cortisol, chiếm 4% tổng hoạt tính)
3. Cortison (mạnh gần như costisol)
4. Prenisolone (tổng hợp; mạnh 4 lần cortisol)
5. Methylprednisolone (tổng hợp; mạnh gấp 5 lần cortisol)
6. Dexamethasone (tổng hợp; mạnh gấp 30 lần cortisol)



**Figure 78-2.** Pathways for synthesis of steroid hormones by the adrenal cortex. The enzymes are shown in italics.

Rõ ràng từ danh sách này, một số trong những hormon này và steroid tổng hợp có cả hoạt tính glucocorticoid và mineralocorticoid. Nó đặc biệt ý nghĩa, cortisol thường có một số hoạt tính mineralocorticoid, do một số hội chứng của bài tiết quá mức cortisol có thể gây ra các tác dụng chuyên hóa muối nước đáng kể, cùng với nó có hoạt tính chuyên hóa đường mạnh.

Hoạt tính chuyên hóa đường rất mạnh của horom tổng hợp dexamethasone, nó hầu như không có hoạt động chuyên hóa muối nước, tạo ra một thuốc có chức năng đặc biệt để kích

thích hoạt tính chuyên hóa muối nước đặc biệt.

**Hormon vỏ thượng thận được gắn với các protein huyết tương**. Khoảng 90-95% cortisol trong huyết tương gắn với protein huyết tương, đặc biệt một protein huyết tương là *cortisol-binding globulin* hoặc *transcortin*, một lượng nhỏ gắn với albumin. Liên kết protein mức độ lớn làm chậm thái trừ của cortisol; do đó, cortisol có thời gian bán hủy tương đối từ 60-90 phút. Chỉ khoảng 60% phức hợp aldosteron lưu

**Table 78-1** Adrenal Steroid Hormones in Adults; Synthetic Steroids and Their Relative Glucocorticoid and Mineralocorticoid Activities

Steroids	Average Plasma Concentration (free and bound, µg/100 ml)	Average Amount Secreted (mg/24 hr)	Glucocorticoid Activity	Mineralocorticoid Activity
<b>Adrenal steroids</b>				
Cortisol	12	15	1.0	1.0
Corticosterone	0.4	3	0.3	15.0
Aldosterone	0.006	0.15	0.3	3000
Deoxycorticosterone	0.006	0.2	0.2	100
Dehydroepiandrosterone	175	20	—	—
<b>Synthetic steroids</b>				
Cortisone	—	—	0.7	0.5
Prednisolone	—	—	4	0.8
Methylprednisolone	—	—	5	—
Dexamethasone	—	—	30	—
9α-fluorocortisol	—	—	10	125

Glucocorticoid and mineralocorticoid activities of the steroids are relative to cortisol, with cortisol being 1.0.

hành với protein huyết tương, do đó khoảng 40% ở dạng tự do; kết quả là aldosterone có thời gian bán thải tương đối ngắn khoảng 20 phút. Những hormon này được vận chuyển xuyên qua dịch gian bào ở dạng gắn kết và cả dạng tự do.

Gắn steroid thương thận với protein huyết tương có thể đáp ứng giống như một kho dự trữ để giảm sự biến động nhanh nồng độ hormon tự do, ví dụ, với cortisol trong thời gian ngắn của stress và tiết ACTH tăng đột. Chức năng chúa này có thể đảm bảo phân bố tương đối đồng đều của hormon thương thận tới các mô.

#### Hormon vỏ thượng thận được chuyển hóa ở gan

Các hormon steroid thương thận được thoái hóa chính ở gan và được kết hợp tạo ra glucuronic acid, đến một mức độ thấp hơn, thành sulfat. Những chất này là không hoạt động và không có được hoạt tính mineralocorticoid hoặc glucocorticoid. Khoảng 25% loại liên hợp là được bài tiết vào trong mật và sau đó được đẩy ra phân. Phần còn lại của dạng kết hợp tại gan thì đi vào tuần hoàn máu nhưng không gắn với protein huyết tương, lượng lớn được hòa tan trong huyết tương, và sau đó được lọc ở thận và bài tiết ra nước tiểu. Các bệnh của gan làm giảm rõ tỷ lệ mất hoạt tính của hormon vỏ thượng thận, và các bệnh của thận làm giảm khả năng bài tiết của các chất không hoạt động.

Nồng độ hormon aldosterol bình thường trong máu là khoảng 6 nanogram (6 tỷ của gram) trên 100 ml, mức tiết trung bình khoảng 150 µg/ngày (0.15 mg/ngày). Tuy nhiên, nồng độ trong máu của aldosterol trong máu phụ thuộc lớn vào một số yếu tố bao gồm chế độ ăn uống có natri và kali.

Nồng độ cortisol trong máu trung bình là 12 µg/100 ml, tiết trung bình 15 tới 20 mg/ngày. Tuy nhiên, nồng độ trong máu và mức tiết ra của cortisol lại dao động suốt cả ngày, tăng vào sáng sớm và giảm vào buổi tối, được thảo luận sau.

#### CHỨC NĂNG CỦA MINERALOCORTICOIDS ALDOSTERONE

**Thiếu hụt Mineralocorticoid làm mất lượng lớn NaCl qua thận và tăng kali máu (Hyperkalemia).** Nếu mất tất cả hormon vỏ thượng thận có thể chết trong vòng 2 ngày tới 2 tuần trừ khi người bệnh được nhận một lượng lớn muối hoặc tiêm mineralocorticoid.

Khi không có mineralocorticoid, nồng độ ion kali trong dịch ngoại bào tăng lên rõ rệt, còn nồng độ natri và clo thì mất nhanh khỏi cơ thể, và thể tích dịch ngoại bào giảm rất nhiều. Tiền triều sau đó là giảm hiệu suất của tim, dần tiến triển sang trạng thái giống shock, cuối cùng là tử vong. Ngăn cản tất cả quá trình này bằng cách sử dụng aldosteron hoặc một vài mineralocorticoid khác. Do đó, mineralocorticoid được coi là tác dụng có tính sinh mạng trong hormon vỏ thượng thận. Tuy nhiên, nhóm glucocorticoid cũng có vai trò quan trọng, do chúng cho phép con người chống lại những ảnh hưởng tiêu cực do stress thể chất và tinh thần, được thảo luận ở chương tiếp theo.

**Aldosterol là Mineralocorticoid chính được bài tiết bởi tuyến thượng thận.**

Ở loài người, aldosterol chiếm 90% hoạt tính mineralocorticoid của hormon vỏ thượng thận, nhưng corticoid là glucocorticoid chính được tiết ở vỏ thượng thận, cũng tham gia đáng kể vào hoạt tính của mineralocorticoid. Hoạt tính mineralocorticoid của aldosterone mạnh gấp 3000 so với cortisol, nhưng nồng độ corticoid gấp gần 2000 lần so với aldosterone.

Cortisol cũng có thể gắn với receptor của mineralocorticoid với ái lực cao. Tuy nhiên, tế bào biểu mô thận có enzyme 11β-hydroxysteroid dehydrogenase



type 2 (11 $\beta$ -HSD2), nó ngăn cản corticoid kích hoạt receptor mineralocorticoid. Một tác dụng khác của 11 $\beta$ -HSD2 là để biến đổi corticoid, để chúng không gắn vào receptor mineralocorticoid. Cũng có bằng chứng rằng 11 $\beta$ -HSD2 thể có tác dụng trên tình trạng oxi hóa khử trong tế bào (giảm và quá trình oxy hóa), chúng ngăn cản corticoid kích hoạt receptor mineralocorticoid. Ở những bệnh nhân thiếu hụt di truyền hoạt tính 11 $\beta$ -HSD2, thì corticoid có thể ảnh hưởng lớn tới mineralocorticoid. Tình trạng này gọi là hội chứng **apparent mineralocorticoid excess** (AME) do những bệnh nhân này cơ bản giống những bệnh nhân tiết quá mức aldosterol, loại trừ ở những bệnh nhân AME thì nồng độ aldosterol thấp. Ăn một lượng lớn cam thảo, chúng có acid glycyrrheticin có thể gây ra AME do nó có thể ngăn hoạt động của enzym 11 $\beta$ -HSD2.

## TÁC DỤNG LÊN THẬN VÀ TUẦN HOÀN CỦA ALDOSTEROL.

**Aldosterone tác dụng lên ống thận tăng tái hấp thu natri và bài tiết kali.** Nó sẽ được nhắc lại ở chương 28, aldosterol tăng tái hấp thu natri đồng thời tăng bài tiết kali qua tế bào biểu mô ống thận, đặc biệt trong tế bào chính của ống góp nhỏ và ít hơn ở ống lượn xa và ống góp. Do đó aldosterol giữ natri trong dịch ngoại bào trong khi đó tăng bài tiết kali vào nước tiểu.

Nồng độ aldosterol trong huyết tương cao có thể làm giảm mất natri trong nước tiểu ít nhất vài mEq trên ngày, đồng thời mất kali trong nước tiểu vài lần. Do đó, hậu quả khi tăng aldosterol quá mức trong huyết tương làm tăng số lượng lớn natri và giảm kali trong dịch ngoại bào.

Ngược lại khi bài tiết aldosterol thiếu có thể gây ra mất tạm thời 10 tới 20 gam natri vào nước tiểu hàng ngày, tương đương 1/10 tới 1/5 lượng natri trong cơ thể. Đồng thời, kali được duy trì lâu trong dịch ngoại bào.

**Cường aldosterol gây tăng thể tích dịch ngoại bào và tăng huyết áp, nhưng chỉ ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ natri trong huyết tương.**

Mặc dù aldosterol có tác dụng mạnh làm giảm bài tiết natri qua thận, nồng độ natri trong dịch ngoại bào thường chỉ tăng vài mEq. Nguyên nhân trong trường hợp này là khi natri được tái hấp thu bởi các ống thận, cùng lúc đó hấp thu lượng nước gần tương đương. Ngoài ra, tăng lượng nhỏ natri trong dịch ngoại bào kích thích khát nước và uống nước tăng, nếu nước có sẵn thì tăng tiết hormon chống bài niệu.

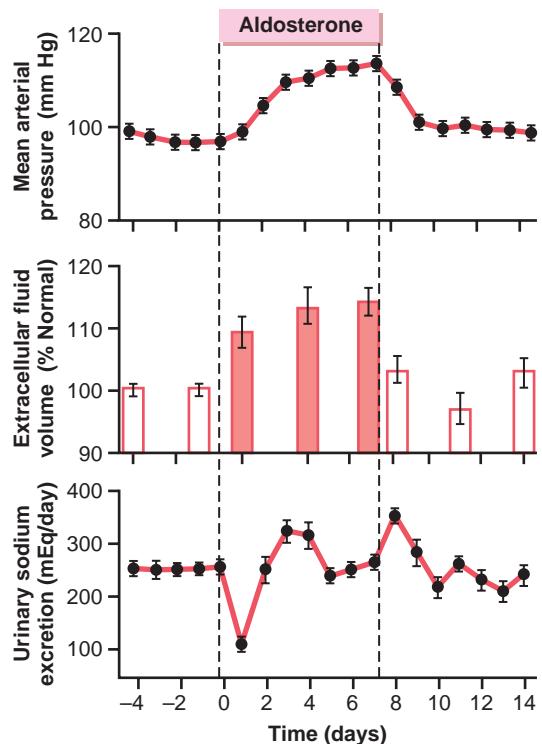
Chúng làm tăng tái hấp thu nước tại ống lượn gần và ống góp của thận. Do đó, thể tích dịch ngoại bào tăng nhiều như lượng natri giữ lại nhưng nồng độ natri thay đổi không nhiều.

Mặc dù aldosterol là một hormon giữ natri mạnh nhất trong cơ thể, chỉ giữ natri tạm thời khi bài tiết quá mức aldosterol. Tăng aldosterol ở mức trung bình có thể giữ thể tích dịch ngoại bào được hơn 1 tới 2 ngày cũng làm tăng huyết áp, được giải thích trong chương 19. Khi tăng huyết áp động mạch thì sau đó thận tăng bài tiết của cả muối và nước, gọi tương ứng là áp lực natri niệu và áp lực nước niệu (**pressure diuresis**). Do đó, sau khi thể tích dịch ngoại bào tăng 5-15 % thì huyết áp động mạch cũng tăng 15-25 mmHg, **this elevated blood pressure returns the renal output of sodium and water to normal** mặc dù aldosterol tiết quá mức.(Hình 78-3).

Ngược lại khi nồng độ aldosterol giảm xuống bằng không làm mất đi lượng lớn natri vào nước tiểu, không những vậy thể tích dịch ngoại bào cũng giảm, kết quả làm mất nước dịch ngoại bào nặng và thể tích máu thấp dẫn tới shock tuần hoàn. Khi không điều trị nó thường gây tử vong trong vài ngày sau khi tuyển thượng thận đột ngột dừng tiết aldosterol.

**Cường aldosterol gây hạ kali máu và yếu cơ; suy giảm aldosterol gây tăng kali máu và ngộ độc tim.** Cường aldosterol không chỉ mất ion kali trong dịch ngoại bào mà còn kích thích kali từ dịch ngoại bào vào trong tế bào. Do đó, khi tiết quá nhiều aldosterol xảy ra ở một số dạng của u tuyển thượng thận có thể gây giảm nghiêm trọng nồng độ kali máu, đôi khi từ bình thường là 4.5 mEq/L hạ xuống thấp hơn 2 mEq/L. Tình trạng này gọi là hạ kali máu (**hypokalemia**). Khi nồng độ kali máu giảm một nửa so với bình thường thì xuất hiện nhược cơ nặng. Tình trạng nhược cơ là do thay đổi kích điện của màng thần kinh và cơ, (xem chương 5) khi đó ngăn cản hoạt động dẫn truyền của điện thế hoạt động.

Ngược lại khi suy giảm aldosterol thì nồng độ kali trong dịch ngoại bào tăng hơn nhiều so với bình thường. Tăng từ 60-100% trên mức bình thường gây ngộ độc tim rất nặng bao gồm co cơ tim yếu, loạn nhịp, và tăng cao dần nồng độ kali chắc chắn dẫn tới suy tim.



**Figure 78-3.** Effect of aldosterone infusion on arterial pressure, extracellular fluid volume, and sodium excretion in dogs. Although aldosterone was infused at a rate that raised plasma concentrations to about 20 times normal, note the “escape” from sodium retention on the second day of infusion as arterial pressure increased and urinary sodium excretion returned to normal. (Data from Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, et al: Role of hemodynamics and arterial pressure in aldosterone “escape.” Hypertension 6[suppl I]:I183-I192, 1984.)

#### Cường aldosterol làm tăng tiết ion hydrogen và gây nhiễm kiềm.

Aldosterol làm tăng tái hấp thu natri và đồng thời tăng bài tiết kali trong các tế bào chinhhd của ống thận nhỏ nhưng cũng bài tiết ion hydro để trao đổi với kali vào trong tế bào vỏ ống góp, được thảo luận ở chương 28 và 31. Giảm nồng độ ion hydro trong dịch ngoại bào gây nhiễm kiềm chuyển hóa.

#### ALDOSTEROL KÍCH TÍCH VẬN CHUYỂN NATRI VÀ KALI VÀO TRONG CÁC TẾ BÀO TUYẾN MỒ HÔI, TUYẾN NƯỚC BỌT VÀ TẾ BÀO BIỂU MÔ RUỘT.

Aldosterone có tác dụng lên tuyến mồ hôi và tuyến nước bọt tương tự như trên ống thận. Cả hai tuyến này có thành phần chính trong chất tiết chứa lượng lớn natri clorua, nhưng nhiều natri clorua được tái hấp thu xuyên qua thành ống tiết, trong khi đó ion kali và ion bicacbonat được bài tiết ra ngoài.

Aldosterol làm tăng hấp thu nhiều natri và bài tiết nhiều kali vào trong ống dẫn. Tác dụng của tuyến mồ hôi là rất quan trọng để duy trì muối cơ thể trong môi trường nóng, và các tác dụng lên tuyến nước bọt cần thiết duy trì muối khi mất quá nhiều nước bọt.

Aldosterone cũng làm tăng đáng kể hấp thu natri ở ruột, đặc biệt ở đại tràng, ngăn mất muối theo phân. Ngược lại, khi không có aldosterol thì tái hấp thu natri kém dẫn tới không xảy ra quá trình hấp thu clo, anion khác và nước. Khi không tái hấp thu natri clorua và nước dẫn tới tiêu chảy và mất nhiều muối hơn nữa khỏi cơ thể.

#### HOẠT ĐỘNG CHUYÊN HÓA TẾ BÀO CỦA ALDOSTEROL.

Mặc dù chúng ta đã biết toàn bộ tác dụng của mineralocorticoid lên cơ thể nhiều năm nay, nhưng hoạt động chuyển hóa nó trong tế bào ống dẫn để làm tăng vận chuyển natri vẫn còn chưa biết rõ.

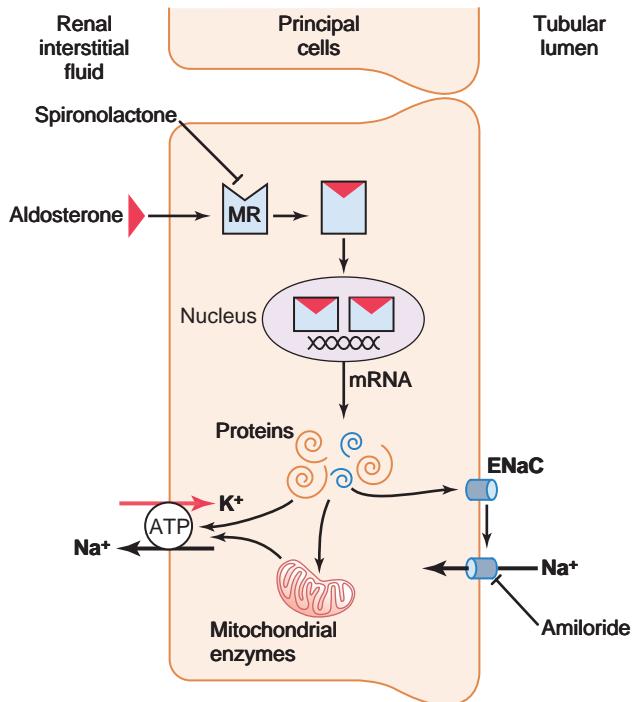
Tuy nhiên, chuỗi quá trình làm tăng tái hấp thu natri của tế bào được trình bày dưới đây.

Đầu tiên, do lipid hòa tan được màng tế bào, aldosterone khuếch tán dễ dàng vào bên trong các tế bào biểu mô ống thận.

Thứ hai, trong tế bào chất của tế bào ống thận aldosterol kết hợp đặc hiệu với protein *alocorticoid receptor* (MR) của tế bào chất (**Hình 78-4**), trong đó có một **stereomolecular configuration** chỉ cho aldosterol hoặc hợp chất tương tự gắn với nó. Mặc dù receptor MR của tế bào biểu mô ống cũng có ái lực cao với corticoid, enzym 11 $\beta$ -HSD2 thường biến đổi cortisol thành cortison, mà không dễ dàng gắn vào receptor MR như đã thảo luận trước đó.

Thứ ba, phức hợp receptor- aldosterol hoặc sản phẩm của phức hợp này khuếch tán vào trong nhân, nơi trải qua biến đổi lần nữa, cuối cùng tạo ra một hoặc nhiều phần ADN riêng để tạo thành mARN cho quá trình vận chuyển natri và kali.

Thứ tư, mARN khuếch tán trở lại tế bào chất, hoạt động liên kết xói các ribosom, để hình thành protein. Hình thành protein là tổ hợp của một hoặc nhiều enzym và và protein vận chuyển trên màng đó, tất cả hoạt động cùng nhau để vận chuyển natri, kali, hydro qua màng tế bào (xem **Hình 78-4**). Một trong những enzym đặc biệt tăng là Na-K ATPase, hoạt động như là phản ứng của bom để trao đổi Na và K trên màng đáy tế bào ống thận.



**Figure 78-4.** Aldosterone-responsive epithelial cell signaling pathways. Activation of the mineralocorticoid receptor (*MR*) by aldosterone can be antagonized with spironolactone. Amiloride is a drug that can be used to block epithelial sodium channel proteins (*ENaC*).

Thêm một số protein có tác dụng không kém, là các protein kinh natri trên biểu mô nằm xen vào màng phia lòng của tế bào ống thận cho phép nhanh chóng khuếch tán ion natri từ lòng ống vào trong tế bào, sau đó natri được bơm vào màng đáy tế bào bởi bơm ion Na-K trong **trạng thái nghỉ**.

Do đó, aldosterol không có tác dụng vận chuyển natri ngay lập tức; đúng hơn tác dụng này phải chờ hình thành liên tục những chất đặc biệt cần thiết vận chuyển natri. Mất khoảng 30 phút trước khi ARN mới được tổng hợp, và sau 45 phút mức vận chuyển ion natri mới tăng và phải sau nhiều giờ mới đạt hiệu quả tối đa.

#### TÁC DỤNG NGOÀI NHÂN CỦA ALDOSTEROL VÀ CÁC HORMON STEROID KHÁC

Một số nghiên cứu cho rằng nhiều steroid, bao gồm aldosteron, không chỉ chậm phát triển tác dụng hệ gen nó còn làm chậm 45-60 phút và yêu cầu phiên mã gen và tổng hợp các protein mới, mà còn tác dụng ngoài nhân nhanh hơn diễn ra trong một vài giây hoặc phút.

Những tác động ngoài nhân này do gắn với steroid trên receptor màng tế bào mà được cùng với các hệ thống truyền tin thứ hai, tương tự như dùng truyền tín hiệu của hormon peptid. Ví dụ, aldosteron cho thấy làm tăng tạo cyclic adenosine monophosphate (cAMP) trong tế bào cơ trơn

và tế bào biểu mô ống góp của thận ít hơn 2 phút, khoảng thời gian đó quá ngắn cho phiên mã gen và tổng hợp các protein mới. Trong các loại tế bào khác, aldosteron nhanh chóng kích thích phosphatidylinositol của hệ thống truyền tin thứ hai. Tuy nhiên, cơ chế chính xác của các receptor gây ra tác dụng nhanh chóng của aldosterone chưa được xác định, tác dụng sinh lý quan trọng ngoài nhân của steroid cũng không được hiểu rõ.

#### ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT ALDOSTEROL

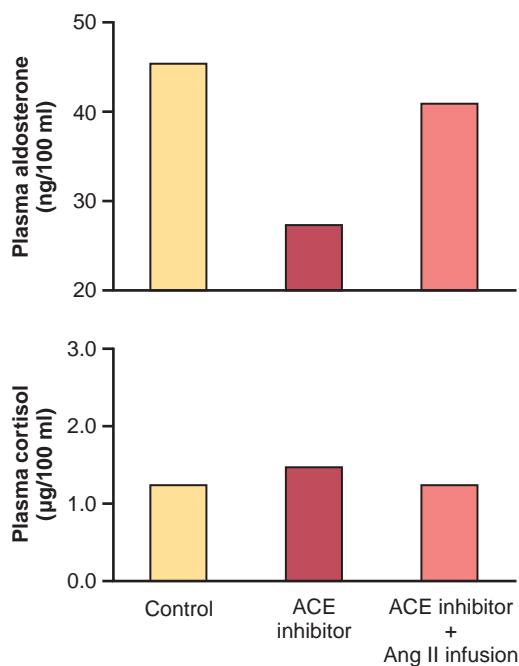
Điều hòa bài tiết aldosterol cũng gắn kết với điều hòa nồng độ điện giải trong dịch ngoại bào, thể tích dịch ngoại bào, thể tích máu, huyết áp và nhiều chức năng đặc biệt của thận, nên khó thảo luận được khả năng kiểm soát bài tiết của aldosterol độc lập với tất cả yếu tố khác. Chủ đề này được trình bày chi tiết ở chương 29 và 30.

Điều hòa bài tiết aldosterol ở tế bào lớp cầu gần như độc lập hoàn toàn với điều hòa bài tiết cầu costisol và androgen ở lớp bó và lớp lưới.

Bốn yếu tố sau đây đóng vai trò quan trọng trong điều hòa aldosterol:

1. Tăng nồng độ ion kali trong dịch ngoại bào làm tăng bài tiết aldosterol
2. Tăng nồng độ angiotensin II trong dịch ngoại bào cũng tăng bài tiết aldosterol.
3. Tăng nồng độ ion natri trong dịch ngoại bào làm giảm nhẹ bài tiết aldosterol.
4. ACTH từ thùy trước tuyến yên cần thiết cho bài tiết aldosterol nhưng ít có tác dụng trong việc kiểm soát mức bài tiết ở hầu hết các điều kiện sinh lý.

Trong các yếu tố trên thì nồng độ ion kali và hệ thống renin-angiotensin có hiệu lực mạnh trong điều hòa bài tiết aldosteron. Nồng độ ion kali chỉ cần tăng nhẹ hoặc lưu lượng máu qua thận giảm đều tăng bài tiết aldosteron lên nhiều lần so với bình thường. Nói cách khác hoạt động của aldosterol lên thận (1) giúp chúng bài tiết nhiều ion kali và (2) tăng thể tích máu và huyết áp, do đó hệ renin-angiotensin trở về hoạt động bình thường. Cơ chế điều hòa ngược là cần thiết duy trì cuộc sống và tham khảo ở chương 28 và 30 mô tả đầy đủ hơn về chức năng của chúng.



**Figure 78-5.** Effects of treating sodium-depleted dogs with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor for 7 days to block formation of angiotensin II (Ang II) and of infusing exogenous Ang II to restore plasma Ang II levels after ACE inhibition. Note that blocking Ang II formation reduced plasma aldosterone concentration with little effect on cortisol, demonstrating the important role of Ang II in stimulating aldosterone secretion during sodium depletion. (Data from Hall JE, Guyton AC, Smith MJ Jr, et al: Chronic blockade of angiotensin II formation during sodium deprivation. Am J Physiol 237:F424, 1979.)

**Hình 78-5** cho thấy ảnh hưởng của nồng độ aldosterone trong huyết tương làm ngăn cản tạo angiotensin II bằng thuốc ức chế men chuyển sau vài tuần ăn một chế độ ăn ít natri, điều đó làm tăng nồng độ aldosterone huyết tương. Lưu ý khi ngăn cản hình thành angiotensin II làm giảm nồng độ aldosterone huyết tương rõ rệt mà không thay đổi đáng kể nồng độ cortisol, cho thấy vai trò quan trọng của angiotensin II trong việc kích thích bài tiết aldosterone khi lượng natri đi vào và thể tích dịch ngoại bào giảm.

Ngược lại, tác dụng của nồng độ ion natri và ACTH lên kiểm soát aldosterol thường nhẹ. Tuy nhiên, giảm 10-20 % nồng độ ion natri trong dịch ngoại bào, hiếm xảy ra, có thể làm tăng tiết aldosterol khoảng 50%. Trong trường hợp của ACTH, ngay cả một lượng nhỏ được tiết ra từ tuyến yên, thường đủ để các tuyến thượng thận tiết ra bất kì số lượng aldosterone khi cần thiết, nhưng khi không có aldosterol có thể giảm bài tiết đáng kể aldosterol. Do đó, xuất hiện ACTH đóng vai trò "permissive" trong điều hòa bài tiết aldosterol.

## CHỨC NĂNG CỦA GLUCOCORTICOID

Mặc dù mineralocorticoid có thể giữ lại mạng sống của một động vật cắt tuyết thượng, **the animal still is far from normal**. Thay vào đó, hệ thống trao đổi chất của động vật như sử dụng protein, carbohydrate và chất béo vẫn còn bị rối loạn. Hơn nữa, con vật không thể chống lại stress về tinh thần hoặc thể chất, và các bệnh nhẹ như nhiễm trùng đường hô hấp có thể gây chết. Do đó glucocorticoids có tác dụng quan trọng kéo dài cuộc sống giống như tác dụng của mineralocorticoid. Những chức năng này được giải thích trong phần sau.

Cortisol chiếm ít nhất 95% hoạt glucocorticoid của hormon vỏ thượng thận, cũng biết hydrocortisone. Ngoài ra corticosterone cũng chiếm đáng kể hoạt tính glucocorticoid.

### TÁC DỤNG CỦA CORTISOL LÊN CHUYỂN HÓA CARBOHYDRATE

**Kích thích tạo đường mới.** Tác dụng chuyển hóa của cortisol và glucocorticoid khác được biết nhiều nhất là tác dụng kích thích tạo đường mới tại gan (hình thành carbohydrate từ protein và một vài chất khác), mức tăng tạo đường mới dưới tác dụng của cortisol có thể tăng từ 6-10 lần. Mức tăng tạo đường mới là kết quả chính do tác dụng của cortisol lên gan, nó cũng kháng lại tác dụng của insulin.

1. *Cortisol làm tăng tất cả các enzym tham gia trong quá trình chuyển hóa acid amin thành glucose ở gan.* Tác dụng của glucocorticoids kích hoạt phiên mã ADN trong nhân tế bào gan bằng cách giống chức năng của aldosterol trong tế bào ống thận, hình thành mARN sau đó hình thành các enzym cần cho tổng hợp đường mới.

2. *Cortisol làm tăng huy động acid amin từ các mô ngoại gan* mà chủ yếu từ cơ vào huyết tương rồi vào gan, do vậy thúc đẩy quá trình tạo glucose ở gan. Kết quả là làm tăng dự trữ glucose ở gan.

3. *Cortisol đối kháng tác dụng của insulin trong tế bào gan ức chế tạo đường mới trong gan.* Như được thảo luận ở chương 79 insulin kích thích tổng hợp glycogen ở gan và ức chế enzym tổng hợp glucose tại gan. Tác dụng của corticoid làm tăng sản xuất glucose ở gan.

Tăng dự trữ đáng kể glycogen trong tế bào gan mặt khác tăng tạo đường mới do tác dụng của các hormon phân giải đường khác, như epinephrine và glucagon, để huy động đường giữa các bữa ăn.

**Giảm sử dụng đường trong tế bào.** Cortisol cũng làm giảm vừa phải sử dụng đường ở hầu hết các tế bào của cơ thể.



Mặc dù nguyên nhân chính của suy giảm này là không rõ ràng, một trong những ảnh hưởng quan trọng của cortisol là để giảm di chuyển của các chất vận chuyển glucose GLUT 4 vào màng tế bào, đặc biệt là trong các tế bào cơ bắp xương, dẫn đến đề kháng insulin (*insulin resistance*). Glucocorticoid cũng có thể làm giảm biểu hiện và phosphoryl hóa của *of other signaling cascades* có ảnh hưởng tới việc sử dụng glucose trực tiếp hoặc gián tiếp bởi tác dụng chuyển hóa protein và lipid. Cho ví dụ, glucocorticoid được ghi nhận làm giảm biểu hiện của receptor insulin substrate-1 và phosphatidylinositol 3 kinase, cả hai đều tham gia gián tiếp vào hoạt động của insulin cũng như oxy hóa của nicotinamide-adenine dinucleotide (NADH) hình thành NAD<sup>+</sup>. Do NADH phải được oxy hóa cho quá trình đường phân, tác dụng này góp phần làm giảm sử dụng glucose trong tế bào.

**Tăng đường máu và “tiểu đường do tuyến thận.”** Tăng mức tạo đường mới và giảm sử dụng đường trong tế bào làm cho nồng độ đường máu tăng. Tăng đường máu làm kích thích bài tiết insulin. Trong huyết tương nồng độ insulin tăng, tuy nhiên không có tác dụng duy trì glucose huyết tương giống như trong tình trạng bình thường. Vì những lý do đã thảo luận trước đó, nồng độ glucocorticoid cao làm giảm độ nhạy cảm của nhiều mô, đặc biệt mô cơ xương và mô mỡ, với tác dụng kích thích insulin lên hấp thu và sử dụng glucose. Bên cạnh tác dụng trực tiếp của corticoid trên biểu hiện vận chuyển glucose và enzym tham gia vào điều hòa glucose, nồng độ cao acid béo gây ra bởi tác dụng của glucocorticoid để huy động lipid từ kho chứa chất béo, có thể làm yếu hoạt tính của insulin trong các mô. Trong con đường này bài tiết quá mức glucocorticoid có thể làm rối loạn chuyển hóa carbohydrate tương tự những bệnh nhân có nồng độ GH quá mức.

Tăng nồng độ glucose trong máu đủ lớn (trên 50% trên bình thường) tình trạng này gọi là *đái tháo đường do tuyến thượng thận* (*adrenal diabetes*). Kiểm soát insulin làm giảm đường trong máu lượng vừa phải đái tháo đường thượng thận không nhiều như đái tháo đường do tụy, do các mô còn chịu tác dụng của insulin.

## TÁC DỤNG CỦA CORTICOID LÊN CHUYỂN HÓA PROTEIN

**Giảm protein của tế bào.** Một tác dụng chính của corticoid lên hệ thống chuyển hóa của cơ thể làm giảm dự trữ protein trong tất cả các tế bào của cơ thể ngoại trừ các tế bào gan. Nguyên nhân giảm là do giảm tổng hợp protein và tăng dị hóa protein đã có trong các tế bào. Các tác dụng này có thể làm giảm một phần amino acid vận chuyển vào trong các tế bào ngoài gan, được thảo luận sau đó, nhưng điều này có thể không phải là nguyên nhân chính do cortisol cũng làm giảm tổng hợp ARN và sau đó tổng hợp protein ở nhiều mô ngoài gan, đặc biệt trong mô cơ và mô bạch huyết. Khi nồng độ cortisol biểu hiện quá mức thì cơ có thể yếu đến mức mà người đó không thể đứng lên khi đang ngồi xổm.

Ngoài ra, chức năng miễn dịch của mô bạch huyết có thể giảm thấp so với bình thường.

**Cortisol làm tăng protein trong gan và trong huyết tương.** Cùng với tác dụng của glucocorticoids làm giảm protein ở những nơi khác trong cơ thể, nhưng protein trong gan lại. Hơn nữa protein huyết tương (sản phẩm của gan và được giải phóng vào máu) cũng được tăng lên. Quá trình này là trường hợp ngoại lệ, giảm protein xảy ra ở những nơi khác trong cơ thể. Người ta tin rằng kết quả khác nhau này có thể từ một tác dụng của cortisol làm tăng vận chuyển amino acid vào tế bào gan (nhưng không vào tế bào khác) và làm tăng enzym cần thiết để tổng hợp protein.

**Tăng amino acid trong máu, giảm vận chuyển acid amin vào trong các tế bào ngoài gan, tăng vận chuyển vào trong các tế bào gan.** Nghiên cứu trong các mô bị cô lập, chứng minh corticoids làm giảm vận chuyển acid amin vào trong tế bào cơ và các tế bào ngoài gan khác.

Giảm vận chuyển acid amin vào các tế bào ngoài gan làm giảm nồng độ acid amin ở trong tế bào và kết quả làm giảm tổng hợp protein. Tuy nhiên quá trình dị hóa protein trong tế bào tiếp tục giải phóng acid amin khuếch tán ra khỏi tế bào để làm tăng nồng độ acid amin huyết tương. Do đó, cortisol huy động acid amin từ các mô không phải gan và cũng làm giảm mô dự trữ protein.

Tăng nồng độ acid amin trong huyết tương và tăng vận chuyển acid amin vào trong tế bào gan bởi corticoid và cũng có thể giải thích cho tăng sử dụng acid amin bởi tế bào gan gây ra tác dụng như (1) tăng tỷ lệ khử amin của acid amin do gan, (2) tăng tổng hợp protein ở gan, (3) tăng hình thành protein huyết tương ở gan, (4) tăng chuyển hóa acid amin thành glucose, tăng tạo đường mới. Do đó, có thể có nhiều tác dụng của cortisol lên hệ thống chuyển hóa của cơ thể, kết quả chính là huy động acid amin từ mô ngoại vi đồng thời tăng các enzym ở gan cần thiết cho các tác dụng ở gan.

## TÁC DỤNG CỦA CORTICOID LÊN CHUYỂN HÓA CHẤT BÉO

**Huy động các acid béo.** Tăng cường huy động chất béo từ mô mỡ tương tự cách mà corticoid tăng cường huy động amino acid từ cơ. Huy động này làm tăng nồng độ acid béo tự do trong huyết tương, cũng tăng sử dụng để sinh năng lượng. Corticoids cũng làm tăng tác dụng oxy hóa acid béo trong tế bào.



Cơ chế mà corticoid làm tăng cường huy động acid béo còn chưa được biết. Tuy nhiên một phần tác dụng có thể là kết quả từ việc giảm vận chuyển glucose vào trong tế bào mỡ. Nhắc lại  $\alpha$ -glycerophosphate nguồn gốc từ glucose, cần thiết cho cả lăng đọng và giữ triglyceride trong tế bào, trong trường hợp vắng mặt nó, tế bào mỡ giải phóng acid béo.

Tăng huy động chất béo do cortisol, được gắn với việc tăng oxy hóa acid béo trong tế bào giúp hệ thống chuyển hóa của tế bào sử dụng glucose từ sử dụng acid béo để sinh năng lượng trong khi đó hoặc các căng thẳng khác. Tuy nhiên trong cơ chế của cortisol này cần vài giờ để phát triển hoàn toàn- gần như không quá nhanh hoặc quá mạnh giống tác dụng tương tự do làm giảm insulin, thảo luận ở chương 79. Tuy nhiên, tăng sử dụng acid béo cho chuyển hóa sinh năng lượng là yếu tố quan trọng để duy trì lâu dài glucose và glycogen trong cơ thể.

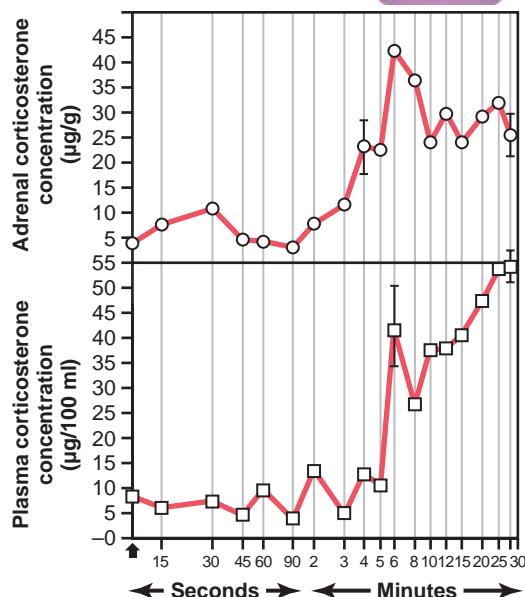
**Cường cortisol gây ra béo phì.** Mặc dù cortisol có thể gây huy động acid béo từ mô mỡ mức độ vừa phải, béo phì ở những người tăng tiết quá mức cortisol là tăng lăng đọng qua mức chất béo ở vùng ngực và vùng đầu của cơ thể, tạo bướu giống bướu trâu ở trên thân và mặt tròn hình mặt trăng. Mặc dù nguyên nhân chưa rõ, có ý kiến cho rằng béo phì là do kích thích ăn nhiều và chất béo được sinh ra từ một số mô trong cơ thể nhanh hơn quá trình huy động và oxy hóa.

## CORTISOL QUAN TRỌNG TRONG CHỐNG STRESS VÀ CHỐNG VIÊM.

Hầu như bất kỳ loại stress nào, vật lý hay thần kinh, đều gây ra tăng bài tiết ACTH nhanh chóng và rõ rệt, sau đó vài phút là tăng bài tiết mạnh cortisol của vỏ thượng thận. Tác dụng này được chứng minh ngay ở thí nghiệm thể hiện trong **Hình 78-6**, trong đó hình thành corticosteroid và bài tiết tăng gấp sáu lần trong một con chuột trong vòng 4-20 phút sau khi gãy hai xương chân.

Danh sách sau đây trình bày chi tiết một số loại khác nhau của stress làm tăng giải phóng cortisol:

- 1.Chấn thương
- 2.Nhiễm trùng
- 3.Quá nóng hoặc quá lạnh
- 4.Tiêm norepinephrine và thuốc giao cảm khác.
- 5.Phẫu thuật
- 6.Tiêm chất hoại tử dưới da
- 7.Ngăn di chuyển của một con vật
- 8.Bệnh suy nhược.



**Figure 78-6.** *Rapido* of the adrenal cortex of a rat to stress caused by fracture of the tibia and fibula at time zero. (In the rat, corticosterone is secreted in place of cortisol.)

Mặc dù cortisol thường tăng nhiều trong tình trạng stress, chúng tôi không chắc chắn tại sao nó có lợi cho động vật. Một khả năng là glucocorticoid làm huy động nhanh acid amin và chất béo từ tế bào dự trữ, làm cho chúng ngay lập tức có năng lượng và tổng hợp các hợp chất khác, bao gồm glucose, cần thiết cho các mô khác của cơ thể. Thật vậy, nó được thấy trong một vài ví dụ về các mô bị tổn thương bị giảm protein có thể sử dụng acid amin mới để hình thành protein cần thiết cho cuộc sống của các tế bào. Ngoài ra, các acid amin có thể được dùng để tổng hợp các chất khác cần thiết trong tế bào, như purin, pyrimidin và creatine phosphate, chúng cần thiết để duy trì đời sống tế bào và tái sản xuất tế bào mới.

Tất cả đây là giả thuyết chính và chỉ được hỗ trợ bởi việc cortisol thường không huy động chức năng cơ bản protein của tế bào, như protein co cơ, và protein của tế bào thần kinh, cho đến khi gần như tất cả các protein khác được giải phóng. Tác dụng ưu tiên này của cortisol trong khi huy động các protein không bền có thể làm cho các acid amin có sẵn cho các tế bào cần để tổng hợp chất cần thiết cho cuộc sống.

### Tác dụng chống viêm của nồng độ cortisol cao.

Khi các mô bị nguy hiểm do chấn thương, do nhiễm vi khuẩn, hoặc trong con đường khác, chúng hầu hết trở thành “viêm”. Trong một vài trường hợp như viêm khớp dạng thấp, viêm nhiễm nguy hiểm hơn so với chấn thương hoặc chính bệnh đó. Quản lý một số lượng lớn cortisol có thể thường gây ngừng quá trình viêm này hoặc đảo ngược tác dụng viêm của nó khi nó bắt đầu.



Trước khi cố gắng giải thích chức năng năng cản quá trình viêm, chúng ta hãy nhắc lại các bước cơ bản trong quá trình viêm, chúng được thảo luận chi tiết hơn ở chương 34.

Năm giai đoạn chính của viêm: (1) các mô tổn thương tiết chất hóa học như histamin, bradykinin, enzym phân hủy protein, prostaglandin, và leukotrien kích hoạt quá trình viêm; (2) tăng máu tới vùng viêm nguyên nhân do một số sản phẩm bài tiết từ của mô, gọi là ban đỏ; (3) rò rỉ lượng lớn huyết tương ra khỏi mao mạch vào trong vùng tổn thương do tăng tính thấm mao mạch, sau đó đông máu ở đích mô do đó gây ra phù không lõm; (4) bạch cầu xâm lấn xung quanh; và (5) sau đó vài ngày hoặc vài tuần hình thành mô sợi thường rất hữu ích trong quá trình lành vết thương.

Khi tiết hoặc tiêm lượng lớn cortisol vào người, glucocorticoid có hai tác dụng chống viêm: (1) nó có thể cản các giai đoạn đầu của quá trình viêm nhiễm trước khi viêm bắt đầu viêm đáng kể, hoặc (2) nếu viêm đã bắt đầu, làm quá trình viêm xảy ra nhanh chóng và tăng khởi bệnh. Các tác dụng này được giải thích thêm trong các phần sau.

**Cortisol ngăn tiến triển của viêm bằng cách ổn định Lysosome và tác dụng khác.** Cortisol có các tác dụng chống viêm dưới đây:

1. *Cortisol làm vững bền màng lysosom.* Đây là một trong những tác dụng chống viêm quan trọng do khả năng vỡ của nó thường khó hơn nhiều so với bình thường của các lysosom trong tế bào. Do đó hầu hết các enzym phân giải protein được giải phóng khi tế bào tổn thương do viêm, chúng được dự trữ chính trong các lysosom.
2. *Cortisol làm giảm tính thấm thành mao mạch,* có thể như tác dụng thứ hai làm giảm tiết enzym phân giải protein, nó ngăn mất huyết tương vào mô.
3. *Cortisol làm giảm di chuyển của bạch cầu vào vùng viêm và thực bào các tế bào tổn thương.* Tác dụng này có thể là kết quả do cortisol làm giảm hình thành prostaglandin và leukotrien, nếu không thì chúng gây tăng giãn mạch, tăng tính thấm mao mạch và tăng di động của bạch cầu.
4. *Cortisol làm suy giảm hệ thống miễn dịch, làm giảm sản xuất tế bào lympho rõ rệt.* Nhất là giảm tế bào lympho T. Đôi lại, giảm số lượng của các tế bào T và kháng thể trong vùng bị viêm làm giảm các phản ứng mờ sẽ không gây viêm.
5. *Cortisol làm giảm sót chủ yếu do làm giảm giải phóng interleukin-1 của tế bào bạch cầu,* là một trong những kích thích chính hệ thống kiểm soát nhiệt độ vùng dưới đồi. Nhiệt độ giảm lân lượt làm giảm mức giãn mạch.

Như vậy, cortisol có tác dụng gần làm giảm gần như tất cả các mặt của quá trình viêm. Hiện chưa rõ có bao nhiêu tác dụng của cortisol làm ổn định lysosom và màng tế bào, so với tác dụng làm giảm hình thành prostaglandin và leukotrien từ acid arachidonic trong màng tế bào bị tổn thương và những tác dụng khác của cortisol.

**Cortisol làm tiêu viêm.** Ngay cả sau khi viêm hình thành, dùng cortisol thường làm giảm viêm trong vài giờ tới vài ngày. Tác dụng trước mắt là để ngăn chặn hầu hết các yếu tố thúc đẩy phản ứng viêm. Ngoài ra tỷ lệ lành bệnh tăng. Kết quả này chưa rõ cơ chế, có tác nhân cho phép cơ thể chống lại nhiều tác nhân gây stress khi đó cortisol được bài tiết số lượng lớn. Có lẽ đây là kết quả (1) huy động acid amin và sử dụng những acid amin đó sửa chữa mô tổn thương; (2) tăng tạo đường mới để thêm đường có sẵn trong hệ thống chuyển hóa **chính (critical)**; (3) tăng số lượng acid béo sẵn có cho năng lượng tế bào; hoặc một vài tác dụng của cortisol bắt hoạt hắc loại bô sản phẩm của viêm.

Bất kể các cơ chế chính xác bởi xảy ra các tác dụng chống viêm, tác dụng này của cortisol đóng một vai trò quan trọng trong cuộc chiến chống một số loại bệnh như viêm khớp dạng thấp, thấp khớp, và viêm cầu thận cấp tính. Tất cả các bệnh này được đặc trưng bởi viêm cục bộ nghiêm trọng, và những tác động có hại trên cơ thể được gây ra chủ yếu là do tình trạng viêm và không phải bởi các khía cạnh khác của bệnh.

Khi cortisol hoặc glucocorticoid khác được dùng cho bệnh nhân mắc các bệnh này, hầu như viêm bắt đầu giảm dần trong 24 giờ. Mặc dù cortisol không đúng với tình trạng bệnh cơ bản, ngăn ngừa các tác hại của các phản ứng viêm thường có thể là một biện pháp cứu người.

#### Tác dụng khác của cortisol.

**Cortisol ngăn đáp ứng viêm của phản ứng dị ứng.** Các phản ứng dị ứng giữa kháng nguyên và kháng thể không bị ảnh hưởng bởi cortisol, và thậm chí một số tác dụng phụ của phản ứng dị ứng vẫn xảy ra. Tuy nhiên, vì phản ứng viêm của các phản ứng dị ứng gây ra nhiều tác dụng nghiêm trọng và đôi khi gây tử vong, dùng cortisol, tiếp có tác dụng giảm viêm và giảm giải phóng các sản phẩm viêm, có thể cứu người. Ví dụ, cortisol có tác dụng ngăn sóc hoặc tử vong do sốc phản vệ, một tình trạng mà nếu không dùng thuốc có thể giết chết nhiều người, được giải thích trong Chương 35.



**Ảnh hưởng đến các tế bào máu và miễn dịch trong các bệnh truyền nhiễm.** Cortisol làm giảm số lượng bạch cầu ái toan và tế bào lympho trong máu; tác dụng này bắt đầu trong vòng vài phút sau khi tiêm cortisol và rõ ràng trong vòng vài giờ. Thật vậy, một phát hiện giảm Lympho bào (lymphocytopenia) hoặc giảm bạch cầu ái toan (eosinopenia) là một tiêu chuẩn chẩn đoán quan trọng khi tăng tiết quá mức cortisol do tuyến thượng thận.

Tương tự như vậy, dùng cortisol liều cao gây teo đáng kể của mô bạch huyết khắp cơ thể, do đó làm giảm sản xuất các tế bào T và kháng thể từ mô bạch huyết. Kết quả là, khả năng đề kháng cho gần như tất cả xâm lấn bên ngoài cơ thể đều giảm. Sự giảm sút này đôi khi có thể dẫn đến nhiễm trùng nặng và tử vong do các bệnh mà nếu không điều trị có thể gây chết người, chẳng hạn như bùng phát bệnh lao ở một người có bệnh trước đó. Tuy nhiên, cortisol và glucocorticoid khác ngăn cản hiện tượng loại bỏ mảnh ghép trong trường hợp ghép tim, thận và mô khác.

Cortisol làm tăng sản xuất hồng cầu, cơ chế không rõ ràng. Khi tuyến thượng thận tiết quá mức corticoid gây ra đa hồng cầu, và ngược lại, khi các tuyến thượng thận không tiết cortisol thường gây ra thiếu máu.

### Cơ chế tế bào của hoạt tính cortisol

Cortisol, giống như hormone steroid khác, gây ra tác dụng bằng cách tương tác với receptor nội bào trong các tế bào đích. Bởi vì cortisol là lipid hòa tan, nó có thể dễ dàng khuếch tán qua màng tế bào. Bên trong tế bào, cortisol gắn với receptor protein của nó trong tế bào chất, và phức hợp hormon-receptor tác động với các đoạn DNA điều tiết đặc biệt, được gọi là các yếu tố phản ứng glucocorticoid (glucocorticoid response elements), để gây ra hoặc kìm hãm phiên mã. Các protein khác trong tế bào, được gọi là các yếu tố phiên mã (transcription factors), cũng cần thiết cho việc phức hợp hormon-receptor để tương tác phù hợp với các yếu tố phản ứng glucocorticoid.

Glucocorticoid làm tăng hoặc giảm phiên mã của nhiều gen để tổng hợp của mRNA cho các protein, gián tiếp hình thành nhiều tác dụng sinh lý. Vì vậy, hầu hết các tác dụng trao đổi chất của cortisol không xảy ra ngay lập tức mà khoảng 45-60 phút để tổng hợp các protein, và lên đến vài giờ hoặc vài ngày để phát triển đầy đủ. Bằng chứng gần đây cho thấy glucocorticoid, đặc biệt là ở nồng độ cao, có thể cũng có một số tác dụng ngoài nhân nhanh trên màng tế bào để vận chuyển ion có thể đóng góp lợi ích cho điều trị của họ.

## ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT CORTISOL Ở VỎ THƯỢNG THẬN DO TUYẾN YÊN

**ACTH kích thích bài tiết cortisol.** Không giống như bài tiết aldosterone ở lớp cầu, aldosterol được kiểm soát chính bởi kali và angiotensin II tác động trực tiếp vào các tế bào vỏ thượng thận, bài tiết cortisol kiểm soát bài tiết của ACTH từ thùy trước tuyến yên,

Hormone này, còn gọi là corticotropin hoặc adrenocorticotropin, cũng tăng sản xuất hormon androgen thượng thận

**Hóa học của ACTH.** ACTH đã được tách ra từ thùy trước tuyến yên. Nó là một polypeptide lớn, có chiều dài chuỗi là 39 axit amin. Một polypeptide nhỏ hơn, một sản phẩm tiêu hóa (digested) của ACTH có chiều dài chuỗi 24 axit amin, ảnh hưởng lên tất cả các phân tử.

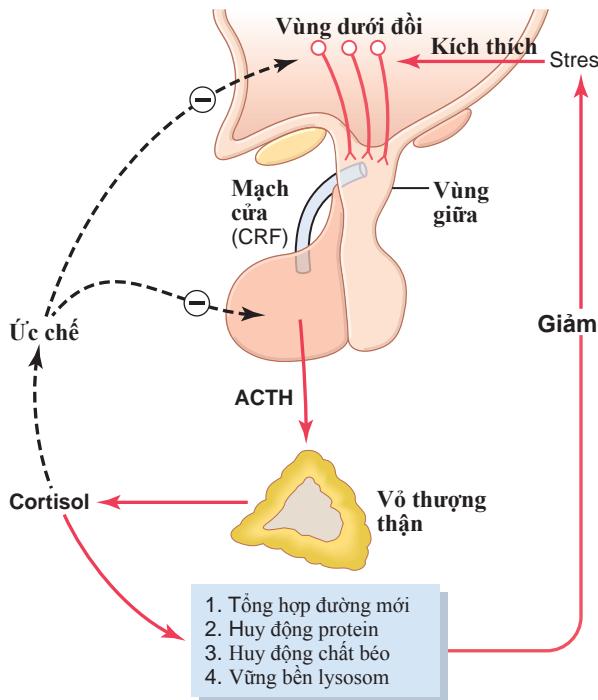
**Bài tiết ACTH được kiểm soát bởi yếu tố giải phóng Corticotropin, ở vùng dưới đồi.** Trong cùng một cách mà các hormon tuyến yên khác được kiểm soát bởi yếu tố giải phóng từ vùng dưới đồi, một yếu tố giải phóng quan trọng cũng kiểm soát bài tiết ACTH. Yếu tố này được gọi là corticotropin releasing factor (CRF). Nó được tiết vào các đám rối mao mạch chính của hệ thống công cùa hypophysial trong vùng giữa của vùng dưới đồi và sau đó được đưa đến thùy trước tuyến yên, kích thích bài tiết ACTH. CRF là một peptide gồm 41 axit amin. Các thân tế bào tế bào thần kinh, nơi tiết ra CRF nằm chủ yếu trong nhân cạnh não thất (paraventricular nucleus) của vùng dưới đồi. Nhân này lần lượt nhận nhiều liên kết nối thần kinh từ hệ thống limbic và phần thấp hơn thân não (lower brain stem).

Thùy trước tuyến yên có thể chỉ bài tiết ít ACTH khi không có CRF. Thay vào đó, hầu hết các tình trạng làm tăng tiết ACTH cao bắt đầu các tín hiệu ở vùng sản não, bao gồm cả vùng dưới đồi, và sau đó được truyền đến thùy trước tuyến yên bởi CRF

**ACTH kích hoạt các tế bào vỏ thượng thận để sản xuất Steroid bằng cách tăng cAMP.** Tác dụng chính của ACTH trên các tế bào vỏ thượng thận là để kích hoạt adenylyl cyclase trong màng tế bào. Sau đó hình thành của cAMP trong tế bào chất, đạt tác dụng tối đa của nó trong khoảng 3 phút. Các cAMP lần lượt kích hoạt các enzym nội bào hình thành của hormone vỏ thượng thận, đó là một ví dụ khác của cAMP như một hệ thống tín hiệu truyền tin thứ hai.

Quan trọng nhất trong tất cả các bước ACTH kích thích kiểm soát bài tiết của vỏ thượng thận là kích hoạt các protein enzyme kinase A, làm chuyển hóa ban đầu của cholesterol thành Pregnenolone. Chuyển hóa ban đầu này là bước “hạn chế mức độ” cho tất cả các hormon vỏ thượng thận, giải thích tại sao ACTH thường cần thiết cho hình thành bất kỳ hormon vỏ thượng thận nào. Kích thích kéo dài của vỏ thượng thận bởi ACTH không chỉ làm tăng hoạt động bài tiết mà còn gây ra phì đại và tăng sinh của các tế bào vỏ thượng thận, đặc biệt là trong lớp bó và lớp lưới, nơi cortisol và androgen được tiết ra.

**Stress làm tăng bài tiết ACTH và hormon vỏ thượng thận.** Như đã chỉ ra ở chương trước, hầu như bất kỳ loại stress về thể chất hoặc tinh thần có thể trong vòng vài phút tăng cường tiết ACTH rất nhiều và cũng thường tăng tiết cortisol lên 20 lần,

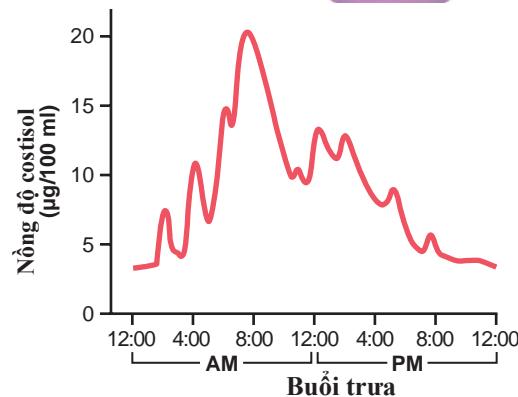


**Hình 78-7:** Cơ chế điều hòa bài tiết glucocorticoid, ACTH, hormon adrenocorticotropic, CRF

Tác dụng này đã được chứng minh bởi các phản ứng tiết nhanh và mạnh hormon vỏ thượng thận khi chấn thương, thể hiện trong **Hình 78-6**.

Kích thích đau gây ra bởi stress về thể chất hoặc tinh thần cũng được dẫn truyền lên trên qua thân não và cuối cùng đến vùng trung gian của vùng dưới đồi, như thể hiện trong **Hình 78-7**. Tại đây CRF được bài tiết vào **hệ thống cửa hypophysial**. Trong vòng vài phút toàn bộ quá trình kiểm soát làm cho một lượng lớn cortisol đi vào trong máu. Stress về tinh thần có thể làm tăng tiết nhanh chóng ACTH. Cho là kết quả từ việc tăng hoạt động trong hệ thống limbic, đặc biệt là ở các khu vực của amygdala và hippocampus, sau đó cả hai đều truyền tín hiệu đến vùng dưới đồi trung gian sau.

**Tác dụng ức chế của Cortisol lên vùng dưới đồi và thùy trước tuyến yên để giảm tiết ACTH.** Cortisol có tác dụng feedback ngược âm tính trực tiếp (1) vùng dưới đồi để giảm hình thành CRF và (2) thùy trước tuyến yên để làm giảm hình thành ACTH. Cả hai tác dụng feedback này giúp điều chỉnh nồng độ cortisol trong huyết tương. Đó là, bất kỳ khi nào nồng độ cortisol trở nên quá mức, feedback tự động làm giảm ACTH để duy trì nồng độ bình thường



**Hình 78-8:** Biểu đồ điển hình của nồng độ cortisol trong ngày. Lưu ý các dao động trong bài tiết, cũng như sóng tăng bài tiết một giờ hoặc lâu hơn sau khi thức dậy vào buổi sáng.

### Tóm tắt các hệ thống kiểm soát Cortisol

**Hình 78-7** cho thấy toàn bộ hệ thống để kiểm soát bài tiết cortisol. Chìa khóa để kiểm soát này là kích thích của vùng dưới đồi của các loại stress khác nhau. Stress kích hoạt toàn bộ hệ thống làm giải phóng nhanh chóng cortisol và cortisol lần lượt khởi động một loạt các tác dụng chuyển hóa hướng tới việc làm giảm các chất gây hại trong tình trạng stress.

Feedback của cortisol cho cả vùng dưới đồi và thùy trước tuyến yên cũng xảy ra để làm giảm nồng độ cortisol trong huyết tương ở những lần cơ thể không bị stress. Tuy nhiên, các kích thích stress là mạnh nhất; chúng có thể luôn vượt qua quá trình ức chế feedback trực tiếp của cortisol, gây ra tiết cortisol có chu kỳ nhiều lần trong ngày (**hình 78-8**) hoặc bài tiết cortisol kéo dài trong thời gian bi stress mãn tính.

### Nhịp sinh học ngày đêm của quá trình tiết Glucocorticoid.

Mức độ bài tiết của CRF, ACTH, cortisol cao vào buổi sáng sớm nhưng lại thấp vào cuối buổi tối, thể hiện trong **hình 78-8**; mức độ bài tiết cortisol huyết tương tăng cao khoảng 20 mg / dl một giờ trước buổi sáng và thấp khoảng 5 mg / dl nửa đêm. Tác dụng này kết quả thay đổi theo chu kỳ 24 giờ do các tác dụng kích thích vùng dưới đồi làm tiết cortisol. Khi một người thay đổi thói quen ngủ hàng ngày, chu kỳ này thay đổi tương ứng. Do đó, đo nồng độ cortisol máu chỉ có ý nghĩa khi được biểu hiện rõ theo thời gian theo chu kỳ.

**Tổng hợp và bài tiết ACTH liên quan với hormon kích thích tế bào sắc tố, Lipotropin và Endorphin**  
Khi acth được tiết ra bởi thùy trước tuyến yên, đồng thời một vài hormon có cấu trúc hóa học tương tự cũng được tiết. Nguyên nhân cho quá trình bài tiết này là các gen được phiên mã để tạo thành phân tử RNA để tổng ACTH ban đầu để tạo ra một protein lớn hơn đáng kể, một tiền



Hormon gọi là pro-opiomelanocortin (POMC), chúng là tiền chất của ACTH và một số peptid khác, bao gồm MSH (melanocyte-stimulating hormone),  $\beta$ -lipotropin,  $\beta$ -endorphin và một vài peptid khác (Hình 78-9).

Trong điều kiện bình thường, hầu hết các hormon không tiết ra đủ số lượng bởi tuyến yên để có tác dụng chính trên cơ thể con người, nhưng khi mức bài tiết ACTH cao, có thể xảy ra ở những người bệnh Addison, hình thành một số các hormon khác có nguồn gốc POMC cũng có thể được tăng.

Các gen POMC đang tích cực sao chép trong một số mô, bao gồm các tế bào corticotroph của thùy trước tuyến yên, POMC neuron trong nhân cung của vùng dưới đồi, các tế bào của lớp hạ bì, và mô bạch huyết. Trong tất cả các loại tế bào, POMC được xử lý để tạo thành một loạt các peptide nhỏ hơn. Các loại sản phẩm chính nguồn gốc từ POMC từ một mô cụ thể phụ thuộc vào loại enzym có trong các mô. Do đó, các tế bào corticotroph của tuyến yên biểu hiện là prohormone convertase 1 (PC1) nhưng không là PC2, kết quả tạo ra peptide N-terminal, peptide tham gia, ACTH, và  $\beta$ -lipotropin. Trong vùng dưới đồi, có mặt của PC2 để hình thành ra  $\alpha$ -MSH,  $\beta$ -MSH,  $\gamma$ -MSH, và  $\beta$ -endorphin, nhưng không tạo ACTH. Như đã thảo luận trong Chương 72,  $\alpha$ -MSH hình thành bởi tế bào thần kinh của vùng dưới đồi đóng một vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh sự thèm ăn.

Trong tế bào hắc tố nằm giữa các lớp biểu bì và hạ bì của da, MSH kích thích hình thành sắc tố đen melanin và phân tán nó đến lớp biểu bì. Tiêm MSH vào một người hơn 8-10 ngày có thể làm tăng sẫm da. Hiệu quả lớn hơn nhiều ở những người có da sẫm di truyền hơn ở những người da sáng.

Ở một vài động vật, có thùy giữa tuyến yên, phát triển

ACTH, because it contains an MSH sequence, has about 1/30 as much melanocyte-stimulating effect as

lớn, nằm giữa thùy trước và thùy sau tuyến yên. Thùy này tiết ra một lượng lớn của MSH. Hơn nữa, sự tiết này được kiểm soát độc lập bởi vùng dưới đồi để đáp ứng với lượng ánh sáng mà các động vật được tiếp xúc hoặc phản ứng với các yếu tố môi trường khác. Ví dụ, một số loài động vật Bắc cực phát triển các lông sẫm màu vào mùa hè và toàn bộ lông màu trắng trong mùa đông.

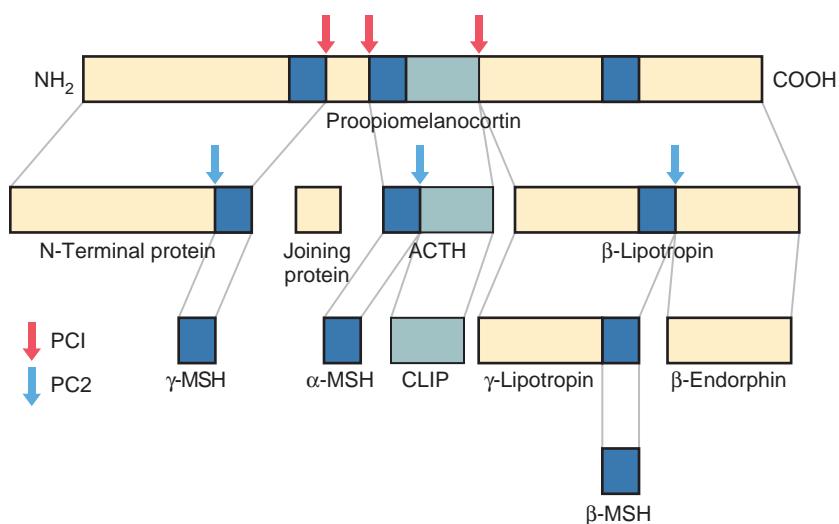
Trong ACTH do chứa một chuỗi MSH, nó có tác dụng kích thích tế bào sắc tố mạnh bằng 1/30 lần so với MSH. Hơn nữa, do MSH được bài tiết ở người với số lượng rất nhỏ, trong khi ACTH lại được tiết với số lượng lớn, ACTH có khả năng có vai trò quan trọng hơn so với MSH trong hình thành sắc tố melanin ở da.

### Androgen của thượng thận

Một số hormone giới tính nam hoạt động vừa phải được gọi là nội tiết tố androgen thượng thận (quan trọng nhất trong số đó là dehydroepiandrosterone) được tiết liên tục từ vỏ thượng thận, đặc biệt trong suốt cuộc sống của bào thai, như đã thảo luận trong Chương 84. Ngoài ra, progesterone và estrogen được tiết ra với số lượng ít.

Thông thường, các nội tiết tố androgen thượng thận chỉ có tác dụng yếu ở người. Có thể tham gia một phần trong phát triển sớm các cơ quan sinh dục nam từ thời thơ ấu là kết quả của bài tiết androgen thượng thận. Androgen thượng thận cũng gây tác dụng nhẹ ở nữ, không chỉ trước tuổi dậy thì mà còn trong suốt cuộc đời. Phần lớn sự tăng trưởng của lông mu và nách ở nữ là kết quả hoạt động của các hormon này.

Trong các mô ngoài thượng thận, một số hormon androgen thượng thận được chuyển thành testosterone, hormon sinh dục nam chính, trong đó có thể giải thích cho nhiều **hoạt động androgenic của họ**. Tác dụng sinh lý của androgen được thảo luận trong Chương 81 liên quan đến chức năng tình dục nam.



**Figure 78-9.** Pro-opiomelanocortin processing by prohormone convertase 1 (PC1, red arrows) and PC2 (blue arrows). Tissue-specific expression of these two enzymes results in different peptides in various tissues. ACTH, adrenocorticotrophic hormone; CLIP, corticotropin-like intermediate peptide; MSH, melanocyte-stimulating hormone.



## Các bất thường duy giảm chức năng bài tiết vỏ thượng thận (suy thượng thận) - Bệnh lí Addison

Bệnh Addison kết quả do vỏ thượng thận không có khả năng sản xuất đủ hormone vỏ thượng thận, và teo nguyên phát hoặc tổn thương vòe thường thận thường là nguyên nhân hay gặp nhất sự thay đổi này. Trong khoảng 80 phần trăm các trường hợp, teo thượng thận là do tự miễn chống lại các vỏ. Thượng thận giảm chức năng h cũng có thể được gây ra bởi sự phá hủy tuyến thượng thận hoặc xâm lấn vỏ thượng thận do ung thư.

Trong một số trường hợp, suy thượng thận là thứ phát để làm yếu chức năng của tuyến yên, mà không tạo đủ ACTH. Khi đầu ra ACTH là quá thấp, sản xuất cortisol và aldosterone giảm, và cuối cùng là các tuyến thượng thận có thể teo vì thiếu sự kích thích của ACTH. Suy thượng thận thứ phát thường gặp hơn nhiều so với bệnh Addison, mà đôi khi được gọi là suy thượng thận nguyên phát. Những rối loạn trong suy thượng thận nặng được mô tả trong các phần sau.

**Thiếu hụt Mineralocorticoid**. Bài tiết aldosterone thiếu nhiều làm giảm tái hấp thu natri ở ống thận và hâu quả ion natri, ion clorua và nước bị mất nhiều vào nước tiểu. Kết quả làm giảm nhiều thể tích dịch ngoại bào.. Hơn nữa, hình thành hạ natri máu, tăng kali máu, và toan nhẹ do không bài tiết ion kali và ion hydro để tái hấp thu Na.

Thể tích dịch ngoại bào trở nên cạn kiệt, thể tích huyết tương giảm, nồng độ hồng cầu tăng lên rõ rệt, cung lượng tim và giảm huyết áp, và bệnh nhân chết vì sốc, với cái chết thường xảy ra ở những bệnh nhân không được điều trị 4 ngày đến 2 tuần sau khi bài tiết mineralocorticoid hoàn toàn kết thúc.

**Thiếu hụt glucocorticoid**. Mất bài tiết cortisol làm cho người bệnh Addison có thể duy trì nồng độ glucose trong máu bình thường giữa các bữa ăn do bệnh nhân không thể tổng hợp số lượng glucose đáng kể trong quá trình tạo đường mới. Hơn nữa, thiếu cortisol làm giảm huy động của cả protein và chất béo từ các mô, từ đó làm giảm chức năng trao đổi chất khác của cơ thể. huy động năng lượng chậm khi cortisol không có sẵn là một trong những tác dụng bất lợi chính khi thiếu hụt glucocorticoid. Ngay cả khi số lượng glucose quá cao và chất dinh dưỡng khác có sẵn, cơ bắp của con người yếu, cho thấy glucocorticoid cần thiết để duy trì các chức năng trao đổi chất khác của các mô trong chuyển hóa năng lượng.

Thiếu hụt glucocorticoid đủ cũng làm cho một người bị bệnh Addison rất dễ bị các tác nhân có hại các dự của các loại stress khác, và thậm chí là một nhiễm trùng đường hô hấp nhẹ có thể gây tử vong

**Sắc tố melanin**. Một đặc tính khác ở hầu hết những người bị bệnh Addison là có sắc tố melanin ở niêm mạc và da. melanin không phải luôn luôn lắng đọng như nhau nhưng đôi khi được lắng đọng thành vệt, và đặc biệt nó được lắng đọng vùng da mỏng, chẳng hạn như niêm mạc của môi và da mỏng của núm vú.

Lắng đọng melanin nguyên nhân là do: Khi bài tiết cortisol là giảm, thường feedback âm tính đến vùng dưới đồi và thùy trước tuyến yên cũng giảm, do đó cho phép bài tiết lượng lớn ACTH, đồng thời tăng bài tiết MSH. Lượng lớn ACTH có thể gây ra hầu hết các tác động lên sắc tố vì chúng có thể kích thích tế bào sắc tố hình thành của melanin giống cách mà MSH làm.

**Điều trị những người bệnh Addison**. Một người không được điều trị làm phá hủy thượng thận gây chết trong vòng một vài ngày đến vài tuần do suy yếu và thường bị shock tuần hoàn. Tuy nhiên, một người như vậy có thể sống trong nhiều năm nếu dùng hàng ngày số lượng nhỏ của mineralocorticoids và glucocorticoid.

**Cơm bệnh Addison**. Như đã nói ở chương trước, một số lượng lớn của glucocorticoid đôi khi tiết ra để đáp ứng với các loại stress về thể chất hoặc tinh thần. Ở một người bệnh Addison, đầu ra của glucocorticoid không tăng trong khi bị stress. Tuy nhiên, trong quá trình bị chấn thương, bệnh tật, hoặc các stress khác, chẳng hạn như phẫu thuật, một người có thể có một yêu cầu cấp thiết đối với số lượng lớn glucocorticoid và thường số lượng phải hơn 10 so với bình thường của glucocorticoid để ngăn tử vong.

Nhu cầu cần thêm với glucocorticoid và suy nhược nặng liên quan trong thời điểm bị stress được gọi là một cơm addison.

## Tăng chức năng tuyến thượng thận- Hội chứng Cushing

Tăng tiết vỏ thượng thận gây ra tác dụng phức tạp của hormone được gọi là hội chứng Cushing. Nhiều bất thường của hội chứng Cushing có thể được cho là bất thường về số lượng của cortisol, nhưng tiết quá mức androgen cũng có thể là tác dụng quan trọng. Hypercortisolism có thể xảy ra do nhiều nguyên nhân, bao gồm cả(1) u tuyến của thùy trước tuyến ra lượng lớn ACTH, mà sau đó gây ra tăng sản thượng thận và bài tiết cortisol quá mức; (2) chức năng bất thường của vùng dưới đồi làm tăng nồng độ corticotropin-releasing hormone (CRH), kích thích giải phóng ACTH quá mức;(3) "bài tiết sai vị trí" của ACTH bởi một khối u ở những nơi khác trong cơ thể, chẳng hạn như ung thư biểu mô ở bụng; và (4) u tuyến của vỏ thượng thận. Khi hội chứng Cushing là thứ phát tiết quá mức ACTH do thùy trước tuyến yên, tình trạng này được gọi là bệnh Cushing.

Biết ACTH quá mức là nguyên nhân thường gặp nhất của hội chứng Cushing và được đặc trưng bởi nồng độ cao ACTH và cortisol trong huyết tương. Sản xuất quá mức của cortisol do tuyến thượng thận chiếm 20 đến 25 phần trăm các trường hợp lâm sàng của hội chứng Cushing và thường liên quan với giảm mức độ ACTH do cortisol ức chế tiết ACTH bởi thùy trước tuyến yên.

Dùng liều cao dexamethasone, một glucocorticoid tổng hợp, có thể được sử dụng để phân biệt được hội chứng Cushing phụ thuộc ACTH và không phụ thuộc ACTH. Ở những bệnh nhân có sản xuất thừa của ACTH do u tuyến yên tiết ACTH hoặc rối loạn chức năng vùng dưới đồi-tuyến yên, liều thấp dexamethasone thường không ức chế bài tiết ACTH bình thường.



Bằng cách tăng liều dexamethasone đến mức rất cao, ACTH có thể bị úc chế trong hầu hết các bệnh nhân bị bệnh Cushing. Ngược lại, những bệnh nhân thương thận sản xuất thừa cortisol (hội chứng Cushing không phụ thuộc ACTH) thường có mức độ ACTH thấp hoặc không thể phát hiện.

Test dexamethasone, mặc dù sử dụng rộng rãi, đôi khi có thể có chẩn đoán không chính xác vì một số khối u tuyến yên tiết ACTH đáp ứng với dexamethasone ngăn bài tiết ACTH. Ngoài ra, các khối u ác tính không phải do tuyến yên cũng sản xuất ACTH, ví dụ như một số ung thư phổi, không có phản ứng glucocorticoid feedback âm tính. Do đó, test dexamethasone thường được coi là một bước đầu tiên trong các chẩn đoán khác của hội chứng Cushing.

Hội chứng Cushing cũng có thể xảy ra khi dùng một lượng lớn các glucocorticoid trong thời gian kéo dài cho mục đích điều trị. Ví dụ, bệnh nhân mắc bệnh viêm mãn tính như viêm khớp dạng thấp thường được điều trị bằng glucocorticoid và có thể gặp một số triệu chứng lâm sàng của hội chứng Cushing.

Một đặc điểm đặc biệt của hội chứng Cushing là huy động mỡ từ phần dưới của cơ thể, đồng thời lắng đọng mỡ ở các vùng bụng ngực và phía trên, tạo ra một bướu trâu. Tiết quá mức với steroid cũng xuất hiện phì nộm mặt, và nam hóa của một số các hormone đôi khi gây ra mụn trứng cá và rậm lông (tăng trưởng quá mức của lông mặt). Khuôn mặt là thường được mô tả như là một “mặt trăng”, như đã chứng minh trong các bệnh nhân không được điều trị hội chứng Cushing bên trái trong **Hình 78-10**. Khoảng 80 phần trăm bệnh nhân tăng huyết áp có thể do tác dụng

mineralocorticoid của cortisol.

#### Tác dụng lên chuyển hóa cacbohydrat và protein.

Bài tiết nhiều cortisol trong hội chứng Cushing có thể làm tăng nồng độ glucose trong máu, đôi khi giá trị lên tới 200 mg / dl sau bữa ăn, nhiều gấp đôi bình thường. Kết quả tăng chủ yếu do tăng cường tạo đường mới và giảm sử dụng glucose ở mô.

Tác dụng của glucocorticoid trên dị hóa protein thường rõ trong hội chứng Cushing, làm giảm rất nhiều protein mô gần như ở khắp mọi nơi trong cơ thể với ngoại trừ của gan; các protein huyết tương vẫn bị ảnh hưởng. Mất protein từ các cơ đặc biệt gây suy yếu nghiêm trọng. Mất tổng hợp protein trong các mô bạch huyết làm úc chế hệ thống miễn dịch, và do đó rất nhiều các bệnh nhân chết vì nhiễm trùng. Ngay cả các sợi protein collagen trong mô dưới da bị giảm do đó các mô dưới da dễ dàng bị rạn, dẫn đến hình thành của vân tím lớn, nơi bị rạn. Ngoài ra, suy giảm nghiêm trọng lắng đọng protein trong xương thường gây ra loãng xương nặng, hậu quả làm yếu xương.

**Điều trị hội chứng Cushing.** Điều trị hội chứng Cushing gồm có loại bỏ khối u thương thận nếu có thể, nếu nó là nguyên nhân gây ra hoặc giảm sự tiết ACTH. Phì đại tuyến yên hoặc những khối u nhỏ ở tuyến yên làm tiết quá mức ACTH đôi khi có thể được phẫu thuật cắt bỏ hoặc phá hủy do bức xạ. Loại thuốc ngăn tạo steroid, như metyrapone, ketoconazol, và aminoglutethimide, hoặc bài tiết úc chế ACTH, như đối kháng serotonin và các chất úc chế GABAtransaminase, cũng có thể được sử dụng khi phẫu thuật là không khả thi. Nếu tiết ACTH không thể giảm dễ dàng,



**Hình 78-10.** một người mắc hội chứng Cushing trước (trái) và sau (phải) khi cắt bỏ gần như hoàn toàn tuyến thương thận (Courtesy Dr. Leonard Posey.)



cách điều trị tốt là cắt cục bộ hai bên thượng thận (thậm chí là tất cả), sau đó là dùng bổ sung steroid thượng thận cho bất kỳ thiếu hụt nào.

### Cường aldosterol nguyên phát (Primary Aldosteronism ~Conn's Syndrome)

Đôi khi xảy ra một khối u nhỏ ở tế bào lớp cầu và tiết ra một lượng lớn aldosterone; các tình trạng được gọi cường aldosterol nguyên phát hoặc hội chứng Conn. Ngoài ra, trong một vài trường hợp, tăng sản vò thượng thận tăng sản tiết aldosterone hơn là cortisol. Các tác dụng của cường aldosteron sẽ được thảo luận chi tiết ở chương trước. Những ảnh hưởng quan trọng nhất là giảm kali huyết, nhiễm kiềm chuyển hóa nhẹ, tăng nhẹ thể tích dịch ngoại bào và thể tích máu, tăng kali tồn trong nồng độ natri huyết tương (thường tăng  $<4-6 \text{ mEq/L}$ ), và hầu như luôn tăng huyết áp. Quan tâm đặc biệt ở những người cường aldosterol nguyên phát là thính thoảng có đợt liệt cơ do hạ kali huyết. Tình trạng tê liệt là do tác dụng của thuốc làm nồng độ kali ngoại bào thấp trên hoạt động dẫn truyền sợi thần kinh, như được giải thích trong Chương 5.

Một trong những tiêu chuẩn chẩn đoán cường aldosterol nguyên phát là giảm nồng độ renin trong huyết tương. Sự sụt giảm này kết quả từ quá trình feedback ngược úc chế bài tiết renin do aldosterol quá nhiều hoặc bởi tăng quá nhiều thể tích dịch ngoại bào, hậu quả của cường aldosterol. Điều trị cường aldosterol nguyên phát có thể bao gồm phẫu thuật cắt bỏ khối u hoặc của hầu hết các mô thượng thận khi tình trạng tăng sản là nguyên nhân gây bệnh. Một lựa chọn khác để điều trị là dược lý đối kháng của receptor mineralocorticoid với spironolactone hoặc eplerenone.

#### Hội chứng thượng thận- sinh dục

Đôi khi một khối u thượng thận tiết quá nhiều của androgen tác dụng nam hóa mạnh ở khắp cơ thể. Nếu hiện tượng này xảy ra trong một người phụ nữ, dương vật phát triển, bao gồm mọc của một bộ râu, giọng nói trầm hơn, đôi khi hói đầu nếu cô ấy cũng có những đặc điểm di truyền cho hói đầu, lông trên cơ thể phân bố giống nam và lông xơ mu, tăng trưởng của âm vật trông giống như dương vật, và lắng đọng của các protein trong da và đặc biệt là trong các cơ bắp để cung cấp cho các đặc điểm nam tính điển hình.

Trong nam trước tuổi dậy thì, nam hóa do một khối u thượng thận gây ra những đặc điểm tương tự như tờ nữ cộng với phát triển nhanh chóng của các cơ quan sinh dục nam, như thể hiện trong [Hình 78-11](#), trong đó mô tả một cậu bé 4 tuổi bị hội chứng sinh dục- thượng thận. Trong nam trưởng thành, đặc tính nam hóa của hội chứng sinh dục- thượng thận bị che khuất bởi đặc điểm nam hóa do tiết testosterone từ tinh hoàn. Thường là khó khăn trong chẩn đoán hội chứng adrenogenital ở nam giới trưởng thành. Trong hội chứng sinh dục- thượng thận, sự bài tiết 17-ketosteroids (có nguồn gốc từ androgen) trong nước tiểu có thể lên tới 10 đến 15 lần so với bình thường, nó có thể được sử dụng trong chẩn đoán bệnh.



**Hình 78-11.** Hội chứng sinh dục- thượng thận ở trẻ nam 4 tuổi.  
(Courtesy Dr. Leonard Posey.)

## THỦ MỤC

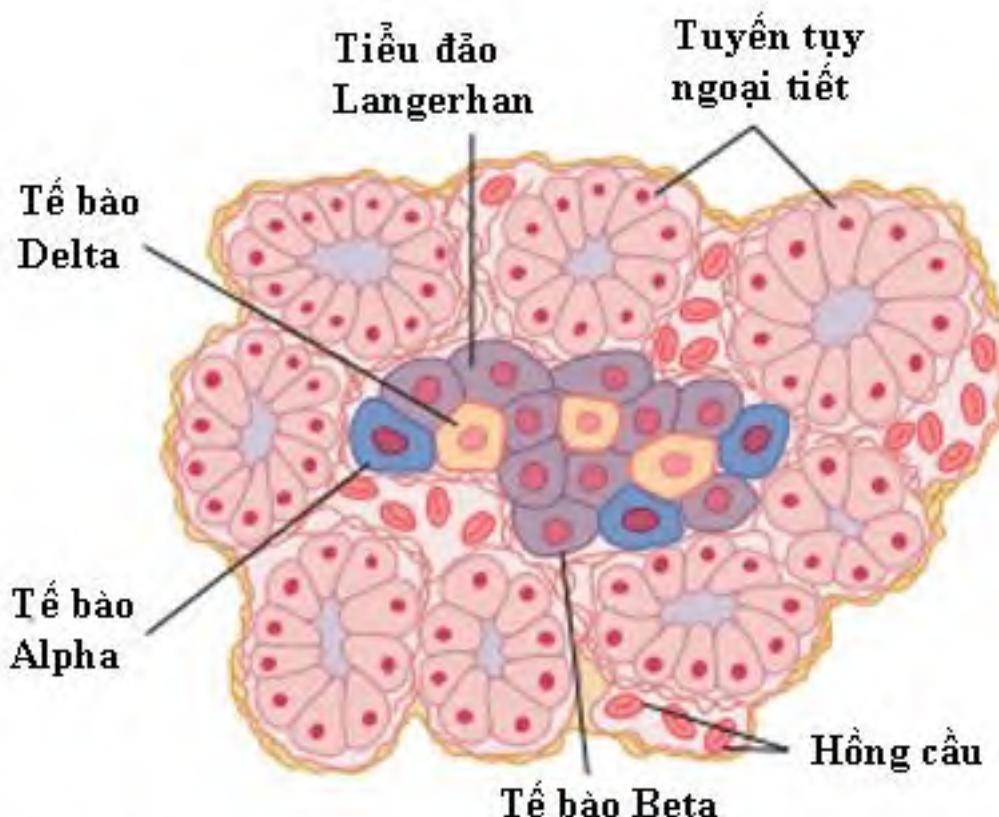
- Baker ME, Funder JW, Kattoula SR: Evolution of hormone selectivity in glucocorticoid and mineralocorticoid receptors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 137:57, 2013.
- Biller BM, Grossman AB, Stewart PM, et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 93:2454, 2008.
- Bornstein SR: Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med* 360:2328, 2009.
- Boscaro M, Arnaldi G: Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 94:3121, 2009.
- Chapman K, Holmes M, Seckl J. 11 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenases: intracellular gate-keepers of tissue glucocorticoid action. *Physiol Rev* 93:1139, 2013.
- Charmandari E, Nicolaides NC, Chrousos GP: Adrenal insufficiency. *Lancet* 383:2152, 2014.
- Feeiders RA, Hofland LJ: Medical treatment of Cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 98:425, 2013.
- Fuller PJ: Adrenal diagnostics: an endocrinologist's perspective focused on hyperaldosteronism. *Clin Biochem Rev* 34:111, 2013.
- Fuller PJ, Young MJ: Mechanisms of mineralocorticoid action. *Hypertension* 46:1227, 2005.
- Funder JW: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* 147:5564, 2006.
- Funder JW: The genetic basis of primary aldosteronism. *Curr Hypertens Rep* 14:120, 2012.
- Gomez-Sanchez CE, Oki K: Minireview: potassium channels and aldosterone dysregulation: is primary aldosteronism a potassium channelopathy? *Endocrinology* 155:47, 2014.
- Hall JE, Granger JP, Smith MJ Jr, Premer AJ: Role of renal hemodynamics and arterial pressure in aldosterone "escape." *Hypertension* 6:1183, 1984.
- Hammes SR, Levin ER: Minireview: recent advances in extranuclear actions. *Endocrinology* 152:4489, 2011.

## Chương 79: INSULIN, GLUCAGON VÀ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Ngoài chức năng tiêu hóa, tụy còn bài tiết hai hormon quan trọng, *insulin* và *glucagon*, quyết định sự điều hòa quá trình chuyển hóa glucose, lipid, và protein. Mặc dù tụy tiết nhiều hormon khác, như *amylin*, *somatostatin*, và *pancreatic polypeptide*, chức năng của chúng chưa được biết rõ. Mục đích chính của chương này là bàn luận về vai trò sinh lý của insulin và glucagon và sinh lý bệnh của các bệnh lý, đặc biệt là đái tháo đường, do bất thường xảy ra ở quá trình bài tiết hoặc hoạt động của các hormon này.

### Giải phẫu sinh lý của tụy

Tụy được cấu thành bởi hai loại mô chính, như **Hình 79.1**: (1) tuyến tụy ngoại tiết, tiết dịch tiêu hóa vào tá tràng và (2) tiêu đảo Langerhans, bài tiết insulin và glucagon trực tiếp vào máu. Sự tiết dịch tiêu hóa của tụy được bàn luận ở chương 65.



**Hình 79-1:** Giải phẫu và sinh lý của tiêu đảo Langerhans

Ở người, tụy có 1 đến 2 triệu tiêu đảo Langerhans. Mỗi tiêu đảo có đường kính khoảng 0.3 mm nằm xung quanh các mao mạch nhỏ. Các tế bào bài tiết hormon vào các mao mạch này. Tiêu đảo chứa 3 loại tế bào chính: tế bào alpha, tế bào beta, và tế bào delta khác nhau về hình thái và đặc điểm khi nhuộm.

Tế bào beta, chiếm khoảng 60% tổng số tế bào ở đảo tụy, nằm chủ yếu ở giữa mỗi tiểu đảo và tiết insulin, amylin, một hormon thường được bài tiết cùng insulin, mặc dù chức năng của nó chưa được biết rõ. Tế bào alpha, khoảng 25% tổng số tế bào, có vai trò tiết glucagon, và tế bào delta chiếm khoảng 10%, tiết somatostatin. Ngoài ra, có ít nhất một loại tế bào khác, tế bào PP, xuất hiện với số lượng nhỏ ở đảo tụy và bài tiết một hormon chưa rõ chức năng được gọi là pancreatic polypeptide.

Mối quan hệ gần gũi giữa những loại tế bào này ở đảo tụy cho phép liên hệ giữa các tế bào và trực tiếp điều khiển sự bài tiết các hormon bởi các hormon khác. Ví dụ như, insulin ức chế bài tiết glucagon, amylin ức chế bài tiết insulin, và somatostatin ức chế bài tiết cả insulin và glucagon.

### **INSULIN VÀ ẢNH HƯỞNG CỦA NÓ LÊN CHUYỂN HÓA**

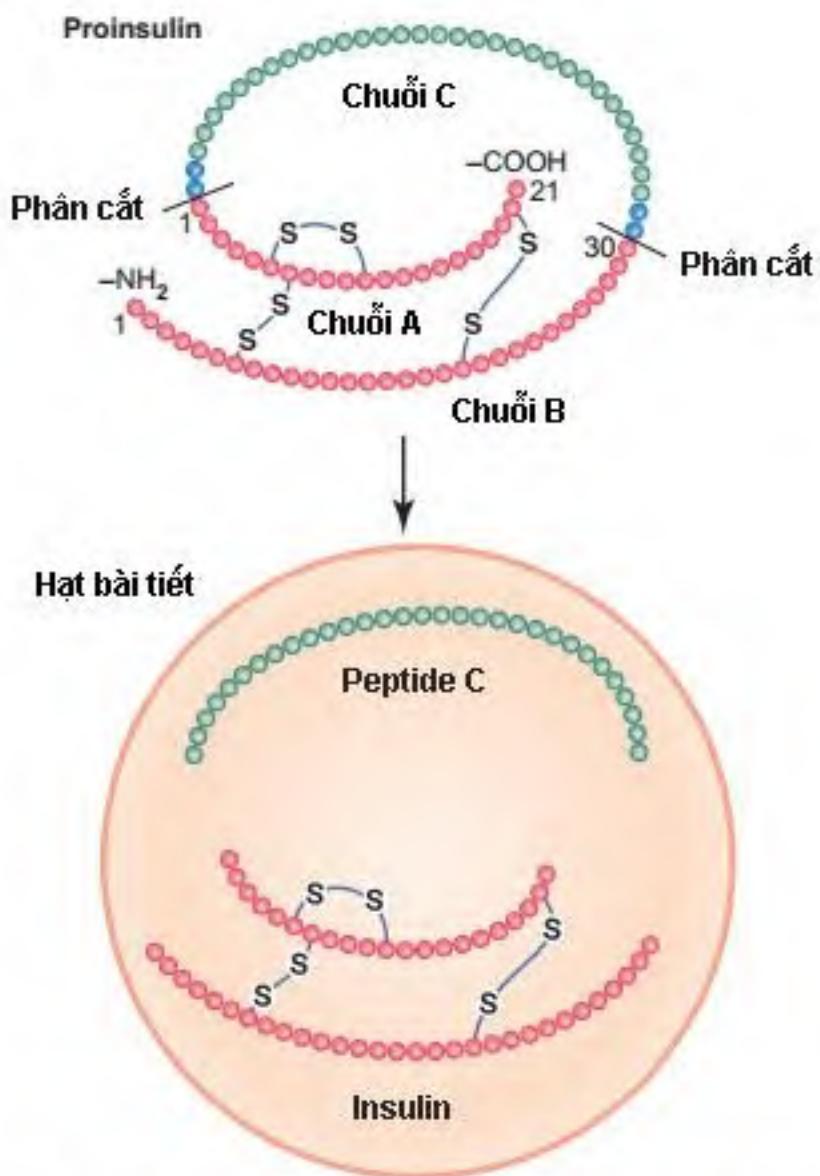
Insulin lần đầu tiên được phân lập ở tụy vào năm 1922 bởi Banting và Best, mở ra triển vọng cho bệnh nhân mắc đái tháo đường nghiêm trọng thay đổi từ suy kiệt nhanh chóng, tử vong tiến tới gần như một người bình thường. Trong lịch sử, insulin được biết đến rằng có liên hệ với “đường huyết”, và đúng như vậy, insulin có ảnh hưởng lớn đến quá trình chuyển hóa carbohydrate. Tuy nhiên, bất thường về chuyển hóa chất béo gây ra các bệnh như nhiễm toan (acidosis) và xơ vữa động mạch (arteriosclerosis) cũng là nguyên nhân quan trọng dẫn đến biểu hiện bệnh lý và tử vong ở bệnh nhân đái tháo đường.Thêm vào đó, ở bệnh nhân mắc đái tháo đường kéo dài, không được điều trị, giảm chức năng tổng hợp protein dẫn đến teo các mô và bất thường chức năng của nhiều tế bào. Vì vậy, Rõ ràng rằng insulin có tác động lên cả quá trình chuyển hóa chất béo và protein nhiều như tác động lên quá trình chuyển hóa carbohydrate.

### **INSULIN LÀ MỘT HORMON LIÊN QUAN ĐẾN SỰ DƯ THỪA NĂNG LƯỢNG**

Ở những trang tiếp theo, chúng ta sẽ thảo luận và làm rõ ràng hơn sự liên quan của quá trình bài tiết insulin với sự dư thừa năng lượng. Nghĩa là, khi chế độ ăn của một người cung cấp quá nhiều năng lượng, đặc biệt là carbohydrate, quá trình bài tiết insulin sẽ tăng. Ngược lại, insulin đóng vai trò quan trọng trong dự trữ năng lượng. Trong trường hợp dư thừa carbohydrate, dẫn đến chúng được dự trữ dưới dạng glycogen, chủ yếu tại gan và cơ. Hơn nữa, tất cả carbohydrate dư thừa nếu không thể được dự trữ dưới dạng glycogen sẽ được chuyển thành chất béo dưới sự kích thích của insulin và được dự trữ ở mô mỡ. Trong trường hợp với protein, insulin trực tiếp tác động tăng cường sự hấp thu các amino acid bởi tế bào và chuyển các amino acid thành protein. Hơn nữa, nó ức chế thoái hóa protein sẵn có trong tế bào.

### **CẤU TRÚC HÓA HỌC VÀ SỰ TỔNG HỢP INSULIN**

Insulin là một protein nhỏ. Insulin người là một phân tử có khối lượng 5808 kDa, gồm 2 chuỗi acid amin (xem **Hình 79-2**) được liên kết với nhau bởi những cầu nối disulfide. Khi 2 chuỗi amino acid này bị tách ra, phân tử insulin bị mất hoạt tính chức năng.



**Hình 79-2.** Một sơ đồ của phân tử proinsulin của người, được phân cắt tại bộ máy Golgi của tế bào beta đảo tụy để tạo thành connecting peptide (C peptide), và insulin, trong đó bao gồm các chuỗi A và B nối với nhau bằng cầu nối disulfide. Các peptide C và insulin được đóng gói ở dạng hạt và tiết ra một lượng tương đương, cùng với một lượng nhỏ của proinsulin

Insulin được tổng hợp ở tế bào beta bởi hệ thống tổng hợp protein thông thường của tế bào, như đã trình bày ở chương 3, bắt đầu bằng việc dịch mã insulin ARN bởi ribosom gắn trên lưới nội sinh chất hạt để hình thành *preproinsulin*. Phân tử preproinsulin ban đầu có khối lượng 11500 kDa, nhưng sau đó bị cắt ra tại lưới nội chất hạt để hình thành *proinsulin* có khối lượng 9000 kDa và gồm 3 chuỗi polypeptide A, B, C. Hầu hết proinsulin được cắt tiếp tục ở bộ máy Golgi để

hình thành insulin, gồm hai chuỗi A và B liên kết với nhau bởi các cầu nối disulfide, và chuỗi peptide C, được gọi là *connecting peptide (peptide C)*. Insulin và peptide C được bao gói chung trong hạt tiết và được bài tiết một lượng cân bằng. Khoảng 5-10% sản phẩm tiết cuối cùng vẫn ở dạng proinsulin.

Proinsulin và peptide C gần như không có tác dụng của insulin. Tuy nhiên, peptide C gắn với một cấu trúc màng tế bào, rất có thể là receptor màng bắt cặp với protein G (G protein – coupled membrane receptor, GPCR), và gây ra kích hoạt ít nhất hai hệ thống enzyme, Na-K adenosine triphosphatase và endothelial NO synthase. Mặc dù cả hai hệ thống enzyme này có nhiều chức năng sinh lý nhưng tầm quan trọng của peptide C trong điều hòa những enzyme này vẫn chưa rõ ràng.

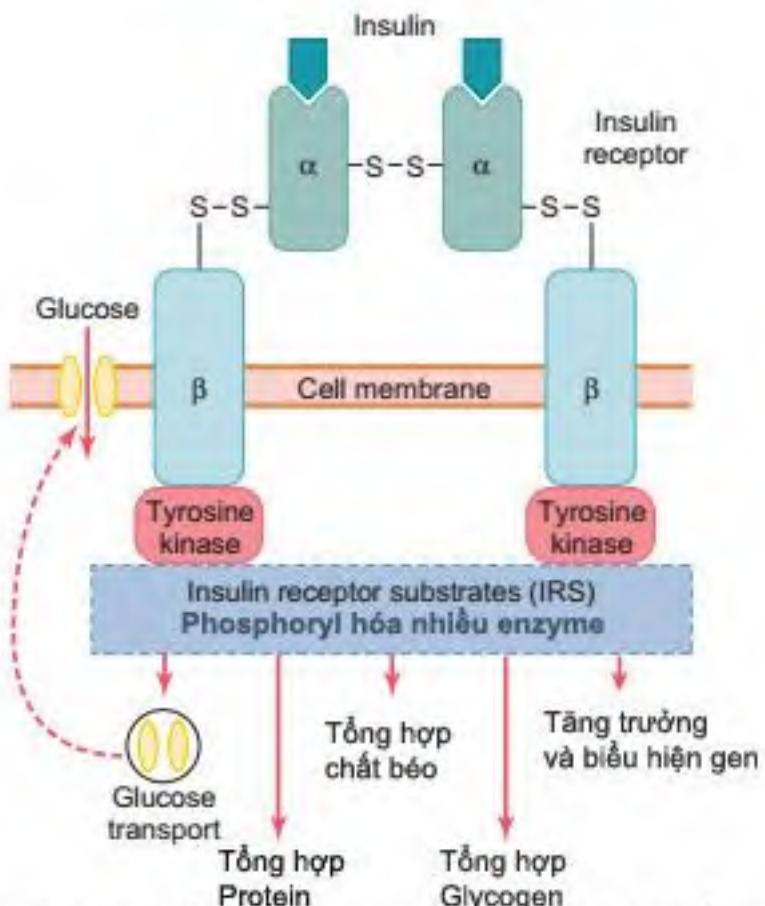
Mức độ peptide C có thể đo được bằng phản ứng miễn dịch phóng xạ (Radioimmunoassay: RIA) ở những bệnh nhân đái tháo đường được điều trị bằng insulin để phát hiện có bao nhiêu insulin tự nhiên vẫn được tổng hợp. Những bệnh nhân đái tháo đường type 1 không thể sản xuất insulin sẽ thường có mức độ peptide C giảm đáng kể.

Khi insulin được bài tiết vào máu, nó hầu như lưu thông ở dạng tự do (unbound form). Bởi vì nó có thời gian bán hủy trung bình chỉ khoảng 6 phút nên phần lớn chúng bị loại bỏ khỏi tuần hoàn trong 10-15 phút.

Ngoài trừ phần insulin kết hợp với receptor tại tế bào đích, insulin bị phân hủy bởi enzyme insulinase chủ yếu xảy ra ở gan, một lượng nhỏ hơn ở thận và cơ, và một lượng rất nhỏ ở những mô khác. Sự loại bỏ nhanh chóng insulin khỏi huyết tương là quan trọng vì nó làm nhanh chóng “tắt” những chức năng kiểm soát đã được “bật” bởi insulin.

### **KÍCH HOẠT RECEPTOR TẾ BÀO ĐÍCH BỞI INSULIN VÀ NHỮNG KẾT QUẢ MANG LẠI**

Để bắt đầu tác động lên tế bào đích, đầu tiên insulin gắn và hoạt hóa receptor màng, là một protein có khối lượng khoảng 300,000 kDa (**Hình 79-3**). Nó hoạt hóa receptor gây ra những tác động tiếp sau.



**Hình 79-3.** Một sơ đồ của các receptor insulin. Insulin liên kết với các tiểu đơn vị  $\alpha$  của receptor của nó, gây ra tự phosphoryl hóa tiểu đơn vị  $\beta$  của receptor, do đó gây ra hoạt hóa tyrosine kinase. Việc hoạt hóa receptor tyrosine kinase bắt đầu một chuỗi các sự phosphoryl hóa nội bào làm tăng hoặc giảm hoạt động của các enzym, bao gồm cả insulin receptor substrate (IRS), mà làm trung gian cho các hiệu ứng lên chuyển hóa glucose, chất béo, và protein. Ví dụ, glucose transport được chuyển đến màng tế bào để hỗ trợ hấp thu glucose vào tế bào.

Receptor insulin gồm 4 tiểu đơn vị, chúng giữ nhau bằng những cầu nối disulfide: 2 tiểu đơn vị alpha nằm hoàn toàn ngoài màng tế bào và 2 tiểu đơn vị beta xuyên qua màng tế bào, nhô vào bên trong bào tương. Insulin gắn với tiểu đơn vị alpha ở phía ngoài tế bào, nhưng bởi có liên kết với tiểu đơn vị beta, các phần của tiểu đơn vị beta phía trong tế bào trở nên tự phosphoryl hóa. Vì vậy, receptor insulin là một ví dụ của enzyme liên kết receptor, đã được bàn luận ở chương 75. Quá trình tự phosphoryl hóa của tiểu đơn vị beta của receptor kích hoạt enzyme tyrosine kinase tại chỗ, nó sẽ gây ra sự phosphoryl hóa của nhiều enzyme nội bào khác, bao gồm 1 nhóm gọi là *insulin-receptor substrates (IRS)*. Những type khác nhau của IRS (VD: IRS-1, IRS-2, và IRS-3) biểu hiện ở những mô khác nhau. Thực tế, chúng có tác dụng hoạt hóa một số enzym trong khi bắt hoạt một số enzym khác. Bằng cách này, insulin điều khiển bộ máy chuyển hóa nội bào để

tạo ra những tác dụng muôn có trong chuyển hóa carbohydrate, chất béo và protein. Sau đây là những ảnh hưởng chính sau cùng của sự kích thích của insulin:

1. Trong vài giây sau khi insulin gắn với receptor màng, màng tế bào của khoảng 80% tế bào của cơ thể tăng rõ ràng sự hấp thu glucose. Hoạt động này đặc biệt đúng ở tế bào cơ và tế bào mỡ, nhưng nó không đúng với hầu hết no-ron ở não. Glucose được tăng vận chuyển vào trong tế bào ngay lập tức bị phosphoryl hóa và trở thành nguyên liệu cho chức năng chuyển hóa carbohydrate thông thường. Sự tăng glucose transport được coi là kết quả của việc chuyển nhiều túi nội bào tới màng tế bào; các túi mang nhiều phân tử protein glucose transport, chúng gắn lên màng tế bào và tạo điều kiện hấp thu dễ dàng glucose vào tế bào. Khi insulin không còn tác dụng, những túi tách ra từ màng tế bào trong 3-5 phút và trở lại bên trong tế bào để sử dụng lại khi cần thiết.
2. Màng tế bào trở nên tăng tính thấm với amino acid,  $K^+$ ,  $PO_4^{3-}$ , do tăng vận chuyển những đơn vị này vào trong tế bào.
3. Tác dụng chậm hơn xuất hiện trong vòng 10-15 phút tiếp theo do thay đổi mức độ hoạt động của những enzyme chuyển hóa nội bào. Tác dụng này là kết quả chính từ sự thay đổi trạng thái phosphoryl hóa của các enzyme.
4. Tác dụng kéo dài hơn tiếp tục xảy ra trong nhiều giờ, thậm chí vài ngày. Nó là kết quả từ thay đổi tốc độ dịch mã mRNA tại ribosome để hình thành protein mới và vẫn còn tác dụng chậm do thay đổi tốc độ phiên mã của AND trong nhân tế bào. **Bằng cách này, insulin bù đắp bộ máy enzyme nội bào để đem lại một vài tác dụng chuyển hóa của nó**

## ẢNH HƯỞNG CỦA INSULIN LÊN CHUYỂN HÓA CARBOHYDRAT

Ngay sau khi chúng ta ăn một lượng lớn carbohydrate, glucose được hấp thu vào trong máu nhanh chóng gây ra sự bài tiết insulin, sẽ được bàn luận sau. Insulin nhanh chóng gây ra hấp thu, dự trữ và sử dụng glucose ở hầu hết tất cả các mô trong cơ thể, đặc biệt là mô cơ, mô mỡ và gan.

### Insulin làm tăng quá trình hấp thu và chuyển hóa glucose ở cơ

Hầu hết thời gian trong ngày, mô cơ không phụ thuộc vào glucose nhưng phụ thuộc vào acid béo cho nhu cầu năng lượng. Lý do chính cho sự phụ thuộc vào acid béo là khi ở trạng thái nghỉ, màng tế bào cơ có tính thấm thấp với glucose, ngoại trừ khi sợi cơ bị kích thích bởi insulin. Giữa các bữa ăn, lượng insulin được bài tiết ra rất nhỏ để có thể làm tăng đáng kể lượng glucose vào tế bào cơ.

Tuy nhiên, dưới 2 điều kiện, tế bào cơ sử dụng 1 lượng lớn glucose. Thứ nhất là trong những bài tập trung bình và nặng. Sự sử dụng glucose không cần đến một lượng lớn insulin vì cơ co làm tăng sự di chuyển (translocation) của glucose transporter 4 (GLUT4) từ kho dự trữ bên trong tế bào tới màng tế bào, điều này làm tăng sự khuếch tán được thuận hóa (facilitates diffusion) của glucose vào trong tế bào.

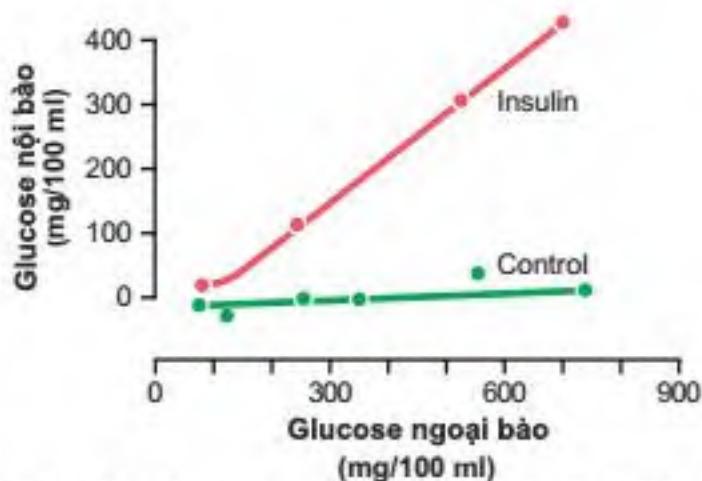
Điều kiện thứ hai để tế bào cơ sử dụng 1 lượng lớn glucose là trong vài giờ sau bữa ăn. Lúc này nồng độ glucose trong máu tăng cao và tụt xuống một lượng lớn insulin. Việc tăng lượng insulin làm cho glucose nhanh chóng được vận chuyển vào tế bào cơ, điều này làm cho tế bào cơ sử dụng glucose ưu tiên hơn acid béo trong giai đoạn này, sẽ bàn luận ở phần sau.

### Dự trữ glycogen ở cơ.

Nếu cơ không vận động sau bữa ăn và glucose được vận chuyển nhiều vào tế bào cơ, thay vì sử dụng để tạo năng lượng, hầu hết glucose được dự trữ dưới dạng glycogen ở cơ, vượt ngưỡng giới hạn 2-3%. Glycogen có thể được sử dụng ở cơ sau đó để tạo năng lượng. Glycogen rất hữu ích để cung cấp năng lượng trong vận động cực độ của cơ trong thời gian ngắn và thậm chí cung cấp năng lượng do giai đoạn bộc phát chuyển hóa yếm khí trong vài phút khi mà quá trình glycolytic biến glycogen thành acid lactic khi thiếu oxy.

### Định lượng tác dụng của insulin với vận chuyển thuận hóa glucose qua màng tế bào cơ.

Định lượng tác dụng của insulin với vận chuyển thuận hóa glucose qua màng tế bào cơ được chứng minh bằng kết quả thí nghiệm trong **Hình 79-4**. Đường cong thấp nhất là ký hiệu cho nhóm chứng cho biết nồng độ glucose tự do do đo được bên trong tế bào, chứng minh rằng nồng độ glucose nội bào vẫn gần như bằng không trong khi nồng độ glucose ngoại bào đã tăng cao tới 750mg/100ml. Ngược lại, đường cong biểu thị kết quả của “insulin” chứng minh nồng độ glucose nội bào tăng cao tới 400mg/100ml khi được thêm insulin. Do đó, rõ ràng rằng insulin có thể làm tăng vận chuyển glucose vào tế bào cơ lúc nghỉ ít nhất là 15 lần.



**Hình 79-4.** Các tác dụng của insulin trong việc tăng cường vận chuyển glucose vào trong tế bào cơ. Lưu ý rằng trong sự vắng mặt của insulin (Control), nồng độ glucose trong tế bào vẫn còn gần như bằng không, mặc dù nồng độ glucose ngoại bào cao. (Dữ liệu từ Eisenstein AB: The Biochemical Aspects Hormone Action Boston.:Little, Brown, 1964.)

### Insulin tăng hấp thu, dự trữ và sử dụng glucose ở gan.

Một trong những tác dụng quan trọng của insulin là làm tăng hấp thu glucose sau bữa ăn để tăng nhanh dự trữ glucose tại gan dưới dạng glycogen. Sau đó giữa các bữa ăn, khi thức ăn chưa được bổ sung, nồng độ glucose trong máu bắt đầu giảm, quá trình tiết insulin giảm nhanh và glycogen ở gan phân cắt trở lại thành glucose, rồi được bài tiết vào trong máu giữ cho nồng độ glucose không xuống quá thấp.

Cơ chế của insulin làm tăng hấp thu và dự trữ glucose ở gan bao gồm nhiều bước xảy ra gần như đồng thời:

1. Insulin bắt hoạt phosphorylase ở gan, enzym chủ yếu cho quá trình chuyển glycogen thành glucose. Sự bắt hoạt này ngăn chặn sự bẻ gãy glycogen được dự trữ trong tế bào gan.
2. Insulin làm tăng hấp thu glucose từ máu vào gan bằng cách tăng hoạt tính của enzyme glucokinase, một trong những enzyme khởi đầu quá trình phosphoryl hóa glucose sau khi glucose được khuếch tán vào tế bào gan. Một khi bị phosphoryl hóa, glucose tạm thời bị giữ bên trong tế bào vì khi bị phosphoryl hóa glucose không thể khuếch tán qua màng tế bào.
3. Insulin cũng làm tăng hoạt động của các enzyme làm tăng tổng hợp glycogen, bao gồm glycogen synthase, trùng hợp các đơn vị monosaccharide để hình thành phân tử glycogen.

Tác dụng thực tế của những hoạt động trên làm tăng lượng glycogen ở gan. Glycogen có thể tăng bằng khoảng 5-6% khối lượng gan, tương đương với 100g glycogen được dự trữ bên trong gan.

#### **Glucose được giải phóng từ gan giữa các bữa ăn.**

Khi mức độ glucose máu bắt đầu giảm tới một mức thấp giữa các bữa ăn, nhiều sự kiện diễn ra làm gan giải phóng glucose trở lại tuần hoàn:

1. Giảm glucose máu làm cho tụy giảm tiết insulin.
2. Thiếu hụt insulin sau đó làm nghịch đảo lại tất cả các hiệu ứng làm tăng dự trữ glycogen trước đó được liệt kê, cơ bản ngăn chặn sự tổng hợp thêm glycogen trong gan và ngăn ngừa sự hấp thu glucose từ máu vào gan.
3. Thiếu hụt insulin (kéo dài kết hợp với tăng glucagon, sẽ bàn luận sau) hoạt hóa enzyme phosphorylase, cắt glycogen thành glucose phosphate.
4. Enzyme glucose phosphatase, bị úc chế bởi insulin, bây giờ trở nên hoạt động do dự thiếu hụt insulin làm cho gốc phosphate bị cắt khỏi glucose, cho phép glucose tự do khuếch tán trở lại máu.

Do đó, gan lấy glucose từ máu khi glucose tăng sau bữa ăn và đưa trở lại máu khi nồng độ glucose giảm giữa các bữa ăn. Thông thường, khoảng 60% glucose trong bữa ăn được dự trữ theo cách này tại gan và quay trở lại sau đó.

#### **Insulin làm tăng chuyển glucose thừa thành acid béo và úc chế tân tạo glucose (gluconeogenesis) ở gan.**

Khi lượng glucose vào tế bào gan nhiều hơn lượng có thể dự trữ dưới dạng glycogen hoặc có thể sử dụng cho chuyển hóa tại tế bào gan, insulin làm tăng chuyển toàn bộ lượng glucose thừa này thành acid béo. Acid béo sau đó được đóng gói dưới dạng triglyceride trong VLDL, vận chuyển dưới dạng này từ máu đến mô mỡ và hình thành mỡ.

Insulin cũng úc chế quá trình tân tạo đường chủ yếu bằng cách giảm số lượng và hoạt động của các enzyme cần thiết cho quá trình tân tạo đường. Tuy nhiên, một phần hiệu ứng này gây ra bởi việc giảm giải phóng amino acid từ cơ và những mô khác ngoài gan và các tiền chất có sẵn cần thiết cho quá trình tân tạo đường. Hiện tượng này tiếp tục được thảo luận liên quan đến tác dụng của insulin lên chuyển hóa protein.

## **Sự vắng mặt tác dụng của insulin trong hấp thu và sử dụng glucose ở não**

Não hoàn toàn khác so với những mô khác trong cơ thể, insulin có rất ít tác dụng trong việc hấp thu và sử dụng glucose. Hầu hết tế bào não cho phép thâm glucose và có thể sử dụng glucose không cần đến trung gian insulin.

Tế bào não cũng hoàn toàn khác so với những tế bào khác trong cơ thể, nó thường chỉ sử dụng glucose để cung cấp năng lượng, có thể sử dụng những phân tử năng lượng khác như chất béo chỉ khi khó khăn. Do đó, điều quan trọng là mức đường trong máu luôn được duy trì trên một mức giới hạn, đó là một trong những chức năng quan trọng nhất của hệ thống kiểm soát đường huyết. Khi mức đường huyết giảm xuống quá thấp, khoảng 20-50mg/100ml, các triệu chứng sốc hạ đường huyết bắt đầu xuất hiện, đặc trưng bởi kích thích thần kinh tiến triển dẫn đến ngất xỉu, co giật và thậm chí là hôn mê.

## **Tác dụng của insulin lên chuyển hóa carbohydrate ở các tế bào khác.**

Insulin tăng vận chuyển và sử dụng glucose ở hầu hết các tế bào trong cơ thể (trừ hầu hết tế bào não) theo cùng một cách tác động lên quá trình vận chuyển và sử dụng glucose ở tế bào cơ. Vận chuyển glucose vào tế bào mỡ chủ yếu cung cấp nguyên liệu cho tổng hợp phân glycerol của phân tử chất béo. Vì vậy, bằng cách này, insulin gián tiếp làm tăng tích tụ chất béo trong tế bào.

## **TÁC DỤNG CỦA INSULIN LÊN CHUYỂN HÓA CHẤT BÉO**

Mặc dù không hoàn toàn rõ ràng như tác dụng nhanh của insulin lên chuyển hóa carbohydrate, tác dụng của insulin lên chuyển hóa chất béo là về lâu dài và quan trọng không kém. Đặc biệt ấn tượng là ảnh hưởng lâu dài của tình trạng thiếu insulin trong việc gây ra xơ vữa động mạch, thường dẫn đến các cơn đau tim, đột quy não, tai biến mạch máu khác. Đầu tiên, tuy nhiên, chúng ta hãy thảo luận về những tác dụng nhanh của insulin lên quá trình chuyển hóa chất béo.

### **Insulin làm tăng tổng hợp và dự trữ chất béo.**

Insulin có nhiều tác dụng dẫn đến dự trữ chất béo tại mô mỡ. Đầu tiên, insulin tăng sử dụng glucose ở hầu hết các mô, điều này tự động làm giảm sử dụng chất béo, do đó, chức năng này như là dự trữ chất béo. Tuy nhiên, insulin cũng làm tăng tổng hợp acid béo, đặc biệt khi có quá nhiều carbohydrate được hấp thu hơn lượng cần thiết sử dụng để cung cấp năng lượng, cung cấp nguyên liệu cho tổng hợp chất béo. Hầu như tất cả quá trình tổng hợp này bắt đầu ở tế bào gan, và acid béo sau đó được vận chuyển từ gan tới dự trữ tại các tế bào mỡ nhờ các lipoprotein trong máu. Những yếu tố sau dẫn đến tăng tổng hợp acid béo tại gan:

1. Insulin tăng vận chuyển glucose vào tế bào gan. Sau khi nồng độ glycogen trong gan tăng 5-6%, quá trình tổng hợp glycogen bị úc chế. Tất cả glucose được vận chuyển thêm vào gan trở thành dạng mỡ. Glucose được cắt thành phân tử pyruvate trong quá trình đường phân, và sau đó pyruvate chuyển thành acetyl coenzyme A (acetyl-CoA), nguyên liệu để tổng hợp acid béo.
2. Lượng ion citrate và isocitrate thừa được hình thành bởi chu trình acid citric khi quá nhiều glucose được sử dụng để sinh năng lượng. Những ion này sau đó trực tiếp hoạt hóa enzyme acetyl-CoA carboxylase, enzyme cần thiết chuyển acetyl-CoA thành malonyl-CoA, giai đoạn đầu tiên của quá trình tổng hợp acid béo.

3. Hầu hết acid béo được tổng hợp tại gan và được sử dụng để hình thành triglyceride, dạng dự trữ thông thường của chất béo. Chúng giải phóng từ tế bào gan vào máu dưới dạng lipoprotein. Insulin hoạt hóa lipoprotein lipase ở thành mao mạch của mô mỡ, cắt triglyceride trở lại thành acid béo, cần thiết cho sự hấp thu chúng vào tế bào mỡ, nơi chúng được chuyển lại thành triglyceride và được dự trữ.

#### **Vai trò của insulin trong dự trữ chất béo ở tế bào mỡ.**

1. Insulin ức chế hoạt động của lipase nhạy cảm với hormon (hormone-sensitive lipase). Lipase là enzyme giúp thủy phân triglyceride đã dự trữ ở tế bào mỡ. Do đó, ức chế giải phóng acid béo từ mô mỡ vào tuần hoàn.

2. Insulin tăng cường vận chuyển glucose qua màng tế bào vào tế bào mỡ theo cùng cách làm tăng vận chuyển glucose vào tế bào cơ. Một phần nhỏ glucose được sử dụng để tổng hợp một lượng nhỏ acid béo, nhưng quan trọng hơn, nó cũng được dùng để tạo thành một lượng lớn  $\alpha$ -glycerol phosphate. Phân tử này cung cấp glycerol để kết hợp với acid béo để hình thành triglyceride, dự trữ trong tế bào mỡ. Do đó, khi không có insulin, sự dự trữ một lượng lớn acid béo được vận chuyển đến từ gan trong lipoprotein hầu như bị chặn lại.

#### **Thiếu hụt insulin làm tăng sử dụng chất béo tạo năng lượng.**

Tất cả những cách giáng hóa chất béo để cung cấp năng lượng được tăng cường rất nhiều trong điều kiện thiếu insulin. Kể cả bình thường, điều này cũng xảy ra giữa các bữa ăn khi lượng tiết insulin là rất nhỏ, nhưng nó trở nên mạnh mẽ hơn ở những người mắc đái tháo đường khi lượng tiết insulin gần như bằng không. Kết quả của hiệu ứng này được mô tả ở phần sau.

#### **Thiếu hụt insulin gây ra thoái hóa mỡ dự trữ và giải phóng acid béo tự do.**

Trong điều kiện thiếu insulin, tất cả hiệu ứng của insulin được ghi ở trên giúp dự trữ chất béo bị đảo ngược. Hiệu ứng quan trọng nhất là enzyme lipase nhạy cảm với hooc-môn ở tế bào mỡ trở nên hoạt động mạnh hơn. Điều này làm thủy phân triglyceride dự trữ, giải phóng một lượng lớn acid béo và glycerol vào tuần hoàn máu. Kết quả là, nồng độ acid béo tự do bắt đầu tăng. Những acid béo tự do này trở thành nguồn năng lượng chính được sử dụng ở tất cả các mô trong cơ thể ngoại trừ não.

**Hình 79-5** cho thấy tác động của sự thiếu hụt insulin lên nồng độ acid béo tự do trong huyết tương. Ghi nhận dường như ngay lập tức sau khi loại bỏ tụy, nồng độ acid béo tự do trong huyết tương bắt đầu tăng, thậm chí nhanh hơn tốc độ tăng nồng độ glucose.

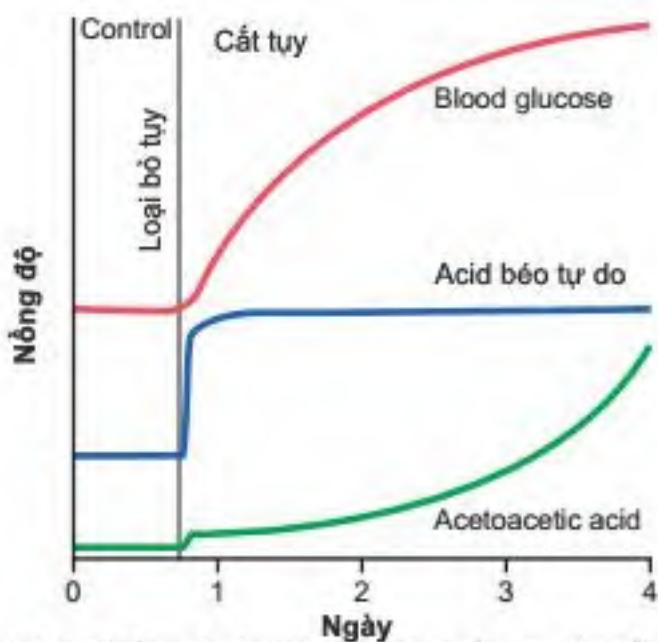
#### **Tình trạng thiếu hụt insulin làm tăng nồng độ cholesterol và phospholipid huyết tương.**

Sự dư thừa acid béo trong huyết tương liên quan đến sự thiếu hụt insulin làm tăng sự chuyển đổi tại gan của một số acid béo thành phospholipid và cholesterol, hai sản phẩm chính của chuyển hóa chất béo. Hai phân tử này, song song với sự dư thừa triglyceride được tổng hợp tại gan cùng thời điểm, rồi được đổ vào máu dưới dạng lipoprotein. Ngẫu nhiên lipoprotein huyết tương tăng khoảng 3 lần trong tình trạng thiếu hụt insulin, chiếm vài phần trăm trong tổng nồng độ lipid huyết tương chứ không phải như bình thường 0.6%. Nồng độ lipid cao đặc biệt là nồng độ cholesterol cao làm tăng sự tiến triển của bệnh xơ vữa động mạch ở bệnh nhân đái tháo đường.

### Dư thừa sử dụng chất béo trong thiếu hụt insulin gây ra ketosis và acidosis.

Thiếu hụt insulin cũng gây ra dư thừa một lượng acid acetoacetic được hình thành trong tế bào gan. Sự dư thừa này là kết quả của hiệu ứng sau: Thiếu hụt insulin nhưng trước tình trạng thừa acid béo ở tế bào gan, cơ chế vận chuyển carnitine giúp vận chuyển acid béo vào ty thể trở nên tăng cường hoạt động. Ở ty thể, quá trình beta oxi hóa acid béo diễn ra nhanh chóng, giải phóng ra một lượng lớn acetyl-CoA. Phần lớn của lượng acetyl-CoA dư thừa này sau đó được chuyển thành acid acetoacetic. Sau đó giải phóng vào máu. Hầu hết acid acetoacetic đi tới những tế bào ngoại vi, nơi chúng được chuyển đổi lại thành acetyl-CoA và sử dụng cho năng lượng như bình thường.

Cùng lúc đó, sự thiếu hụt insulin cũng làm giảm sử dụng acid acetoacetic ở mô ngoại vi. Do đó, rất nhiều acid acetoacetic được giải phóng từ gan không thể được chuyển hóa hoàn toàn ở mô. Như trong **Hình 79-5**, nồng độ acid acetoacetic tăng trong vài ngày sau khi dừng tiêm insulin, đôi khi, mức tăng nồng độ lên đến 10 mEq/l hoặc nhiều hơn, đó là trạng thái nhiễm toan nghiêm trọng của dịch cơ thể.



**Hình 79-5.** Kết quả của việc loại bỏ tuyến tụy vào nồng độ gần đúng của glucose, axit béo tự do, và axit acetoacetic trong máu.

Như đã trình bày trong phần 69, một phần acid acetoacetic cũng chuyển thành acid  $\beta$ -hydroxybutyric và aceton. 2 phân tử này, song song với acid acetoacetic, được gọi là thể ketone, và sự xuất hiện với một lượng lớn của chúng trong dịch cơ thể được gọi là ketosis. Chúng ta sẽ thấy lại chúng trong tiểu đường nặng, acid acetoacetic và acid  $\beta$ -hydroxybutyric có thể dẫn đến nhiễm toan nặng và hôn mê, có thể dẫn đến tử vong.

## TÁC DỤNG CỦA INSULIN LÊN CHUYỂN HÓA PROTEIN VÀ TĂNG TRƯỞNG

### Insulin làm tăng tổng hợp và sự trữ protein.

Protein, carbohydrate và chất béo được dự trữ ở mô trong vòng một vài giờ sau bữa ăn khi có một lượng chất dinh dưỡng dư thừa trong tuần hoàn; insulin cần thiết cho quá trình dự trữ này xảy ra. Cách mà insulin làm tăng tổng hợp protein chưa được hiểu rõ như với cơ chế trong dự trữ glucose và chất béo. Đây là một vài kết quả nhận trong thực tế:

1. Insulin kích thích vận chuyển nhiều amino acid vào trong tế bào. Trong các amino acid, vận chuyển mạnh nhất là valine, leucine, isoleucine, tyrosine và phenylalanine. Do đó insulin cùng với hormon tăng trưởng làm tăng hấp thu amino acid vào tế bào. Tuy nhiên, amino acid bị tác động độc lập không nhất thiết phải cùng acid amin khác.
2. Insulin tăng dịch mã để tạo nên protein mới. Bằng một cách chưa rõ, insulin “bật” bộ máy ribosome. Khi thiếu hụt insulin, ribosome đơn giản là ngừng làm việc, gần như insulin hoạt động theo một cơ chế “bật-tắt”.
3. Trong một khoảng thời gian dài, insulin cũng tăng tỷ lệ phiên mã các chuỗi AND chọn lọc trong nhân tế bào, do đó hình thành nên sự tăng lượng ARN và tổng hợp protein đặc biệt làm tăng nhiều enzyme cho dự trữ carbohydrate, chất béo và protein.
4. Insulin ức chế dị hóa protein, do đó giảm tỷ lệ amino acid được giải phóng từ tế bào, đặc biệt là từ tế bào cơ. Có thể kết quả này từ khả năng của insulin làm giảm sự giáng hóa bình thường của tế bào bởi lysosome.
5. Ở gan, insulin giảm tỷ lệ tân tạo glucose bằng cách giảm hoạt động của enzyme làm tăng quá trình tân tạo đường. Vì những nguồn nguyên liệu để tổng hợp glucose trong tân tạo đường là amino acid huyết tương, sự ức chế này tiết kiệm amino acid ở protein dự trữ trong cơ thể.

Tổng kết lại, insulin làm tăng hình thành protein và ngăn chặn giáng hóa protein.

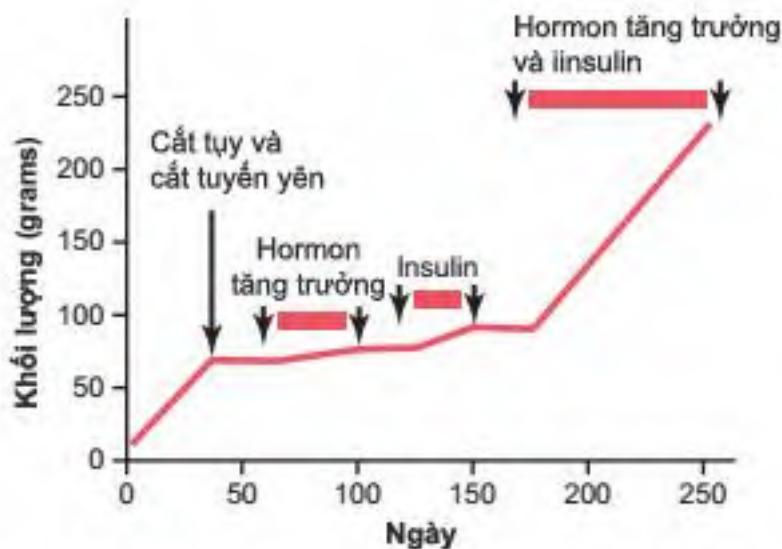
### Thiếu hụt insulin gây ra cạn kiệt protein và tăng acid amin huyết tương

Thực tế thì tất cả quá trình dự trữ protein dừng lại khi thiếu insulin. Dị hóa protein tăng, tổng hợp protein dừng lại và một lượng lớn acid amin giải phóng vào huyết tương. Nồng độ amino acid huyết tương tăng đáng kể, và hầu hết amino acid dư thừa được sử dụng trực tiếp để tạo nồng lượng hoặc nguyên kiệu cho tân tạo đường. Giáng hóa amino acid cũng dẫn đến tăng urê bài xuất trong nước tiểu. Kết quả là protein bị hao hụt dần là một trong những ảnh hưởng quan trọng của đái tháo đường. Nó có thể dẫn đến sút cân nghiêm trọng và suy giảm chức năng nhiều cơ quan.

### Insulin và hormon tăng trưởng tương tác hiệp đồng để làm tăng cường phát triển

Do insulin cần thiết cho quá trình tổng hợp protein, nó cần thiết như một hooc-môn tăng trưởng cho sự phát triển của động vật. Như **Hình 79-6**, cắt bỏ tuyến tụy, cắt tuyến yên ở chuột nếu không được điều trị hiếm phát triển được dù chỉ một chút. Hơn nữa, Sự điều khiển bởi một trong 2 hormon này tại một thời điểm hầu như không tạo ra sự phát triển. Tuy nhiên sự kết hợp giữa hai hormon này đem lại sự phát triển ấn tượng, do đó xuất hiện sự tương tác chức năng của hai hormon này giúp thúc đẩy tăng trưởng, với từng vai trò chức năng đặc thù riêng biệt. Có lẽ cần thiết cả 2 hormon cho sự phát triển xuất phát từ thực tế rằng mỗi hormon tăng cường sự hấp thu

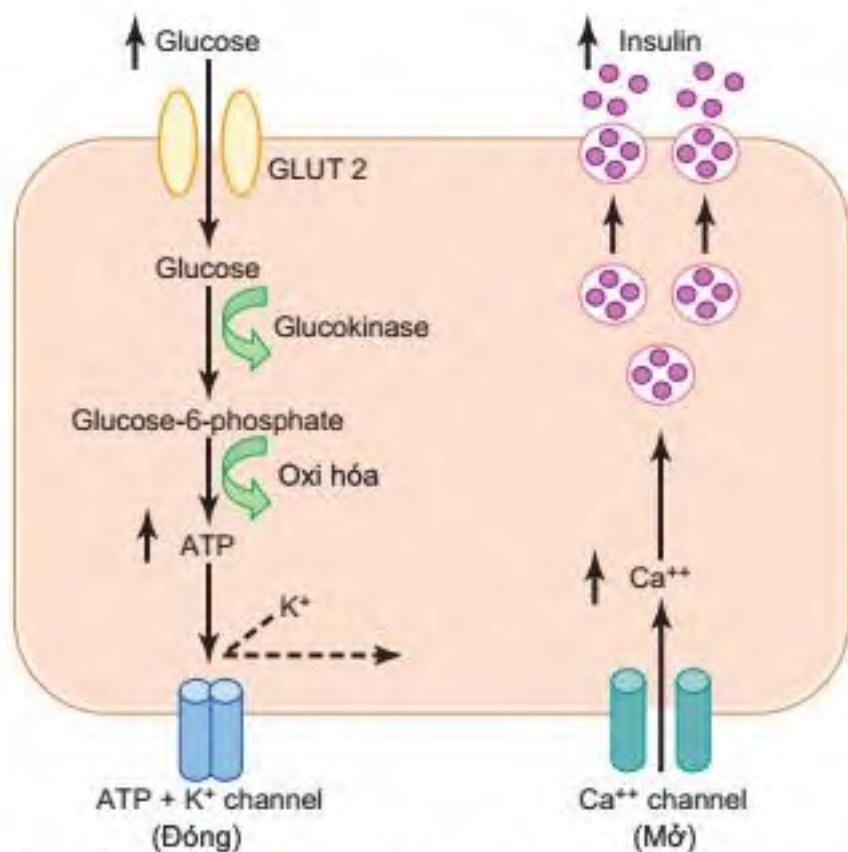
vào tế bào một cách chọn lọc những amino acid khác nhau, và tất cả chúng đều cần thiết để tăng trưởng.



**Hình 79-6.** Ảnh hưởng của hormone tăng trưởng, insulin, và hormone tăng trưởng kết hợp insulin đến sự tăng trưởng trong một con chuột đã cắt tụy và tuyến yên.

### CƠ CHẾ BÀI TIẾT INSULIN

**Hình 79-7** cho thấy cơ chế cấp độ tế bào của việc bài xuất insulin bởi tế bào beta đảo tụy đáp ứng với sự tăng nồng độ glucose trong máu, cơ chế chính điều khiển sự bài tiết insulin. Tế bào beta có một lượng lớn glucose transporter cho phép một lượng glucose nằm trong ngưỡng sinh lý vào trong tế bào. Bên trong tế bào, glucose được phosphoryl hóa thành glucose-6-phosphate bởi glucokinase. Sự phosphoryl hóa này có một ngưỡng cho chuyển hóa glucose ở tế bào beta, được cho là cơ chế chính của sự nhạy cảm với glucose gây tiết insulin.



**Hình 79-7. Cơ chế cơ bản của glucose kích thích bài tiết insulin ở tế bào beta đảo tụy. GLUT: glucose transporter**

Glucose-6-phosphate sau đó bị oxy hóa để hình thành ATP, gây ức chế kênh  $K^+$  nhạy cảm với ATP (ATP-sensitive potassium channels) của tế bào. Kênh kali đóng gây khử cực màng tế bào, làm mở kênh calci (voltage-gated calcium channels), kênh nhạy cảm với sự thay đổi điện thế của màng. Hiệu ứng này làm cho Calci vào tế bào kích thích những túi chứa insulin đi ra kết hợp với màng tế bào dẫn đến insulin được bài tiết theo hiện tượng xuất bào.

Những chất khác, như một vài amino acid, cũng có thể được chuyển hóa tại tế bào beta làm tăng mức ATP nội bào và kích thích tiết insulin. Một vài hooc-môn, như glucagon, glucose-dependent insulinotropic peptide (gastric inhibitory peptide – GIP), và acetylcholine, tăng calci nội bào thông qua con đường tín hiệu khác và tăng tác dụng của glucose, mặc dù vậy chúng không có nhiều tác dụng trong việc tiết insulin trong thiều hụt glucose. Những hooc-môn khác, bao gồm somatostatin và norepinephrine (kích thích receptor alpha của hệ adrenergic), ức chế quá trình xuất bào của insulin.

Thuốc sulfonylurea kích thích bài tiết insulin bằng cách gắn vào kênh  $K^+$  nhạy cảm ATP và block hoạt động của chúng. Cơ chế này dẫn đến tác dụng khử cực màng rồi bài tiết insulin, làm cho thuốc này kích thích bài tiết insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2, sờn bàn luận ở phần sau. **Bảng 79-1** tổng kết những yếu tố có thể làm tăng hay giảm bài tiết insulin.

## ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT INSULIN

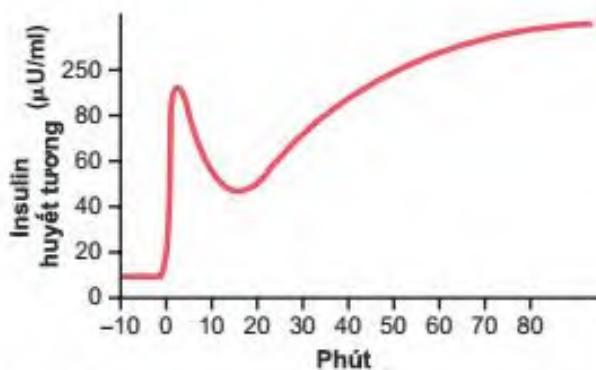
Có những lúc người ta tin rằng sự tiết insulin được điều khiển hầu như hoàn toàn bởi nồng độ glucose trong máu. Tuy nhiên, khi có hiểu biết hơn về chức năng chuyển hóa của insulin cho chuyển hóa protein và chất béo, nó đã trở nên rõ ràng rằng amino acid trong máu và những yếu tố khác cũng đóng vai trò quan trọng trong kiểm soát sự tiết insulin (xem **Bảng 79-1**).

**Bảng 79-1.** Những yếu tố và điều kiện làm tăng hoặc giảm sự bài tiết insulin

Tăng bài tiết insulin	Giảm bài tiết insulin
Tăng glucose máu	Giảm glucose máu
Tăng acid béo tự do	Đói
Tăng amino acid máu	Somatostatin
Hormon dạ dày-ruột (gastrin, cholecystokinin, secretin, gastric inhibitory peptide)	Hoạt động của α-Adrenergic Leptin
Glucagon, hormon tăng trưởng, cortisol	
Kích thích phó giao cảm; acetylcholine	
Kích thích β-Adrenergic kháng insulin; béo phì	
Thuốc Sulfonylurea (glyburide, tolbutamide)	

### Tăng glucose máu kích thích sự tiết insulin

Bình thường nồng độ glucose lúc đói khoảng 80-90mg/100ml, mức độ tiết insulin thấp khoảng 25ng/phút/kg, mức độ mà chỉ có hoạt động sinh lý nhẹ. Nếu đường máu tăng đột ngột hai đến ba lần so với bình thường và giữ ở mức độ cao này sau đó, insulin sẽ tăng tiết rõ ràng ở hai giai đoạn, như cho thấy bởi sự thay đổi nồng độ insulin huyết tương trong **Hình 79-8**

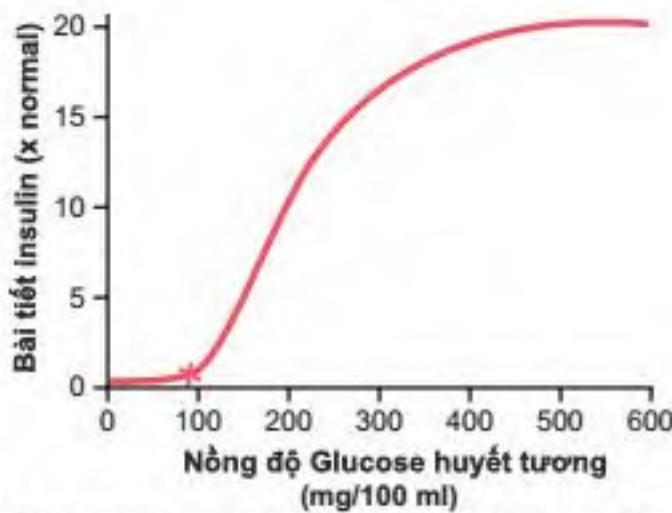


**Hình 79-8.** Sự gia tăng nồng độ insulin huyết tương sau một gia tăng đột ngột lượng đường trong máu 2-3 lần so với mức bình thường. Lưu ý ban đầu nồng độ insulin tăng nhanh chóng và sau đó tăng chậm lại, nhưng cao hơn và tiếp tục tăng sau 15-20 phút tính từ khi bắt đầu.

1. Nồng độ insulin tăng trong huyết tương khoảng 10 lần trong 3 đến 5 phút sau khi glucose máu tăng đột ngột. Điều này là kết quả của sự giải phóng ngay lập tức insulin đã có sẵn trong tế bào beta của tiểu đảo Langerhan. Tuy nhiên, mức độ bài tiết lớn này không được duy trì, thay vào đó, nồng độ insulin giảm khoảng 1 nửa trong 5-10 phút.
2. Bắt đầu sau khoảng 15 phút, insulin tăng tiết lần thứ hai và đạt đỉnh mới trong 2 đến 3 giờ, thời gian này mức độ tiết insulin thường lớn hơn giai đoạn đầu. Kết quả này là do sự giải phóng thêm insulin sẵn có và kích hoạt hệ thống enzyme tổng hợp và giải phóng insulin mới từ tế bào.

#### **Feedback giữa nồng độ glucose máu và mức độ tiết insulin.**

Nếu nồng độ glucose tăng trên 100mg/100ml, quá trình tiết insulin sẽ tăng nhanh, đạt đỉnh 10-25 lần mức cơ bản khi nồng độ glucose máu khoảng 400-600mg/100ml như trong **Hình 79-9**. Do đó tăng tiết insulin trong một kích thích bởi glucose là phản ứng về cả tốc độ và mức độ tiết insulin có thể đạt được. Hơn nữa, sự dừng bài tiết insulin cũng không kém phần nhanh chóng, xảy ra trong 3-5 phút sau khi nồng độ glucose máu giảm tới ngang mức đó!



Hình 79-9. Lượng insulin bài tiết gần đúng tại những nồng độ glucose khác nhau.

Đáp ứng này của sự bài tiết insulin với nồng độ glucose máu cao mang lại cơ chế feedback cực kỳ quan trọng cho điều hòa nồng độ glucose máu. Đó là, tăng glucose máu tăng tiết insulin, và insulin lần lượt tăng mức độ vận chuyển glucose vào gan, cơ và các tế bào khác, dẫn đến giảm nồng độ glucose máu trở về giá trị bình thường.

### Những yếu tố khác kích thích tiết insulin

**Amino acid.** Một vài amino acid có tác dụng tương tự glucose trong kích thích tiết insulin. Mạnh nhất là arginine và lysine. Hiệu ứng này khác với tác dụng của glucose: Amino acid kiểm soát khi không có sự tăng glucose máu và chỉ gây ra sự tăng tiết insulin rất nhỏ. Tuy nhiên, khi kiểm soát cùng lúc glucose máu cao, sự bài tiết insulin có thể tăng lên gấp đôi khi xuất hiện dư thừa amino acid. Do đó amino acid có vai trò tăng cường kích thích tiết insulin của glucose.

Kích thích tiết insulin bởi amino acid là quan trọng bởi vì insulin lần lượt tăng cường vận chuyển amino acid tới tế bào, cũng như sự hình thành protein trong tế bào. Do đó insulin quan trọng cho sử dụng hợp lý amino acid dư thừa cũng giống như nó quan trọng trong sử dụng carbohydrate.

**Gastrointestinal Hormone.** Hỗn hợp nhiều hooc-môn dạ dày ruột quan trọng – gastrin, secretin, cholecystokinin, glucagonlike peptide-1 (GLP-1) và glucos-dependent insulinotropic peptide (GIP)- có thể gây ra tăng tiết insulin mức độ trung bình. Hai trong số các hormon trên, GLP-1 và GIP, biểu hiện mạnh nhất và thường được gọi là incretin bởi vì chúng tăng mức độ giải phóng insulin từ tế bào beta đảo tụy đáp ứng với sự tăng glucose huyết tương. Chúng cũng ức chế tiết glucagon từ tế bào alpha của tiểu đảo Langerhan.

Những hormon này được giải phóng ở hệ thống dạ dày ruột sau ăn. Chúng sau đó gây ra “tác dụng trước” tăng insulin trong máu để chuẩn bị cho sự hấp thu glucose và amino acid từ thức ăn. Những hormon này thường tác động theo cùng 1 cách như amino acid làm tăng độ nhạy cảm của sự bài tiết insulin với glucose đáp ứng với sự tăng glucose máu, hầu như gấp đôi lượng insulin

được bài tiết trong khi mức độ glucose máu tăng. Như sẽ bàn luận sau ở chương này, nhiều thuốc tâm trí được phát triển tương tự hoặc làm tăng tác dụng của incretin cho điều trị đái tháo đường.

### Những hormon khác và hệ thần kinh tự chủ.

Những hormon khác hoặc trực tiếp làm tăng tiết insulin hoặc tăng độ nhạy cảm với glucose với tiết insulin bao gồm glucagon, hormon tăng trưởng, cortisol và một phần progesterone và estrogen. Tầm quan trọng của các tác động kích thích của những hormone này là kéo dài sự bài tiết của bất kỳ một trong số chúng với số lượng lớn đôi khi có thể dẫn đến cạn kiệt các tế bào beta của đảo Langerhans và do đó làm tăng nguy cơ cho sự phát triển của bệnh tiểu đường. Thật vậy, bệnh tiểu đường thường xảy ra trong người nhận được liều cao và được duy trì của một số các hormone. Tiểu đường là đặc biệt phổ biến trong người giàu hoặc ở những người mắc bệnh to đầu chi (acromegalic), người có khối u tiết ra hormone tăng trưởng, cũng như ở những người có tuyến thượng thận tiết ra glucocorticoid dư thừa.

Các đảo tụy được đa dạng về phân bố các dây thần kinh giao cảm và phó giao cảm. Sự kích thích của các dây thần kinh phó giao cảm đến tuyến tụy có thể làm tăng tiết insulin trong điều kiện tăng đường huyết, trong khi sự kích thích thần kinh giao cảm có thể làm tăng tiết glucagon và giảm tiết insulin trong hạ đường huyết. Nồng độ glucose được cho là bị phát hiện bởi các tế bào thần kinh chuyên biệt của vùng dưới đồi và thân não, cũng như bởi các tế bào đường cảm ứng tại các vùng ngoại vi như gan.

### VAI TRÒ CỦA INSULIN (VÀ NHỮNG HORMON KHÁC) TRONG “SỰ CHUYỂN ĐỔI” (“SWITCHING”) GIỮA CHUYỂN HÓA CARBOHYDRATE VÀ CHUYỂN HÓA LIPID.

Từ thảo luận trước đó, người ta có thể biết rõ rằng insulin thúc đẩy sử dụng carbohydrate cho năng lượng và làm giảm việc sử dụng các chất béo. Ngược lại, thiếu insulin gây ra việc sử dụng chất béo chủ yếu là để loại trừ việc sử dụng glucose, ngoại trừ mô não. Hơn nữa, các tín hiệu điều khiển cơ chế chuyển đổi này là chủ yếu là nồng độ glucose máu. Khi nồng độ glucose thấp, quá trình tiết insulin bị ức chế và chất béo được sử dụng gần như duy nhất cho năng lượng ở khắp mọi nơi ngoại trừ trong não. Khi nồng độ glucose máu cao, insulin được kích thích bài tiết và carbohydrate được sử dụng thay thế chất béo. Glucose dư thừa trong máu được dự trữ dưới dạng glycogen và chất béo ở gan, glycogen ở cơ. Vì vậy một trong những chức năng quan trọng của insulin trong cơ thể là kiểm soát cái gì trong hai loại thức ăn sẽ được dùng cho năng lượng tùy từng thời điểm.

Ít nhất bốn hormone đã biết khác cũng đóng vai trò quan trọng trong cơ chế chuyển đổi này: hormon tăng trưởng từ tuyến yên, cortisol từ vỏ thượng thận, epinephrine từ tủy thượng thận, và glucagon từ các tế bào alpha của tiểu đảo Langerhans ở tụy. Glucagon được thảo luận trong phần tiếp theo của chương này. Cả hai hormone tăng trưởng và cortisol được tiết ra để đáp ứng với tình trạng hạ đường huyết, và cả hai ức chế việc sử dụng glucose của tế bào đồng thời đẩy việc sử dụng chất béo. Tuy nhiên, ảnh hưởng của cả hai hormon phát triển chậm, thường đòi hỏi nhiều giờ để biểu hiện tối đa.

Epinephrine đặc biệt quan trọng trong việc gia tăng nồng độ glucose huyết tương trong thời kỳ căng thẳng khi các hệ thống thần kinh giao cảm được kích thích. Tuy nhiên, epinephrine tác động khác với các hormone khác ở chỗ nó làm tăng nồng độ acid béo huyết tương cùng lúc.

Những lý do cho những hiệu ứng này như sau: (1) epinephrine có hiệu ứng mạnh gây tân tạo glucose trong gan, do đó giải phóng lượng lớn glucose vào máu trong vòng vài phút, và (2) nó cũng có tác dụng thoái hóa trực tiếp trên tế bào mỡ vì nó kích hoạt lipase nhạy cảm với hormone ở các mô mỡ, do đó nâng cao đáng kể nồng độ của các axit béo trong máu. Về mặt định lượng, việc tăng cường các axit béo là lớn hơn nhiều so với việc tăng cường lượng đường trong máu. Do đó, epinephrine đặc biệt là tăng cường việc sử dụng các chất béo trong trạng thái căng thẳng như tập thể dục, sốc tuân hoàn, và lo lắng.

## **GLUCAGON VÀ CHỨNG NĂNG CỦA NÓ**

Glucagon, một hormone được tiết ra bởi các tế bào alpha của tiểu đảo Langerhan khi nồng độ đường huyết giảm xuống, có một số chức năng đối nghịch với những chức năng của insulin. Điều quan trọng nhất của các chức năng này là làm tăng nồng độ glucose trong máu, một hiệu ứng mà là ngược lại với insulin.

Giống như insulin, glucagon là một polypeptide. Nó có trọng lượng phân tử 3485 kDa và bao gồm một chuỗi 29 axit amin. Sau khi tiêm glucagon tinh chế vào một con vật, một tác dụng tăng đường huyết xảy ra. Chỉ 1 $\mu$ g/kg glucagon có thể nâng cao nồng độ đường trong máu khoảng 20mg/100ml máu (tăng 25%) trong khoảng 20 phút. Vì lý do này, glucagon cũng được gọi là hormone tăng đường huyết.

## **TÁC DỤNG LÊN CHUYỂN HÓA GLUCOSE**

Tác dụng lớn của glucagon lên chuyển hóa đường gồm (1) thoái hóa glycogen ở gan (glycogenolysis) và (2) tăng tân tạo đường (gluconeogenesis) tại gan. Cả hai tác dụng này làm tăng đáng kể glucose đến những cơ quan khác trong cơ thể.

### **Glucagon gây ra thoái hóa glycogen và tăng nồng độ glucose trong máu.**

Các tác dụng ấn tượng nhất của glucagon là khả năng gây thoái hóa glycogen trong gan, do đó làm tăng nồng độ glucose máu trong vòng vài phút. Nó thực hiện chức năng này thông qua các giai đoạn phức tạp sau:

1. Glucagon hoạt hóa adenylyl cyclase ở màng tế bào gan.
2. Dẫn đến hình thành cAMP.
3. Dẫn đến hoạt hóa protein kinase regulator protein.
4. Dẫn đến hoạt hóa protein kinase.
5. Dẫn đến hoạt hóa phosphorylase b kinase.
6. Dẫn đến chuyển phosphorylase b thành phosphorylase a.
7. Làm tăng giáng hóa glycogen thành glucose-1-phosphate.
8. Sau đó glucose-1-phosphate bị dephosphoryl tạo thành glucose và giải phóng vào tuần hoàn.

Chuỗi sự kiện này là cực quan trọng vì nhiều lý do. Đầu tiên, nó là một trong những nghiên cứu kỹ lưỡng nhất của tất cả các chức năng truyền tin thứ hai của chu kỳ monophosphate adenosine. Thứ hai, nó cho thấy một hệ thống liên tục, trong đó mỗi sản phẩm được sản xuất với số lượng

lớn hơn các sản phẩm trước đó. Do đó, nó đại diện cho một cơ chế khuếch đại mạnh. Đây là loại cơ chế khuếch đại được sử dụng rộng rãi trên khắp cơ thể để kiểm soát, hệ thống trao đổi chất của tế bào, thường gây ra nhiều như một khuếch đại hàng triệu lần trong phản ứng. Cơ chế này giải thích làm cách nào mà chỉ có một vài microgram glucagon có thể làm nồng độ đường trong máu tăng gấp đôi hoặc thậm chí tăng nữa hơn trong vòng vài phút.

Truyền glucagon cho khoảng 4 giờ có thể làm gan thoái hóa glycogen mạnh và tất cả các kho dự trữ glycogen của gan trở nên cạn kiệt.

### **Glucagon làm tăng tân tạo glucose**

Ngay cả sau khi tất cả các glycogen trong gan đã bị cạn kiệt dưới ảnh hưởng của glucagon, tiếp tục truyền của hormone này vẫn gây ra tiếp tục tăng đường huyết. tăng đường huyết này là kết quả tác động của glucagon để tăng tỷ lệ hấp thu axit amin của các tế bào gan và sau đó chuyển đổi của rất nhiều các axit amin thành glucose bởi quá trình tân tạo glucose. Hiệu ứng này đạt được bằng cách kích hoạt nhiều các enzym được yêu cầu để vận chuyển axit amin và tân tạo glucose, đặc biệt là kích hoạt của hệ thống enzym chuyển đổi pyruvate để phosphoenolpyruvate, một bước hạn chế mức tân tạo glucose.

### **Tác dụng khác của glucagon**

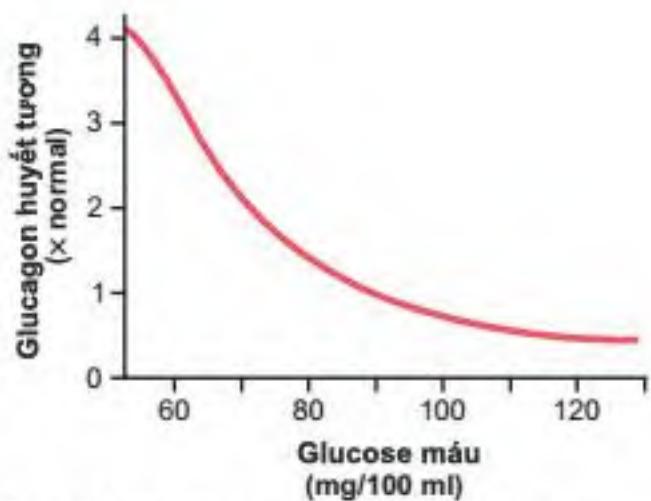
Hầu hết các tác dụng khác của glucagon chỉ xảy ra khi nồng độ của nó tăng lên trên mức tối đa thường được tìm thấy trong máu. Có lẽ ảnh hưởng quan trọng nhất là glucagon kích hoạt lipase của tế bào mỡ, làm tăng lượng axit béo có sẵn cho các hệ thống năng lượng của cơ thể. Glucagon cũng ức chế sự lưu trữ của triglycerides trong gan, ngăn ngừa gan từ loại bỏ các axit béo trong máu; điều này cũng giúp làm cho khoản bổ sung các axit béo có sẵn cho các mô khác của cơ thể. Glucagon ở nồng độ cao cũng có (1) tăng cường sức mạnh của tim; (2) làm tăng lưu lượng máu trong một số mô, đặc biệt là thận; (3) tăng cường tiết mật; và (4) ức chế tiết acid dạ dày. Những ảnh hưởng của glucagon có lẽ ít quan trọng trong các chức năng bình thường của cơ thể khi so với ảnh hưởng của nó trên glucose.

## **ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT GLUCAGON**

### **Tăng glucose máu ức chế tiết glucagon**

Nồng độ glucose máu mạnh hơn hẳn các yếu tố khác có vai trò kiểm soát bài tiết glucagon. Lưu ý đặc biệt, tuy nhiên, ảnh hưởng của nồng độ glucose trong máu trên tiết glucagon là chính xác theo hướng ngược lại từ tác động của glucose trong tiết insulin.

Điều này được thể hiện trong **Hình 79-10**, trong đó cho thấy rằng việc giảm nồng độ glucose máu từ mức bình thường khi đói của nó khoảng 90mg/100ml máu xuống mức hạ đường huyết có thể làm nồng độ glucagon trong huyết tương tăng lên vài lần. Ngược lại, tăng glucose máu đến mức độ tăng đường huyết, glucagon huyết tương giảm. Như vậy, trong hạ đường huyết, glucagon được tiết ra với số lượng lớn; sau đó nó làm tăng đáng kể sản lượng glucose từ gan và do đó phục vụ các chức năng quan trọng trong hạ đường huyết.



**Hình 79-10.** Nồng độ glucagon huyết tương gần đúng tại những nồng độ glucose khác nhau.

### Tăng amino acid trong máu kích thích tiết glucagon

Nồng độ amino acid cao, như xảy ra sau bữa ăn giàu protein (đặc biệt là alanine và arginine), kích thích tiết glucagon. Tác dụng này giống với tác dụng của amino acid trong kích thích tiết insulin.

Như vậy, trong trường hợp này, glucagon và insulin phản ứng không phải là đối lập. Tầm quan trọng của kích thích axit amin tiết glucagon là glucagon sau đó thúc đẩy chuyển đổi nhanh chóng của các axit amin thành glucose, do đó thậm chí làm tăng glucose có trong các mô.

### Tập thể dục kích thích tiết glucagon.

Trong thời gian tập thể dục đầy đủ, nồng độ máu của glucagon thường tăng gấp bốn lần cho gấp năm lần. Nguyên nhân của sự tăng này không được hiểu rõ bởi vì nồng độ glucose máu không nhất thiết phải giảm. Một tác dụng có lợi của glucagon là nó ngăn ngừa giảm đường huyết. Một trong những yếu tố có thể làm tăng tiết glucagon khi tập thể dục là tăng lưu thông axit amin. Các yếu tố khác, chẳng hạn như kích thích  $\beta$ -adrenergic của tiêu đảo Langerhans, cũng có thể đóng một vai trò trong quá trình này.

### Somatostatin úc chế bài tiết glucagon và insulin.

Các tế bào delta của các tiêu đảo Langerhans tiết ra somatostatin, một polypeptide gồm 14 amino acid mà có thời gian bán hủy rất ngắn chỉ 3 phút trong máu. Hầu như tất cả các yếu tố liên quan đến việc tiêu hóa thức ăn kích thích tiết somatostatin. Những yếu tố này bao gồm: (1) glucose máu tăng, (2) các axit amin tăng, (3) các acid béo tăng, (4) tăng nồng độ của một số hormone tiêu hóa giải phóng từ đường tiêu hóa trên để đáp ứng với lượng thức ăn.

Lần lượt, Somatostatin có nhiều tác dụng úc chế như:

1. Somatostatin hoạt động tại chỗ trong các tiêu đảo Langerhans của mình để úc chế bài tiết insulin và glucagon.
2. Somatostatin giảm nhu động của dạ dày, tá tràng, và túi mật.

### 3. Somatostatin giảm cả sự tiết và hấp thu ở đường tiêu hóa.

Kết hợp tất cả các thông tin, có ý kiến cho rằng vai trò chính của somatostatin là mở rộng khoảng thời gian mà các chất dinh dưỡng trong thức ăn được hấp thu vào máu. Đồng thời, tác dụng của somatostatin trong làm yếu đi sự tiết insulin và glucagon, giảm sử dụng các chất dinh dưỡng được hấp thu bởi các mô, do đó ngăn ngừa sự cạn kêt nhanh chóng của thức ăn và do đó làm cho nó có sẵn trong một thời gian dài hơn.

Cũng cần phải nhắc lại rằng somatostatin là chất hóa học tương tự như hormon ức chế hormone tăng trưởng, được tiết ra ở vùng dưới đồi và ức chế bài tiết hormone tăng trưởng của tuyến yên.

## TỔNG KẾT SỰ ĐIỀU HÒA GLUCOSE MÁU

Ở người bình thường, nồng độ glucose máu được kiểm soát rất kỹ, thường khoảng 80-90mg/100ml khi đói vào mỗi buổi sáng trước khi ăn. Nồng độ này tăng lên đến 120-140mg/100 ml trong giờ đầu tiên hoặc sau bữa ăn, nhưng các hệ thống thông tin phản hồi nhanh chóng đưa glucose máu quay trở lại mức độ kiểm soát, nồng độ glucose trở lại với mức độ kiểm soát, thường là trong vòng 2 giờ sau khi hấp thu carbohydrates . Ngược lại, trong tình trạng đói, chức năng tạo glucose tại gan cung cấp lượng đường cần thiết để duy trì nồng độ glucose trong máu lúc đói.

Các cơ chế để đạt được mức độ cao điều khiển này đã được trình bày trong chương này và có thể được tóm tắt như sau:

1. Các chức năng gan như một hệ thống đệm glucose máu quan trọng. Đó là, khi lượng đường trong máu tăng lên đến một nồng độ cao sau bữa ăn và insulin tiết ra cũng tăng lên, hai phần ba lượng đường hấp thu từ ruột là gần như ngay lập tức được lưu trữ dưới dạng glycogen trong gan. Sau đó, trong suốt thời gian tiếp theo, khi nồng độ glucose trong máu và bài tiết insulin giảm, gan giải phóng glucose trở lại vào máu. Bằng cách này, gan giảm sự biến động nồng độ glucose trong máu bằng khoảng một phần ba mức độ biến động nếu không có chúng. Trong thực tế, ở những bệnh nhân có bệnh gan nặng, họ gần như không thể duy trì một phạm vi hẹp của nồng độ glucose trong máu.

2. Cả hai chức năng của insulin và glucagon là hệ thống feedback kiểm soát quan trọng để duy trì nồng độ đường huyết bình thường. Khi nồng độ glucose tăng quá cao, tăng tiết insulin làm cho nồng độ glucose trong máu giảm về mức bình thường. Ngược lại, giảm lượng glucose trong máu kích thích bài tiết glucagon; chức năng của glucagon sau đó theo hướng ngược lại để tăng glucose về bình thường. Theo hầu hết các điều kiện bình thường, cơ chế feedback của insulin là quan trọng hơn so với các cơ chế của glucagon, nhưng trong trường hợp của nạn đói hoặc sử dụng quá nhiều glucose trong khi tập thể dục và tình huống căng thẳng khác, cơ chế glucagon cũng trở nên có giá trị.

3. Trong hạ đường huyết nặng, ảnh hưởng trực tiếp của lượng đường trong máu thấp lên vùng dưới đồi cũng kích thích hệ thần kinh giao cảm. Epinephrine tiết ra bởi tuyến thượng thận làm tăng thêm phóng glucose từ gan, mà còn giúp bảo vệ chống hạ đường huyết nặng.

4. Cuối cùng, trong khoảng vài giờ và vài ngày, cả hormon tăng trưởng và cortisol được tiết ra để đáp ứng với hạ đường huyết kéo dài. Cả hai đều làm giảm tỷ lệ sử dụng glucose của hầu hết các

tế bào của cơ thể, chuyển đổi thay vì sử dụng một lượng lớn chất béo. Quá trình này cũng giúp trả lại nồng độ glucose trong máu đối với bình thường.

### Tầm quan trọng của điều hòa đường huyết.

Người ta có thể hỏi: "Tại sao duy trì nồng độ đường trong máu liên tục rất quan trọng, đặc biệt là bởi vì hầu hết các mô có thể chuyển sang sử dụng các chất béo và protein thành năng lượng trong sự thiếu hụt của glucose?" Câu trả lời là glucose là chất duy nhất thông thường có thể được sử dụng bởi não, võng mạc và biểu mô mầm của tuyến sinh dục cần đủ số lượng để cung cấp cho chúng một cách tối ưu với năng lượng cần thiết của chúng. Do đó, điều quan trọng là duy trì nồng độ đường huyết ở mức đủ để cung cấp dinh dưỡng cần thiết này.

Hầu hết glucose hình thành bởi quá trình tân tạo đường trong thời gian giữa các bữa ăn được sử dụng cho quá trình chuyển hóa của não. Thật vậy, điều quan trọng là tuyến tụy không tiết insulin trong thời gian này; nếu không, các nguồn cung cấp rất ít glucose có sẵn tất cả sẽ đi vào các cơ bắp và các mô ngoại vi khác, để lại não bộ mà không còn một nguồn dinh dưỡng nào. Nó cũng quan trọng là nồng độ glucose trong máu không được tăng quá cao vì nhiều lý do:

1. Glucose có thể gây một số lượng lớn của áp suất thẩm thấu trong dịch ngoại bào, và sự gia tăng nồng độ glucose đến các giá trị quá mức có thể gây mất nước nội bào đáng kể.

2. Mức độ quá cao của nồng độ glucose trong máu gây ra mất của glucose qua nước tiểu.
3. Mất glucose trong nước tiểu cũng đa niệu thẩm thấu, có thể làm suy yếu cơ thể do mất nước và điện giải.
4. Tăng dài hạn glucose trong máu có thể gây thiệt hại cho nhiều mô, đặc biệt là các mạch máu. Chấn thương mạch máu liên quan đến bệnh tiểu đường, không kiểm soát được bệnh đái tháo dân đến tăng nguy cơ đau tim, đột quy, bệnh thận giai đoạn cuối, và mù lòa.

### ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Đái tháo đường là một hội chứng của sự suy yếu chuyển hóa carbohydrate, chất béo, và chuyển hóa protein gây ra bởi hoặc là thiếu hụt insulin hoặc giảm độ nhạy cảm của mô với insulin. Có hai loại chính của bệnh đái tháo đường:

1. Bệnh tiểu đường type 1, còn được gọi là đái tháo đường phụ thuộc insulin, được gây ra bởi thiếu hụt sự bài tiết insulin.
2. Bệnh tiểu đường type 2, còn được gọi là đái tháo đường không phụ thuộc insulin, ban đầu do giảm sự nhạy cảm của mô đích với tác dụng chuyển hóa của insulin. Giảm sự nhạy cảm này với insulin thường được gọi là kháng insulin.

Trong cả hai loại bệnh tiểu đường, sự chuyển hóa của tất cả các thực phẩm chính là thay đổi. Các hiệu ứng cơ bản của tình trạng thiếu insulin hoặc kháng insulin đến quá trình chuyển hóa glucose là ngăn chặn sự hấp thu và sử dụng hiệu quả glucose của hầu hết các tế bào của cơ thể, ngoại trừ những tế bào trong não. Kết quả là, lượng đường trong máu tăng lên, việc sử dụng glucose của tế bào ngày càng thấp hơn, và tăng sử dụng các chất béo và protein.

## **ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 1 - THIẾU HỤT SẢN XUẤT INSULIN BỞI TẾ BÀO BETA ĐẢO TỤY**

Tồn thương tế bào beta đảo tụy hoặc các bệnh làm suy yếu sản xuất insulin có thể dẫn đến bệnh tiểu đường type 1. Nhiễm virus hoặc các rối loạn tự miễn có thể tham gia vào việc phá hủy tế bào beta ở nhiều bệnh nhân bị bệnh tiểu đường type 1, mặc dù di truyền cũng đóng một vai trò quan trọng trong việc xác định tính nhạy cảm của tế bào beta để phá hủy bởi chấn thương. Trong một số trường hợp, người có thể có xu hướng di truyền sự thoái hóa tế bào beta thậm chí không có nhiễm virus hay các rối loạn tự miễn.

Sự khởi đầu thông thường của bệnh tiểu đường type 1 xảy ra vào khoảng 14 tuổi tại Hoa Kỳ, và vì lý do này, nó thường được gọi là bệnh tiểu đường vị thành niên. Tuy nhiên, bệnh tiểu đường type 1 có thể xảy ra ở bất cứ tuổi nào, kể cả tuổi trưởng thành, rối loạn dẫn đến sự phá hủy của các tế bào beta đảo tụy. Bệnh tiểu đường type 1 có thể phát triển đột ngột, trong khoảng thời gian một vài ngày hoặc vài tuần, với ba di chứng chính: (1) tăng mức độ glucose tăng máu, (2) tăng sử dụng các chất béo cho năng lượng và cho sự hình thành cholesterol ở gan, và (3) sự suy giảm của protein của cơ thể. Khoảng 5-10% những người bị đái tháo đường type 1.

### **Nồng độ glucose trong máu tăng cao trong bệnh đái tháo đường.**

Việc thiếu insulin làm giảm hiệu quả của việc sử dụng glucose ở ngoại vi và tăng cường sản xuất glucose, nâng đường huyết lên đến 300-1200mg /100 ml. Đường huyết tăng sau đó có nhiều hiệu ứng trên khắp cơ thể.

### **Tăng glucose trong máu gây mất glucose trong nước tiểu.**

Nồng độ cao của đường trong máu gây ra nhiều glucose được lọc vào ống thận hơn lượng có thể được tái hấp thu, làm cho glucose xuất hiện trong nước tiểu. Điều này thường xảy ra khi nồng độ glucose máu tăng trên 180mg/100ml, một mức độ mà được gọi là "ngưỡng" cho sự xuất hiện của glucose trong nước tiểu. Khi mức độ đường trong máu tăng lên đến 300-500 mg/100 ml là giá trị phổ biến ở những người mắc đái tháo đường nặng không được điều trị, có thể có hơn 100 gram glucose có thể bị mất qua nước tiểu mỗi ngày.

### **Tăng glucose trong máu gây mất nước.**

Nồng độ rất cao của đường trong máu (đôi khi cao tới 8-10 lần bình thường trong bệnh tiểu đường nặng không được điều trị) có thể gây mất nước tế bào nghiêm trọng khắp cơ thể. mất nước này xảy ra một phần vì glucose không khuếch tán dễ dàng thông qua màng tế bào, và tăng áp lực thẩm thấu trong dịch ngoại bào gây ra chuyển nước ra khỏi tế bào. Ngoài tác dụng mất nước trực tiếp của lượng đường quá mức, sự mất mát của glucose trong nước tiểu gây đa niệu thẩm thấu, nghĩa là, hiệu quả thẩm thấu của glucose ở ống thận rất nhiều làm giảm tái hấp thu nước ở ống thận. Hiệu quả tổng thể là mất mát lớn của nước trong nước tiểu, gây ra tình trạng mất nước của dịch ngoại bào, nó sẽ gây ra tình trạng mất nước của bên trong tế bào. Như vậy, gây đa niệu (polyuria), mất nước nội bào và ngoại bào. Khát nước nhiều là triệu chứng điển hình của bệnh tiểu đường.

### **Nồng độ glucose cao kéo dài gây tổn thương mô.**

Khi nồng độ glucose không được kiểm soát kéo dài trong đái tháo đường, mạch máu trong nhiều mô khắp cơ thể bắt đầu hoạt động bất thường và trải qua những thay đổi về cấu trúc dẫn đến

thiếu máu cung cấp cho các mô. Tình hình này lân lượt dẫn đến tăng nguy cơ tổn thương tim, đột quy, ở bệnh thận giai đoạn cuối: bệnh võng mạc và mù lòa, và thiếu máu và hoại tử các chi.

Nồng độ glucose cao mạn tính cũng gây tổn thương cho nhiều mô khác. Ví dụ, bệnh thần kinh ngoại vi, đó là chức năng bất thường của các dây thần kinh ngoại biên, và rối loạn chức năng hệ thống thần kinh tự chủ là những biến chứng thường gặp ở đái tháo đường dài và đái tháo đường không được kiểm soát. Những bất thường có thể dẫn đến phản xạ tim mạch bị suy yếu, kiểm soát bàng quang bị suy yếu, giảm cảm giác ở các chi, và các triệu chứng khác của tổn thương thần kinh ngoại vi.

Cơ chế chính xác gây tổn thương mô trong bệnh tiểu đường chưa được hiểu rõ nhưng có lẽ liên quan đến nhiều ảnh hưởng của nồng độ glucose cao và rối loạn chuyển hóa khác trên protein của tế bào nội mô và các tế bào cơ trơn mạch máu, cũng như các mô khác. Ngoài ra, tăng huyết áp, tổn thương thận thứ phát và xơ vữa động mạch, bất thường chuyển hóa lipid thứ phát, thường phát triển ở những bệnh nhân bị bệnh tiểu đường và khuếch đại các tổn thương mô do nồng độ glucose tăng cao.

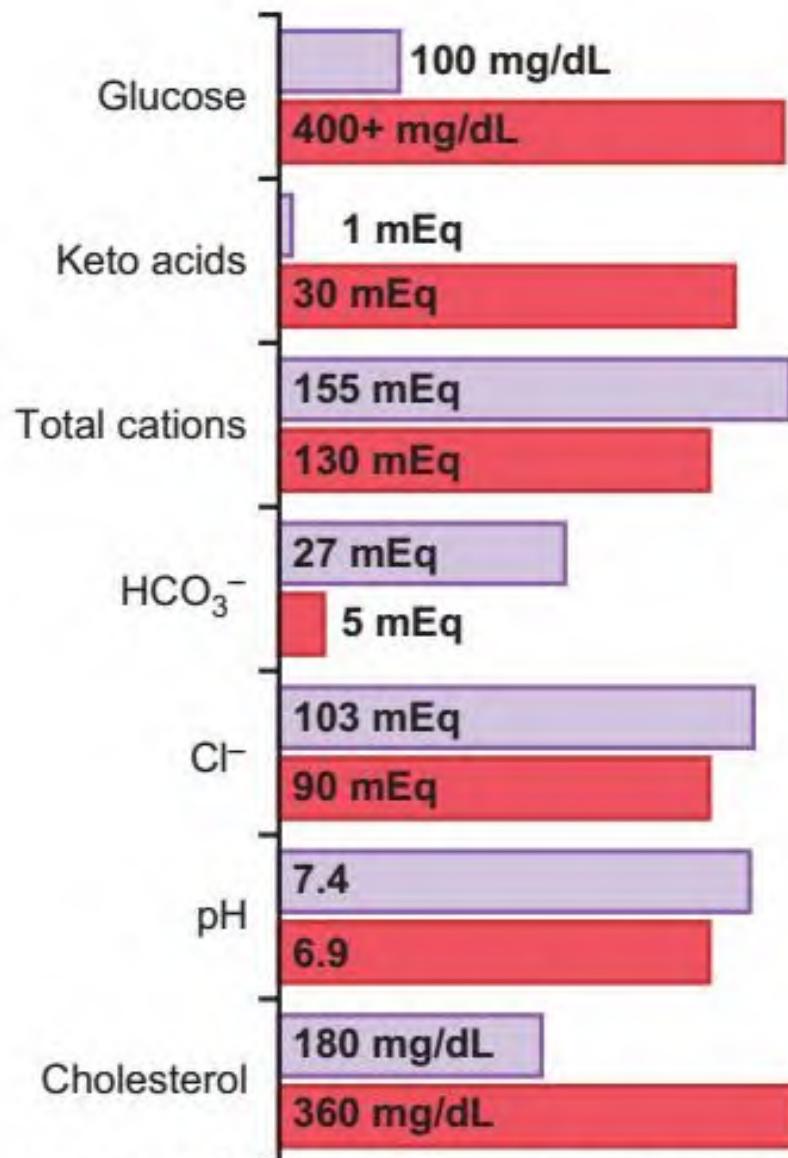
### **Đái tháo đường gây tăng sử dụng chất béo và nhiễm toan chuyển hóa.**

Sự thay đổi chuyển hóa carbohydrate, chất béo trong bệnh tiểu đường làm tăng giải phóng các keto acid, chẳng hạn như acid acetoacetic và acid β-hydroxybutyric, vào huyết tương nhanh hơn chúng có thể bị bắt giữ và bị oxy hóa bởi các tế bào mô. Kết quả là, toan chuyển hóa phát triển từ các keto acid dư thừa, trong đó, kết hợp với mất nước do sự hình thành nước tiểu quá mức, có thể gây nhiễm toan nặng. Kịch bản này dẫn nhanh tới hôn mê do tiểu đường và chết trừ khi bệnh nhân được điều trị ngay lập tức với một lượng lớn insulin.

Tất cả quá trình bù đắp sinh lý xảy ra trong nhiễm toan chuyển hóa trong tiểu đường. Bao gồm thở nhanh và sâu, gây tăng thải carbon dioxide; cơ chế này giúp giảm nhiễm toan nhưng làm suy giảm dự trữ kiềm trong dịch ngoại bào. Thận bù đắp bằng cách giảm bicarbonate bài tiết và tạo ra bicarbonate mới được thêm vào sao để dịch ngoại bào.

Mặc dù nhiễm acid nặng chỉ xảy ra trong các trường hợp nghiêm trọng nhất của bệnh tiểu đường không được kiểm soát, khi độ pH của máu giảm xuống dưới 7,0, hôn mê do nhiễm toan và tử vong có thể xảy ra trong vòng vài giờ. Những thay đổi tổng thể các chất điện giải trong máu là kết quả của nhiễm toan tiểu đường nghiêm trọng được hiển thị trong **Hình 79-11**.

Sử dụng chất béo dư thừa trong gan xảy ra trong một thời gian dài gây ra xuất hiện một lượng lớn cholesterol trong máu và tăng lắng đọng cholesterol trong thành động mạch. Tình trạng này dẫn đến xơ cứng động mạch nặng và tổn thương mạch máu khác, như đã bàn luận trước đó.



**Hình 79-11.** Thay đổi thành phần trong máu trong hôn mê đái tháo đường, số liệu bình thường (màu tím) và số liệu hôn mê đái tháo đường (màu đỏ)

#### Bệnh tiểu đường: Nguyên nhân suy giảm của protein của cơ thể.

Giảm sử dụng glucose để sinh năng lượng dẫn đến tăng sử dụng và giảm lượng lưu trữ của các protein và chất béo. Vì vậy, một người bị đái tháo đường nghiêm trọng không được điều trị sút cân nhanh chóng và suy nhược (thiếu năng lượng) mặc dù ăn nhiều thực phẩm (polyphagia). Nếu không điều trị, các rối loạn chuyển hóa có thể gây hao hụt nghiêm trọng của các mô cơ thể và tử vong trong vòng một vài tuần.

## **ĐÁI THÁO ĐƯỜNG TYPE 2 – KHÁNG INSULIN**

Bệnh tiểu đường type 2 là phổ biến hơn so với type 1, chiếm khoảng 90% đến 95% của tất cả các bệnh nhân đái tháo đường. Trong hầu hết các trường hợp, sự khởi đầu của bệnh tiểu đường type 2 xảy ra sau tuổi 30, thường ở độ tuổi từ 50 đến 60, và bệnh phát triển dần dần. Do đó, hội chứng này thường được gọi là bệnh tiểu đường khởi phát ở người trưởng thành. Trong những năm gần đây, tuy nhiên, đã có sự gia tăng ổn định về số lượng các bệnh nhân trẻ, một số trẻ hơn 20 tuổi, bị bệnh tiểu đường type 2. Xu hướng này xuất hiện có liên quan chủ yếu đến sự phổ biến ngày càng tăng của bệnh béo phì, yếu tố nguy cơ quan trọng nhất đối với bệnh tiểu đường type 2 ở trẻ em và người lớn.

### **Béo phì, kháng insulin, và "hội chứng chuyển hóa" thường đứng trước sự phát triển của bệnh tiểu đường type 2.**

Ngược lại với bệnh tiểu đường type 1, bệnh tiểu đường type 2 có sự tăng nồng độ insulin huyết tương. Tăng insulin xảy ra như là một phản ứng bù bởi các tế bào beta đảo tụy kháng insulin, sự nhạy cảm của mô đích với tác dụng chuyển hóa của insulin bị suy giảm. Sự giảm sút trong làm suy yếu sự nhạy cảm insulin sử dụng carbohydrate và lưu trữ, tăng glucose máu và kích thích tăng bù tiết insulin.

Sự phát triển của kháng insulin và chuyển hóa glucose thường là một quá trình dần dần, bắt đầu với việc tăng cân quá mức và béo phì. Các cơ chế liên kết béo phì với kháng insulin vẫn chưa chắc chắn, tuy nhiên. Một số nghiên cứu cho rằng đối tượng béo phì có các thụ thể insulin ít hơn, đặc biệt là trong các cơ bắp, gan và mô xương, hơn làm đối tượng nạc. Tuy nhiên, hầu hết hầu hết kháng insulin xuất hiện được gây ra bởi sự bất thường của đường tín hiệu liên kết receptor với nhiều hiệu ứng của tế bào. Suy giảm tín hiệu insulin có thể liên quan chặt chẽ với các hiệu ứng độc hại do tích tụ lipid trong các mô như cơ xương và gan như một kết quả của việc tăng cân quá mức.

Kháng insulin là một phần của một loạt các rối loạn chức năng mà thường được gọi là “hội chứng chuyển hóa” bao gồm: (1) béo phì, đặc biệt là tích tụ mỡ bụng; (2) kháng insulin; (3) tăng đường huyết lúc đói; (4) bất thường lipid máu, chẳng hạn như tăng triglyceride máu và giảm highdensity lipoprotein-cholesterol (HDL); và (5) tăng huyết áp. Tất cả các đặc điểm của hội chứng chuyển hóa có liên quan chặt chẽ đến sự tích tụ của các mô mỡ dư thừa trong khoang bụng xung quanh các cơ quan nội tạng.

Vai trò của kháng insulin trong việc đóng góp vào một số các thành phần của hội chứng chuyển hóa là không chắc chắn, mặc dù rõ ràng là đề kháng insulin là nguyên nhân chính của việc tăng nồng độ glucose trong máu. Một hệ quả bất lợi chính của hội chứng chuyển hóa là bệnh tim mạch, bao gồm cả xơ vữa động mạch và tổn thương đến các cơ quan khác nhau trong cơ thể. Một số rối loạn chuyển hóa có liên quan đến tăng nguy cơ bệnh tim mạch và kháng insulin dẫn đến sự phát triển của bệnh đái tháo đường type 2, đó cũng là một nguyên nhân chính của bệnh tim mạch.

### **Các yếu tố khác gây ra kháng insulin và tiểu đường type 2**

Mặc dù hầu hết các bệnh nhân tiểu đường type 2 thừa cân hoặc có sự tích lũy đáng kể lượng mỡ nội tạng, kháng insulin nghiêm trọng và tiểu đường type 2 cũng có thể xảy ra như là kết quả của

những nguyên nhân mắc phải hoặc di truyền khác làm suy yếu tín hiệu insulin ở các mô ngoại vi (Bảng 79-2).

### Bảng 79-2 Một số nguyên nhân của kháng insulin

- Béo phì/thừa cân (đặc biệt là tích mỡ ở bụng)
- Thừa Glucocorticoide (Hội chứng Cushing hoặc liệu pháp steroid)
- Thừa hormon tăng trưởng (To cực chi)
- Có thai, đái tháo đường thai kỳ
- Bệnh buồng trứng đa nang
- Loạn dưỡng lipid (mắc phải hoặc di truyền; kết hợp với tích tụ lipid trong gan)
- Tự kháng thể với receptor insulin
- Các đột biến của thụ thể insulin
- Các đột biến của peroxisome proliferators' activator receptor γ (PPAR $\gamma$ )
- Đột biến gây bệnh béo phì di truyền (ví dụ: đột biến receptor melanocortin)
- Hemochromatosis (một bệnh di truyền làm sắt tích tụ ở mô)

Hội chứng buồng trứng đa nang (PCOS), ví dụ, có liên quan với sự gia tăng rõ ràng trong sản xuất androgen buồng trứng và đề kháng insulin. PCOS là một trong những rối loạn nội tiết phổ biến nhất ở phụ nữ, ảnh hưởng đến khoảng 6% tất cả phụ nữ trong suốt cuộc đời sinh sản của mình. Mặc dù cơ chế bệnh sinh của PCOS vẫn không chắc chắn, kháng insulin và tăng insulin được tìm thấy trong khoảng 80% phụ nữ bị ảnh hưởng. Những hậu quả lâu dài bao gồm tăng nguy cơ đái tháo đường, tăng lipid máu, và bệnh tim mạch.

Dư thừa glucocorticoid (hội chứng Cushing) hoặc dư thừa hormone tăng trưởng (Bệnh to cực chi) cũng làm giảm sự nhạy cảm của các mô khác nhau với các hiệu ứng chuyển hóa của insulin và có thể dẫn đến sự phát triển của bệnh tiểu đường. Nguyên nhân di truyền của bệnh béo phì và kháng insulin, nếu đủ nặng, cũng có thể dẫn đến bệnh tiểu đường type 2 và nhiều đặc trưng khác của hội chứng chuyển hóa, bao gồm cả bệnh tim mạch.

#### Sự phát triển của bệnh tiểu đường type 2 trong kháng insulin kéo dài.

Với kháng insulin kéo dài và nghiêm trọng, thậm chí mức tăng insulin không đủ để duy trì điều hòa glucose bình thường. Kết quả là, tăng đường huyết vừa phải xảy ra sau khi tiêu thụ carbohydrate trong các giai đoạn sớm của bệnh. Trong giai đoạn sau của bệnh tiểu đường type 2,

các tế bào beta đảo tụy trở nên "kiệt sức" hoặc bị tổn thương và không thể sản xuất đủ insulin để tránh tăng đường huyết nghiêm trọng hơn, đặc biệt là sau khi người ăn một bữa ăn giàu carbohydrate.

Trên lâm sàng bệnh đái tháo đường có ý nghĩa không bao giờ phát triển ở một số người béo phì, mặc dù họ đã có kháng insulin rõ ràng và tăng glucose trong máu sau bữa ăn lớn hơn bình thường; rõ ràng, tuy nhiên ở những người sản xuất insulin đủ để ngăn chặn bất thường nghiêm trọng của quá trình chuyển hóa glucose. Tuy nhiên, ở những người béo phì khác, tuy nhiên dần dần trở nên kiệt sức do phải tiết ra một lượng lớn insulin hoặc bị hư hại bởi các yếu tố liên quan đến sự tích tụ chất béo trong tuyến tụy, bệnh tiểu đường phát triển mạnh xảy ra. Một số nghiên cứu cho rằng yếu tố di truyền đóng một vai trò quan trọng trong việc xác định tuyến tụy của một cá nhân có thể duy trì sản lượng insulin cao trong nhiều năm qua đó là cần thiết để tránh những bất thường nghiêm trọng của quá trình chuyển hóa glucose trong bệnh tiểu đường type 2. Trong nhiều trường hợp, bệnh tiểu đường type 2 có thể được điều trị hiệu quả, ít nhất là trong giai đoạn đầu, kết hợp với tập thể dục, hạn chế calo và giảm cân, và không cần sử dụng insulin ngoại sinh. Những loại thuốc làm tăng độ nhạy cảm với insulin như thiazolidinediones, thuốc ức chế sản xuất glucose gan, như metformin, hoặc thuốc gây thêm giải phóng insulin của tuyến tụy, như sulfonylurea, cũng có thể được sử dụng. Tuy nhiên, trong giai đoạn sau của bệnh tiểu đường type 2, tiêm insulin thường được yêu cầu để kiểm soát mức độ đường huyết. Thuốc có thể bắt chước các tác động của incretin GLP-1 đã được phát triển để điều trị bệnh tiểu đường type 2. Những loại thuốc tăng cường sự bài tiết insulin và đang dự định sẽ được sử dụng kết hợp với các thuốc trị đái tháo đường khác. Một phương pháp điều trị là ức chế enzyme dipeptidyl peptidase 4 (DPP-4), làm bất hoạt GLP-1 và GIP. Bằng cách ngăn chặn hoạt động của DPP-4, ảnh hưởng của GLP-1 và GIP có thể được kéo dài, dẫn đến tăng tiết insulin và cải thiện kiểm soát đường huyết.

## SINH LÝ CHẨN ĐOÁN ĐÁI THÁO ĐƯỜNG

Bảng 79-3 so sánh một vài đặc điểm lâm sàng của đái tháo đường type 1 và type 2. Phương pháp thường dùng để chẩn đoán đái tháo đường dựa trên thay đổi trên xét nghiệm máu và xét nghiệm nước tiểu.

**Bảng 79-3. Đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân mắc đái tháo đường type 1 và type 2**

Đặc điểm	Type 1	Type 2
Tuổi khởi phát	Thường <20	Thường >30
Khối cơ thể	Thấp (gầy) đến bình thường	Béo phì tạng
Insulin huyết tương	Thấp hoặc mất	Bình thường tới bắt đầu cao
Glucagon huyết tương	Cao, có thể bị ức chế	Cao, kháng lại sự ức chế
Glucose máu	Tăng	Tăng
Nhạy cảm insulin	Bình thường	Giảm
Liệu pháp	Insulin	Giảm cân thiazolidinediones, metformin, sulfonylureas, insulin

#### Glucose niệu.

Các xét nghiệm chính quy thông thường hoặc các xét nghiệm định lượng phức tạp hơn có thể được sử dụng để xác định lượng glucose bị mất trong nước tiểu. Nói chung, một người bình thường không thể phát hiện glucose trong nước tiểu, trong khi một người bị bệnh tiểu đường sẽ phát hiện một lượng glucose nhỏ hay lớn trong nước tiểu, tương ứng với mức độ nghiêm trọng của bệnh và lượng carbohydrate dung nạp.

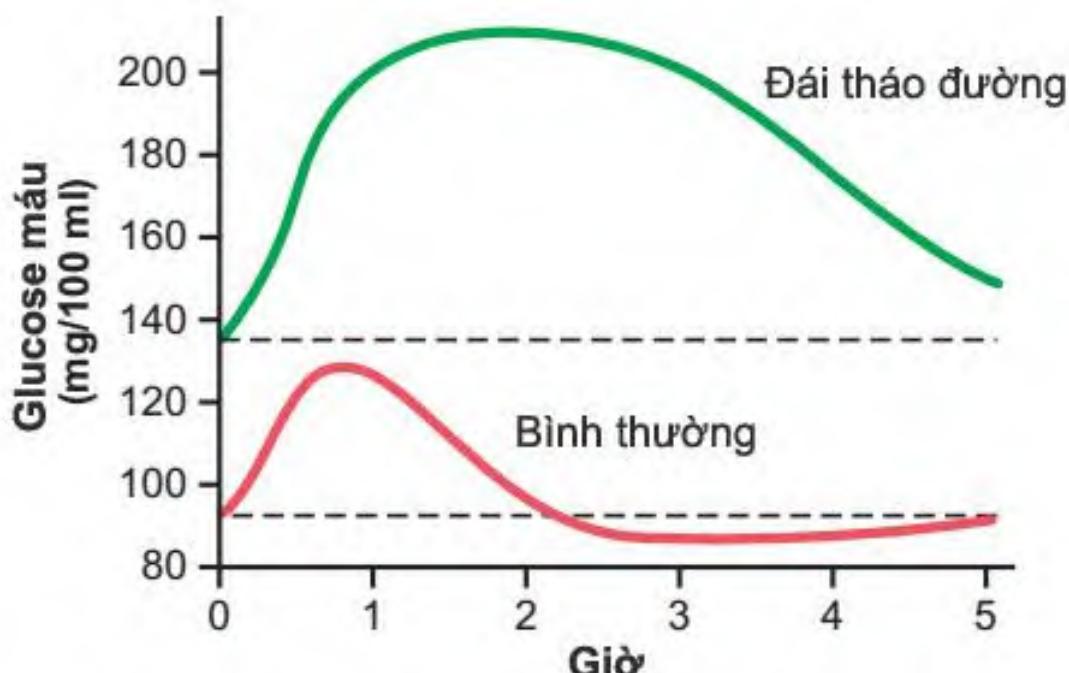
#### Mức độ insulin và glucose lúc đói.

Đường huyết lúc đói vào buổi sáng sớm thường là 80-90mg/100ml, và 110mg/100ml được coi là giới hạn trên người bình thường. Mức đường huyết lúc đói cao hơn giá trị này thường chỉ ra bệnh đái tháo đường hoặc ít nhất đánh dấu sự kháng insulin. Ở những người có bệnh tiểu đường type 1, nồng độ insulin trong huyết tương rất thấp hoặc không phát hiện được khi đói và thậm chí sau một bữa ăn. Ở những người có bệnh tiểu đường type 2, nồng độ insulin huyết tương có thể cao hơn bình thường vài lần

và thường tăng đến một mức độ lớn hơn sau khi uống một lượng glucose tiêu chuẩn trong một thử nghiệm dung nạp glucose (xem phần tiếp theo).

### Nghiệm pháp dung nạp glucose.

Như minh chứng bởi các đường cong phía dưới trong **hình 79-12**, được gọi là "đường cong dung nạp glucose," khi một người bình thường đang ở trạng thái đói, người đó dung nạp 1 gram glucose cho mỗi kg trọng lượng cơ thể, mức độ glucose máu tăng từ khoảng 90 mg/100 ml đến 120-140 mg /100ml và rồi trở lại mức bình thường trong khoảng 2 giờ.



**Hình 79-12. Đường cong dung nạp glucose ở người bình thường và người mắc đái tháo đường**

Một người mắc đái tháo đường, nồng độ glucose lúc đói thường cao hơn 110mg/100ml và thường cao hơn 140mg/100ml. Thêm vào đó, kết quả của nghiệm pháp dung nạp glucose hầu như luôn luôn bất thường. Sau khi uống glucose, những người được cho uống thuốc có sự gia tăng lớn hơn nhiều do với bình thường ở mức độ glucose trong máu, như chứng minh bằng các đường cong trên trong **hình 79-12**, và mức độ glucose rơi trở lại với giá trị kiểm soát chỉ sau 4-6 giờ; Hơn nữa, nó không thấp hơn mức độ glucose chứng. Sự giảm chậm của đường cong này và sự thất bại của nó trong việc giảm xuống dưới mức chứng minh rằng hoặc (1) sự tăng tiết insulin bình thường sau dung nạp glucose không xảy ra hoặc (2) người đó bị giảm nhạy cảm với insulin. Một chẩn đoán đái tháo đường thường có thể được thành lập trên cơ sở một đường cong như vậy, và bệnh tiểu đường type 1 và type 2 có thể được phân biệt với nhau bằng định lượng insulin huyết tương, với nồng độ insulin huyết tương thấp hoặc không thể phát hiện thì có chẩn đoán bệnh tiểu đường type 1 và tăng ở bệnh tiểu đường loại 2.

## **Hơi thở Aceton.**

Như đã chỉ ra trong Chương 69, một lượng nhỏ axit acetoacetic trong máu, làm chất tăng đáng kể trong bệnh tiểu đường nặng, được chuyển thành acetone. Acetone dễ bay hơi và được bay hơi vào không khí thở ra. Do đó, một trong những tiêu chuẩn thường xuyên có thể dùng để chẩn đoán đái tháo đường type 1 chỉ bằng cách ngửi acetone trong hơi thở của bệnh nhân. Ngoài ra, các axit keto trong nước tiểu có thể được phát hiện bằng các phương tiện, hóa chất, và hỗ trợ định lượng chúng trong việc xác định mức độ nghiêm trọng của bệnh tiểu đường. Trong giai đoạn đầu của bệnh tiểu đường type 2, tuy nhiên, các axit keto thường không được sản xuất với số lượng dư thừa. Tuy nhiên, khi kháng insulin trở nên trầm trọng và việc sử dụng các chất béo cho năng lượng tăng lên rất nhiều, axit keto sau đó được sản xuất ở những người bị bệnh tiểu đường type 2.

## **ĐIỀU TRỊ ĐÁI THÁO ĐƯỜNG**

Hiệu quả điều trị của tiểu đường type 1 yêu cầu cung cấp đủ insulin để các bệnh nhân có chuyển hóa carbohydrate, chất béo, và protein càng bình thường càng tốt. Insulin có một số dạng. Insulin "Thường xuyên" có thời gian tác dụng kéo dài 3-8 giờ, trong khi các hình thức khác của insulin (kết tủa với kẽm hoặc với các dẫn xuất protein khác nhau) được hấp thụ chậm từ chỗ tiêm và do đó có tác dụng kéo dài đến 10 đến 48 giờ. Thông thường, một bệnh nhân bị bệnh tiểu đường type 1 nặng được cho một liều duy nhất một trong những loại insulin tác dụng dài mỗi ngày để làm tăng chuyển hóa carbohydrate tổng thể trong suốt cả ngày. Số lượng bổ sung insulin thường xuyên sau đó được đưa ra trong ngày ở những lần khi mức đường huyết có xu hướng tăng quá cao, chẳng hạn như vào giờ ăn. Như vậy, mỗi bệnh nhân được cung cấp với một mô hình điều trị cá nhân.

Trong quá khứ, insulin được sử dụng để điều trị được bắt nguồn từ tuyến tụy động vật. Tuy nhiên, insulin người sản xuất bởi quá trình tái tổ hợp DNA đã trở thành sử dụng rộng rãi hơn vì khả năng miễn dịch và sự nhạy cảm với insulin động vật tiến triển ở một số bệnh nhân, do đó hạn chế hiệu quả của nó.

Ở những người có bệnh tiểu đường type 2, ăn kiêng và tập thể dục thường được khuyến cáo trong một nỗ lực để tạo ra sự mất cân và đảo ngược sự đề kháng insulin. Nếu chiến lược này không thành công, thuốc có thể được dùng để tăng độ nhạy cảm insulin hoặc để kích thích tăng sản xuất insulin của tuyến tụy, như đã thảo luận trước đó. Tuy nhiên Ở nhiều người, insulin ngoại sinh phải được sử dụng để điều chỉnh nồng độ đường trong máu.

## **U ĐẢO TỤY – TĂNG INSULIN**

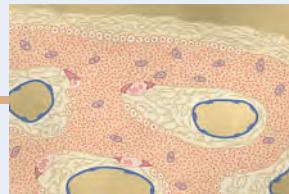
Mặc dù sản xuất insulin quá mức xảy ra hiếm hơn nhiều bệnh tiểu đường, nó đôi khi có thể là hậu quả của một u tuyến (adenoma) của một tiểu đảo Langerhans. Khoảng 10 đến 15 phần trăm của các u tuyến là ác tính, và đôi khi di căn từ các tiểu đảo Langerhans lây lan khắp cơ thể, gây ra sản xuất một lượng lớn insulin bởi cả ung thư nguyên phát và di căn. Thực vậy, một số bệnh nhân đã cần hơn 1000 gram glucose mỗi 24 giờ để ngăn ngừa hạ đường huyết.

## **Shock insulin và hạ đường huyết**

Như đã nhấn mạnh, hệ thống thần kinh trung ương thường về cơ bản tất cả nguồn năng lượng xuất phát từ quá trình chuyển hóa glucose và insulin là không cần thiết để sử dụng glucose. Tuy

nhiên, nếu nồng độ cao của insulin gây ra lượng đường trong máu giảm xuống mức thấp, sự trao đổi chất của hệ thống thần kinh trung ương trở nên kém. Do đó, ở những bệnh nhân có khói u tiết insulin hoặc ở những bệnh nhân bị bệnh tiểu đường, bệnh nhân dùng quá nhiều insulin cho chính họ, các hội chứng đó được gọi là sốc insulin có thể xảy ra như sau.

Khi nồng độ glucose máu rơi vào khoảng từ 50 đến 70 mg/100 ml, hệ thống thần kinh trung ương thường trở nên dễ bị kích động vì hoạt động thần kinh nhạy cảm với mức độ hạ đường huyết. Đôi khi gây ra các hình thức khác nhau của ảo giác, nhưng thường xuyên hơn ở các bệnh nhân chỉ đơn giản là trải qua căng thẳng cực độ, run rẩy toàn thân, và vã mồ hôi. Khi mức đường trong máu giảm xuống 20-50 mg/100 ml, bệnh nhân có thể lên cơn co giật và mất ý thức. Khi mức glucose rơi vẫn còn thấp hơn, các cơn co giật chấm dứt và chỉ có một trạng thái hôn mê. Thật vậy, khi sử dụng quan sát lâm sàng đơn giản, đôi khi rất khó để phân biệt giữa hôn mê đái tháo đường là một kết quả của nhiễm toan do thiếu insulin và hôn mê do hạ đường huyết do insulin dư thừa. Hơi thở acetone và, hít thở sâu nhanh của người trong tình trạng hôn mê đái tháo đường là không có ở những người trong tình trạng hôn mê hạ đường huyết. Điều trị thích hợp cho một bệnh nhân có sốc hạ đường huyết hoặc hôn mê là tiêm tĩnh mạch trực tiếp của số lượng lớn glucose. điều trị này thường mang đến cho các bệnh nhân ra khỏi sốc trong một phút hoặc hơn. Ngoài ra, Sử dụng glucagon (hoặc, ít hiệu quả hơn, epinephrine) có thể gây ra thoái hóa glycogen trong gan và do đó làm tăng lượng đường trong máu vô cùng nhanh chóng. Nếu không chữa trị ngay lập tức, thường xảy ra tổn thương vĩnh viễn cho các tế bào thần kinh của hệ thần kinh trung ương.



## Hormon cận giáp, Calcitonin, canxi và sự tổng hợp phosphate, Vitamin D xương, răng

Sinh lý tổng hợp canxi, phosphate, sự tạo thành của xương và răng, và chuyển hóa của vitamin D, hormone tuyến cận giáp (PTH), và calcitonin tất cả có liên quan chặt chẽ với nhau. Nồng độ ion canxi dịch ngoại bào, ví dụ, được ảnh hưởng bởi mối liên quan giữa hấp thu canxi ở ruột, sự bài tiết canxi ở thận, và sự lắng đọng cũng như giải phóng canxi ở xương, tất cả đều chịu ảnh hưởng của các hormone trên. Do cân bằng nội môi của photpho và canxi Icô mối liên quan chặt chẽ, nên chúng sẽ được làm rõ cùng nhau ở chương này.

### TỔNG QUAN VỀ CANXI VÀ PHOTPHATASE Ở TRONG DỊCH NGOẠI BÀO VÀ HUYẾT TƯƠNG

Nồng độ canxi dịch ngoại bào thường được duy trì ổn định, nó hiếm khi tăng hoặc giảm vài phần trăm quanh giá trị bình thường khoảng 9.4 mg/dl, tương đương khoảng 2.4 mmol/l. Sự duy trì ổn định này là cần thiết bởi vì canxi nắm vai trò chủ chốt trong nhiều quá trình sinh lý, bao gồm co cơ vân, cơ tim, cơ trơn, sự đông máu, sự dẫn truyền thần kinh. Những tế bào dễ bị kích thích (như tế bào thần kinh) rất nhạy cảm với sự thay đổi của nồng độ ion canxi, nếu tăng quá ngưỡng bình thường (tăng canxi máu) gây giảm hoạt động của hệ thần kinh; ngược lại, giảm nồng độ canxi trong máu (hạ canxi máu) làm cho các tế bào thần kinh trở nên dễ bị kích thích hơn.

Một đặc điểm của nồng độ canxi dịch ngoại bào là chỉ có 0.1% tổng canxi của cơ thể là nằm ở đây, khoảng 1% là ở trong tế bào và bào quan của nó, và phần còn lại được cất trữ ở xương. Bởi vậy xương như thể là 1 bể chứa lớn, giải phóng canxi khi nồng độ canxi ngoại bào thấp, và dự trữ bớt khi nồng độ vượt quá.

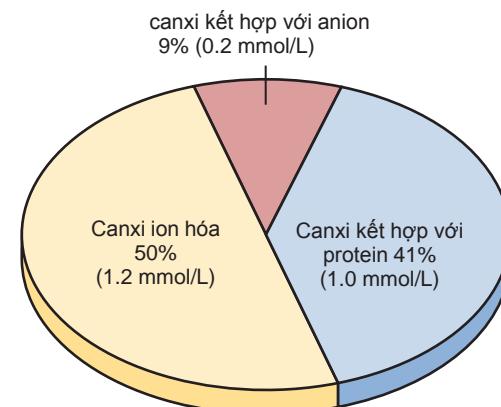
Khoảng 85% photphatase của cơ thể dự trữ trong xương, 14-15% ở trong tế bào, và nhỏ hơn 1% ở dịch ngoại bào. Mặc dù nồng độ photphate dịch ngoại bào không được kiểm soát như nồng độ canxi, nhưng phosphate tham gia

rất nhiều chức năng quan trọng và được điều hòa bởi cùng những yếu tố kiểm soát canxi.

### CANXI Ở HUYẾT TƯƠNG VÀ DỊCH NGOẠI BÀO

Canxi ở trong huyết tương tồn tại ở 3 dạng (**hình 80-1**): (1) Khoảng 41% (1 mmol/L) ở dạng kết hợp với protein huyết tương và không thể khuỷch tán qua màng lọc cầu thận; (2) khoảng 9% (0.2 mmol/L) là có thể đi qua màng lọc cầu thận do được kết hợp với các ion của huyết tương và dịch nội bào (citrate and phosphate...) ở dạng không ion hóa; và (3) khoảng 50% còn lại có khả năng đi qua màng lọc cầu thận và bị ion hóa.

Như vậy, huyết tương và dịch nội bào có nồng độ ion canxi vào khoảng 1.2 mmol/L (2.4 mEq/l), bởi vì nó là ion hóa trị 2, chỉ chiếm khoảng 1 nửa tổng nồng độ canxi trong huyết tương. Canxi dạng ion tham gia vào nhiều chức năng, bao gồm tác dụng của canxi lên tim, hệ thần kinh, sự tạo xương.



Hình 80.1: sự phân bố của ion canxi ( $\text{Ca}^{++}$ ), qua màng nhưng không ion hóa phức hợp với anion, không qua màng kết hợp với protein huyết tương

## PHOSPHATE VÔ CƠ Ở DỊCH NGOẠI BÀO

phosphate vô cơ ở huyết tương tồn tại ở 2 dạng :  $\text{HPO}_4^{2-}$  và  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$ . Nồng độ của  $\text{HPO}_4^{2-}$  khoảng 1.05 mmol/L, và nồng độ của  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$  khoảng 0.26 mmol/L. Khi tổng phosphate ở dịch ngoại bào tăng , nó làm tăng số lượng của cả 2 dạng ion phosphate . Thêm nữa,khi Ph của dịch ngoại bào bị tăng toan hóa ,thì sẽ có hiện tượng tăng của  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$  và giảm ở  $\text{HPO}_4^{2-}$ , trong khi hiện tượng xảy ra ngược lại khi dịch ngoại bào bị kiềm hóa. Mối liên quan này sẽ được trình bày ở thăng bằng kiềm toan trong chương 31

Bởi vì rất khó để có thể định lượng chính xác số lượng của  $\text{HPO}_4^{2-}$  và  $\text{H}_2\text{PO}_4^{-}$  trong máu ,thường tổng photphate được đo dưới dạng milligrams phosphorus trên decilit (100 milliliters) của máu.giá trị trung bình của tổng số lượng phosphate được đưa ra khoảng 4 mg/dl, thay đổi giữa giá trị bình thường là 3 đến 4 mg/dl người lớn and 4 đến 5 mg/dl iở trẻ nhỏ

## SINH LÝ KHÔNG LIÊN QUAN XƯƠNG (NONBONE) ÁNH HƯỚNG ĐẾN SỰ THAY ĐỔI NỒNG ĐỘ CANXI VÀ PHOTPHATE Ở DỊCH CƠ THỂ

Sự thay đổi mức của phosphate dịch ngoại bào từ rất thấp so với giá trị bình thường cho đến gấp 2-3 lần giá trị bình thường không gây ra những thay đổi lập tức ở cơ thể.Trái lại ,thậm chí chỉ 1 sự thay đổi nhỏ tăng giảm của canxi trong dịch ngoại bào

có thể gây những tác dụng sinh lý tức thì.Thêm vào đó giảm canxi,photphate máu mạn tạo nên sự giảm khoáng hóa xương mạnh,sẽ được giải thích ở chương sau

**Hạ canxi gây kích thích hệ thần kinh và Tetany.** Khi nồng độ ion canxi dịch ngoại bào hạ xuống dưới mức bình thường, hệ thần kinh trở nên dễ bị kích thích hơn do sự tăng tính thấm của màng tế bào thần kinh với ion Na<sup>+</sup>, cho phép sự xuất hiện của điện thế hoạt động dễ dàng. Ở nồng độ canxi huyết tương giảm một nửa ,các thần kinh cơ ngoại biên trở nên dễ bị kích thích, trở nên co 1 cách tự nhiên,các xung động hình thành,sau đó lan truyền đến các thần kinh cơ ngoại biên gây ra hình ảnh co cơ cơn tetany điển hình.Bởi vậy,giảm canxi máu gây ra tetany.Nó cũng thỉnh thoảng gây ra co giật bởi tác động làm té bao não dễ bị kích thích

**Hình 80-2** hình ảnh tetany ở tay, thường xuyên xuất hiện đầu tiên trước khi tetany xảy ra ở các phần khác của cơ thể. Nó được gọi là carpopedal spasm.

Tetany xảy ra khi nồng độ canxi máu hạn từ giá trị bình thường khoảng 9.4 mg/dl đến khoảng 6 mg/dl, khoảng dưới 35% giá trị bình thường



**Hình 80-2.** hình ảnh tetany ở tay,còn được gọi là carpopedal spasm.

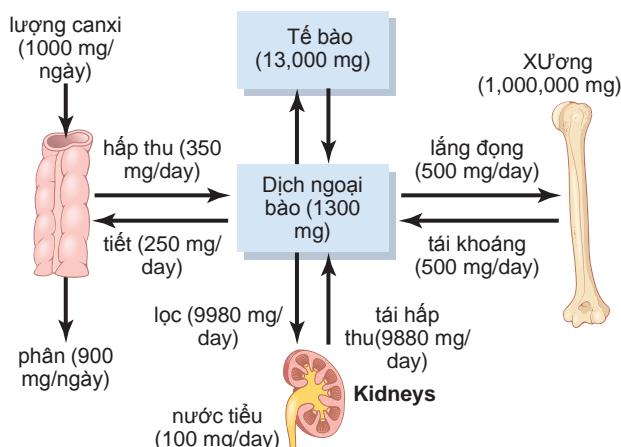
và có thể gây chết người ở khoảng 4 mg/dl.

Ở trên động vật ,hạ canxi máu rất nhiều có thể gây ra những ảnh hưởng ít khi xuất hiện trên người, như là giãn tim rõ rệt,thay đổi hệ enzym vẫn chuyển của tế bào , tăng tính thấm màng ở 1 số tế bào(như tế bào thần kinh), và hủy hoại hệ thống đông máu

**Tăng canxi máu làm giảm hoạt động của hệ thần kinh và cơ.** Khi nồng độ canxi trong dịch cơ thể tăng , hệ thống thần kinh trở nên trì trệ và các phản xạ vận động của hệ thần kinh trung ương trở nên chậm chạp. Hơn nữa,tăng nồng độ canxi giảm thời gian QT của tim và gây ra thiếu hụt oxy miếng,táo bón,có thể do sự giảm co bóp của cơ thành ổ tiêu hóa. Những ảnh hưởng trên bắt đầu xuất hiện khi mức canxi máu tăng trên 12 mg/dl, và nó trở nên rõ rệt hơn khi trên 15 mg/dl.Khi nồng độ canxi máu tăng trên 17 mg/dl ,tình trạng canxi photphat có khả năng kết tủa khắp cơ thể,điếc mà sẽ được thảo luận sau ở phần nhiễm độc cận giáp.

## HẤP THU VÀ BÀI TIẾT CỦA CANXI VÀ PHOSPHATE.

**Sự hấp thu ở ruột và bài tiết qua phân của canxi và photphate.**Lượng cần thiết hàng ngày là khoảng 1000mg/ngày với cả canxi và photphate,tương đương có trong khoảng 1 l sữa.Thường thì những ion hóa trị 2 thường khó hấp thu ở ruột.Tuy nhiên,như sẽ được bàn tới sau,vitamin D hỗ trợ sự hấp thu canxi ở ruột,và khoảng 35% canxi chúng ta nuốt vào sẽ được hấp thụ,phần còn lại sẽ được bài tiết ở phân.



**Figure 80-3.** Tổng quan về sự trao đổi canxi giữa các hệ cơ quan ở 1 người nuốt 1000mg/ngày. Chỉ ra rằng hầu hết canxi được bài tiết qua phân, mặc dù thận có khả năng tiết 1 lượng lớn bằng cách giảm hấp thu ở thận

Thêm vào đó khoảng 250mg/ngày của ion canxi đi vào ruột thông qua các dịch tiết của hệ tiêu hóa và sự bong của các tế bào chê nhầy. Do đó khoảng 90% (900 mg/ ngày) của lượng canxi cung cấp hàng ngày được bài tiết qua phân (**hình 80-3**).

Sự hấp thu của phosphat ở ruột diễn ra 1 cách dễ dàng.Ngoài trừ 1 phần phosphate bài tiết ở phân nhờ sự kết hợp với ion canxi không thể hấp thu ,hầu như tất cả lượng phosphat trong bữa ăn được hấp thu vào máu qua ruột và bài tiết sau đó qua thận

**Sự bài tiết bởi thận của canxi và phosphate.**Khoảng 10 % (100 mg/day) của canxi nuốt vào bài tiết qua nước tiểu. Khoảng 41% canxi liên kết với protein huyết tương và vì vậy không được lọc bởi màng cầu thận. phần còn lại kết hợp với anion như phosphate (9 %) hoặc được ion hóa(50%) được lọc qua cầu thận vào ống thận.

Thông thường ống thận hấp thu khoảng 99% lượng canxi , và khoảng 100mg/ngày tiết ra trong nước tiểu. khoảng 90 % canxi trong nước tiểu đều được tái hấp thu ở ống lượn gần,quai henle,1 phần đầu của ống lượn xa.

Ở đoạn sau của ống lượn xa và đoạn đầu ở ống góp,hấp thu khoảng 10% còn lại tùy vào thay đổi,phụ thuộc vào nồng độ canxi trong máu.

Khi nồng độ canxi máu thấp,sự tái hấp thu này là tuyệt vời bởi không có canxi nào mất đi qua nước tiểu . Ngược lại, thận chí vài phút sau khi nồng độ canxi máu tăng trên mức bình thường sự bài tiết canxi đã tăng lên đáng kể chúng ta sẽ làm rõ ở phần sau,yếu tố quan trọng nhất điều khiển sự tái hấp thu canxi ở ống góp,cũng như điều chỉnh lượng bài tiết canxi là PTH.

Sự bài tiết phosphat ở thận được kiểm soát bởi cơ chế điều hòa tràn(overflow mechanism), giải thích ở chương 31 . Đó là ,khi

nồng độ phosphate huyết tương dưới giá trị nguy kịch khoảng 1 mmol/L,tất cả lượng phosphate trong nước tiểu đầu được tái hấp thu và không có phosphate nào mất đi trong nước tiểu. Khi trên nồng độ nguy hiểm, dấu sao,tốc độ của sự bài tiết phosphate tương ứng với sự tăng nồng độ. Nên, thận điều tiết nồng độ phosphate dịch ngoại bào bằng việc thay đổi tốc độ bài tiết theo nồng độ phosphate máu và tốc độ lọc của thận

Tất nhiên, sẽ được bàn ở phần sau,PTH có thể làm tăng đáng kể lượng phosphat bài tiết bởi thận,do đó giữ vai trò quan trọng trong việc điều chỉnh nồng độ canxi và phosphate máu.

### XƯƠNG VÀ MỐI LIÊN QUAN TỚI NỒNG ĐỘ CANXI VÀ PHOSPHATE DỊCH NGOẠI BÀO

Xương là hỗn hợp bởi chất cẩn bản tăng cường đáng kể bởi sự lắng đọng của muối canxi. Trung bình xương dài chứa 30% khối lượng là chất nền và 70% là muối. Xương mới hình thành có phần trăm chất cẩn bản cao hơn nhiều muối.

**Chất cẩn bản xương.** Chất cẩn bản xương bao gồm 90 đến 95 % là sợi collagen,còn lại là 1 chất đồng nhất sệt gọi là chất nền(ground substance). Sợi collagen kéo dài chính dọc theo chiều dài của lực căng và tạo cho xương độ bền.

Chất nền là hỗn hợp của dịch ngoại bào thêm proteoglycans, đặc biệt là acid chondroitin sulfate and hyaluronic . Chức năng cụ thể của từng loại proteoglycans chưa được sáng tỏ,mặc dù chúng giúp điều chỉnh sự lắng đọng muối.

**Muối xương** Tinh thể xương lắng đọng trên chất cẩn bản xương là hỗn hợp chính của calcium và phosphate. Công thức chủ yếu của muối tinh thể ,được biết đến như là hydroxyapatit,có công thức như sau:



Mỗi tinh thể dài khoảng 400 angstroms , dày 10 đến 30 angstroms,và rộng 100 angstroms,có hình dáng như đĩa dài và mỏng.Tỉ lệ giữa canxi và phosphate có thể thay đổi đáng kể với điều kiện dinh dưỡng khác nhau,trong khoảng từ 1.3-2.0.

Na,K,Mg và ion carbonate cũng có mặt trong muối xương, mặc dù x-quang thất bại trong việc xác định chính xác cấu trúc muối tạo ra bởi chúng.Vì vậy, giả thuyết, chúng liên hợp với các tinh thể hydroxyapatite hơn là tự tổ chức thành các tinh thể riêng mình.Giả thuyết này khiến cho có thể có nhiều loại ion góp phần liên hợp tạo tinh thể muối xương

từ hoàn toàn ngoại lai với xương, như là strontium, uranium, plutonium, đến các vật liệu phóng xạ khác , chì vàng,các kim loại nặng khác. Sự lỏng đọng các chất phóng xạ trong xương có thể gây nhiễm xạ kéo dài, và nếu có 1 lượng đủ lỏng đọng, 1 osteo-genic sarcoma (bone cancer) có thể phát triển.

**Độ căng dãn và sức chịu lực của xương.** Mỗi sợi collagen của xương dài được tạo thành bởi sự lắp lại định kỳ của các đoạn mỗi 640 angstroms chiều dài;các tinh thể hydroxyapatite nằm bên cạnh mỗi đoạn của sợi và liên kết chặt chẽ với nó. Mỗi liên kết này ngăn chặn cắt "shear" trong xương; Nó ngăn chặn các tinh thể muối và các sợi collagen rời ra khỏi vị trí vốn có để tạo nên sức mạnh của xương. thêm vào đó, các phân đoạn của các sợi collagen cạnh nhau chồng chéo lên nhau, gây ra tinh thể hydroxyapatite cũng bị chồng chéo giống như các viên gạch đan vào nhau trên bức tường.

Sợi collagen của xương, giống như ở trong gân, có một sức căng dãn tuyệt vời,trong khi đó muối canxi có 1 sức chịu lực tốt.Sự kết hợp này cộng thêm sự sắp xếp giữa chúng giữa chúng tạo nên một cấu trúc tuyệt vời cả về căng dãn và chịu lực

## SỰ LỎNG ĐỌNG VÀ HẤP THU CỦA CANXI VÀ PHOSPHATE Ở XƯƠNG—CÂN BẰNG VỚI DỊCH NGOẠI BÀO

**Hydroxyapatite không kết tủa ở dịch ngoại bào** mặc dù quá bão hòa ion Calcium và Phosphate ion . Nồng độ ion canxi và phosphate ở dịch ngoại bào lớn hơn đáng kể so với điều kiện để xảy ra kết tủa của hydroxyapatite. Tuy nhiên, các chất ức chế tồn tại ở hầu hết các mô của cơ thể,như là ở huyết tương, để ngăn chặn những sự kết tủa này; ví dụ như:pyrophosphate. Do đó, hydroxyapatite tinh thể không thể kết tủa ở các mô bình thường ngoại trừ ở xương mặc dù nồng độ quá bão hòa của chúng.

**Cơ chế của sự lỏng đọng canxi xương.** Đầu tiên là sự tiết của các phân tử collagen (collagen monomers) và chất nền (chủ yếu là proteoglycans) bởi tạo cốt bào.Các đơn phân collagen được poly hóa nhanh chóng để tạo ra sợi collagen;kết quả tạo thành "osteoid",một chất liệu giống sụn nhưng khác biệt ở chỗ cho phép muối canxi lỏng đọng nhanh chóng trên nó.Khi osteoid hình thành ,một số tạo cốt bào bị giam giữ trong nó và trở nên ngủ yên. Ở bước này chúng được gọi là các tế bào xương(cốt bào) (osteocytes.)

Trong vài ngày sau khi osteoid hình thành,muối canxi bắt đầu lỏng đọng trên bề mặt các sợi collagen .Sự lỏng đọng đầu tiên chỉ xảy ra ở một số thời điểm đặc theo sợi collagen, (forming nidus minute ) sau quá trình này diễn ra thường xuyên

hơn, phát triển hàng ngày, hàng tuần cho đến khi tạo thành sản phẩm cuối cùng,tinh thể hydroxyapatite .

Muối canxi ban đầu được lỏng đọng chưa phải là tinh thể hydroxyapatite mà ở dạng các hợp chất vô định hình (noncrystalline), sự pha trộn của muối như là  $\text{CaHPO}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2 \times 3\text{H}_2\text{O}$ , và các chất khác. Sau đó,bởi một quá trình thay thế và bổ sung các nguyên tử,hoặc tái hấp thu và tái kết tủa,các muối được chuyển đổi thành các tinh thể hydroxyapatite trong khoảng thời gian vài tuần hoặc vài tháng. Một vài phần trăm có thể vẫn còn vĩnh viễn ở dạng vô định hình, rất quan trọng do các muối vô định hình có thể được hấp thụ nhanh chóng khi nhu cầu canxi tăng ở dịch ngoại bào.

Mặc dù cơ chế làm lỏng đọng các muối canxi ở osteoid chưa được hiểu đầy đủ, sự kiểm soát của quá trình này dường như phụ thuộc phần lớn vào pyrophosphate, chất làm ức chế tạo thành tinh thể hydroxyapatite và lỏng canxi của xương.Các enzyme của pyrophosphate, lần lượt, được quy định bởi ít nhất ba phân tử khác. Một trong những phân tử quan trọng nhất là một chất được gọi là tissue-nonspecific alkaline phosphatase (TNAP),giúp phá vỡ pyrophosphate và giữ ngưỡng của nó trong giới hạn để sự lỏng canxi có thể xảy ra khi cần thiết. TNAP được tiết ra bởi các tạo cốt bào vào osteoid để trung hòa pyrophosphate, và khi pyrophosphate đã bị vô hiệu hóa, liên kết tự nhiên giữa các sợi collagen và muối canxi gây ra sự kết tinh hydroxyapatite.Tầm quan trọng của TNAP trong khoáng hóa xương được minh họa bằng các thử nghiệm chuột thiếu gen TNAP, làm ngưỡng pyrophosphate tăng quá cao, được sinh ra với xương bị mềm mà không đủ canxi.

Các tạo cốt bào cũng tiết ít nhất là hai chất khác tham gia vào điều chỉnh canxi hóa xương:  
(1) nucleotide phosphodiesterase pyrophosphatase 1 (NPP1), chất sản xuất pyrophosphate bên ngoài tế bào, và (2) protein ankylosis (ANK), chất đóng góp vào bể chứa ngoại bào của pyrophosphate bằng cách vận chuyển nó từ bên trong ra bề mặt của tế bào. Sự thiếu hụt của NPP1 hoặc ANK gây giảm pyrophosphate ngoại bào và làm thừa canxi hóa xương, như xương spurs, hoặc thậm chí canxi hóa của các mô khác như gân và dây chằng của cột sống, xảy ra ở những người có một dạng viêm khớp được gọi là viêm cột sống dính khớp.

**Sự lỏng đọng của canxi ở các mô không phải xương dưới điều kiện bất thường.** Mặc dù các muối canxi thường không kết tủa trong các mô bình thường bên cạnh xương, nhưng dưới điều kiện bất thường,chúng có thể kết tủa. Ví dụ, kết tủa trong thành động mạch trong xơ cứng động mạch và làm cho các động mạch để trở thành ống như xương. Tương tự như vậy, các muối canxi thường xuyên lỏng đọng trong các mô bị thoái hóa hay những cục máu cũ. Có lẽ,trong trường hợp này, chất ức chế ngăn chặn sự lỏng đọng của các muối canxi biến mất trong các mô, do đó cho phép sự lỏng đọng

## TRAO ĐỔI CANXI GIỮA XƯƠNG VÀ DỊCH NGOẠI BÀO

Nếu các muối canxi hòa tan được tiêm tĩnh mạch, nồng độ ion canxi có thể ngay lập tức tăng đến ngưỡng cao. Tuy nhiên, trong vòng 30 đến 60 phút, nồng độ ion canxi lại trở lại bình thường. Tương tự như vậy, nếu số lượng lớn các ion canxi được loại bỏ từ khối lượng tuần hoàn, nồng độ ion canxi lại trở lại bình thường trong vòng 30 phút đến 1 giờ. Những ảnh hưởng này là do xương chứa một loại canxi dễ trao đổi, loại này luôn luôn trong trạng thái cân bằng với các ion canxi trong dịch ngoại bào.

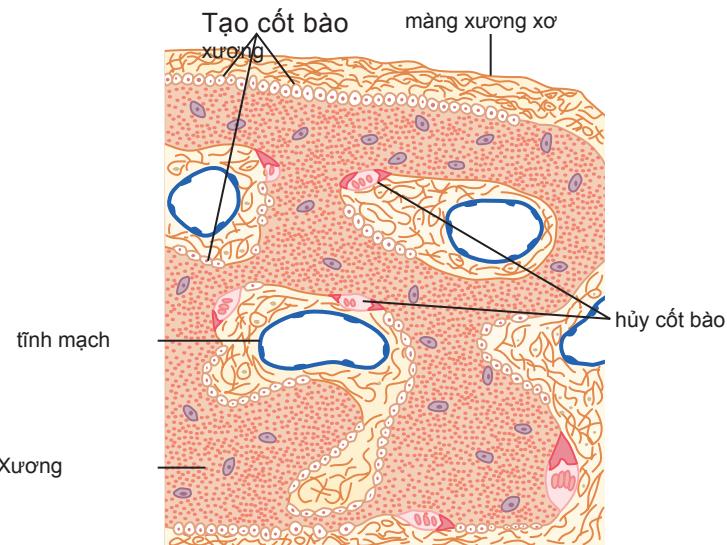
Một phần nhỏ dạng canxi dễ trao đổi này cũng là dạng canxi được tìm thấy trong tất cả các tế bào mô, đặc biệt là trong các tế bào có tính thấm cao như gan và đường tiêu hóa. Tuy nhiên, hầu hết dạng canxi này trung tập trong xương. Nó thường chiếm khoảng 0,4-1 phần trăm của tổng số canxi xương. Loại canxi này lắng đọng vào xương trong dạng muối dễ dàng huy động như CaHPO<sub>4</sub> và muối canxi vô định hình.

Canxi dễ trao đổi quan trọng vì là nguồn cung cấp cơ chế đệm nhanh chóng để giữ nồng độ ion canxi trong dịch ngoại bào từ ngưỡng quá thừa hoặc quá thiếu trở về giá trị bình thường.

## LẮNG ĐỘNG VÀ TÁI HẤP THU-SỰ LÀM MỚI CỦA XƯƠNG

**Sự lắng đọng xương bởi tạo cốt bào.** Xương liên tục được lắng đọng bởi tạo cốt bào, cũng như liên tục được tái hấp thu ở nơi hủy cốt bào đang hoạt động (Hình 80-4).

Tạo cốt bào được tìm thấy trên bề mặt ngoài của xương và trong các hốc xương. Một số lượng nhỏ các hoạt động của tạo cốt bào xảy ra liên tục trong tất cả các xương đang sống (khoảng 4 phần trăm của tất cả các bề mặt tại bất kỳ thời điểm

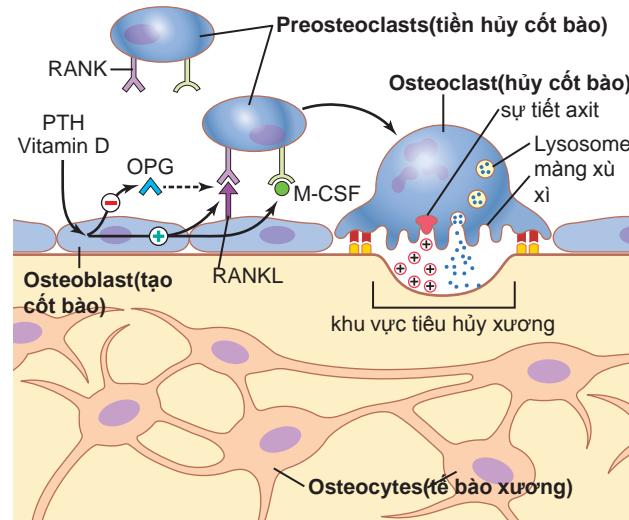


Hình 80-4. Hoạt động của tạo cốt bào và hủy cốt bào.

ở người lớn, như vậy xương mới luôn liên tục hình thành.

**Sự tiêu hủy của xương—chức năng của hủy cốt bào:** xương liên tục tiêu hủy do sự có mặt của hủy cốt bào, là 1 loại tế bào lớn, có khả năng thực bào, đa nhân (chứa khoảng 50 hạt nhân) là các dẫn xuất của bạch cầu đơn nhân hoặc các tế bào giống bạch cầu đơn nhân hình thành trong tủy xương. Các hủy cốt bào ở dạng hoạt động chiếm tỉ lệ dưới 1 phần trăm của bề mặt xương của một người lớn. Ở phần sau của chương chúng ta sẽ thấy rằng PTH điều khiển hoạt động của các hủy cốt bào.

Về mặt mô học, tiêu hủy xương xảy ra ngay lập tức bên cạnh các hủy cốt bào. Cơ chế tiêu hủy này được cho là như sau: Hủy cốt bào gửi các bộ phận giống như lông chuyển về phía xương, tạo thành 1 bề mặt xù xì (Hình 80-5). Các lông nhung tiết ra hai loại chất: (1) enzym phân giải protein, giải phóng từ lysosome của hủy cốt bào, và (2) một số axit, bao gồm axit citric và acid lactic, giải phóng từ các ty lạp thể và các túi tiết. Các enzym này tiêu hóa hoặc phá vỡ các cấu trúc nền của xương, và là nguyên nhân gây nên sự giải phóng của muối xương. Các hủy cốt bào cũng hấp thụ các minute particles của chất nền xương và các tinh thể bằng cách thực bào, sau đó phá vỡ và giải phóng các chất sản phẩm vào máu.



Hình 80-5. Sự hủy xương của hủy cốt bào. hormone tuyến cận giáp(PTH) gắn với thụ thể trên tạo cốt bào, giúp tổng hợp receptor hoạt động cho yếu tố nhân κ-B ligand (RANKL) và giải phóng yếu tố kích thích đại thực bào tại chỗ macrophage-colony stimulating factor (M-CSF) (M-CSF). RANKL liên kết với RANK và M-CSF gắn vào thụ thể của nó trên tiền hủy cốt bào, giúp biệt hóa thành hủy cốt bào trưởng thành. PTH cũng giảm sản xuất osteoprotegerin (OPG), ức chế sự biệt hóa của tiền hủy cốt bào thành hủy cốt bào trưởng thành bằng cách gắn vào RANKL và ngăn không cho nó tương tác với thụ thể của nó trên tiền hủy cốt bào. Các hủy cốt bào trưởng thành phát triển một bề mặt xù xì và giải phóng các enzym từ lysosome, cũng như acid thúc đẩy sự tiêu hủy xương. Tế bào xương là tạo cốt bào đã bị nhốt trong chất nền trong quá trình sản xuất mô xương; các tế bào xương tạo thành 1 hệ thống tế bào liên kết trong khung xương.

Như đã đề cập trước, hormone PTH kích thích hoạt động hủy cốt bào và quá trình tiêu hủy xương, nhưng quá trình này xảy ra thông qua cơ chế gián tiếp. Các hủy cốt bào tham gia không có thụ thể với hormone PTH. Thay vào đó, các tạo cốt bào truyền tín hiệu đến tiền hủy cốt bào để tạo hủy cốt bào trưởng thành. Hai protein từ tạo cốt bào chịu trách nhiệm về tín hiệu này là thụ thể hoạt hóa cho yếu tố nhân κB ligand (receptor activator for nuclear factor κ-B ligand) (RANKL) và yếu tố macrophage colony-stimulating factor, cả hai đều cần thiết cho sự hình thành của các hủy cốt bào trưởng thành.

PTH gắn vào thụ thể ở bên cạnh tạo cốt bào, kích thích sự tổng hợp của RANKL, hay còn gọi là osteoprotegerin ligand (OPGL). RANKL gắn vào thụ thể của nó (RANK) trên các tế bào tiền hủy cốt bào, khiến chúng biệt hóa thành hủy cốt bào đa nhân trưởng thành. Các hủy cốt bào trưởng thành sau đó phát triển một bề mặt xù xì và giải phóng các enzym và acid thúc đẩy tái hấp thu xương.

Tạo cốt bào cũng sản xuất osteoprotegerin (OPG), hay còn gọi là yếu tố ức chế osteoclastogenesis, một cytokine ức chế tiêu hủy xương. OPG hoạt động như một "mồi nhử", gắn với RANKL và ngăn không cho tương tác với thụ thể của nó, việc này giúp ngăn chặn sự biệt hóa của các tiền hủy cốt bào thành các hủy cốt bào trưởng thành tham gia vào quá trình tiêu hủy xương. OPG đối nghịch các hoạt động tiêu hủy của PTH, trên chuột thiểu hụt gen tổng hợp OPG có sự giảm rõ rệt khối lượng xương so với những con chuột có gen OPG bình thường.

Cho dù các yếu tố điều tiết OPG chưa được hiểu rõ, vitamin D và PTH có vẻ như kích thích sự sản xuất của hủy cốt bào trưởng thành thông qua tác động kép vừa ức chế sản xuất OPG vừa kích thích sự tổng hợp RANKL. Glucocorticoid cũng thúc đẩy hoạt động tế bào hủy cốt bào và tiêu hủy xương bằng cách tăng sản xuất RANKL và giảm sự hình thành của OPG. Mặt khác, các hormone estrogen kích thích sản xuất OPG. Sự cân bằng của OPG và RANKL được sản xuất bởi tạo cốt bào đóng một vai trò quan trọng quyết định hoạt động hủy cốt bào và sự tiêu hủy xương.

Tầm quan trọng của phương pháp điều trị tác động vào hệ OPG-RANKL hiện vẫn đang thử nghiệm. Một số loại thuốc mới mô phỏng tác dụng của OPG bằng cách ngăn chặn sự tương tác của RANKL với thụ thể của nó đường như có ích cho việc điều trị loãng xương ở phụ nữ sau mãn kinh và ở một số bệnh nhân ung thư xương.

**Cân bằng giữa sự lắng đọng và sự tiêu hủy của xương.** Ngoại trừ xương đang phát triển, tỷ lệ giữa sự lắng đọng và sự tiêu hủy thường bằng nhau, vì vậy tổng khối lượng của xương vẫn không đổi. Hủy cốt bào thường chiếm số lượng nhỏ nhưng chúng tập trung với nhau và một khi số lượng của hủy cốt bào bắt đầu phát triển, chúng thường mất 3 tuần để tiêu hủy xương, tạo ra một đường hầm đường kính 0,2-1 mm và dài vài milimet. Kết thúc quá trình, các hủy cốt bào biến mất và tạo cốt bào xâm nhập vào các đường hầm này giúp xương mới bắt đầu phát triển. Sự lắng đọng xương tiếp tục

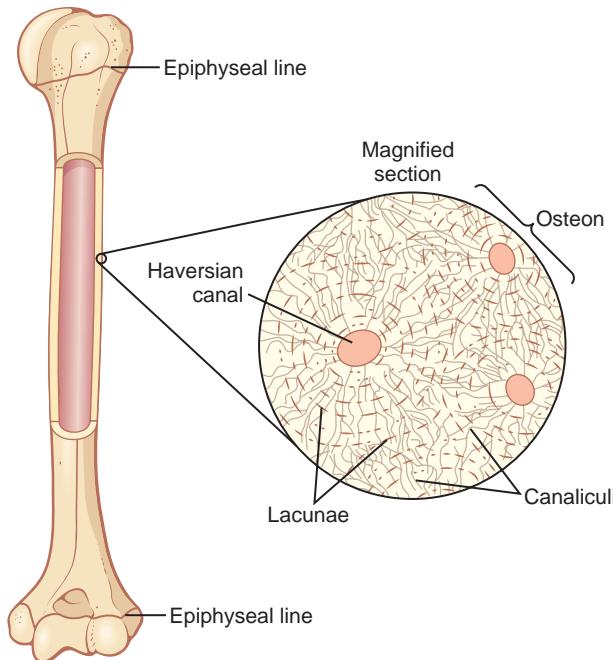


Figure 80-6. Structure of bone.

trong vài tháng, với các xương mới được lát thành các lớp lát liên tiếp theo các vòng tròn đồng tâm (lamellae) ở bề mặt bên trong của khoang cho đến khi đường hầm kín. Sự lắng đọng chấm dứt khi xương bắt đầu xâm lấn vào các mạch máu chịu trách nhiệm cấp máu khu vực. Các kênh mà mạch máu chạy bên trong, được gọi là các kênh haversion, là phần còn lại của hố ban đầu (original cavity). Mỗi vùng mới của xương lắng đọng theo cách này được gọi là osteon, như hình 80-6.

**Gia trị của việc liên tục làm mới xương:** Việc liên tục lắng đọng và tiêu hủy của xương giữ một số chức năng sinh lý quan trọng. Đầu tiên, xương có thể điều chỉnh sức mạnh của nó tương ứng với mức chịu lực của xương (bone stress). Kết quả là, xương dày lên khi chịu tải trọng nặng. Thứ hai, ngay cả hình dạng của xương cũng có thể được sắp xếp lại để phù hợp hơn với các lực cơ học thông qua lắng đọng và tiêu hủy xương sao cho phù hợp với hướng chịu lực. Thứ 3, do xương cũ trở nên tương đối già và dễ gãy, vậy nên chất nền mới là cần thiết để thay thế các chất nền đã thoái hóa. Do vậy, tính dẻo dai của xương luôn được duy trì. Thật vậy, ở xương của trẻ em, tỷ lệ lắng đọng và tiêu hủy rất nhanh chóng và nên xương trẻ em ít già hơn là ở người già với tỷ lệ lắng đọng và tiêu hủy chậm.

**Mức chịu lực của xương (Bone “Stress.”) kiểm soát tốc độ lắng đọng xương** Xương được lắng đọng sao cho tương ứng với lực ép mà xương phải chịu. Ví dụ, các xương của các vận động viên nặng hơn so với các người khác. Ngoài ra, nếu một người có 1 chân bị bó bột nhưng vẫn tiếp tục bước đi trên chân đối diện, xương chân trong bộ trở nên mỏng mất khoảng 30 %

canxi trong vòng một vài tuần, trong khi xương đối diện vẫn dày và có mật độ canxi bình thường. Do đó, các sức ép vật lý kiên tục kích thích sự lắng đọng và canxi hóa xương (calcification)

Mức chịu lực cũng góp phần quy định hình dạng của xương trong một số trường hợp. Ví dụ, nếu một xương dài như xương chân gãy ở vị trí trung tâm và sau đó hồi phục ở hốc, các sức nén vào bên trong của các góc làm tăng sự lắng đọng của xương. Tăng tiêu hủy xảy ra ở bên ngoài ở các góc nơi xương không được nén. Do đó sau nhiều năm tăng lắng đọng ở bên trong của xương gấp góc và tiêu hủy xương ở bên ngoài, xương có thể trở thành gần như thẳng, đặc biệt là ở trẻ em vì sự làm mới nhanh chóng của xương ở lứa tuổi trẻ.

**Sự sửa chữa xương gãy của tạo cốt bào.** Gãy xương kích hoạt tối đa tất cả các tạo cốt bào ở màng xương và trong xương tham gia hàn gắn vết gãy. Ngoài ra, số lượng nhiều của tạo cốt bào mới được hình thành gần như ngay lập tức từ các tế bào "osteoprogenitor", đó là tế bào gốc xương trong bề mặt phủ ngoài xương, được gọi là "màng xương." Sau đó, trong vòng một thời gian ngắn, một phình lớn bao gồm các mô thuộc tạo cốt bào và các chấn cản bản xương mới. Sau một thời gian ngắn sự lắng đọng của các muối canxi, phát triển giữa hai đầu gãy của xương. Khu vực này được gọi là "callus"

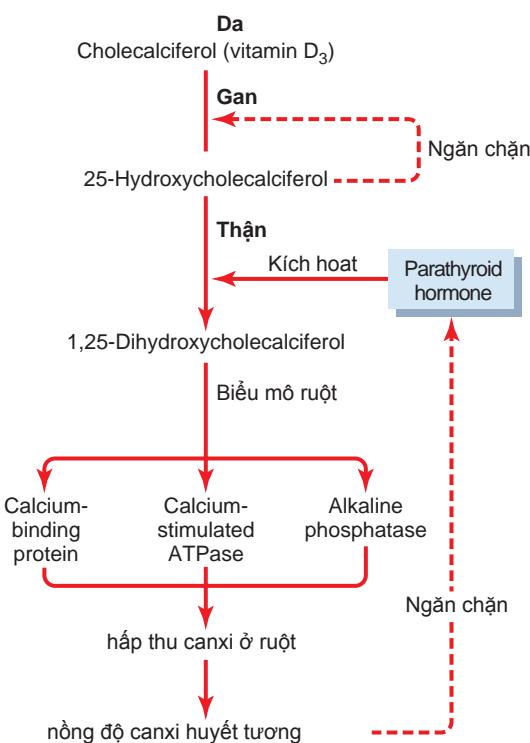
Nhiều bác sĩ phẫu thuật chỉnh hình sử dụng sức ép xương để đẩy nhanh tốc độ làm lành chỗ gãy. Sự đẩy nhanh này được thực hiện thông qua sử dụng các dụng cụ cơ khí đặc biệt giúp giữ các đầu xương gãy với nhau để bệnh nhân có thể tiếp tục sử dụng các xương ngay lập tức. Các làm này gây sức ép trên đầu đối diện của xương gãy, mà tăng hoạt động của nguyên bào xương chỗ gãy và thường rút ngắn thời gian lành

## VITAMIN D

Vitamin D có vai trò quan trọng giúp tăng hấp thu canxi từ ruột; nó cũng có các tác dụng quan trọng trong việc lắng đọng xương và tiêu hủy xương, điều sẽ được thảo luận sau đây. Tuy nhiên, vitamin D ban đầu không phải là chất hoạt động gây ra những ảnh hưởng trên. Thay vào đó vitamin D phải được biến đổi thông qua những phản ứng ở gan và thận để đến được hoạt chất cuối cùng :1,25-dihydroxycholecalciferol, hay còn gọi là 1,25(OH)2D3.

Hình 80-7 Miêu tả quá trình biến đổi của vitamin D.

**Cholecalciferol (Vitamin D<sub>3</sub>) được tổng hợp ở da.** một số hợp chất có nguồn gốc từ sterol thuộc họ vitamin D, và chúng đều có một số tác dụng tương đồng. Vitamin D3 (còn gọi là cholecalciferol) là hợp chất quan trọng nhất, được hình thành trong da do kết quả nhờ chiếu xạ của 7-dehydrocholesterol, một chất có trên da, bởi tia cực tím từ mặt trời. Vậy nên, tiếp xúc với ánh nắng mặt trời phù hợp giúp ngăn ngừa thiếu vitamin D. Các hợp chất vitamin D bổ sung



**Hình 80-7.** Sự kích hoạt của vitamin D<sub>3</sub> hình thành 1,25-dihydroxycholecalciferol và ảnh hưởng của vitamin D đến nồng độ canxi.

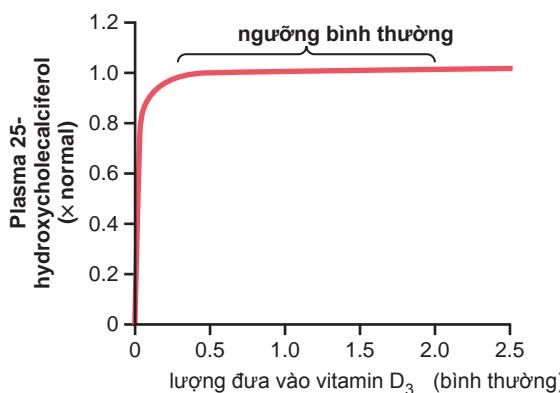
có trong thức ăn khá giống với cholecalciferol hình thành trong da, ngoại trừ việc thay thế một hoặc nhiều nguyên tử mà không làm ảnh hưởng tới chức năng của chúng.

**Cholecalciferol được biến đổi thành 25-Hydroxycholecalciferol ở gan** Bước đầu tiên kinh trong chuỗi kích hoạt cholecalciferol là để biến nó thành 25-hydroxycholecalciferol, xảy ra ở gan. Quá trình này bị hạn chế vì 25-hydroxycholecalciferol có 1 cơ chế điều hòa ngược(feedback inhibition) với các chất trong dây phản ứng. sự điều hòa này là vô cùng quan trọng bởi vì 2 lý do

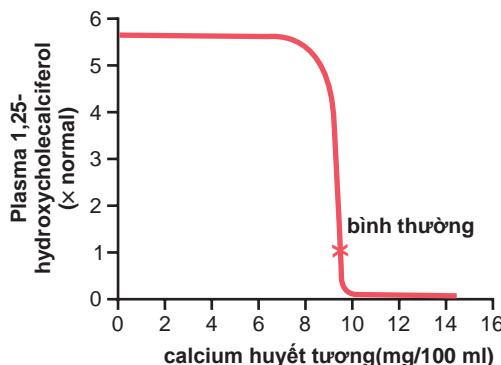
Thứ nhất, cơ chế điều hòa ngược này điều chỉnh chính xác nồng độ của 25-hydroxycholecalciferol trong huyết tương, tác dụng được minh họa trong hình 80-8. Lưu ý rằng lượng vitamin D3 có thể tăng lên nhiều lần nhưng nồng độ của 25-hydroxycholecalciferol vẫn gần như bình thường. Cơ chế điều hòa ngược này ngăn chặn tình trạng quá nhiều vitamin D khi mà vitamin D3 đưa vào quá lớn

Thứ hai, việc chuyển đổi có kiểm soát này của vitamin D3 để 25-hydroxycholecalciferol bảo tồn các vitamin D được lưu trữ trong gan để sử dụng trong tương lai. Khi vitamin D3 được chuyển đổi, các 25-hydroxycholecalciferol vẫn tồn tại trong cơ thể chỉ một vài tuần, trong khi đó ở dạng vitamin D, nó có thể được lưu trữ trong gan trong nhiều tháng.

**Sự tổng hợp của 1,25-Dihydroxycholecalciferol ở thận và sự kiểm soát bằng hormone Parathyroid** **hình 80-7** cho thấy quá trình chuyển hóa ở



Hình 80-8. Ảnh hưởng của việc tăng lượng vitamin D3 đưa vào và nồng độ trong huyết tương của 25-hydroxycholecalciferol. Hình vẽ chỉ ra cho thấy sự gia tăng lượng vitamin D tăng đến 2,5 lần bình thường, có ít ảnh hưởng đến số lượng của vitamin D hoạt hóa được hình thành. Việc thiếu của vitamin D hoạt hóa chỉ xảy ra ở khi rất ít lượng vitamin D đưa vào



Hình 80-9. Ảnh hưởng của nồng độ canxi huyết tương trên nồng độ 1,25-dihydroxycholecalciferol huyết tương. Chỉ ra rằng giảm nhẹ nồng độ canxi dưới ngưỡng bình thường làm tăng hình thành các vitamin D hoạt hóa, do đó dẫn đến tăng hấp thu canxi ở ruột rất nhiều

các ống thận 25-hydroxycholecalciferol đến 1,25-dihydroxycholecalciferol. Chất sau này là bằng hình thức là dạng hoạt động mạnh nhất của vitamin D vì sản phẩm trước đó trong sơ đồ của hình 80-7 có ít hơn 1/1000 của tác dụng vitamin D. Do đó, nếu vắng mặt của thận, vitamin D gần như không còn hiệu quả.

Lưu ý hình 80-7 rằng việc chuyển hóa 25-hydroxycholecalciferol đến 1,25-dihydroxycholecalciferol đòi hỏi có PTH. Khi không có PTH, hầu như không có 1,25-dihydroxycholecalciferol được hình thành. Do đó, PTH có ảnh hưởng đến chức năng của vitamin D trong cơ thể.

**Nồng độ ion canxi điều khiển quá trình tổng hợp 1,25-Dihydroxycholecalciferol.** Hình 80-9 cho thấy rằng nồng độ ion canxi trong huyết tương của 1,25-dihydroxycholecalciferol là ảnh hưởng ngược bởi nồng độ ion canxi trong huyết tương. Có 2 lý do cho sự ảnh hưởng này. Đầu tiên, các ion canxi có tác dụng nhỏ trên việc ngăn chuyển hóa của 25-hydroxycholecalciferol thành

1,25-dihydroxycholecalciferol. Thứ hai, quan trọng hơn, chúng ta sẽ làm rõ trong chương này, tốc độ tiết PTH bị ức chế rất nhiều khi nồng độ canxi huyết tương tăng trên 9-10 mg / 100 ml. Do đó, khi nồng độ canxi dưới mức này, PTH thúc đẩy sự chuyển đổi 25-hydroxycholecalciferol đến 1,25-dihydroxycholecalciferol trong thận. Ở nồng độ canxi cao hơn, khi PTH bị ức chế, 25-hydroxycholecalciferol được chuyển thành một hợp chất khác 24,25-dihydroxycholecalciferol gần như không có tác dụng như vitamin D.

Khi nồng độ canxi huyết tương là đã quá cao, hình thành các 1,25-dihydroxycholecalciferol bị giảm rất nhiều. Thiếu 1,25-dihydroxycholecalciferol, lần lượt, giảm sự hấp thu canxi từ ruột, xương, và ống thận, do đó giúp nồng độ ion canxi rơi trở lại về mức bình thường

## TÁC DỤNG CỦA VITAMIN D

Dạng hoạt động của vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol, có nhiều ảnh hưởng lên ruột, thận, và xương làm tăng hấp thu canxi và phosphate vào dịch ngoại bào và tham gia vào cơ chế điều hòa ngược của những chất này. Thụ thể vitamin D có mặt trong hầu hết các tế bào trong cơ thể và nằm chủ yếu trong nhân tế bào. Tương tự như các thụ thể steroid và hormone tuyến giáp, các thụ thể vitamin D có vùng bắt hormone (hormone-binding) và vị trí bắt ở DNA (DNA binding domains). Các thụ thể vitamin D tạo thành một phức hợp với thụ thể nội bào, thụ thể retinoid-X, và liên kết phức tạp DNA và kích hoạt phiên mã trong hầu hết các trường hợp. Trong một số trường hợp, tuy nhiên, Vitamin D ngăn chặn sự phiên mã. Mặc dù thụ thể của vitamin D liên kết với nhiều dạng của cholecalciferol, nhưng ái lực của nó với 1,25-dihydroxycholecalciferol là gấp khoảng 1000 lần cho 25-hydroxycholecalciferol, điều này giải thích hoạt tính sinh học tương đối của chúng.

**Tác dụng như hormone của vitamin D giúp tăng hấp thu canxi.** 1,25-Dihydroxycholecalciferol có chức năng như một loại "hormone" thúc đẩy sự hấp thu canxi của ruột. Nó thúc đẩy sự hấp thu này chủ yếu bằng cách tăng, sau khoảng thời gian 2 ngày, hình thành các calbindin, một protein giúp bắt canxi, trong các tế bào biểu mô ruột. Chức năng của protein này ở diềm bàn chải của các tế bào giúp vận chuyển canxi vào các tế bào chất. Canxi sau đó di chuyển qua basolateral membrane của tế bào bằng cách khuyếch tán thuận lợi. Tốc độ sự hấp thu canxi tỉ lệ thuận với số lượng protein bắt canxi này. Hơn nữa, protein này vẫn còn trong các tế bào nhiều tuần sau khi 1,25-dihydroxycholecalciferol đã đào thải khỏi cơ thể, do đó kéo dài tác dụng hấp thu canxi

Các tác dụng khác của 1,25-dihydroxycholecalciferol cũng có thể đóng vai trò trong việc tăng sự hấp thu canxi là

sự hình thành (1) một triphosphatase adenosine calciumstimulated ở bờ bàn chải của các tế bào biểu mô và(2) một phosphatase kiềm (alkaline phosphatase) trong các tế bào biểu mô.Những bằng chứng về tác dụng này vẫn chưa được rõ ràng

**Vitamin D hỗ trợ hấp thu phosphate ở ruột.** Mặc dù phosphate thường được hấp thụ dễ dàng, dòng phosphate qua biểu mô đường tiêu hóa được tăng cường bởi vitamin D. Người ta tin rằng sự tăng cường này kết quả từ tác dụng trực tiếp của 1,25-dihydroxycholecalciferol, nhưng nó có thể là thứ phát do tác động của hormone này vào sự hấp thu canxi, Do canxi đóng vai trò như một trung gian vận chuyển các phosphate.

**Vitamin D làm giảm bài tiết Calcium và Phosphate trong nước tiểu.** Vitamin D cũng làm tăng tái hấp thu canxi và phosphate bởi các tế bào biểu mô của ống thận, do đó làm giảm bài tiết các chất ở trong nước tiểu. Tuy nhiên, tác dụng này là yếu và có lẽ không giữ vai trò quan trọng trong việc điều tiết nồng độ các chất này trong dịch ngoại bào

**Ảnh hưởng của vitamin D đối với xương và quan hệ của nó với hoạt động của hormone tuyến cận giáp.** Vitamin D đóng vai trò quan trọng trong sự tiêu hủy xương và lắng đọng xương.Quá nhiều lượng vitamin D gây tiêu hủy xương. Trong sự vắng mặt của vitamin D, tác dụng gây tiêu hủy xương của PTH (được thảo luận trong phần tiếp theo) sẽ giảm đáng kể hoặc thậm chí bị ngăn lại . Cơ chế tác dụng này của vitamin D chưa được hiểu đầy đủ nhưng được cho là kết quả của các ảnh hưởng của 1,25-dihydroxycholecalciferol để tăng vận chuyển canxi qua màng tế bào.

**Vitamin D ở số lượng nhỏ giúp tăng canxi hóa xương.** Một trong những cách để thúc đẩy canxi hóa là tăng cường hấp thu canxi và phosphate từ ruột. Tuy nhiên, ngay cả trong trường hợp vắng mặt của sự tăng này, nó vẫn tăng cường khoáng hóa xương.Lại 1 lần nữa, Cơ chế của tác dụng này là không rõ ràng, nhưng có lẽ cũng là do khả năng của 1,25-dihydroxycholecalciferol gây vận chuyển các ion canxi qua màng tế bào, nhưng trong trường hợp này, có lẽ theo hướng ngược lại thông qua các màng tế bào tạo xương hoặc hủy xương

## HORMON PARATHYROID

Hormone tuyến cận giáp cung cấp một cơ chế mạnh mẽ để kiểm soát nồng độ canxi và phosphate ngoại bào bằng cách điều tiết tái hấp thu ở ruột, bài tiết qua thận, và trao đổi giữa dịch ngoại bào và xương của các ion này. Hoạt động vượt quá của tuyến cận giáp gây ra giải phóng nhanh chóng của các muối canxi từ xương, với tăng calci huyết quá trong dịch ngoại bào; ngược lại, thiếu hụt chức năng của tuyến cận giáp gây giảm calci máu, thường gây nên cơn tetany

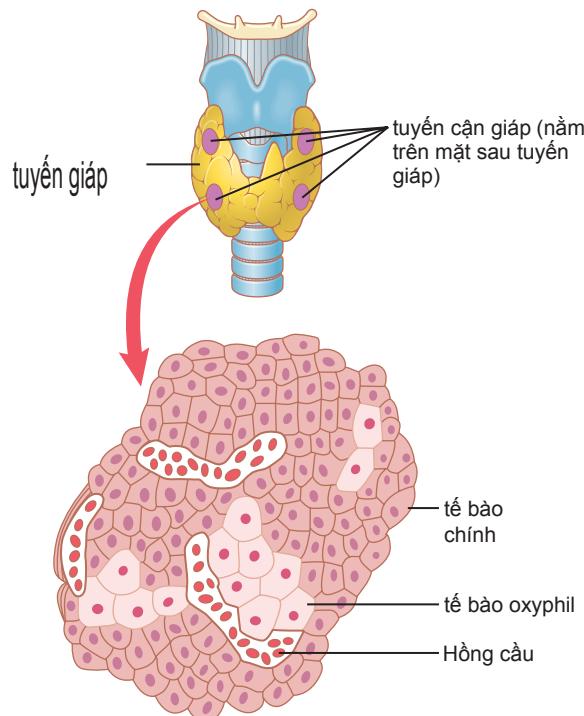
### Giải phẫu sinh lý của tuyến cận giáp.

Thường con người có bốn tuyến cận giáp, nằm ngay phía sau tuyến giáp- ở mỗi cực trên và mỗi cực dưới của tuyến giáp . Mỗi tuyến cận giáp có chiều dài khoảng 6 mm, 3 mm rộng, và 2 mm dày và trông giống mô mỡ màu nâu sẫm. tuyến cận giáp khó có thể xác định vị trí trong các phẫu thuật tuyến giáp bởi vì chúng thường trông giống như chỉ là thùy nhỏ của tuyến giáp. Vì lý do này, trước khi cắt toàn bộ hoặc bán phần tuyến giáp phải tách riêng các tuyến cận giáp ra.

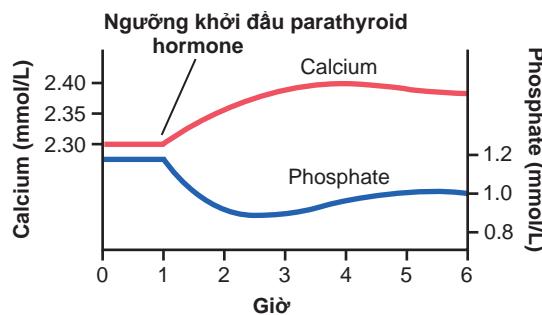
Loại bỏ một nửa các tuyến cận giáp thường không gây ra sự bất thường về sinh lý. loại bỏ của ba trong bốn tuyến bình thường gây ra hiện tượng suy tuyến cận giáp thoáng qua, nhưng kể cả chỉ còn 1 số lượng nhỏ của các mô tuyến cận giáp còn lại chúng vẫn có khả năng phì đại để đáp ứng như lúc ban đầu.

Tuyến cận giáp của con người trưởng thành, Như hình 80-10, chứa chủ yếu là các tế bào chính(chief cell) và một số lượng nhỏ đến trung bình các tế bào oxyphil , nhưng tế bào oxyphil vắng mặt ở nhiều loài động vật cũng như ở người trẻ. Thể bào chính được cho là tiết ra phần lớn, nếu không phải tất cả, của PTH.Chức năng của các tế bào oxyphil là không chắc chắn, nhưng các tế bào được cho là thay thế khi các tế bào chính không còn khả năng tiết ra hormone.

**Công thức hóa học của PTH.** PTH đã phân lập được ở dạng tinh khiết. Nó được tổng hợp đầu tiên trên ribosome dưới hình thức preprohormone, một chuỗi polypeptide dài 110 axit amin



**Hình 80.10:**Bốn tuyến cận giáp nằm ngay đằng sau tuyến giáp. Hầu như tất cả các hormone tuyến cận giáp (PTH) được tổng hợp và tiết ra bởi các tế bào chính . Chức năng của các tế bào oxyphil chưa rõ, nhưng chúng có thể thay thế tế bào chính khi không còn khả năng tiết PTH



Hình 80-11. Ước lượng sự thay đổi nồng độ canxi và phosphate trong 5 giờ đầu truyền hormone tuyến cận giáp ở mức vừa phải.

Các mạng lưới nội chất và bộ máy Golgi cắt pre-prohormone này thành một prohormone với 90 axit amin và cắt tiếp đến 84 axit amin, sau đó nó được đóng gói trong các túi tiết bên trong tế bào chất. Hormon hoàn chỉnh có trọng lượng phân tử khoảng 9500. Tiêu phần nhỏ hơn khoảng 34 axit amin tiếp giáp với đuôi N của phân tử cũng đã được phân tách từ tuyến cận giáp cũng có đầy đủ tác dụng tương tự như hormon PTH. Thực tế, bởi vì thận nhanh chóng loại bỏ toàn bộ dạng hormon chứa 84 axit amin trong vòng vài phút nhưng việc loại bỏ các mảnh còn lại của nó phải mất nhiều giờ, do đó một phần tác dụng nội tiết được gây ra các mảnh còn lại này.

## TÁC DỤNG CỦA HORMON PTH LÊN NỒNG ĐỘ CANXI VÀ PHOSPHATE DỊCH NGOẠI BÀO

**Hình 80-11** chỉ ra ước lượng nồng độ canxi trong máu và phosphate gây ra bởi việc đột nhiên tiêm PTH trên động vật và tiếp tục trong nhiều giờ. Lưu ý rằng lúc bắt đầu truyền nồng độ ion canxi bắt đầu lên và đạt cao nguyên trong khoảng 4 giờ. Tuy nhiên, nồng độ phosphate giảm nhanh hơn so với tăng canxi và đạt mức thấp nhất trong vòng 1 hoặc 2 giờ. Sự tăng nồng độ canxi chủ yếu là do 2 tác dụng: (1) tác dụng của PTH để tăng canxi và phosphate tái hấp thu từ xương, và (2) tác dụng nhanh chóng của PTH để giảm sự bài tiết canxi qua thận. Sự suy giảm nồng độ phosphate được gây ra bởi tác dụng mạnh mẽ PTH là tăng thải trừ phosphate qua thận, tác dụng này thường đủ lớn để vượt quá lượng phosphate tái hấp thu từ xương.

### Hormon PTH huy động canxi và phosphate từ xương

PTH có hai cơ chế để huy động canxi và phosphate từ xương. Một là cơ chế nhanh chóng thường bắt đầu trong vài phút và tăng dần trong vài giờ. Cơ chế này

là kết quả của việc hoạt hóa của tế bào xương săn có (chủ yếu là các cốt bào (osteocytes)) để thúc đẩy giải phóng canxi và phosphate. Cơ chế thứ 2 chậm hơn nhiều, đòi hỏi phải có một vài ngày hoặc thậm chí cả tuần để đạt đỉnh, nó là kết quả từ sự gia tăng của hủy cốt bào, làm tăng tiêu hủy xương, không chỉ đơn thuần là sự giải phóng các muối calcium, phosphate từ xương.

**Cơ chế giải phóng nhanh canxi và phosphate từ việc hủy xương.** Khi số lượng lớn hormone PTH được tiêm vào, nồng độ ion canxi trong máu bắt đầu tăng trong vòng vài phút, rất nhanh trước khi các tế bào xương mới được hình thành. nghiên cứu mô học và sinh lý học đã chỉ ra rằng PTH làm loại bỏ các muối xương từ hai khu vực trong xương: (1) từ các chất cản biến xương ở vùng bên cạnh của cốt bào nằm trong xương và (2) trong vùng lân cận của các tạo cốt bào dọc theo bề mặt xương.

Người ta không cho rằng một trong hai: tạo cốt bào hoặc tế bào xương (cốt bào) có chức năng huy động các muối xương, bởi vì cả hai loại tế bào đều có nguồn gốc từ tiền tạo cốt bào (hay tế bào gốc của mô xương) và thường được biết đến với sự lắng đọng xương và canxi hóa của chúng. Tuy nhiên, các nghiên cứu đã chỉ ra rằng các tạo cốt bào và tế bào xương tạo thành một hệ thống liên kết với nhau trải dài toàn bộ xương, trên tất cả các bề mặt của xương, ngoại trừ các bề mặt nhỏ tiếp giáp với các hủy cốt bào (xem hình 80-5). Thật vậy, sau 1 thời gian, hệ thống này kéo dài từ tế bào xương này đến tế bào xương kia khắp cả xương và kết nối với cả các tế bào xương ở bề mặt và tạo cốt bào. Hệ thống rộng lớn này được gọi là hệ thống màng tế bào xương (osteocytic membrane system), và nó được cho là cung cấp một màng giúp ngăn cách xương với dịch ngoại bào.

Giữa màng tế bào xương và xương có lượng nhỏ dịch xương. Các thí nghiệm cho thấy màng tế bào xương bơm ion canxi từ dịch xương vào dịch ngoại bào, tạo ra nồng độ ion canxi trong dịch chỉ bằng 1 phần 3 trong dịch ngoại bào. Khi các bơm này hoạt động quá mức, nồng độ canxi dịch xương rơi thậm chí thấp hơn, và các muối calcium, phosphate sau đó được giải phóng từ xương. Cơ chế này được gọi là osteolysis, và nó xảy ra mà không có hiện tượng tiêu hủy (tái hấp thu) chất cản biến xương. Khi bơm bị bắt hoạt, nồng độ canxi dịch xương tăng cao và muối phosphate cao được lắng đọng trở lại vào chất nền.

Khi nào thì PTH tham gia vào đây? Đầu tiên, màng tế bào của cả tạo cốt bào và tế bào xương đều có protein thụ thể ràng buộc với PTH. PTH có thể kích hoạt các bơm canxi một cách mạnh mẽ, do đó gây ra loại bỏ nhanh chóng các muối calcium phosphate từ các tinh thể vô định hình xương nằm gần các tế bào. PTH kích thích bơm này bằng cách tăng khả năng thẩm của canxi của dịch xương bên cạnh màng tế bào xương, do đó cho phép các ion canxi khuyếch tán qua màng này từ

dịch xương. Sau đó bơm canxi ở phía bên kia của màng tế bào vận chuyển phần còn lại của ion canxi vào dịch ngoại bào.

**Cơ chế chậm của sự tiêu hủy xương và giải phóng canxi phosphate sự hoạt hóa của hủy cốt bào.** Một cơ chế được biết đến và có nhiều bằng chứng rõ ràng hơn của PTH là sự kích hoạt của các huỷ cốt bào. Tuy nhiên, các huỷ cốt bào tự bản thân chúng không có các protein thụ thể màng cho PTH. Thay vào đó, các tạo cốt bào và tế bào xương được kích hoạt gửi “tín hiệu” thứ phát đến các huỷ cốt bào. Như đã trình bày ở chương trước, một loại tín hiệu thứ phát chính là RANKL, kích hoạt thụ thể trên tế bào tiền huỷ cốt bào và biến hóa chúng thành huỷ cốt bào trưởng thành tồn tại và tiêu hủy xương trong vài tuần cho tới tháng

Sự hoạt hóa của hệ thống huỷ cốt bào xảy ra theo hai giai đoạn: (1) kích hoạt ngay lập tức của các huỷ cốt bào đã được hình thành và (2) hình thành huỷ cốt bào mới. Sau vài ngày khi lượng PTH tăng, các hệ thống huỷ cốt bào được tăng sinh, sự tăng sinh này có thể tiếp tục trong nhiều tháng dưới sự ảnh hưởng mạnh mẽ của lượng lớn PTH

Sau một vài tháng lượng PTH tăng quá mức, sự tiêu hủy xương của huỷ cốt bào có thể làm xương suy yếu và kích thích thứ phát các nguyên bào xương tham gia sửa chữa tình trạng này. Bởi vậy, tác dụng cuối cùng thực sự là tăng cường hoạt động của tạo cốt bào và huỷ cốt bào. Tuy nhiên, ngay cả tác dụng cuối cùng, hiện tượng tiêu xương luôn nhiều hơn lắng đọng xương dưới tác dụng của dư thừa PTH.

Xương chứa một lượng lớn canxi so với tổng lượng canxi trong dịch ngoại bào (khoảng 1000 lần so) mà ngay cả khi PTH làm tăng nhiều nồng độ canxi trong dịch ngoại bào, nhưng không thể nhận ra được bất kì 1 biến đổi ngay lập tức nào trên xương. Quá trình tăng tiết PTH kéo dài- trong nhiều tháng nhiều năm dẫn tới sự tiêu hủy xương trong tất cả các xương, thậm chí các hốc lớn bên trong chứa đầy các huỷ cốt bào đa nhân lớn

### Hormon PTH làm giảm bài tiết canxi và tăng bài tiết phosphate trong nước tiểu

Sự kiểm soát của PTH làm mất nhanh chóng phosphate trong nước tiểu là do giảm tái hấp thu ở ống lợn gần của ion phosphate. PTH cũng làm tăng tái hấp thu canxi ở ống thận canxi đồng thời nó làm giảm tái hấp thu phosphate. Hơn nữa, nó làm tăng tái hấp thu ion magie và các ion hydro và làm giảm tái hấp thu natri, kali, và tái hấp các axit amin giống cơ chế với phosphate. Sự tăng tái hấp thu chủ yếu xảy ra ở phần cuối của ống lợn xa, các ống thu gom và có thể ở quai Henle với mức độ ít hơn

nếu không có ảnh hưởng của PTH trên thận làm tăng tái hấp thu canxi, canxi sẽ bị mất liên tục qua nước tiểu từ đó có thể dẫn đến cạn kiệt nguồn canxi ở dịch ngoại bào và trong xương

### Hormon Parathyroid tăng hấp thu canxi và phosphate ở ruột

Tại thời điểm này, chúng ta đã biết PTH tăng cường hấp thu canxi và phosphate từ ruột nhờ tăng tổng hợp của 1,25-dihydroxycholecalciferol từ vitamin D ở thận, như đã trình bày ở trước

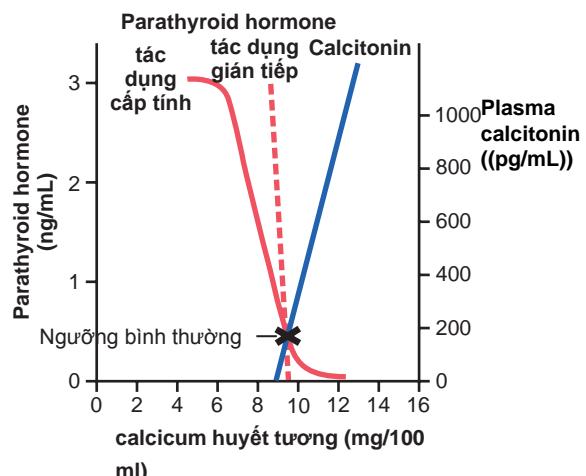
**AMP vòng (Cyclic Adenosine Monophosphate) là trung gian tác dụng của PTH.** Một phần lớn tác dụng của PTH trên cơ quan đích trung gian bởi các cyclic adenosine monophosphate (cAMP) chất truyền tin thứ hai. Trong vòng vài phút sau khi có PTH, nồng độ cAMP tăng trong tế bào xương, huỷ cốt bào, và các tế bào mục tiêu khác. cAMP chịu trách nhiệm như tiết các enzym và các axit tham gia tiêu hủy xương, cũng như quá trình hình thành của 1,25-dihydroxycholecalciferol trong thận. Cơ chế tác dụng trực tiếp của PTH là hoạt động độc lập, có thể không thông qua chất truyền tin thứ 2

### KIỂM SOÁT SỰ TIẾT PTH THÔNG QUA NỒNG ĐỘ ION CANXI

Ngay cả khi giảm nhẹ nồng độ ion canxi trong dịch ngoại bào cũng có thể làm tuyển cận giáp tăng tiết chỉ sau vài phút. Nếu tình trạng này vẫn còn tồn tại, các tuyển sẽ phì đại, có khi đến 5 lần hoặc hơn. Ví dụ, các tuyển cận giáp phì đại trên bệnh nhân bị còi xương, người có tình trạng canxi máu luôn luôn thấp. Tuyển cận giáp cũng trở nên to lên đáng kể trong thời kì mang thai, mặc dù việc giảm nồng độ ion canxi dịch ngoại bào của mẹ là khó đo lường được, và chúng được mở rộng thêm đáng kể trong khi nuôi con bằng sữa mẹ vì canxi sử dụng cho sự hình thành sữa..

Ngược lại, các điều kiện làm tăng nồng độ ion canxi trên mức bình thường làm giảm hoạt động và kích thước của tuyển cận giáp. Các điều kiện này bao gồm: (1) Thừa canxi trong chế độ ăn uống, (2) tăng vitamin D trong chế độ ăn, và (3) sự tiêu xương gây ra bởi các tác nhân không phải PTH (ví dụ, xương không sử dụng).

Những thay đổi nồng độ ion canxi dịch ngoại bào được nhận cảm bởi thụ thể nhận cảm canxi (calcium-sensing receptor) trong màng tế bào cận giáp. Thụ thể nhận cảm canxi là một thụ thể glucoprotein, khi nó bị kích thích bởi các ion canxi, kích hoạt phospholipase C và làm tăng tổng hợp inositol 1,4,5-triphosphate và diacylglycerol nội bào. Hoạt động này kích thích sự giải phóng



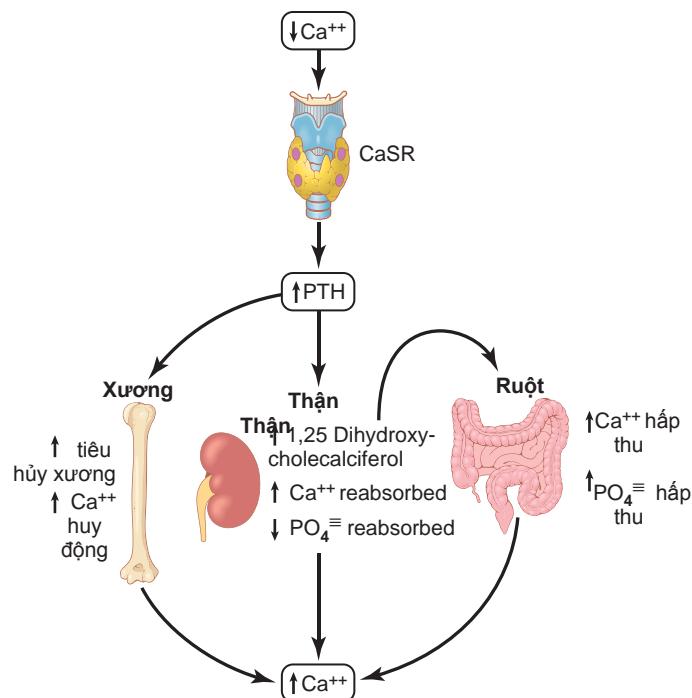
Hình 80-12. Ước lượng tác dụng đến nồng độ canxi huyết tương của hormone PTH và calcitonin. Lưu ý những thay đổi lâu dài trong nồng độ canxi chỉ có vài % có thể gây ra sự thay đổi lên tới 100% nồng độ PTH

canxi từ các nguồn nội bào, kết quả làm giảm sự bài tiết PTH. Ngược lại, giảm nồng độ ion canxi dịch ngoại bào ức chế con đường này, và kích thích bài tiết PTH quá trình này trái ngược với nhiều mô nội tiết, trong đó tiết hormone được kích thích khi những con đường được kích hoạt

Hình 80-12 ước lượng quan hệ giữa nồng độ canxi huyết tương và nồng độ PTH huyết tương. Đường cong màu đỏ cho thấy tác dụng cấp tính khi nồng độ canxi thay đổi trong một thời gian một vài giờ. Tác dụng này cho thấy nồng độ canxi chỉ giảm rất nhỏ từ giá trị bình thường cũng làm tăng gấp đôi hoặc gấp ba PTH huyết tương. Tác dụng mãn tính khi nồng độ ion canxi thay đổi trong khoảng thời gian nhiều tuần, có thời gian để các tuyến phì đại, được thể hiện bằng đường nét đứt màu đỏ, trong đó chỉ ra rằng nồng độ canxi giảm lượng nhỏ chỉ vài % miligam /decilit trong huyết tương có thể tăng gấp đôi tiết PTH. Đây là đặc điểm của có chế điều hòa cực mạnh kiểm soát nồng độ ion canxi

## TỔNG QUAN TÁC DỤNG CỦA PTH

Hình 80-13 Tóm tắt các tác dụng chính của việc tăng tiết PTH đáp ứng với giảm nồng độ canxi ở dịch ngoại bào: (1) PTH kích thích tiêu hủy xương, giải phóng canxi vào dịch ngoại bào; (2) PTH làm tăng tái hấp thu canxi và giảm tái hấp thu phosphate của ống thận, dẫn đến giảm bài tiết canxi và tăng bài tiết phosphate; và (3) PTH cần thiết cho chuyển hóa của 25-hydroxycholecalciferol thành 1,25-dihydroxycholecalciferol, chất giúp tăng cường hấp thu canxi của ruột. Các tác dụng trên cùng tạo nên 1 sức mạnh lớn điều chỉnh nồng độ canxi dịch ngoại bào



Hình 80-13. Tổng quan tác động của hormone tuyến cận giáp (PTH) trên xương, thận và ruột đáp ứng việc giảm nồng độ ion canxi dịch ngoại bào. CaSR, receptor nhận cảm canxi (calcium-sensing receptor.)

## CALCITONIN

Calcitonin, homon có cấu tạo peptid tiết ra bởi tuyến giáp giúp giảm nồng độ ion canxi huyết tương, nói chung, nó có tác dụng đối lập với PTH. Thuy nhiên, nồng độ calcitonin ở người ít hơn nhiều so với nồng độ PTH giúp kiểm soát nồng độ ion canxi. Sự tổng hợp và bài tiết calcitonin do các tế bào cận nang (parafollicular cell), còn gọi là tế bào C, nằm trong dịch kẽ giữa các nang của tuyến giáp. Thé bào cận nang chiếm khoảng 0,1 phần trăm tổng số tế bào tuyến giáp và là tàn tích của các tuyến (ultimobranchial) của cá, lưỡng cư, bò sát, và các loài chim. Calcitonin có cấu tạo là 1 peptide với 32-axit amin với trọng lượng phân tử khoảng 3400.

**Tăng nồng độ canxi máu kích thích tiết calcitonin:** Sự kích thích chính tiết calcitonin là việc tăng nồng độ ion canxi dịch ngoại bào. Ngược lại, sự tiết PTH được kích thích bởi nồng độ canxi giảm. Ở thú non, ít hơn nhiều so với người, việc tăng nồng độ canxi huyết tương 10 phần trăm làm tăng 2 lần hoặc nhiều hơn tốc độ bài tiết calcitonin, được thể hiện bằng đường màu xanh trong hình 80-12. Sự tăng

cung cấp một cơ chế điều hòa ngược nội tiết thứ hai kiểm soát nồng độ ion canxi huyết tương, nhưng cơ chế này tương đối yếu và đối lập với hệ PTH.

### **Calcitonin làm giảm nồng độ canxi huyết tương**

Ở một số thú non, calcitonin làm giảm nồng độ ion canxi máu nhanh chóng, chỉ trong vòng vài phút sau khi tiêm calcitonin, theo 2 cơ chế

1. Cơ chế lập tức là giảm các hoạt động tiêu hủy xương của các huỷ cốt bào và có thể cả tác dụng của màng xù xì (osteocytic membrane) ở xương, vì vậy cân bằng chuyển dịch sang lồng đọng xương thay vì tiêu hủy. Tác dụng này rất quan trọng ở thú non do sự tốc độ tái hấp thụ và lồng đọng canxi nhanh của chúng
2. cơ chế thứ hai kéo dài hơn là làm giảm sự hình thành của các huỷ cốt bào mới. Cũng bởi vì, do việc tăng huỷ cốt bào là thông qua tín hiệu từ tạo cốt bào, vậy nên việc giảm số lượng tạo cốt bào cũng dẫn tới giảm số lượng huỷ cốt bào. Nhờ đó sau 1 thời gian, làm giảm cả hoạt động của tạo cốt bào và huỷ cốt bào, vì vậy gây ra 1 ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ canxi dịch ngoại bào. Bởi vậy, tác dụng lên nồng độ canxi huyết tương thường không kéo dài, chỉ kết thúc từ vài giờ cho đến nhiều nhất là vài ngày

Calcitonin cũng có ảnh hưởng nhỏ với lên ống thận và ruột. Các tác dụng đối ngược với PTH, nhưng chúng thường không đáng kể cho việc làm giảm canxi huyết tương

**Calcitonin có tác dụng yếu lên nồng độ canxi huyết thanh ở người trưởng thành.** Lý do calcitonin tác dụng yếu lên nồng độ canxi huyết tương bởi vì 2 điều. Đầu tiên, bất kì sự bắt đầu giảm nồng độ ion canxi gây ra bởi calcitonin trong vòng vài giờ dẫn đến sự kích thích mạnh mẽ tiết PTH, mà tác dụng mạnh mẽ hơn hẳn. Khi tuyến giáp bị loại bỏ và calcitonin không còn tiết ra, nồng độ ion canxi trong máu được đo trong thời gian dài không có sự thay đổi, vì vậy càng chứng tỏ tác dụng kiểm soát mạnh mẽ hơn hẳn của hệ PTH. .

Thứ hai, ở người trưởng thành, tốc độ sự tiêu huỷ và lồng đọng canxi hàng ngày nhỏ, và ngay cả sau khi tốc độ tiêu huỷ bị chậm lại bởi calcitonin, nó vẫn chỉ tạo ra một ảnh hưởng nhỏ lên nồng độ ion canxi. Tác dụng của calcitonin ở trẻ em là lớn hơn, vì sự tiêu huỷ và lồng đọng canxi là lớn khoảng 5 gram hoặc nhiều hơn mỗi ngày, tương đương gấp 5-10 lần tổng lượng canxi. Nhưng, ở 1 số bệnh xương bệnh Paget, hoạt động tiêu huỷ xương tăng lên đáng kể, calcitonin lại có tác dụng mạnh mẽ lên việc giảm tiêu huỷ xương

### **TỔNG KẾT SỰ ĐIỀU HÒA NỒNG ĐỘ CANXI**

Đôi khi, lượng canxi hấp thu hoặc mất từ dịch cơ thể khá nhiều (khoảng 0,3 gram trong 1 giờ). Ví dụ, như tiêu chảy, nhiều gam canxi có thể được tiết ra ở các dịch ruột, thông qua thành ruột, và mất vào phân mỗi ngày.

Ngược lại, sau khi nuốt một lượng lớn canxi, đặc biệt khi có sự kèm theo hoạt động quá mức của vitamin D, một người có thể hấp thu khá nhiều khoảng 0,3 gram trong 1 giờ. Con số (0.3 gram) khi ta so sánh với tổng lượng canxi ở trong dịch ngoại bào (khoảng 1 gram) thì việc thêm hoặc mất đi 0.3 g hoặc thậm chí nhỏ hơn cũng sẽ gây ra tình tăng tăng canxi hoặc giảm canxi máu nghiêm trọng. Nhưng, cơ thể có phản ứng bảo vệ đầu tiên để ngăn chặn chuyện đó xảy ra trước khi có sự nhập cuộc của các tuyến nội tiết

**Tăng cường trao đổi canxi ở xương—hàng rào bảo vệ đầu tiên.** Các muối canxi có khả năng trao đổi trong xương, đã được thảo luận trước đó, là những hợp chất calcium phosphate vô định hình, có lẽ chủ yếu là CaHPO<sub>4</sub> hoặc một số hợp chất tương tự rằng buộc 1 cách lỏng lẻo trong xương và trong trạng thái cân bằng thuận nghịch của ion canxi và phosphate ở dịch ngoại bào

Lượng muối kể trên có sẵn cho trao đổi là khoảng 0,5 đến 1 % tổng số muối canxi của xương, là khoảng 5-10 gram canxi. Do sự dễ lồng đọng và tái hấp thu của chúng, khi nồng độ ion canxi và phosphate ở dịch ngoại bào tăng trên mức bình thường ngay lập tức các muối này sẽ lồng đọng. Ngược lại, giảm các nồng độ gây ra sự hấp thu trực tiếp của muối này. Phản ứng diễn ra nhanh bởi vì các tinh thể vô định hình có kích thước rất nhỏ và tổng diện tích tiếp xúc với dịch xương là lớn (khoảng trên 1 acre).

Thêm vào đó, 5% thể tích tuần hoàn qua xương mỗi phút, tức là khoảng 1 phần trăm tổng dịch ngoại bào mỗi phút. Do vậy, khoảng 1/2 lượng canxi thừa ở dịch ngoại bào được lấy ra được lấy ra bởi xương trong khoảng 70 phút. Ngoài xương, các tinh thể của rất nhiều các mô của cơ thể, đặc biệt là gan và ruột, có chứa một lượng đáng kể canxi dễ trao đổi (tổng cộng khoảng 10 gram) cung cấp một hệ thống đậm giúp duy trì sự ổn định của nồng độ canxi ngoại bào.

**Sự kiểm soát hormone lên nồng độ ion canxi—sự bảo vệ thứ 2.** Ngay khi cơ chế canxi dễ trao đổi trong xương kiểm soát nồng độ canxi dịch ngoại bào, cả

Hệ PTH và calcitonin đều phản ứng. Chỉ trong 3-5 phút sau sự tăng cấp tính của ion canxi, tốc độ tiết PTH giảm. Như đã giải thích, điều này thông qua nhiều cơ chế giúp đưa nồng độ canxi trở lại mức bình thường.

Đồng thời khi PTH giảm, calcitonin tăng. Ở thú non và có thể ở trẻ nhỏ, calcitonin làm sự lắng đọng canxi trong xương diễn ra nhanh chóng, và có thể ở cả một số tế bào của các mô khác. Do đó, ở động vật rất trẻ, tiết quá nhiều calcitonin có thể làm nồng độ ion canxi cao trở về bình thường 1 cách nhanh chóng hơn là chỉ qua cơ chế canxi dễ trao đổi.

Khi thừa hoặc thiếu canxi kéo dài, thì chỉ có duy nhất PTH có vẻ thực sự quan trọng trong việc duy trì nồng độ ion canxi trong huyết tương bình thường. Khi một người tiếp tục thiếu hụt canxi trong chế độ ăn, PTH có thể kích thích tái hấp thu canxi từ xương để duy trì nồng độ ion canxi trong huyết tương trong khoảng 1 năm hoặc hơn, thậm chí, đến mức canxi bị rút cạn từ xương. Nên, dưới tác dụng, xương như là một bể chứa canxi lớn được khai thác bởi PTH. Tuy nhiên, khi hồ chứa này hết canxi hay, hoặc, trở nên bão hòa với canxi, Việc kiểm soát nồng độ ion canxi dịch ngoại bào lâu dài gần như hoàn toàn dựa vào PTH và vitamin D trong việc kiểm soát sự hấp thụ canxi từ ruột và bài tiết calcium trong nước tiểu.

### Sinh lý bệnh của hormone tuyến cận giáp, vitamin D, các bệnh xương

#### Suy tuyến cận giáp

Khi tuyến cận giáp không tiết đủ PTH, sự tiêu hủy xương giảm và các hủy cốt bào gần như hoàn toàn không hoạt động. Kết quả là, canxi giải phóng từ xương giảm, làm nồng độ canxi ở dịch cơ thể giảm. Tuy nhiên, vì canxi và phosphate không được giải phóng từ xương, xương hầu như vẫn giữ nguyên chắc khỏe. Khi các tuyến cận giáp đột nhiên bị lấy mất, ngưỡng canxi trong máu giảm từ giá trị bình thường khoảng 9,4 mg / dl đến 6-7 mg / dl trong vòng 2-3 ngày và nồng độ phosphate trong máu có thể tăng gấp đôi. Khi đến ngưỡng calci thấp, những triệu chứng thường gặp của tetany xuất hiện. Nhóm cơ nhạy cảm với cơn tetany là cơ thanh quản. Co thắt nhóm cơ này gây cản trở hô hấp, đây là nguyên nhân thường gặp gây tử vong do tetany nếu không được điều trị kịp thời.

**Điều trị suy tuyến cận giáp với PTH và Vitamin D.** PTH hiếm khi được dùng điều trị suy cận giáp. Tuy nhiên, suy cận giáp không thường

điều trị bằng PTH vì hormone rất đắt, tác dụng của nó hầu hết kéo dài trong một vài giờ, và do cơ thể có xu hướng phát triển các kháng thể chống lại nó tác dụng của nó ngày càng giảm. Trên tất cả các bệnh nhân bị suy tuyến cận giáp, sự duy trì một lượng rất lớn vitamin D, khoảng 100.000 đơn vị mỗi ngày, cùng với lượng đưa vào 1-2 gam canxi, giúp giữ nồng độ ion canxi ở mức bình thường. Đôi khi, phải cần thiết duy trì 1,25-dihydroxycholecalciferol thay cho vitamin D chưa hoạt động vì tác dụng mạnh hơn và cả nhanh hơn của nó. Tuy nhiên, sự duy trì 1,25-dihydroxycholecalciferol cũng có thể gây ra các tác dụng không mong muốn bởi vì đôi khi rất khó để phòng ngừa các hoạt động quá mức của dạng vitamin D này.

#### Cường tuyến cận giáp nguyên phát

Trong cường cận giáp tiên phát, sự bất thường của tuyến cận giáp tạo ra sự rối loạn, tiết dư thừa PTH. Những nguyên nhân của cường cận giáp nguyên phát thường là một khối u của một trong các tuyến cận giáp; thường xảy ra ở phụ nữ hơn ở nam giới hoặc trẻ em, chủ yếu là do mang thai và cho con bú làm cho tuyến cận giáp kích thích dẫn đến phát triển khối u. Cường cận giáp làm tăng cường hoạt động tiêu hủy xương, làm tăng nồng độ ion canxi trong dịch ngoại bào trong khi đó thường giảm nồng độ của ion phosphate do làm tăng bài tiết qua thận.

**Bệnh xương ở cường tuyến cận giáp.** Mặc dù xương mới có thể được lắng đọng nhanh chóng, đủ bù đắp cho sự tăng tiêu hủy xương ở những người bị cường cận giáp nhẹ, trong cường cận giáp nặng, sự tiêu hủy xương nhanh chóng vượt xa sự lắng đọng, và xương có thể bị tiêu hủy hoàn toàn. Thật vậy, gãy xương thường là nguyên nhân khiến bn cường cận giáp nhập viện. X quang xương có hình ảnh mất canxi rộng, đôi khi, cả 1 vùng nang lớn của xương dày đặc các hủy cốt bào ở dạng giant cell osteoclast "tumors". Nhiều gãy xương bệnh lý có thể do chấn thương nhẹ, đặc biệt nơi u này phát triển. Bệnh nang xương nang của cường cận giáp được gọi là osteitis fibrosa cystica.

Hoạt động tạo cốt bào trong xương cũng tăng lên rất nhiều nỗ lực vô ích nhằm tạo đủ xương mới bù lại xương cũ bị tái hấp thu bởi hoạt động tiêu hủy xương. Khi các tạo cốt bào được kích hoạt, chúng tiết ra một lượng lớn phosphatase kiềm. Vì vậy, Một trong những dấu hiệu trong chẩn đoán cường cận giáp là mức tăng cao phosphatase kiềm trong huyết tương.

**Ảnh hưởng của tăng canxi máu ở trong cường cận giáp.** Cường cận giáp có thể làm mức độ canxi trong huyết tương tăng lên 12 đến 15 mg / dl và thậm chí cao hơn. Các ảnh hưởng của nồng độ canxi cao như vậy, như đã trình bày ở trước, là làm giảm hoạt động của hệ thống thần kinh trung ương và ngoại vi, giảm hoạt động cơ bắp, táo bón, đau bụng, viêm loét dạ dày tá tràng, ăn không ngon, và giảm thời gian nghỉ của tim ở kì tâm trương.

### Nhiễm độc cận giáp và lắng đọng canxi lan tỏa (Metastatic Calcification).

Một số hiếm trường hợp, Khi quá nhiều PTH được tiết ra, ngưỡng canxi dịch cơ thể nhanh chóng tăng cao thêm vào đó. Ngay nồng độ phosphate ngoại bào cũng thường tăng đáng kể thay vì hạ xuống, , có thể là thận không đủ bài tiết hết lượng phosphate tái hấp thu nhanh chóng từ xương. Gây nên tình trạng bão hòa canxi và phosphate trong dịch cơ thể, và do đó calcium phosphate ( $\text{CaHPO}_4$ ) tinh thể bắt đầu lắng đọng ở phổi, ống thận, tuyến giáp, vùng sản xuất axit của niêm mạc dạ dày( $\text{acid} \square$  producing area)và thành các động mạch khắp cơ thể. Tình trạng lắng đọng lan tỏa canxi phosphat này tạo nên chỉ sau vài ngày.

Thông thường, mức độ canxi trong máu phải trên ngưỡng 17 mg / dl trước khi có các ảnh hưởng nguy hiểm của nhiễm độc cận giáp , nhưng một khi nó kèm theo đồng thời sự tăng cao của phosphate, bệnh nhân có thể tử vong sau vài ngày

### Sỏi thận và cường cận giáp.

Hầu hết bệnh nhân bị cường cận giáp nhẹ chỉ có vài dấu hiệu của bệnh lý xương và một số rối loạn do ảnh hưởng của nồng độ canxi, nhưng họ có nguy cơ cao hình thành sỏi thận. Lý do cho nguy cơ này là canxi và phosphate hấp thu từ ruột hoặc huy động từ xương ở bệnh nhân cường cận giáp sẽ được đào thải qua thận, gây ra tình trạng tăng tỷ lệ nồng độ của các chất này trong nước tiểu. Kết quả là, các tinh thể canxi phosphat có xu hướng lắng đọng tại thận,tạo sỏi calcium phosphate. Thêm vào đó, sỏi canxi oxalate cũng phát triển bởi vì sự tăng nồng độ canxi cao cho dù không ảnh hưởng đến oxalate.

Do tính tan của hầu hết sỏi thận là nhỏ trong môi trường kiềm , nên xu hướng tạo ra sỏi thận ở nước tiểu kiềm lớn hơn nhiều nước tiểu acid. Vì lý do này, chế độ ăn acidotic(acidotic diet)và các loại thuốc có tính axít thường được sử dụng để điều trị sỏi tiết niệu.

### Cường cận giáp thứ phát

Trong cường cận giáp thứ phát, ngưỡng PTH cao xảy ra do phản ứng lại với tình trạng giảm calci máu chứ không phải do bất thường tuyến cận giáp. Ngược lại, cường cận giáp tiên phát thường kết hợp với với tăng calci huyết.Cường cận giáp thứ phát có thể do nguyên nhân thiếu vitamin D hoặc bệnh thận mãn tính làm thận bị hư hại không sản xuất đủ lượng dạng hoạt động của vitamin D, 1,25-dihydroxycholecalciferol.Thiếu vitamin D sẽ dẫn đến loãng xương (mất cân bằng quá trình khoáng hóa xương), và ngưỡng của PTH gây tăng tiêu hủy xương,sẽ được trình bày ở sau đây

### Còi xương do thiếu vitamin D

Rcòi xương xảy ra chủ yếu ở trẻ em. Nó là do sự thiếu hụt canxi và phosphate ở dịch ngoại bào, thường do thiếu vitamin D. Nếu trẻ được tiếp xúc đầy đủ ánh sáng mặt trời, chất 7-dehydrocholesterol trong da

sẽ được kích hoạt bởi các tia cực tím và tạo thành vitamin D3, ngăn ngừa bệnh còi xương nhờ tăng hấp thu canxi và phosphate từ ruột, như đã làm rõ từ trước .Trẻ em ở trong nhà mùa đông thường không nhận được đủ lượng vitamin D nếu không được bổ sung trong chế độ ăn . Còi xương thường xảy ra đặc biệt là trong những tháng mùa xuân, vì vitamin D được hình thành trong mùa hè trước được lưu trữ trong gan và sử dụng hết trong những tháng mùa đông. Ngoài ra, canxi và phosphate huy động từ xương có thể làm mờ các dấu hiệu lâm sàng của bệnh còi xương trong vài tháng đầu của tình trạng thiếu vitamin D

**Giảm nồng độ canxi và phosphate máu ở bệnh còi xương.** Nồng độ canxi huyết tương trong bệnh còi xương chỉ giảm nhẹ , nhưng nồng độ phosphate giảm rất mạnh . Hiện tượng này là do tuyến cận giáp phản ứng với sự giảm nồng độ canxi bằng cách thúc đẩy tái hấp thu xương mỗi khi nồng độ canxi bắt đầu giảm. Tuy nhiên, không có cơ chế đủ mạnh tồn tại để ngăn ngừa sự giảm nồng độ của phosphate, và do tuyến cận giáp tăng hoạt động làm tăng sự bài tiết phosphate ở nước tiểu

**Còi xương làm suy yếu xương.** Trong trường hợp còi xương kéo dài, Sự tăng tiết đáng kể của PTH gây ra sự tiêu hủy xương quá mức.Điều này làm xương trở nên dòn dòn yếu và làm tăng đáng kể sức ép vật lý lên xương(physical stress), làm tăng hoạt động của các tạo cốt bào.Các tạo cốt bào phải tái cấu trúc nhiều xương do sự thiếu hụt ion canxi và phosphate .Kết quả là, xương mới được tạo thành,không được canxi hóa, cấu trúc yếu thay thế vào vị trí xương cũ đã bị tái tiêu hủy

**Tetany ở còi xương.** Trong giai đoạn đầu của bệnh còi xương, tetany gần như không bao giờ do tuyến cận giáp liên tục kích thích sự tiêu hủy của xương và, do đó, duy trì nồng độ gần như bình thường của canxi iờ dịch ngoại bào. Thuy nhiên, khi các xương cuối cùng trở nên cạn kiệt canxi, mức canxi có thể giảm nhanh chóng. Khi ngưỡng canxi giảm xuống dưới 7 mg / dl, những dấu hiệu thông thường của tetany bắt đầu và trẻ có thể chết vì con co thắt tetanic đường hô hấp nếu không được tiêm tĩnh mạch canxi,điều sẽ làm giảm lập tức cơn tetany

### Điều trị còi xương.

Điều trị bệnh còi xương đòi hỏi

phải cung cấp đủ canxi và phosphate ở chế độ ăn

nhưng quan trọng không kém, là phải bổ sung các vitaminD. Nếu vitamin D không được bổ sung, lượng

canxi và phosphate sẽ được hấp thu ít từ ruột.

**Osteomalacia—"Còi xương người lớn."** Người lớn ít khi có một chế độ ăn thiếu hụt nghiêm trọng vitamin D hoặc canxi vì do nhu cầu canxi ở người lớn ít hơn trẻ em cần để phát triển xương. Thuy nhiên, thiếu hụt nghiêm trọng vitamin D và canxi thỉnh thoảng xảy ra như là kết quả steatorrhea (không hấp thu được chất béo), vì vitamin D hòa tan trong mỡ và canxi có xu hướng hình thành xà phòng hòa tan với chất béo; do đó, trong rối loạn hấp thu mỡ, cả vitamin D và canxi thường không hấp thu được . Dưới những điều kiện này, người lớn có thể không hấp thu đủ canxi và phosphate làm cho còi xương có thể xảy ra. Còi xương người lớn không có cơn tetany nhưng thường gây nên phá hủy xương mạnh

### Còi xương ở người lớn và trẻ em có thể do bệnh thận.

"Còi xương thận" là một dạng osteomalacia là kết quả của tổn thương thận kéo dài. Nguyên nhân của tình trạng này chủ yếu do thận không còn chức năng tạo thành 1,25-dihydroxycholecalciferol, dạng hoạt động của vitamin D. Ở những bệnh nhân thận đã mất hoặc bị tổn thương và những người đang được điều trị bằng lọc máu, bệnh còi xương thận là vấn đề nghiêm trọng.

Một loại bệnh thận có thể dẫn đến bệnh còi xương và osteomalacia là giảm phosphate máu bẩm sinh, do giảm tái hấp thu phosphat bởi ống thận. Đây là loại bệnh còi xương phải được điều trị bằng các hợp chất phosphate thay vì canxi và vitamin D, và nó được gọi là còi xương kháng vitamin D

### Loãng xương—giảm chất căn bản xương

Loãng xương là bệnh xương phổ biến nhất ở người lớn, đặc biệt là ở tuổi già. Khác với osteomalacia và còi xương, loãng xương là kết quả của việc biến mất chất cơ bản hữu cơ hơn là nghèo canxi hóa xương. Ở những người loãng xương, tạo cốt bào hoạt động trong xương thường ít hơn bình thường, và do đó tốc độ lắng đọng osteoid trong xương giảm. Đôi khi, tuy nhiên, như trong cường cận giáp, nguyên nhân của giảm xương có thể là hoạt động quá mức của hủy cốt bào

Những nguyên nhân phổ biến của chứng loãng xương là (1) thiếu sức ép vật lý trên xương vì không hoạt động; (2) suy dinh dưỡng đến không đủ chất căn bản xương được hình thành; (3) thiếu vitamin C, cần thiết cho sự tiết chất gian bào của tất cả các tế bào, bao gồm quá trình sản xuất osteoid bởi các nguyên bào xương; (4) sau mãn kinh thiếu estrogen tiết vì estrogen giảm số lượng và hoạt động của các hủy cốt bào; (5) tuổi già, với hormone tăng trưởng và các yếu tố tăng trưởng khác giảm mạnh, thêm vào đó nhiều protein có chức năng tổng hợp cũng giảm tác dụng theo tuổi tác, vì vậy chất căn bản xương có thể không lắng đọng đủ; và (6) hội chứng Cushing: do số lượng lớn của glucocorticoid tiết làm giảm lắng đọng protein khắp cơ thể và tăng dị hóa protein, có 1 số tác dụng cụ thể lên tạo cốt bào và làm giảm hoạt động của chúng. Do đó 1 số bệnh gây thiếu tổng hợp protein có thể gây ra loãng xương

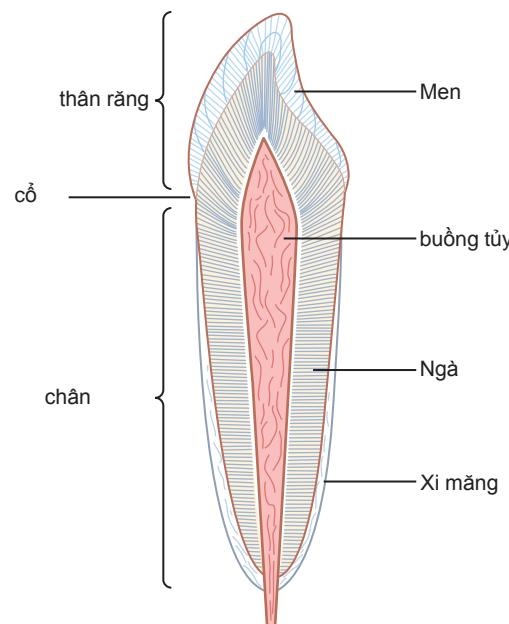


Figure 80-14. Cấu tạo của răng

### CẤU TẠO VÀ CHỨC NĂNG CÁC PHẦN CỦA RĂNG

Hình 80-14 là mặt cắt đứng dọc của răng, mô tả các bộ phận chính của răng: thân, men, nướu răng, xi măng, và tủy. Răng cũng có thể được chia thành thân, đó là phần nhô ra từ lợi vào miệng, và chân, đó là phần bên trong hốc xương hàm. Phần cổ giữa thân và chân răng được bao quanh bởi lợi được gọi là cổ.

**Men:** Mặt ngoài răng được bao phủ bởi một lớp men răng được hình thành trước khi mọc răng bởi các tế bào biểu mô đặc biệt gọi là ameloblasts. Khi răng đã mọc, men không được hình thành nữa. Men gồm dày đặc các tinh thể hydroxyapatite lớn cùng cacbonat hấp phụ, magiê, natri, kali, và các ion khác được nhúng trong một lưới các thành phần protein mạnh mẽ và không tan tương tự về tính chất vật lý (nhưng không hòa học giống nhau) với keratin của mái tóc.

Cấu trúc tinh thể của muối làm cho men răng vô cùng cứng, cứng hơn nhiều so với nướu răng. Ngoài ra, lưới protein đặc biệt, mặc dù chỉ chiếm khoảng 1 phần trăm khối lượng men răng, nhưng làm cho răng có thể kháng axit, enzym và các tác nhân ăn mòn khác men do protein này là một trong những protein không hòa tan và có độ bền nhất.

**Nướu.** Phần lớn của răng là nướu răng, là một cấu trúc xương khỏe. Nướu răng được tạo thành chủ yếu của các tinh thể hydroxyapatite tương tự như trong xương nhưng đặc hơn. Tinh thể được nhúng trong 1 mạng lưới các sợi collagen

### SINH LÝ RĂNG

Răng có nhiệm vụ cắt xay, trộn đều thức ăn. Để thực hiện chức năng này, các hàm có các cơ mạnh mẽ để cung cấp một lực ép giữa 2 hàm từ 50 đến 100 pound ở các răng cửa và nanh, 150-200 pound với răng hàm. Ngoài ra, các răng trên và dưới có các lõm các khía, do đó 2 hàm khớp với nhau hơn. Sự khớp này làm cho ngay cả các hạt thức ăn nhỏ cũng sẽ được giữ lại và ép giữa 2 mặt răng

nói cách khác, những thành phần chủ yếu của men răng cũng giống xương. Sự khác biệt chính là ở tổ chức mô học vì ngà răng không chứa bất kỳ tạo cốt bào, cốt bào, hủy cốt bào, hoặc không gian cho các mạch máu hay dây thần kinh. Thay vào đó, nó được lồng đong và được nuôi dưỡng bởi một lớp tế bào gọi là odontoblasts, lớp ở bên trong dọc theo khoang tủy.

Muối canxi trong ngà răng làm cho nó cực kỳ bền với lực siết ép, và các thành collagen giúp chống lại và bền lực ép có thể xảy ra khi răng va đập với các vật thể rắn.

**Xi măng.** Xi măng là một chất dạng xương được tiết ra bởi các tế bào của màng huyệt răng (periodontal), lát ở huyệt răng. Các sợi collagen vượt trực tiếp qua xương hàm, qua màng huyệt răng, và sau đó vào xi măng. Các sợi collagen và xi măng giữ răng chắc chắn tại chỗ. Khi răng tiếp xúc với lực kéo quá mạnh, lớp xi măng trở nên dày hơn và mạnh mẽ hơn. Ngoài ra, nó cũng tăng độ dày và sức mạnh theo tuổi, giúp răng trở nên chắc chắn hơn trong hàm ở tuổi trưởng thành và sau đó.

**Tủy.** Khoang tủy của mỗi răng chứa tủy răng ở trong, trong đó gồm mô liên kết chia thành các khoang tủy, làm cho nó nhỏ hơn. Sau 1 thời gian, ngà ngừng phát triển và khoang tủy chủ yếu vẫn không đổi trong kích thước. Tuy nhiên, các odontoblasts vẫn hoạt động, tạo ra các ống ngà nhỏ thâm nhập ngà răng; nó có tác dụng quan trọng trong việc trao đổi canxi, phosphate, và các khoáng chất khác với ngà.

**Bộ răng.** Con người và hầu hết động vật có vú khác phát triển hai bộ răng trong suốt cả cuộc đời. Hàm răng đầu tiên được gọi là răng rụng lá, hoặc răng sữa, có 20 chiếc ở người. Răng mọc bắt đầu giữa tháng bảy và 24 tháng, và kéo dài cho đến 6 hoặc 13 tuổi. Khi 1 chiếc răng sữa rụng, răng vĩnh viễn thay thế nó và thêm 8-12 răng hàm xuất hiện phía sau trong hàm, nâng tổng số răng vĩnh viễn 28-32, tùy thuộc vào việc có 4 răng khôn mọc không, điều không xảy ra trong tất cả mọi người.

**Hình thành của răng.** Hình 80-15 cho thấy sự hình thành và mọc của răng. Hình 80-15A miêu tả sự tự cuộn của biểu mô miệng vào phiến lá nha khoa, dẫn đến hình thành một cơ quan tạo răng (toothproducing). Các tế bào biểu mô trên tạo ra ameloblasts, cái mà sau này tạo thành lớp men bên ngoài của răng. Các tế bào biểu dưới cuộn vào giữa các răng để tạo thành khoang tủy và

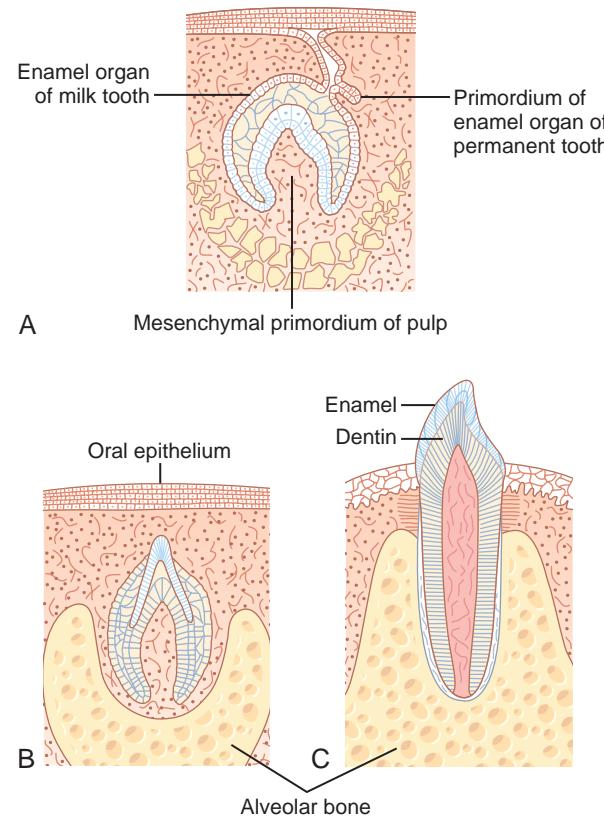


Figure 80-15 A, Milk tooth primordium. B, Developing tooth. C, Erupting tooth.

và odontoblasts tiết ra ngà. Như vậy, men được hình thành ở bên ngoài của răng và ngà răng được hình thành ở bên trong, tạo ra một chiếc răng đầu, như thể hiện trong hình 80-15B.

**Sự mọc.** Trong suốt thời niên thiếu, răng bắt đầu nhô lên từ xương thông qua các biểu mô vào miệng. Nguyên nhân của sự "mọc" là không rõ, mặc dù có nhiều giả thuyết đã được đưa ra trong một nỗ lực để giải thích hiện tượng này. Thuyết có khả năng được ủng hộ nhất là sự tăng trưởng của chân và xương bên dưới răng dần dần đẩy răng lên trên.

**Sự phát triển của răng vĩnh viễn.** Khi phôi thai, một cơ quan tạo răng (toothforming) cũng phát triển trong lá nha khoa cho mỗi răng vĩnh viễn, nắm vai trò quan trọng khi răng sữa đã rụng hết. Những cơ quan tạo răng (toothforming) này từ từ hình thành răng vĩnh viễn trong suốt 6-20 năm đầu đời. Khi mỗi răng vĩnh viễn hình thành đầy đủ, nó, giống như răng sữa, đẩy ra bên ngoài qua các xương. Khi làm như vậy, nó làm mòn chân răng sữa và cuối cùng làm nó lỏng lẻo và gãy. Không lâu sau đó, các răng vĩnh viễn mọc để chiếm chỗ này.

**Các yếu tố chuyển hóa ảnh hưởng sự phát triển của răng.** Tốc độ của

mọc răng có thể được đẩy nhanh bằng cả hai hormone tuyến giáp và tăng trưởng. Ngoài ra, sự lắng đọng của các muối trong dạng sóm của răng ảnh hưởng đáng kể bởi các yếu tố khác nhau của quá trình chuyển hóa, chẳng hạn như sự sẵn có của canxi và phốt phat trong chế độ ăn uống, lượng vitamin D, và tốc độ tiết PTH. Khi tất cả những yếu tố này là bình thường, ngà răng và men răng sẽ tương ứng khỏe mạnh, nhưng khi thiếu, quá trình canxi hóa của răng cũng có thể bị lỗi và răng sẽ bắt đầu thay đổi trong suốt cuộc đời.

**Trao đổi khoáng trong răng.** Muối, giống như xương, được cấu tạo của hydroxyapatite với cacbonat hấp thụ và các cation khác nhau liên kết với nhau trong một chất kết tinh cứng. Ngoài ra, muối mới liên tục được lắng đọng khi muối cũ tái hấp thu từ răng, như xảy ra trong xương. Lắng đọng và tái hấp thu xảy ra chủ yếu trong ngà răng và xi măng và một mức độ hạn chế trong men. Trong men, các quá trình này xảy ra chủ yếu là trao đổi khoáng với nước bọt thay vì với dịch cơ thể và khoang tủy. Tốc độ tái hấp thu và lắng đọng các chất khoáng trong xi măng tương đương với trong xương huyệt răng, trong khi tỷ lệ lắng đọng và tái hấp thu các khoáng chất trong ngà răng chỉ là một phần ba của xương. Xi măng có đặc điểm gần giống hệt với xương bình thường, trong đó có sự hiện diện của tạo cốt bào và hủy cốt bào, trong khi ngà răng không có những đặc điểm này, như đã giải thích trước đó. Sự khác biệt này chắc chắn giải thích sự khác biệt giữa tốc độ trao đổi khoáng.

Tóm lại, sự trao đổi khoáng sản liên tục xảy ra trong ngà răng và xi măng răng, mặc dù cơ chế trao đổi này trong ngà răng là không rõ ràng. Tuy nhiên, men trao đổi khoáng rất chậm, vì vậy nó vẫn duy trì hầu hết lượng khoáng chất ban đầu của nó trong suốt cuộc đời.

#### Bất thường răng

Hai bất thường nha khoa thường gặp nhất là sâu răng và lệch khớp cắn (malocclusion). Sâu răng dễ cập đến sự xói mòn của răng, trong khi lệch khớp cắn (malocclusion) thất bại do các răng trên và dưới không vừa nhau.

**Sâu răng, vai trò của vi khuẩn và thức ăn carbohydrates.** Sâu răng là kết quả hoạt động của các vi khuẩn trên răng, phổ biến nhất là vi khuẩn *Streptococcus mutans*. Đầu tiên là sự lắng đọng các mảng bám, là một màng tạo ra bởi sự kết tủa của nước bọt và thức ăn, trên răng. Một số lượng lớn các vi khuẩn sống trong mảng này và chuẩn bị để gây sâu răng. Vi khuẩn phụ thuộc phần lớn vào lượng carbohydrate để nuôi sống mình. Khi có sẵn carbohydrates, các hoạt động trao đổi chất của chúng được kích hoạt mạnh mẽ và sinh sản mạnh. Ngoài ra, chúng tạo thành axit (đặc biệt là axit lactic) và các enzym phân giải protein. Acid là thủ phạm chính trong việc gây ra sâu răng vì các muối canxi của răng hòa tan dần trong môi trường axit cao. Một khi đã trở thành muối

bị hấp thu, phần chất cẩn bản còn lại được tiêu hóa nhanh chóng bởi các enzym phân giải protein.

Men răng là hàng rào chính cho sự phát triển của sâu răng. Men răng có khả năng kháng axit hơn là ngà răng, chủ yếu là do các tinh thể men dày đặc, nhưng cũng do mỗi tinh thể men có kích thước gấp 200 lần so với mỗi tinh thể ngà. Một khi quá trình tiêu huyệt đã thâm nhập qua lớp men để vào ngà răng, nó sẽ diễn ra nhanh chóng do tính tan của muối ngà cao.

Do sự phụ thuộc vào carbohydrates của các vi khuẩn sâu răng dễ nuôi sống nó, Nên một chế độ ăn hàm lượng carbohydrate sẽ dẫn đến phát triển quá mức của sâu răng. Tuy nhiên, đó không phải là số lượng carbohydrate ăn vào mà tần số nó được ăn đó mới là quan trọng. Nếu carbohydrate được ăn tah nhỏ trong ngày thành nhiều bữa nhỏ chẳng hạn như bánh kẹo, các vi khuẩn được cung cấp dinh dưỡng trong nhiều giờ trong ngày do đó sự phát triển của sâu răng được tăng lên rất nhiều.

**Vai trò của flo và sâu răng.** Răng của trẻ uống nước có chứa một lượng nhỏ flo có men răng chắc khỏe hơn so với trẻ không được uống. Flo không làm cho men răng cứng hơn bình thường, nhưng các ion flo thay thế nhiều các ion hydroxyl trong các tinh thể hydroxyapatite, do đó làm cho tính kháng của men răng tăng gấp nhiều lần. Flo cũng có thể gây độc đối với vi khuẩn. Cuối cùng, khi lỗ sâu nhỏ phát triển trong men, flo được cho là để thúc đẩy sự lắng đọng canxi phosphat để "chữa lành" bề mặt men răng. Bất kể cơ chế nào mà flo bảo vệ răng, nhưng thực tế đã được biết rằng một lượng nhỏ flo bổ sung vào men răng làm khả năng chống sâu răng tăng gấp 3 lần như răng không có.

**Lệch khớp cắn.** Lệch khớp cắn (Malocclusion) thường được gây ra bởi sự bất thường di truyền một hàm khiến chúng phát triển ở các vị trí bất thường. Trong lệch khớp cắn, các răng không khít đúng và do đó chức năng nghiền hoặc cắt bình thường của răng không được đảm bảo. Lệch khớp cắn thỉnh thoảng cũng do vị trí bất thường của hàm dưới liên quan đến hàm trên, gây ra các triệu chứng đau ở khớp cắn, hú hồn răng.

Nha sĩ có thể chỉnh lệch khớp cắn đúng bằng cách dùng áp lực nhẹ nhàng kéo dài kéo lại các răng bằng niềng răng thích hợp. Áp lực nhẹ nhàng gây ra sự hấp thụ của xương huyệt răng ở phía nén của răng và lắng đọng của xương mới ở phía bên căng của răng. Bằng cách này, các răng dần dần di chuyển đến một vị trí mới theo áp suất.

#### Bibliography

- Alfadda TI, Saleh AM, Houillier P, Geibel JP: Calcium-sensing receptor 20 years later. Am J Physiol Cell Physiol 307:C221, 2014.
- Bauer DC: Clinical practice. Calcium supplements and fracture prevention. N Engl J Med 369:1537, 2013.
- Crane JL, Cao X: Bone marrow mesenchymal stem cells and TGF- $\beta$  signaling in bone remodeling. J Clin Invest 124:466, 2014.

- Elder CJ, Bishop NJ: Rickets. *Lancet* 383:1665, 2014.
- Hoenderop JG, Nilius B, Bindels RJ: Calcium absorption across epithelia. *Physiol Rev* 85:373, 2005.
- Holick MF: Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 357:266, 2007.
- Imai Y, Youn MY, Inoue K, et al: Nuclear receptors in bone physiology and diseases. *Physiol Rev* 93:481, 2013.
- Jones G, Strugnell SA, DeLuca HF: Current understanding of the molecular actions of vitamin D. *Physiol Rev* 78:1193, 1998.
- Khosla S, Amin S, Orwoll E: Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 29:441, 2008.
- Khosla S, Oursler MJ, Monroe DG: Estrogen and the skeleton. *Trends Endocrinol Metab* 23:576, 2012.
- Khosla S, Westendorf JJ, Oursler MJ: Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest* 118:421, 2008.
- Kopic S, Geibel JP: Gastric acid, calcium absorption, and their impact on bone health. *Physiol Rev* 93:189, 2013.
- Marcocci C, Cetani F: Clinical practice. Primary hyperparathyroidism. *N Engl J Med* 365:2389, 2011.
- Martin A, David V, Quarles LD: Regulation and function of the FGF23/klotho endocrine pathways. *Physiol Rev* 92:131, 2012.
- Marx SJ: Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med* 343:1863, 2000.
- Quarles LD: Endocrine functions of bone in mineral metabolism regulation. *J Clin Invest* 118:3820, 2008.
- Ralston SH: Clinical practice. Paget's disease of bone. *N Engl J Med* 368:644, 2013.
- Rosen CJ: Clinical practice. Vitamin D insufficiency. *N Engl J Med* 364:248, 2011.
- Seeman E, Delmas PD: Bone quality—the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 354:2250, 2006.
- Shoback D: Clinical practice. Hypoparathyroidism. *N Engl J Med* 359:391, 2008.
- Silver J, Kilav R, Naveh-Many T: Mechanisms of secondary hyperparathyroidism. *Am J Physiol Renal Physiol* 283:F367, 2002.
- Tordoff MG: Calcium: taste, intake, and appetite. *Physiol Rev* 81:1567, 2001.
- Zaidi M, Buettner C, Sun L, Iqbal J: Minireview: the link between fat and bone: does mass beget mass? *Endocrinology* 153:2070, 2012.



# Sinh lý tiền thai nghén và các hormone nữ

FChức năng sinh sản của phụ nữ chia làm 2 giai đoạn chính: (1) sự chuẩn bị của cơ thể phụ nữ cho việc thụ tinh và mang thai, và (2) quãng thời gian mang thai. Trong chương này sẽ nói về sự chuẩn bị của cơ thể phụ nữ cho mang thai, và Chương 83 trình bày về sinh lý của quá trình mang thai và sinh đẻ.

## BỘ PHẬN SINH DỤC NỮ

**Hình 82-1** và **82-2** trình bày về những cơ quan chính của hệ sinh dục phụ nữ, trong số đó quan trọng nhất là hai buồng trứng, vòi trứng, tử cung và âm đạo. Sự sinh sản bắt đầu với sự phát triển của trứng ở buồng trứng. Vào khoảng giữa mỗi chu kỳ kinh nguyệt (CKKN), duy nhất một nang trứng được tách ra khỏi buồng trứng và đi vào khoang ổ bụng gần với các tua vòi của vòi trứng hai bên. Nang trứng này sau đó chui vào một trong hai vòi trứng và đi vào tử cung; nếu nó được thụ tinh bởi một tinh trùng, nó sẽ làm tổ ở tử cung, nơi nang trứng được thụ tinh phát triển thành một bào thai, một bánh rau, một màng ối- và cuối cùng trở thành một em bé.

## SỰ PHÁT TRIỂN Ở BUỒNG TRỨNG

Trứng đang phát triển (*oocyte*) cũng giống như trứng trưởng thành (*ovum*) đều trải qua những giai đoạn của Sự tạo trứng (*oogenesis*) (Hình 82-3). Trong giai đoạn phát triển sớm của phôi thai, tế bào mầm nguyên thủy từ nội bì lụng của túi noãn hoàng di chuyển dọc theo mạc treo ruột sau lên lớp bề mặt của buồng trứng, vị trí đó được phủ một lớp biểu mô mầm, hình thành phôi từ lớp biểu mô mầm của mào sinh dục. Trong suốt giai đoạn di cư, những tế bào mầm phân chia nhiều lần. Một khi những tế bào mầm nguyên thủy di chuyển đến lớp biểu mô mầm, chúng bắt đầu di chuyển đến vùng vỏ và trở thành nang trứng nguyên thủy (*primordial ova*).

Mỗi nang trứng nguyên thủy phủ xung quanh nó bởi một lớp tế bào mỏng từ mô đệm của buồng trứng (*ovarian stroma*) và khiến chúng có tính chất của biểu mô; những tế bào dạng biểu mô này được gọi là *những tế bào hạt*. Nang trứng được bao quanh bởi một lớp tế bào hạt gọi là *nang nguyên thủy*. Trong giai đoạn này

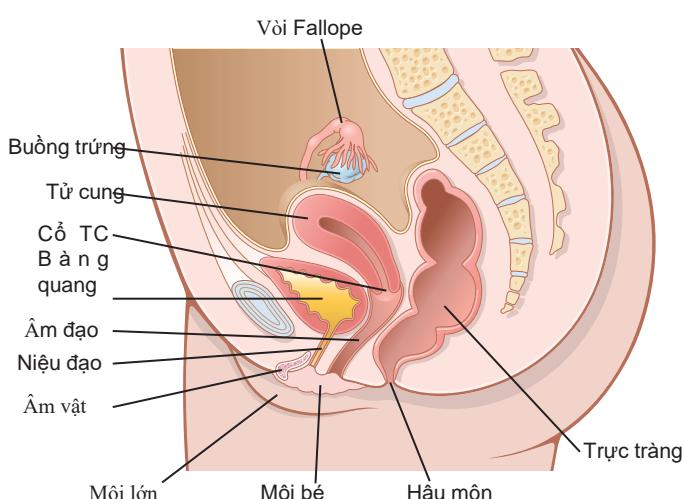
nang trứng vẫn chưa phát triển hoàn chỉnh và được gọi là nang sơ cấp (*primary oocyte*), cần thêm hai lần phân bào nữa mới có thể thụ tinh với tinh trùng.

Noãn nguyên bào (*oogonia*) ở buồng trứng trong thời kì phôi thai đã hoàn thành việc phân chia và bước đầu tiên của quá trình giảm phân bắt đầu vào tháng thứ 5. Tế bào mầm nguyên phân sau đó dừng hẳn và không có thêm noãn bào nào được tạo thành. Lúc sinh ra mỗi buồng trứng chứa khoảng 1-2 triệu nang noãn nguyên thủy (*primary oocytes*).

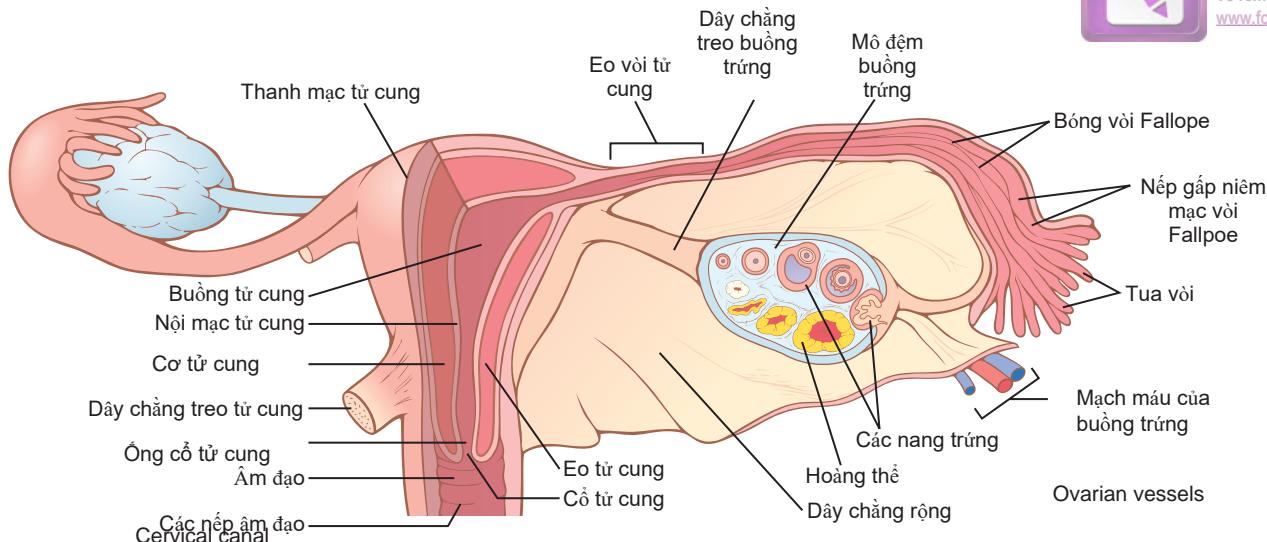
Nang noãn nguyên thủy phân chia lần đầu tiên sau tuổi dậy thì, Mỗi noãn bào phân chia thành hai tế bào, một nang trứng lớn (nang thứ cấp) và một thể cực thứ nhất. Mỗi một tế bào có chứa 23 nhiễm sắc thể nhân đôi. Thể cực thứ nhất có thể hoặc không trai qua phân bào giảm nhiễm thứ hai và sau đó tiêu biến. Trứng trai qua lần phân bào giảm nhiễm thứ hai, và sau khi nhiễm sắc từ chị em tách ra, sự giảm phân tạm thời dừng lại. Nếu trứng được thụ tinh, bước cuối cùng trong giảm phân xảy ra và các nhiễm sắc từ chị em trong trứng đi đến các tế bào riêng biệt.

Khi buồng trứng phóng noãn (rung trứng) và nếu sau đó trứng được thụ tinh, bước phân bào cuối cùng sẽ xảy ra. Một nửa số các nhiễm sắc thể chị em vẫn ở lại trong trứng thụ tinh và nửa còn lại được chuyển vào thể cực thứ hai, sau đó tiêu biến.

Ở tuổi dậy thì, chỉ có khoảng 300.000 trứng còn lại trong buồng trứng, và chỉ có một tỷ lệ phần trăm nhỏ những tế bào trứng này sẽ trưởng thành. Hàng ngàn tế bào trứng không được

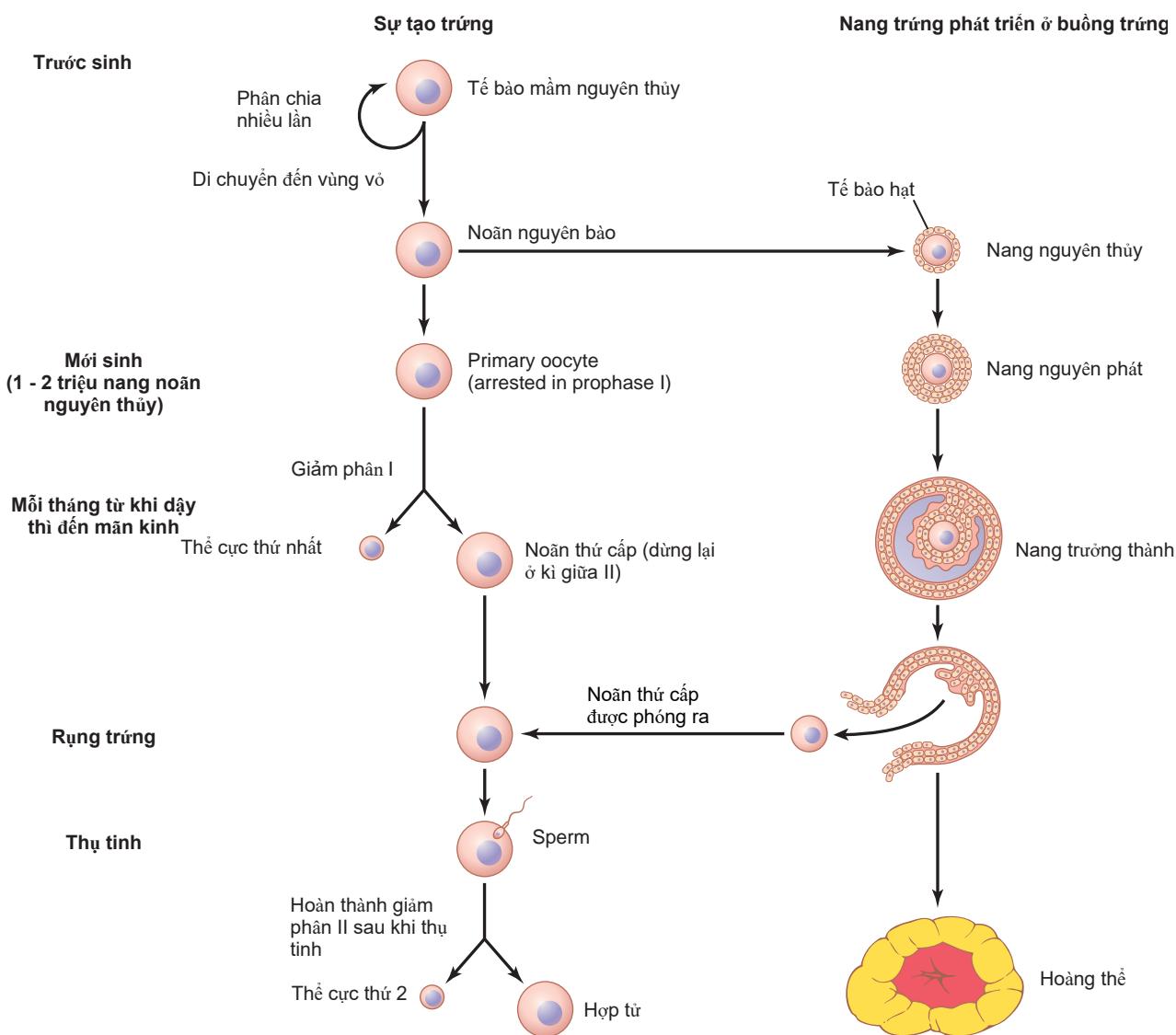


Hình 82-1. Cơ quan sinh dục nữ



Hình 82-2. Cấu trúc bên trong của tử cung, buồng trứng và vòi tử cung.

Vaginal rugae



Hình 82-3. Quá trình sinh trứng và sự phát triển của nang trứng.



phát triển sẽ thoái hóa dần và tiêu biến. Trong độ tuổi sinh sản của người phụ nữ, khoảng từ 13 và 46 tuổi, chỉ có 400- 500 nang nguyên thủy phát triển đủ mức để phóng noãn- mỗi tháng một lần, những trứng còn lại bị thoái hóa dần. Vào cuối thời kỳ sinh sản (menses), chỉ còn lại một vài nang nguyên thủy ở buồng trứng, và thậm chí những nang này cũng sẽ bị thoái hóa ngay sau đó.

### HỆ NỘI TIẾT CỦA NỮ

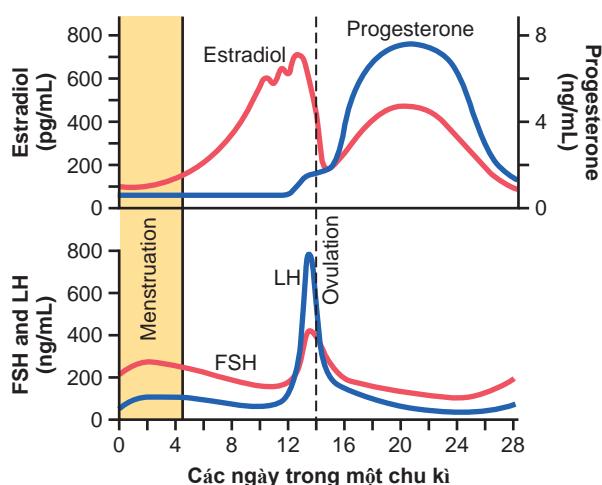
Hệ nội tiết của phụ nữ, cũng như ở nam giới, bao gồm 3 mức độ từ trên xuống như sau::

1. Hormone vùng dưới đồi, gọi là hormone điều hòa FSH và LH(GnRH)
2. Các hormone thùy trước tuyến yên, hormone kích thích nang trứng (FSH) và hormone hoàng thể (LH), cả hai đều được bài tiết dưới sự chỉ huy của GnRH từ vùng dưới đồi.
3. Các hormone buồng trứng, estrogen và progesteron, được bài tiết ở buồng trứng đáp ứng lại 2 hormone sinh dục tiết ra từ tuyến yên.

Những hormone này được bài tiết với nồng độ liên tục thay đổi trong suốt các giai đoạn khác nhau của CKKN.

**Hình 82-4** cho thấy sự thay đổi về nồng độ của 2 hormone thùy trước tuyến yên FSH và LH (đường cong phía trên) và của 2 hormone buồng trứng estradiol (estrogen) và progesterone (2 đường cong dưới).

Lượng GnRH được bài tiết từ vùng dưới đồi ít biến động trong suốt CKKN. Nó được bài tiết trong một chu kỳ ngắn trung bình khoảng 90 phút một lần, tương tự như nam giới.



**Hình 82-4.** Định lượng nồng độ hormone kích thích tuyến sinh dục và hormone buồng trứng trong huyết tương trong một CKKN bình thường. FSH, hormone kích thích nang trứng; LH, hormone kích thích hoàng thể

### CHU KÌ BUỒNG TRỨNG: CHỨC NĂNG CỦA CÁC HORMONE ĐIỀU HÒA TUYẾN SINH DỤC

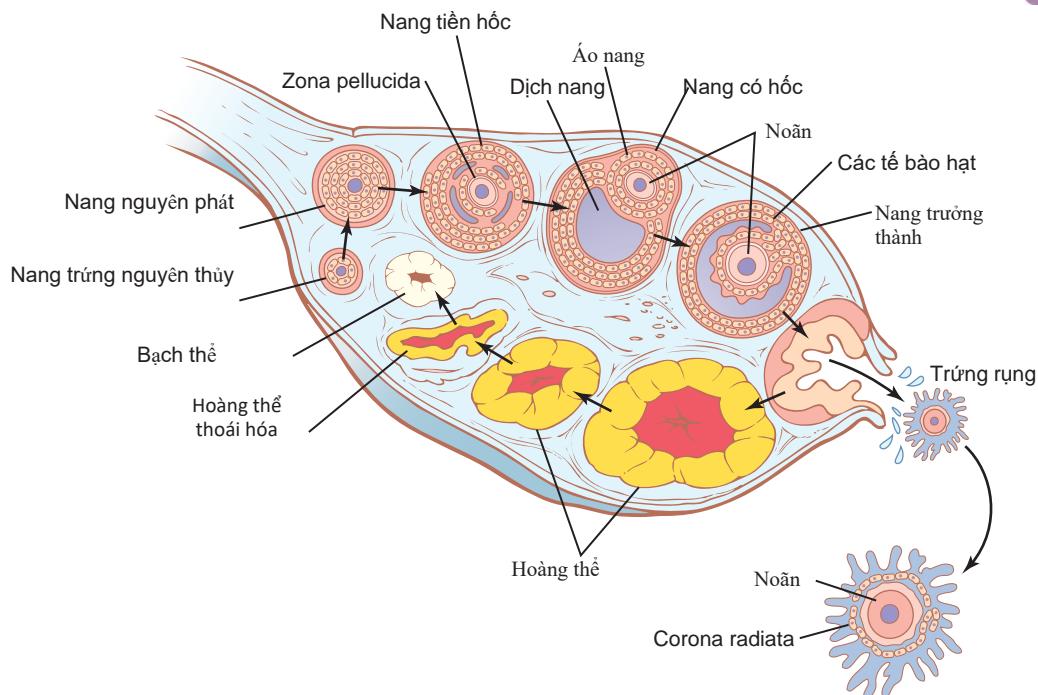
Độ tuổi sinh sản của phụ nữ được đặc trưng bởi nhịp điệu thay đổi hàng tháng của nồng độ bài tiết các hormone nữ và những biến đổi về thực thể tương ứng ở buồng trứng và bộ phận sinh dục. Tinh nhịp điệu này được gọi là chu kỳ sinh dục phụ nữ (hoặc nói ngắn gọn là chu kỳ kinh nguyệt). Độ dài trung bình của chu kỳ là 28 ngày. Chu kỳ có thể ngắn khoảng 20 ngày hoặc thậm chí kéo dài 45 ngày ở một số phụ nữ, mặc dù những bất thường về độ dài CKKN thường liên quan đến giảm khả năng thụ tinh

Chu kỳ sinh dục phụ nữ mang đến hai kết quả quan trọng. Thứ nhất, bình thường duy nhất chỉ một nang noãn được phóng ra từ buồng trứng mỗi tháng, do đó chỉ duy nhất một thai nhi phát triển trong tử cung tại một thời điểm. Thứ hai, lớp nội mạc tử cung được chuẩn bị sẵn sàng cho sự làm tổ của noãn đã thụ tinh vào một giai đoạn nhất định trong tháng.

### CÁC HORMONE ĐIỀU HÒA TUYẾN SINH DỤC VÀ NHỮNG ẢNH HƯỞNG LÊN BUỒNG TRỨNG

Những biến đổi ở buồng trứng diễn ra trong CKKN phụ thuộc hoàn toàn vào hai hormone điều hòa tuyến sinh dục FSH và LH, được bài tiết từ thùy truwocs tuyến yên. Cả hai FSH và LH đều là những glycoproteins nhỏ có khối lượng phân tử khoảng 30,000. Nếu vắng mặt hai hormone này, buồng trứng sẽ không hoạt động, xảy ra trong giai đoạn thơ ấu, khi hầu như không có sự bài tiết của hormone tuyến yên. Đến khoảng 9- 12 tuổi, tuyến yên bắt đầu bài tiết liên tục lượng lớn FSH và LH, dẫn đến sự khởi động của chu kỳ sinh dục bắt đầu vào khoảng 11- 15 tuổi. Giai đoạn này được gọi là dậy thì, và thời gian xuất hiện CK-KN đầu tiên gọi là lần hành kinh đầu tiên. Suốt mỗi tháng của chu kỳ sinh dục, diễn ra một chu kỳ tăng và giảm FSH và LH, được trình bày ở phần dưới **Hình 82-4**. Chu kỳ biến đổi này tạo ra chu kỳ biến đổi ở buồng trứng, sẽ được trình bày ở các phần sau.

Cả hai FSH và LH kích thích những tế bào đích tại buồng trứng bằng cách gắn đặc hiệu với các receptor FSH và LH trên màng các tế bào buồng trứng. Sau đó, những receptor được kích hoạt làm tăng khả năng bài tiết và thường kèm theo khả năng phát triển cũng như tăng sinh tế bào. Hầu hết tất cả những kích thích là kết quả của sự hoạt hóa chuỗi adenosine mono-phosphate thuộc hệ thống truyền tin thứ phát tại tế bào chất, sau đó hình thành protein kinase và tập hợp các phản ứng phosphoryl hóa của các enzym quan trọng xúc tác cho quá trình phân hủy các hormone, được nói đến ở Chương 75.



Hình 82-5. Các giai đoạn phát triển của nang trứng ở buồng trứng, và sự hình thành hoàng thể.

#### SỰ PHÁT TRIỂN CỦA NANG TRỨNG- GIAI ĐOẠN “NANG” CỦA CHU KÌ BUỒNG TRỨNG

**Hình 82-5** trình bày những bước phát triển của nang trứng ở buồng trứng. Khi bé gái ra đời, mỗi nang được bao quanh bởi một lớp tế bào hạt; nang trứng, và lớp tế bào hạt bao sát xung quanh, được gọi là nang trứng nguyên thủy (hình 82-4). Trong thời kì thơ áu, những tế bào hạt được cho rằng là nơi cung cấp chất dinh dưỡng cho nang trứng và tiết ra yếu tố ức chế trưởng thành noãn giúp nang trứng giữ ở trạng thái nguyên thủy trong pha đầu của sự giảm giảm phân. Sau đó, sau tuổi dậy thì, khi FSH và LH được bài tiết từ thùy trước tuyến yên đủ về số lượng, buồng trứng (cùng với một số nang của nó) bắt đầu phát triển.

Giai đoạn đầu tiên của sự phát triển nang trứng là sự phát triển ở mức trung bình của nang, đường kính tăng gấp đôi hoặc gấp ba. Sau đó theo sự lớn lên thêm vào của lớp tế bào hạt ở một số nang; những nang này được gọi là nang trứng nguyên phát.

**Sự phát triển của nang có hốc và nang nước:** Trong những ngày đầu của mỗi CKKN, nồng độ của FSH và LH được tiết ra từ thùy trước tuyến yên hơi tăng đến mức độ vừa phải, và sự gia tăng của FSH hơi lớn hơn của LH và dẫn trước LH trong vài ngày. Những hormone này, đặc biệt là FSH, kích thích sự phát triển của 6 đến 12 nang trứng nguyên phát mỗi tháng. Sự ảnh hưởng đầu tiên là sự tăng sinh đột ngột của các tế bào hạt, mang đến sự tăng lên về số lớp tế bào

Hơn nữa, các tế bào hình thoi đến từ khoảng kẽ buồng trứng tập hợp từ một số lớp bên ngoài các tế bào hạt, mang đến sự tăng trưởng cho phần thứ hai của tế bào được gọi là lớp áo. Lớp áo được chia làm hai lớp. Lớp áo trong, các tế bào có cấu tạo biểu mô giống như các tế bào hạt và phát triển khả năng chế tiết thêm các hormone giới tính (estrogen và progesterone). Lớp vỏ ngoài, phát triển thành bao vòi liên kết có nhiều mạch máu, sau này sẽ trở thành lớp vỏ bao của nang trứng phát triển.

Sau giai đoạn tăng sinh của sự phát triển, trong vài ngày, các tế bào hạt bài tiết dịch nang chứa nồng độ cao estrogen, một trong những hormone sinh dục quan trọng (sẽ được nói đến sau). Sự tích lũy tăng dần của lượng dịch này tạo nên một hang trong khối tế bào hạt (được trình bày ở **Hình 82-5**).

Sự phát triển sớm của nang nguyên phát trở thành nang thứ phát được kích thích bởi FSH. Sau đó sự tăng trưởng nhanh chóng diễn ra, làm cho nang trứng ngày càng lớn hơn và được gọi là *nang có hốc*. Sự tăng trưởng này được gây ra theo cơ chế sau:

1. Estrogen được tiết vào nang trứng làm cho các tế bào hạt tăng số lượng các thụ thể FSH; tạo ra sự phản hồi dương tính, bởi vì việc này làm cho các tế bào hạt tăng nhạy cảm với FSH hơn.
2. FSH tuyến yên và estrogen cùng kích thích thụ thể LH ở các tế bào hạt, dẫn đến có thêm sự kích thích của LH cùng với sự kích thích của FSH và càng làm tăng mạnh mẽ sự chế tiết hormone của nang trứng. (3) Sự tăng lên của estrogen từ nang trứng cùng với sự tăng lên của LH từ thùy trước tuyến yên phối hợp [HocDayAc.com](http://HocDayAc.com) tăng sinh của lớp áo nang cũng như tăng cường khả năng bài tiết của chúng.



3. The Sứ tăng lên của estrogen từ nang trứng cùng với sự tăng lên của LH từ thùy trước tuyến yên phối hợp lại gây ra sự tăng sinh của lớp áo nang cũng như tăng cường khả năng bài tiết của chúng.

Một khi nang trứng thứ phát bắt đầu phát triển, chúng tăng trưởng một cách bùng nổ. Noãn cũng lớn lên gấp 3 đến 4 lần đường kính, tổng đường kính của noãn tăng gấp 10 lần, còn hốc to lên gấp 1000 lần. Trong khi nang trứng to ra, noãn cùng một khối tế bào hạt bị đẩy về một phía của nang trứng.

**Chỉ duy nhất một nang trứng trưởng thành hoàn toàn mỗi tháng, và các nang còn lại bị teo đi.** Sau một tuần hoặc nhiều hơn của quá trình phát triển nhưng trước khi diễn ra sự thụ tinh, một nang trứng bắt đầu phát triển vượt trội hơn số nang còn lại; 5 đến 11 nang còn lại bị teo đi và trở thành *nang tịt*.

Nguyên nhân của sự teo các nang vẫn chưa rõ, nhưng được cho rằng là vì: lượng lớn estrogen từ nang trứng phát triển trội nhất tác động lên vùng dưới đồi để làm giảm sự bài tiết FSH tại thùy trước tuyến yên, bằng cách này ngăn chặn sự tăng trưởng của các nang trứng còn lại. Do đó, nang trứng lớn nhất tiếp tục phát triển bởi vì ảnh hưởng của sự phản hồi dương tính, ngược lại các nang trứng khác ngừng phát triển và thực chất rất khó giải thích.

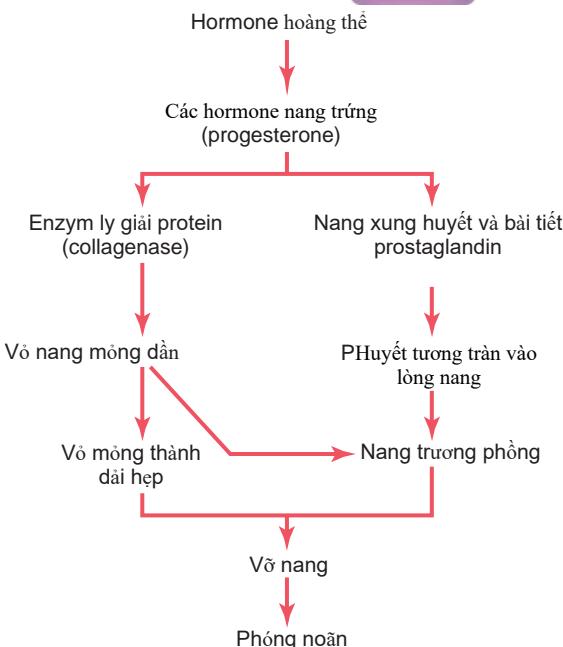
Giai đoạn teo rất quan trọng, bởi vì nó chỉ cho phép duy nhất một nang trứng phát triển đủ lớn mỗi tháng để thụ tinh; ngăn chặn việc có hơn một phôi thai phát triển trong một lần mang thai. Nang trứng đạt đường kính khoảng 1 đến 1,5 cm trong giai đoạn thụ tinh và được gọi là *nang trưởng thành*.

### Sự phóng noãn

Sự phóng noãn trên những phụ nữ có CKKN kéo dài 28 ngày thường diễn ra vào ngày thứ 14 sau khi bắt đầu CKKN. Ngay trước khi phóng noãn, lớp áo ngoài của nang trứng lớn lên đột ngột, và một vùng nhỏ ở trung tâm bao nang được gọi là *gò trứng* (*stigma*), mọc lên như núm vú. Trong khoảng 30 phút hoặc lâu hơn, dịch bắt đầu được tiết ra từ nang trứng qua gò trứng, và khoảng sau đó 2 phút, gò trứng tách rộng ra, tiết nhiều dịch nhầy hơn, dịch nhầy lấp đầy phần trung tâm của nang trứng, và thoát ra ngoài. Trong dịch nhầy này mang theo noãn được bao quanh bởi vài ngàn tế bào hạt, được gọi là *corona radiata*.

**Định của LH rất cần thiết cho sự phóng noãn.** LH cần thiết cho giai đoạn phát triển cuối cùng của nang trứng và sự phóng noãn. Nếu không có hormone này, ngay cả khi có nồng độ cao của FSH, nang trứng cũng không thể phóng noãn.

Khoảng 2 ngày trước khi phóng noãn (lý do vẫn chưa được biết hoàn toàn nhưng sẽ được nói đến ở phần sau), nồng độ LH do thùy trước tuyến yên tiết ra tăng lên rõ rệt, tăng từ 6 đến 10 lần và



Hình 82-6. Cơ chế rụng trứng

và đạt đến mức cao nhất khoảng 16 giờ trước phóng noãn. Cùng thời điểm đó, FSH cũng tăng lên gấp 2 đến 3 lần, và FSH cùng với LH phối hợp lại tạo ra sự lớn lên nhanh chóng của nang trứng trong ngày cuối trước khi phóng noãn. LH còn gây ra ảnh hưởng đặc hiệu lên các tế bào hạt và tế bào của lớp áo trong, biến phần lớn chúng trở thành những tế bào chế tiết progesterone. Do đó, mức độ chế tiết estrogen bắt đầu giảm khoảng 1 ngày trước khi phóng noãn, ngược lại, lượng progesterone bắt đầu được tiết ra nhiều hơn.

Đây là sự kết hợp của: (1) sự phát triển nhanh chóng của nang trứng, (2) ức chế bài tiết estrogen sau giai đoạn bài tiết quá mức hormone này, và (3) bắt đầu chế tiết progesterone. Nếu không có sự chế tiết progesterone, sẽ không thể xảy ra phóng noãn.

**Bắt đầu phóng noãn.** Hình 82-6 mô tả quá trình bắt đầu phóng noãn, cho ta thấy vai trò của hormone LH được tiết ra từ thùy trước tuyến yên. LH kích thích sự chế tiết hormone của nang trứng trong đó có progesterone. Trong vòng vài giờ, có 2 sự kiện diễn ra, cả hai đều cần thiết cho sự rụng trứng:

- Lớp áo ngoài (lớp vỏ nang) bắt đầu tiết ra enzyme phân giải protein từ các hạt lysosome, bào mòn lớp vỏ nang làm cho lớp vỏ ngày càng mỏng dần cùng với sự to lên của toàn bộ nang và sự thoái hóa của noãn.

- Cùng lúc đó, xảy ra sự phát triển nhanh chóng của các mạch máu vào trong vỏ nang cùng với prostaglandin (hormone tại chỗ gây giãn mạch) được tiết vào trong lòng nang. Hai sự kiện này làm cho huyết tương ngấm vào trong lòng nang trứng, góp phần làm cho nang to lên. Cuối cùng,



Cuối cùng, nang trưng to kết hợp với sự thoái hóa của noãn làm vỡ nang, giải phóng noãn.

### HOÀNG THỂ VÀ GIAI ĐOẠN HOÀNG THỂ CỦA CHU KÌ BUÔNG TRỨNG

Trong vài giờ sau khi noãn được phóng ra từ nang trưng, phần còn lại của các tế bào hạt và tế bào lớp áo trong nhanh chóng trở thành *các tế bào hoàng thể*. Chúng tăng kích thước gấp đôi hoặc nhiều hơn và chứa đầy chất béo làm cho chúng có màu vàng nhạt. Quá trình này gọi là *hoàng thể hóa*, và toàn bộ khối tế bào này được gọi là *hoàng thể*, **được trình bày ở Hình 82-5**. Các mạch cấp máu cũng được phát triển phong phú vào trong hoàng thể.

Những tế bào hạt trong hoàng thể phát triển rộng lướt nội chất mịn, chế tiết một lượng lớn progesterone và estrogen (progesterone nhiều hơn estrogen). Các tế bào lớp áo trong tiết ra chủ yếu là các hormone nam tính như testosterone và androstenedion nhiều hơn là các hormone nữ. Tuy nhiên, đa số các hormone này cũng được các tế bào hạt chuyển thành hormone nữ giới.

Ở phụ nữ bình thường, hoàng thể lớn lên đạt đường kính khoảng 1,5 cm sau 7-8 ngày sau phóng noãn. Sau đó hoàng thể bắt đầu teo đi và cuối cùng mất chức năng chế tiết cũng như màu vàng nhạt- màu của chất béo sau phóng noãn khoảng 12 ngày. Trở thành *hoàng thể thoái hóa*. Vài tuần sau đó, nó được thay thế bởi mô liên kết và khoảng hơn một tháng sau sẽ tiêu biến.

**Chức năng kích thích hoàng thể của LH** Sự biến đổi của các tế bào hạt và tế bào lớp áo trong thành tế bào hoàng thể phụ thuộc phần lớn vào lượng LH được tiết ra từ thùy trước tuyến yên. Thực chất, khả năng này khiến cho LH có tên là “hormone kích thích hoàng thể”. Quá trình hoàng thể hóa còn dựa trên sự phóng noãn của nang trưng. Một hormone không điển hình nằm trong dịch nang, gọi là *ý yếu tố ức chế hoàng thể*, dường như giữ cho quá trình hoàng thể hóa được kiểm soát đến sau khi sự phóng noãn xảy ra.

**Sự chế tiết của hoàng thể: một chức năng nữa của LH:** Hoàng thể là một tuyến chế tiết mạnh mẽ, tiết ra một lượng lớn progesterone và estrogen. Một khi LH (chủ yếu được tiết nhiều trong thời kì nang trưng tăng sinh) đã tác động lên các tế bào hạt và các tế bào lớp áo trong để diễn ra sự hoàng thể hóa, các tế bào hoàng thể dường như đã được lập trình trước và sẽ trải qua các giai đoạn (1) tăng sinh, (2) lớn lên, (3) chế tiết và cuối cùng là (4) thoái hóa. Tất cả diễn ra trong khoảng 12 ngày. Chúng tôi sẽ nói về quá trình mang thai ở Chương 83 khi xuất hiện một hormone khác cũng mang tính chất gần tương tự như LH, đó là hormone rau thai (hCG), được tiết ra từ bánh rau, có thể

tác động lên hoàng thể nhằm kéo dài sự tồn tại của nó, thường diễn ra trong ít nhất 2 đến 4 tháng đầu của thai kì.

**Sự teo nhỏ của hoàng thể và bắt đầu một chu kỳ buồng trứng tiếp theo.** Estrogen và progesterone (ở một mức độ bài tiết thấp hơn), được tiết ra bởi hoàng thể trong suốt giai đoạn hoàng thể của chu kỳ buồng trứng, gây ra feedback mạnh mẽ lên thùy trước tuyến yên để duy trì sự bài tiết FSH và LH luôn ở mức độ thấp.

Thêm vào đó, các tế bào hoàng thể tiết ra một lượng nhỏ hormone *inhibin*, tương tự như *inhibin* được tiết ra từ tế bào Sertoli ở tinh hoàn nam giới, hormone này ức chế sự chế tiết của thùy trước tuyến yên, đặc biệt là chế tiết FSH. Kết quả là nồng độ của FSH và LH trong máu duy trì ở mức thấp, sự biến mất của hai hormone này khiến cho hoàng thể bị thoái hóa hoàn toàn, quá trình này gọi là *sự thoái hóa hoàng thể*.

Sự thoái hóa bình thường diễn ra chính xác vào khoảng ngày thứ 12 của hoàng thể, vào khoảng ngày thứ 26 của CKKN bình thường, 2 ngày trước khi bắt đầu hành kinh. Vào thời điểm đó, sự chế tiết FSH ngừng lại đột ngột, progesterone và inhibin mất đi tác dụng ức chế lên thùy trước tuyến yên, cho phép tuyến yên trước tăng bài tiết FSH và LH trở lại. FSH và LH khởi động quá trình phát triển của các nang trưng mới, bắt đầu một chu kỳ buồng trứng mới. Sự bài tiết rất ít hormone progesterone và estrogen vào thời điểm này dẫn đến sự hành kinh ở tử cung, sẽ được nói đến sau.

### KẾT QUẢ

Khoảng mỗi 28 ngày, các hormone tuyến sinh dục từ thùy trước tuyến yên kích thích khoảng 8-12 nang trưng mới bắt đầu phát triển tại buồng trưng. Một trong những nang này cuối cùng trở thành “nang trưng thành” và rụng vào ngày thứ 14 trong chu kỳ. Chủ yếu estrogen được bài tiết trong quá trình phát triển của nang.

Sau sự phóng noãn, các tế bào chế tiết của nang rụng biến thành hoàng thể, chế tiết một lượng lớn hai hormone nữ qua trọng- progesterone và estrogen. Sau 2 tuần, hoàng thể thoái hóa, hậu quả là các hormone buồng trưng estrogen và progesterone bị giảm mạnh, và sự hành kinh bắt đầu. Sau đó lại khởi động một chu kỳ buồng trưng mới.

### CHỨC NĂNG CỦA CÁC HORMONE BUỒNG TRỨNG- ESTRADIOL VÀ PROGESTERONE

Hai loại hormone buồng trưng là *estrogen* và *progesterin*, thành phần quan trọng nhất của estrogen là estradiol và của progesterin là progesteron. Estrogen chủ yếu tác động lên sự tăng trưởng và phát triển của các tế bào đặc hiệu trong cơ thể- đảm bảo cho sự phát triển hầu hết



các đặc tính sinh dục thứ phát của nữ giới. Chức năng chủ yếu của progestin là chuẩn bị ở tử cung cho sự mang thai và ở tuyến vú để tạo sữa.

### TÍNH CHẤT HÓA HỌC CỦA CÁC HORMONE SINH DỤC

**Estrogens.** Bình thường ở phụ nữ không mang thai, một lượng có ý nghĩa estrogen được bài tiết duy nhất từ buồng trứng, mặc dù có một phần nhỏ được tiết ra từ vỏ thượng thận. Trong quá trình mang thai, một lượng rất lớn estrogen được tiết ra từ bánh rau sẽ được nói đến ở Chương 83.

Có 3 loại estrogen trong huyết tương người phụ nữ:  $\beta$ -estradiol, estron, và estriol, công thức của chúng được trình bày ở **Hình 82-7**. Loại estrogen chính được tiết từ buồng trứng là  $\beta$ -estradiol. Một lượng nhỏ estron cũng được tiết, nhưng đa số chúng được tiết ra ở mô ngoại vi từ androgen được tiết từ tuyến thượng thận và các tế bào thuộc lớp áo nang. Estriol là một hormone yếu; là sản phẩm của quá trình oxy hóa estradiol hoặc estron, được chuyển hóa chủ yếu ở gan.

$\beta$ -estradiol mạnh gấp 12 lần estron và gấp 80 lần estriol. So sánh về

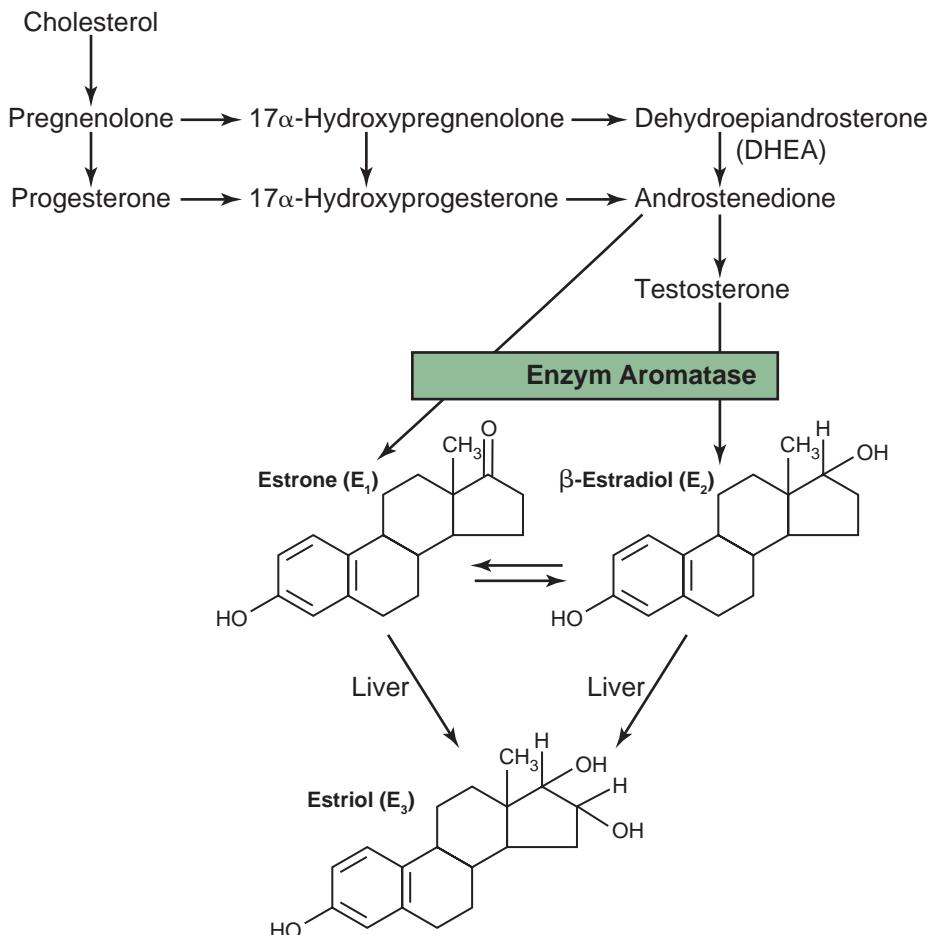
độ mạnh tương đối, ta có thể thấy  $\beta$ -estradiol mạnh gấp nhiều lần hai hormone kia kết hợp lại. Do đó,  $\beta$ -estradiol được coi là estrogen chính, mặc dù ảnh hưởng của estron cũng không thể phủ định.

**Progestins.** Cho đến nay hormone quan trọng nhất của các hormone progestin là progesterone. Tuy nhiên, cũng có lượng nhỏ một loại hormone progestin- 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone, được tiết cùng với progesterone và cơ bản có tác dụng tương tự như progesterone. Từ đó, trên thực hành, progesterone được coi là hormone quan trọng nhất của progestin.

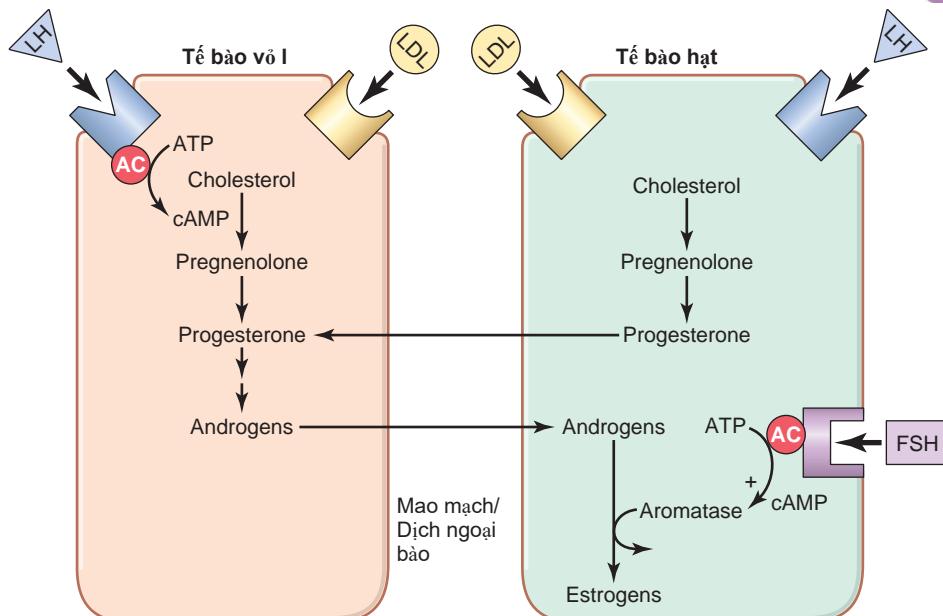
Bình thường ở phụ nữ không mang thai, progesterone chỉ được tiết ra với một lượng có ý nghĩa ở nửa sau của chu kỳ buồng trứng, khi đó progesterone được tiết bởi hoàng thể.

Nhu chúng ta sẽ thấy ở Chương 83, một lượng lớn progesterone cũng được bài tiết từ bánh rau trong quá trình mang thai, đặc biệt từ tháng thứ tư trở đi của thai kì.

**Sự tổng hợp của estrogen và progesteron.** Công thức hóa học của estrogen và progesterone ở **Hình 82-7** cho thấy chúng đều là các steroid. Chúng được



**Hình 82-7.** Sự phân giải các hormone chính ở nữ. Cấu trúc hóa học của các chất tiền hormone, bao gồm cả progesterone, được trình bày ở Hình 78-2.



**Hình 82-8.** Sự tương tác của các tế bào vỏ nang và các tế bào hạt để bài tiết estrogen. Các tế bào vỏ nang, dưới sự điều chỉnh của (LH), bài tiết androgens ngầm vào các tế bào hạt. Tại nang trưởng thành, hormone kích thích nang trứng(FSH) hoạt động tại các tế bào hạt làm kích hoạt aromatase, chuyển androgen thành estrogen. AC, enzyme xúc tác chuyển ATP thành cAMP; ATP, adenosine triphosphate; cAMP, adenosine monophosphate vòng; LDL, lipoproteins mật độ phân tử thấp

tổng hợp ở buồng trứng chủ yếu từ cholesterol nguồn gốc từ máu và một lượng nhỏ từ các acetyl coenzyme A, tập hợp các phân tử này có thể tập hợp lại để tạo nên sự phù hợp của nhân steroid

Trong quá trình tổng hợp, phần lớn progesterone và hormone nam testosterone được tổng hợp trước; sau đó, trong giai đoạn nang trứng của chu kỳ buồng trứng, trước khi hai hormone này rời khỏi buồng trứng, hầu hết testosterone và một lượng lớn progesterone được các tế bào hạt chuyển thành estrogen. Bởi vì lớp áo nang bị mất enzyme aromatase ở các tế bào hạt nên không thể chuyển androgen thành estrogen. Tuy nhiên, androgen được khuếch tán qua khỏi lớp áo nang đến adjacent các tế bào hạt (adjacent granulosa cells), tại đây chúng được chuyển thành estrogen nhờ enzyme aromatase, hoạt động này được kích thích bởi FSH (Hình 82-8).

Trong quá trình tổng hợp, phần lớn progesterone và hormone nam testosterone được tổng hợp trước; sau đó, trong giai đoạn nang trứng của chu kỳ buồng trứng, trước khi hai hormone này rời khỏi buồng trứng, hầu hết testosterone và một lượng lớn progesterone được các tế bào hạt chuyển thành estrogen. Trong giai đoạn hoàng thể, progesterone được tiết ra quá nhiều so với phần được chuyển đổi, làm cho lượng progesterone trong máu tăng cao. Ngoài ra, ở nữ lượng testosterone được bài tiết từ buồng trứng vào huyết tương bằng khoảng 1/15 lần lượng testosterone được tiết ra từ tinh hoàn ở nam giới.

**Estrogen và progesterone được vận chuyển trong máu đến protein huyết tương.** Cả estrogen và progesterone đều được vận chuyển trong máu nhờ albumin huyết tương và với các globulin gắn đặc hiệu. Sự liên kết giữa hai hormone này với protein huyết tương đủ lòng lèo để chúng nhanh chóng được hấp thu vào các mô trong thời gian khoảng 30 phút hoặc hơn.

**Chức năng phân hủy estrogen của gan.** Gan phân hủy estrogen thành glucoronide và sulphat, và khoảng 1/5 sản phẩm của sự phân hủy này được đào thải qua dịch mật; phần còn lại được thải qua nước tiểu. Gan còn chuyển hóa hai loại estrogen mạnh là estradiol và estron thành loại estrogen yếu-estradiol. Do đó, thực tế khả năng giáng hóa của gan làm tăng hoạt hóa estrogen trên cơ thể, đôi khi có thể gây ra cường estrogen.

**Số phận của Progesterone.** Khoảng vài phút sau khi được bài tiết, hầu hết progesterone bị phân hủy thành các nhân steroid và mất hết chức năng. Cũng như estrogen, gan là nơi thực hiện quá trình giáng hóa progesterone.

Sản phẩm chính của sự giáng hóa progesterone là pregnandiol. Khoảng 10% progesterone được bài tiết qua nước tiểu dưới dạng pregnandiol. Do đó, ta có thể ước lượng nồng độ progesterone của cơ thể từ sự bài tiết này.

#### CHỨC NĂNG CỦA ESTROGEN- ẢNH HƯỞNG CỦA ESTROGEN LÊN ĐẶC TÍNH SINH DỤC TIỀN PHÁT VÀ THÚ PHÁT

Chức năng cơ bản của estrogen là kích thích sự tăng sinh và phát triển tế bào ở các mô của bộ máy sinh dục và các mô khác liên quan đến chức năng sinh sản.

**Ảnh hưởng của estrogen lên tử cung và bộ phận sinh dục ngoài:** Trong thời thơ ấu, estrogen chỉ được



tiết với một lượng rất nhỏ, nhưng đến giai đoạn dậy thì, lượng estrogen được tiết ra dưới sự kích thích của hormone điều hòa tuyến sinh dục của tuyến yên tăng lên trên 20 lần. Khí đó, cơ quan sinh dục nữ chuyển từ của trẻ em sang người trưởng thành. Buồng trứng, vòi trứng, tử cung và âm đạo cũng tăng kích thước lên nhiều lần. Cùng với sự lớn lên của bộ phận sinh dục ngoài, cũng có sự phát triển của mõ ở vùng mu và hai môi lớn và sự lớn lên của hai môi nhỏ.

Thêm vào đó, estrogen chuyển biến mô âm đạo từ biến mô trụ sang biến mô lát- dạng này vững chắc hơn khi gặp chấn thương hay nhiễm khuẩn so với dạng biến mô trụ trước tuổi dậy thì. Nhiễm trùng âm đạo ở trẻ em thường có thể chữa khỏi bằng liệu pháp estrogen đơn thuần vì sẽ làm bền vững biến biến mô âm đạo.

Vài năm đầu sau giai đoạn dậy thì, kích thước tử cung tăng lên gấp 2 đến ba lần, nhưng quan trọng hơn việc tăng lên về kích thước tử cung là sự biến đổi ở lớp nội mạc tử cung dưới ảnh hưởng của estrogen. Estrogen đánh dấu sự tăng sinh của chất đệm nội mạc tử cung và sự tăng sinh mạnh mẽ của các tuyến nội mạc, các tuyến này sau này sẽ cung cấp chất dinh dưỡng cho trứng sau khi làm tổ. Những ảnh hưởng này sẽ được trình bày ở phần Môi quan hệ với chu kỳ nội mạc.

**Ảnh hưởng của estrogen lên vòi Fallope.** Tác dụng của estrogen lên lớp niêm mạc lót của vòi Fallope tương tự tác dụng lên nội mạc tử cung. Chúng làm cho các mô hạch ở lớp niêm mạc tăng sinh; đặc biệt quan trọng, chúng làm tăng số lượng các tế bào lông chuyên ở niêm mạc. Hơn nữa, còn làm tăng hoạt động của các lông này. Những lông này luôn chuyên động về hướng tử cung giúp đẩy noãn đã thụ tinh đi theo hướng này.

**Ảnh hưởng của estrogen lên vú.** Ban đầu vú của trẻ nữ và nam hoàn toàn giống nhau. Thực tế, dưới tác động phù hợp của các hormone, vú của nam giới trong 20 năm đầu có thể phát triển đầy đủ và bài tiết sữa tương tự như nữ giới.

Estrogen kích thích (1) phát triển mô đệm của vú, (2) phát triển hệ thống ché tiết, và (3) lăng đọng mô mỡ ở vú. Các tiểu thùy và các túi ché tiết của vú phát triển chậm khi chỉ có sự tác động của estrogen, nhưng khi có mặt của progesterone và prolactin sẽ tạo ra sự phát triển toàn diện về cả cấu trúc và chức năng của những thành phần này.

Tóm lại, estrogen khởi động sự phát triển của vú và chức năng tạo sữa. Estrogen còn tác động đến đặc tính phát triển và sự xuất hiện của vú trưởng thành. (external appearance of the mature female breast). Tuy nhiên, estrogen không thể hoàn thành sự phát triển từ vú thành một cơ quan tiết sữa.

**Ảnh hưởng của estrogen lên xương.** Estrogen không những ức chế hoạt động hủy xương mà còn kích thích xương phát triển. Như đã được trình bày ở Chương 80, ít nhất một phần của sự ảnh hưởng này là do sự kích thích của osteoprotegerin hay còn gọi là yếu tố ức chế hủy xương- một cytokine ức chế sự hủy hoại xương.

Trong giai đoạn dậy thì, khi người con gái bước vào tuổi sinh sản, chiều cao sẽ phát triển rất nhanh so với trước đây. Tuy nhiên, estrogen cũng có ảnh hưởng mạnh mẽ khác đến sự phát triển xương: Estrogen kết hợp *epiphysis with the sharp* của những xương dài. Ảnh hưởng này của estrogen trên cơ thể phụ nữ mạnh mẽ hơn so với ảnh hưởng tương tự của testosterone ở nam giới. Do đó, sự phát triển của nữ giới thường kết thúc sớm hơn vài năm so với nam giới. Những người lưỡng giới nữ (eunuch) hay nói cách khác bị thiếu hụt hoàn toàn sự bài tiết estrogen thường thường cao hơn vài inches so với nữ giới bình thường bởi vì *epiphyses* kết hợp một cách bất thường.

**Loãng xương gây ra bởi sự thiếu hụt estrogen ở người cao tuổi.** Sau mãn kinh, gần như không có một lượng estrogen nào được tiết ra ở buồng trứng. Sự thiếu hụt estrogen này dẫn đến hậu quả (1) tăng hoạt động hủy xương, (2) giảm khung liên kết của xương và (3) giảm lăng đọng calci và phosphate vào xương. Ở một số phụ nữ, những tác động này xảy ra rất mạnh, và hầu quả là sự loãng xương (được trình bày ở Chương 80). Bởi vì sự loãng xương có thể làm yếu xương và gây ra gãy xương, đặc biệt là gãy xương đốt sống. Một số phụ nữ tiền mãn kinh đã được điều trị dự phòng bằng estrogen thay thế để ngăn chặn những ảnh hưởng do loãng xương gây ra.

**Estrogen làm tăng nhẹ sự lắng đọng protein.** Estrogen làm tăng nhẹ lượng protein của cơ thể, bằng chứng là có sự cân bằng dương của Nitro khi có mặt estrogen. Ảnh hưởng này phản lờn thể hiện ở sự kích thích phát triển của estrogen lên bộ phận sinh dục, xương và một số mô cơ thể. Sự tăng lắng đọng protein gây ra bởi testosterone rộng hơn và mạnh hơn estrogen nhiều lần.

**Estrogen làm tăng chuyển hóa và tăng lắng đọng chất béo.** Estrogens increase the whole-body metabolic rate slightly, but only about one third as much as the increase caused by the male sex hormone testosterone. Estrogens also cause deposition of increased quantities of fat in the subcutaneous tissues. As a result, the percentage of body fat in the female body is considerably greater than that in the male body, which contains more protein. In addition to deposition of fat in the breasts and subcutaneous tissues, estrogens cause the deposition of fat in the buttocks and thighs, which is characteristic of the feminine figure.

**Estrogen có một chút ảnh hưởng lên sự phân bố lông.** Estrogen không gây nhiều ảnh hưởng lên sự phân bố lông. Tuy nhiên,



lông lại mọc ở những vị trí như mu và nách sau tuổi dậy thì. Androgen được tiết ra nhiều ở tuyến thượng thận sau giai đoạn dậy thì tác động nhiều đến sự phát triển này.

**Ảnh hưởng của estrogen lên da.** Estrogen kích thích lâm bì mặt da làm mặt da mềm và mịn hơn, hơn nữa, da người phụ nữ dày hơn da trẻ em hoặc da người đàn ông bị mất tinh hoàn. Estrogen còn làm tăng sinh mạch máu của da, thường liên quan tới việc da phụ nữ thường ám hơn và chảy máu nhiều hơn khi bị rách bì mặt so với nam giới.

**Ảnh hưởng của estrogen lên cân bằng điện giải.** Cấu trúc hóa học của estrogen gần tương tự các hormone vỏ thượng thận đã được chú ý đến. Estrogen, giống như aldosterone và một số hormone vỏ thượng thận, làm tăng tái hấp thu ion natri và nước ở óng thận. Ảnh hưởng này của estrogen thường yếu và không rõ rệt. Tuy nhiên trong giai đoạn mang thai, một lượng lớn estrogen do rau thai tiết ra có thể ảnh hưởng lên sự tái hấp thu của óng thận, sẽ được trình bày ở Chương 83.

### CHỨC NĂNG CỦA PROGESTERON

**Progesterone điều khiển sự thay đổi chê tiết ở tử cung.** Một chức năng quan trọng của progesterone là điều khiển sự thay đổi chê tiết của nội mạc tử cung trong nửa sau CKKN, do đó chuẩn bị nội mạc của tử cung cho sự làm tổ của trứng sau khi thụ tinh. Chứng năng này được trình bày sau trong mối quan hệ với chu kỳ nội mạc tử cung.

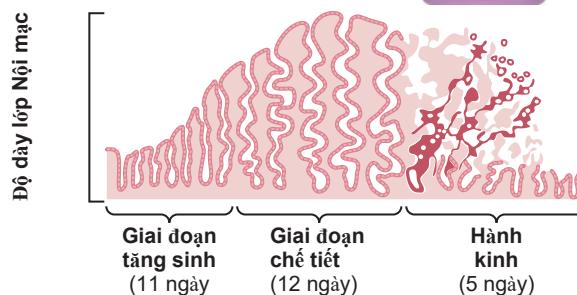
Bên cạnh sự tác động lên lớp nội mạc, progesterone làm giảm tần số và cường độ co cơ tử cung, do đó giúp ngăn ngừa sự đào thải trứng đã làm tổ.

### Effect of Progesterone on the Fallopian Tubes.

Progesteron cũng làm gia tăng chê tiết ở niêm mạc lót bên trong vòi Fallope. Những sự chê tiết này rất quan trọng trong việc cung cấp dinh dưỡng cho noãn tồn tại và phân chia khi nó di chuyển trong vòi Fallope trước khi làm tổ ở tử cung.

**Progesteron ảnh hưởng đến sự phát triển của vú.** Progesteron điều khiển sự phát triển của các tiêu thùy và các tuyến chê tiết ở vú, làm cho các tế bào nang tăng sinh, lớn lên à bắt đầu chê tiết. Tuy nhiên, progesterone không làm cho các nang chê tiết sụp như đã mô tả ở Chương 83, sụp chỉ được chê tiết sau khi tuyến vú trưởng thành được kích thích bởi prolactin từ thùy trước tuyến yên.

Progesteron còn làm cho vú căng lên. Một phần của sự căng lên này là do sự tăng sinh của các thùy tuyến và các nang, một phần là kết quả của sự tăng tích tụ dịch ở trong các mô của vú.



Hình 82-9. Các giai đoạn phát triển của nội mạc tử cung và sự hành kinh trong mỗi CKKN.

### CHU KỲ NỘI MẠC TỬ CUNG VÀ HÀNH KINH

Liên quan với chu kỳ chê tiết của estrogen và progesterone ở buồng trứng là chu kỳ nội mạc ở lớp nội mạc tử cung và được chia thành những giai đoạn sau: (1) sự tăng sinh của nội mạc tử cung, (2) sự phát triển của các tuyến chê tiết trong niêm mạc và (3) sự bong ra của lớp nội mạc hay còn gọi là kinh nguyệt. Sự khác biệt của các giai đoạn được mô tả ở **Hình 82-9**.

**Giai đoạn tăng sinh (giai đoạn estrogen) của chu kỳ nội mạc, xảy ra trước khi rụng trứng.** Vào thời gian đầu của mỗi chu kỳ, hầu hết nội mạc đã bị bong ra trong kinh nguyệt. Sau kinh nguyệt, chỉ còn lại một lớp nội mạc mỏng và những tế bào biểu mô còn sót lại được dính với vị trí sâu hơn của các tuyến chê tiết và lớp dưới nội mạc. Dưới ảnh hưởng của estrogen, được tiết ra ở buồng trứng với một lượng ngày càng nhiều trong giai đoạn đầu tiên của chu kỳ buồng trứng, các tế bào đệm và tế bào biểu mô tăng sinh nhanh chóng. Bề mặt nội mạc tử cung được hồi phục trong vòng 4-7 ngày sau khi xuất hiện kinh nguyệt.

Sau đó, trong 1,5 tuần tiếp theo, trước khi sự rụng trứng diễn ra, lớp nội mạc dày lên cực đại, lý do là tăng số lượng các tế bào đệm và sự tăng trưởng cực đại của các tuyến nội mạc cùng với sự tăng sinh mạch máu vào trong nội mạc tử cung. Khi sự rụng trứng diễn ra, nội mạc tử cung dày khoảng 3-5mm.

Các tuyến nội mạc, đặc biệt là các tuyến ở vùng cổ tử cung, chê tiết chất nhầy loãng. Dịch nhầy này thực tế xếp thành hàng suối chiều dài ống cổ tử cung, tạo nên một rãnh giúp cho tinh trùng di chuyển đúng đường từ âm đạo lên tử cung.

**Giai đoạn chê tiết (giai đoạn progesterone) của chu kỳ nội mạc, xảy ra sau khi rụng trứng.** Trong hầu hết nửa sau chu kỳ, sau khi sự rụng trứng diễn ra, progesterone và estrogen cùng được tiết ra với lượng rất lớn từ hoàng thể. Estrogen gây ra sự tăng sinh nhẹ của các tế bào nội mạc trong chu kỳ, trong khi



progesterone có tác dụng rõ rệt lên sự căng lên và tăng chẽ tiết của lớp nội mạc. Các tuyến ngày càng xoắn lại, và chẽ tiết thừa ra tích lũy lại trong các tế bào niêm mạc. Thêm vào đó, lượng tế bào chất của các tế bào đệm cũng tăng lên, chất béo và glycogen lắng đọng nhiều vào các tế bào đệm, và các mạch máu cấp máu cho nội mạc cũng tăng sinh hơn nữa để đáp ứng nhu cầu cho hoạt động chẽ tiết diễn ra, và các mạch máu cũng xoắn nhiều hơn. Vào mức đỉnh điểm của giai đoạn chẽ tiết, khoảng 1 tuần sau khi trứng rụng, nội mạc tử cung dày khoảng 5-6mm.

Toàn bộ mục đích của những sự biến đổi là để tạo ra lớp nội mạc chẽ tiết mạnh mẽ chứa một lượng lớn chất dinh dưỡng để cung cấp trong điều kiện phù hợp cho sự làm tổ của trứng sau khi thụ tinh trong nửa sau của CK-KN. Từ lúc hợp tử đi vào buồng tử cung từ ống Fallope (xảy ra 3-4 ngày sau khi trứng rụng) đến lúc hợp tử làm tổ (7-9 ngày sau khi rụng trứng), sự chẽ tiết của nội mạc tử cung, hay còn gọi là "sữa tử cung", cung cấp dinh dưỡng cho giai đoạn đầu của sự phân bào của hợp tử. Sau đó, một khi hợp tử đã làm tổ vào nội mạc, các tế bào lá nuôi trên bề mặt bắt đầu sử dụng các chất dinh dưỡng được chứa trong lớp nội mạc, do đó việc tạo ra một lượng lớn chất dinh dưỡng và rất trong giai đoạn đầu của phôi.

**Hành kinh.** Nếu trứng không được thụ tinh, khoảng 2 ngày trước khi kết thúc CKKN, thể vàng ở buồng trứng thoái hóa và các hormone buồng trứng (estrogen và progesterone) giảm xuống mức thấp nhất được minh họa ở **Hình 82-4**. Sau đó hành kinh xảy ra.

Hành kinh là do sự suy giảm của estrogen và progesterone, đặc biệt là progesterone, vào cuối chu kỳ buồng trứng. Ảnh hưởng đầu tiên là giảm kích thích của 2 hormone này lên lớp nội mạc, theo sau đó là sự teo đi nhanh chóng của lớp nội mạc khoảng 65% so với độ dày trước đó. Sau đó, trong 24 giờ trước khi hành kinh, các mạch máu xoắn làm cho lớp tế bào nội mạc bị co thắt, chính xác là do một số ảnh hưởng của sự co nhỏ, như sự giải phóng chất gây co mạch- có lẽ một trong các loại chất co mạch của prostaglandin xuất hiện nhiều hơn vào thời điểm này.

Sự co mạch làm hạn chế sự cung cấp dinh dưỡng cho lớp nội mạc tử cung, thêm vào đó là mất đi sự kích thích của các hormone khởi động quá trình hoại tử lớp nội mạc, đặc biệt ở các mạch máu. Do đó, đầu tiên máu bị rỉ vào lớp mạch máu nội mạc, và vùng xuất huyết lan rộng rất nhanh trong 24- 36 giờ. Dần dần, lớp nội mạc hoại tử bị bong ra khỏi tử cung ở những vị trí xuất huyết cho đến 48 giờ sau khi bắt đầu hành kinh, tất cả lớp bề mặt nội mạc đều bị bong hết. Khối gồm mô nội mạc bị bong và các mạch máu bị hoại tử trong buồng tử cung, cộng thêm tác dụng làm co mạch của prostaglandin hoặc

một số chất bong ra phân hủy, tất cả hoạt động phối hợp, làm cho tử cung co lại tổng các chất trong tử cung ra ngoài.

Bình thường trong giai đoạn hành kinh, có khoảng 40ml máu và 35ml huyết tương bị mất. Máu kinh bình thường là máu không đông bởi vì sự phân hủy fibrin đã xảy ra trong quá trình hoại tử lớp nội mạc. Nếu máu chảy nhiều từ nội mạc tử cung, sự phân hủy fibrin không đủ nên vẫn còn cục máu đông thoát ra ngoài. Sự xuất hiện của cục máu đông trong CKKN thường là một biểu hiện bệnh lý của tử cung.

Trong vòng 4-7 ngày sau khi bắt đầu hành kinh, sự mất máu ngừng lại bởi vì khi đó, nội mạc tử cung đang được tái tạo trở lại.

**Khí hư trong giai đoạn hành kinh.** Trong CKKN, một số lượng rất lớn bạch cầu được tiết ra trong quá trình hoại tử và xuất huyết. Chắc chắn một số chất giải phóng từ sự hoại tử lớp nội mạc dẫn đến sự thoát ra của bạch cầu. Kết quả của những bạch cầu này và có thể một số yếu tố khác, tử cung rất bền vững với nhiễm khuẩn trong giai đoạn hành kinh, dù lớp bề mặt nội mạc bị bong hết. Do đó nó có giá trị bảo vệ rất lớn.

### QUY ĐỊNH NHỊP ĐỘ HÀNG THÁNG Ở NỮ- SỰ ẢNH HƯỞNG QUA LẠI GIỮA CÁC HOR- MONE CỦA TRỤC BUỒNG TRỨNG- DƯỚI ĐỒI- TUYẾN YÊN

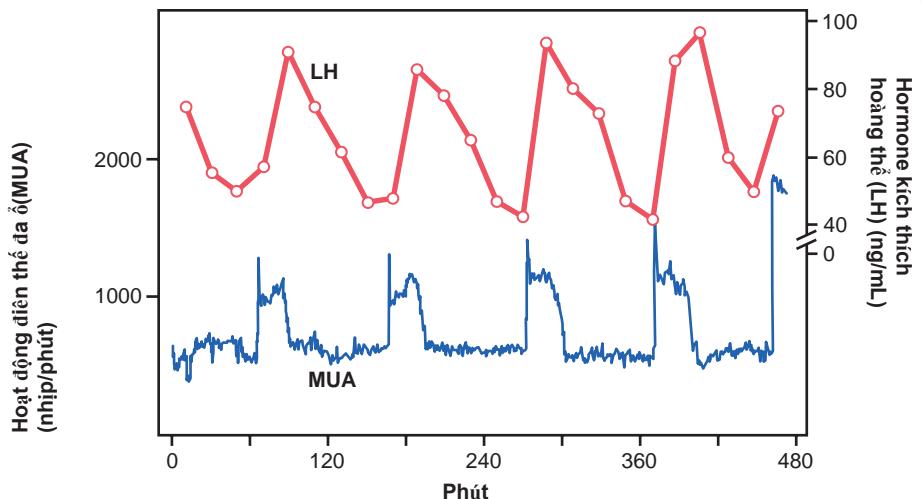
Như chúng tôi đã trình bày về sự biến đổi chính mang tính chu kỳ xảy ra trong suốt CKKN, chúng tôi sẽ cố gắng làm rõ tính nhịp điệu là nguyên nhân gây ra tính chu kỳ này.

### VÙNG DƯỚI ĐỒI BÀI TIẾT GnRH, KÍCH THÍCH THÙY TRƯỚC TUYẾN YÊN TIẾT FSH VÀ LH

Như đã nói ở Chương 75, sự bài tiết của hầu hết các hormone thùy trước tuyến yên đều được điều khiển bởi "các hormone tiết" được bài tiết ở vùng dưới đồi và sau đó được vận chuyển đến thùy trước tuyến yên bằng hệ mạch cửa dưới đồi- tuyến yên. Đồi với các hormone điều hòa tuyế sinh dục, có một hormone quan trọng được tiết ra đó là GnRH. Hormone này được tinh chế và công thức là chuỗi 12 peptid:

Glu-His-Trp-Ser-Tyr-Gly-Leu-Arg-Pro-Gly-NH<sub>2</sub>

**Sự ngắt quãng, nhịp bài tiết GnRH của vùng dưới đồi kích thích nhịp bài tiết LH ở thùy trước tuyến yên.** Vùng dưới đồi không tiết GnRH liên tục, thay vào đó là những đợt bài tiết



**Hình 82-10.** Đường đồ: sự thay đổi nhịp bài tiết hormone LH ở vòng tuần hoàn ngoại biên ở buồng trứng một con khỉ rhesus được gây mê và dùng thuốc chống co giật. Đường xanh: theo dõi theo từng phút tập hợp điện thế hoạt động (MUA) ở vùng mediobasal dưới đồi. (Nguồn Wilson RC, Kesner JS, Kaufman JM, et al: Tương quan điện sinh lý trung tâm bài tiết nhịp LH. Thần kinh nội tiết 39:256, 1984.)

kéo dài 5-25 phút xảy ra trong 1-2 giờ. Đường cong ở dưới trong **Hình 82-10** diễn tả tín hiệu nhịp điện thế ở vùng dưới đồi gây ra sự tiết GnRH.

Có một điều hấp dẫn đó là khi GnRH được bài tiết liên tục do đó thường xuyên xuất hiện hơn là theo nhịp, làm ngừng sự bài tiết FSH và LH của thùy trước tuyến yên. Do đó, vì một lý do nào đó, nhịp tự nhiên của sự bài tiết GnRH rất quan trọng đối với chức năng của hormone này.

Nhip bài tiết của GnRH cũng gây ảnh hưởng đến sự ngắn quãng của bài tiết LH mỗi 90 phút (được trình bày ở đường cong phía trên trong **Hình 82-10**).

**Trung tâm sản xuất GnRH ở vùng dưới đồi.** Hoạt động thần kinh điều khiển sự ché tiết GnRH diễn ra tại vùng mediobasal hypothalamus, đặc biệt ở phần nhân cung của khu vực này. Do đó, người ta cho rằng nhân cung điều khiển hầu hết các hoạt động sinh dục ở nữ giới, mặc dù các neuron tại vùng trước thị của phần trước vùng dưới đồi cũng bài tiết một lượng vừa phải GnRH. Tập hợp các trung tâm neuron ở phần cao hơn của hệ viền (hệ điều khiển chức năng tâm lý) vận chuyển tín hiệu thần kinh đến nhân cung để điều chỉnh cường độ và tần số bài tiết GnRH, từ đó giải thích một phần tại sao các yếu tố tâm lý thường ảnh hưởng đến chức năng sinh dục phụ nữ.

#### FEEDBACK ÂM CỦA ESTROGEN VÀ PROGESTERON LÀM GIẢM BÀI TIẾT FSH VÀ LH:

Một lượng nhỏ estrogen cũng đủ tạo ra sự tác động mãnh mẽ ức chế sự bài tiết FSH và LH. Ngoài ra, khi xuất hiện thêm progesterone, tác dụng ức chế của estrogen

tăng lên rất nhiều mặc dù tác dụng úc chế của riêng progesteron là không đáng kể (**Hình 82-11**).

Những phản hồi này dường như tác động chủ yếu lên thùy trước tuyến yên ngay lập tức, ngoài ra chúng còn làm giảm sự bài tiết GnRH ở vùng dưới đồi với mức độ nhẹ hơn, đặc biệt làm thay đổi tần số bài tiết GnRH.

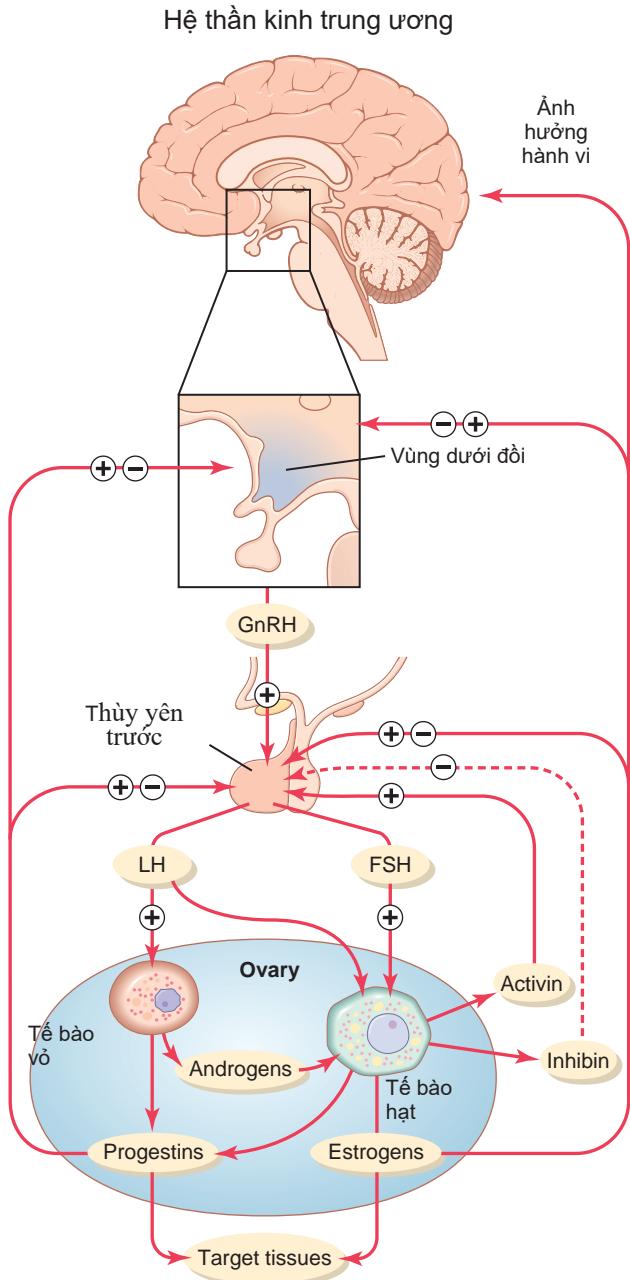
#### Inhibin từ hoàng thể úc chế bài tiết FSH và LH.

Ngoài ảnh hưởng của feedback âm tính của estrogen và progesterone, vài hormone khác cũng tham gia vào việc này, đặc biệt là inhibin- được tiết ra cùng với các hormone steroid giới tính bởi các tế bào hạt tại hoàng thể tương tự như các tế bào Sertoli tiết inhibin ở tinh hoàn nam giới (**Hình 82-11**). Hormone này gây ảnh hưởng trên nữ giới tương tự như trên nam giới: úc chế bài tiết FSH và giảm bài tiết LH (với mức độ nhẹ hơn) ở thùy trước tuyến yên. Do đó, inhibin có lẽ rất quan trọng trong việc làm giảm sự bài tiết FSH và LH ở cuối mỗi CKKN.

#### FEEDBACK DƯƠNG CỦA ESTROGEN THỜI KÌ TIỀN RỤNG TRÚNG- SỰ TĂNG ĐỘT NGỘT TRONG GIAI ĐOẠN TIỀN RỤNG TRÚNG CỦA LH

Vì lý do nào đó chưa hoàn toàn được làm rõ, thùy trước tuyến yên tiết một lượng lớn LH 1-2 ngày trước khi trứng rụng. Tác dụng này được mô tả ở **Hình 82-4**. Hình này cũng chỉ ra sự gián đột ngọt của FSH và LH trước khi trứng rụng.

Thí nghiệm cho thấy lượng estrogen trong cơ thể nữ giới trên mức quan trọng trong 2-3 ngày trong giai đoạn cuối của nửa đầu CKKN làm tăng nhanh sự phát triển của nang trứng cũng như



Hình 82-11: Feedback điều chỉnh của trục dưới đồi- yên- buồng trứng ở nữ. Tác dụng kích thích được thể hiện bằng các dấu cộng; feedback âm tính và ảnh hưởng úc chế được thể hiện dấu trừ. Estrogens và progestins gây cả feedback âm tính và dương tính lên thùy trước tuyến yên và vùng dưới đồi tùy thuộc vào các giai đoạn của CKKN. Inhibin tạo ra một feedback âm lên thùy trước tuyến yên, trong khi activin lại có tác dụng ngược lại, kích thích bài tiết FSH từ thùy trước tuyến yên.

tăng mạnh sự bài tiết của buồng trứng. Trong giai đoạn này, sự bài tiết FSH và LH từ thùy trước tuyến yên đầu tiên giảm một chút, sau đó sự bài tiết LH tăng lên đột ngột từ 6-8 lần và sự bài tiết FSH tăng lên 2 lần. Hiện nồng độ LH tăng cao đột ngột làm cho sự rụng trứng xảy ra.

Nguyên nhân của sự tăng tiết LH đột ngột còn chưa được làm rõ. Tuy nhiên, một vài lý do được đưa ra:

- Trong chu kỳ, vào thời điểm đó estrogen có riêng một feedback dương tính kích thích tuyến yên bài tiết LH, và một kích thích nhỏ bài tiết FSH (Hình 82-11), đây là một sự tương phản rõ ràng với feedback âm tính xảy ra trong giai đoạn còn lại của CKKN
- Các tế bào hạt ở nang trứng bắt đầu tiết một lượng nhỏ và tăng dần progesteron mỗi ngày cho đến trước khi LH đạt đỉnh và có thể lý do này kích thích bài tiết LH.

Nếu không có đỉnh LH trước rụng trứng, trứng sẽ không thể rụng được.

### SỰ ẢNH HƯỞNG LÃN NHAU CỦA TRỤC DƯỚI ĐỒI- YÊN- BUỒNG TRỨNG

Hiện nay, sau rất nhiều sự thảo luận về những thông tin đã biết về sự tác động qua lại giữa các thành phần trong hệ hormone nữ giới, chúng ta có thể tham gia giải thích sự tác động qua lại điều khiển nhịp độ của CKKN. Nó có thể chia làm 3 sự kiện sau:

- Sự bài tiết các hormone buồng trứng sau rụng trứng, và sự giảm hormone điều hòa tuyến sinh dục từ tuyến yên.* Trong thời gian sau khi rụng trứng và bắt đầu hành kinh, hoàng thể tiết một lượng lớn estrogen và progesterone, cũng như inhibin. Các hormone này phối hợp tạo ra feedback âm lên thùy trước tuyến yên và vùng dưới đồi, làm giảm sự bài tiết FSH và LH và làm nồng độ FSH và LH đạt mức thấp nhất khoảng 3-4 ngày trước khi bắt đầu hành kinh Hình 82-4.
- Giai đoạn nang trứng phát triển:* 2-3 ngày trước khi hành kinh, hoàng thể giàn như co lại hoàn toàn, và sự bài tiết estrogen, progesterone và inhibin của hoàng thể giảm xuống mức rất thấp. Việc này khiến cho vùng dưới đồi và tuyến yên được giải phóng khỏi feedback âm tính do các hormone này tạo ra. Do đó, sau 1 ngày trở đi, vào lúc bắt đầu hành kinh, tuyến yên bài tiết FSH tăng lên gấp đôi, và sau đó, kéo dài trong vài ngày sau khi bắt đầu hành kinh, sự bài tiết LH cũng tăng nhẹ. Hai hormone này khởi động sự phát triển của nang trứng mới và đẩy nhanh sự bài tiết estrogen, đạt đỉnh nồng độ estrogen vào khoảng 12,5 -13 ngày sau khi bắt đầu một CKKN. Trong 11-12 ngày đầu tiên trong giai đoạn nang trứng phát triển, mức độ chế tiết



các hormone điều hòa tuyến sinh dục FSH và LH của tuyến yên bị giảm một chút do ảnh hưởng của feedback âm do chủ yếu là estrogen lên thùy trước tuyến yên. Sau đó là thời điểm LH tăng nhanh đột ngột và FSH cũng tăng nhưng ít hơn. Việc này tạo ra đỉnh LH và FSH, sau đó dẫn đến rụng trứng.

- Dỉnh LH và FSH gây ra rụng trứng:** Vào khoảng 11,5-12 ngày sau khi bắt đầu CKKN, quá trình giảm bài tiết FSH và LH dừng lại đột ngột. Người ta cho rằng nồng độ cao của estrogen vào thời điểm đó (hoặc do sự xuất hiện bài tiết progesterone từ nang trứng) tạo ra một feedback dương kính thích lên thùy trước tuyến yên (đã được giải thích ở phần trước), tạo nên một đỉnh rất cao LH, và một đỉnh FSH thấp hơn. Bất kì nguyên nhân nào tạo ra đỉnh LH và FSH trong giai đoạn tiền rụng trứng, nồng độ rất cao LH dẫn đến hai hiện tượng: rụng trứng và sau đó là sự phát triển và ché tiết của hoàng thể. Ngoài ra, hệ hormone sinh dục bắt đầu một giai đoạn bài tiết mới cho đến lần rụng trứng tiếp theo.

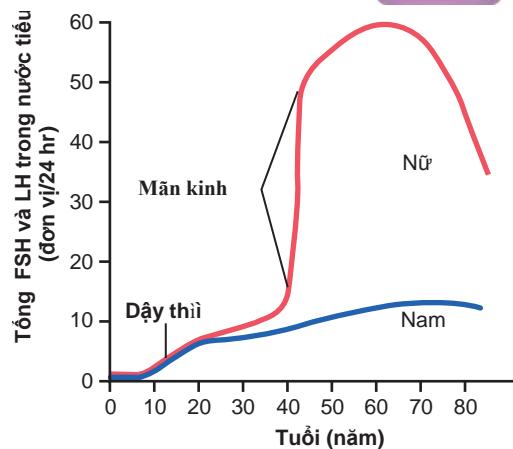
#### Chu kỳ không rụng trứng- chu kỳ sinh dục trong giai đoạn dậy thì

Nếu nồng độ đỉnh LH không đạt đủ độ lớn, sự rụng trứng sẽ không xảy ra, và được gọi là “chu kỳ không rụng trứng”. Các giai đoạn của chu kỳ sinh dục vẫn tiếp tục, tuy nhiên chúng sẽ thay đổi theo hướng sau: Đầu tiên, trứng không rụng làm cho hoàng thể không phát triển, và hầu như không có sự bài tiết progesterone trong giai đoạn sau của CKKN. Thứ hai, chu kỳ sẽ rút ngắn lại vài ngày, nhưng nhịp độ vẫn được duy trì. Do đó, dường như progesteron không cần thiết trong việc duy trì tính nhịp điệu, mặc dù nó có thể làm thay đổi nhịp điệu của chu kỳ.

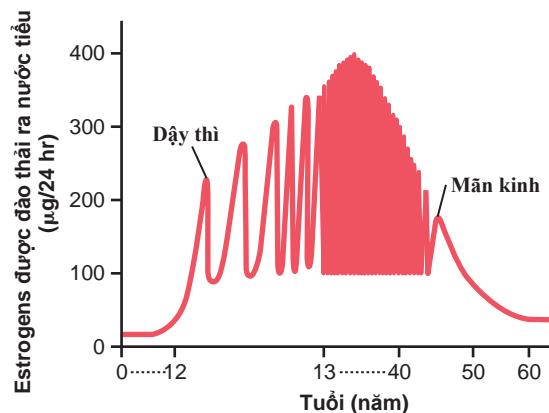
#### DẬY THÌ VÀ KINH NGUYỆT

**Dậy thì** có nghĩa là sự bắt đầu giai đoạn trưởng thành sinh dục, và kinh nguyệt có nghĩa là bắt đầu xuất hiện CKKN đầu tiên. Giai đoạn dậy thì được tạo ra bởi quá trình tăng bài tiết hormone điều hòa tuyến sinh dục của thùy trước tuyến yên, khởi phát vào khoảng 8 tuổi **Hình 82-12**, thường đạt mức trưởng thành hoàn toàn và xuất hiện kinh nguyệt trong khoảng 11- 16 tuổi (trung bình 13 tuổi).

Ở phụ nữ, cũng giống như nam giới, tuyến yên và buồng trứng trong thời kì bào thai hoàn toàn có đầy đủ chức năng nếu nhận được những kích thích thích hợp. Tuy nhiên, cũng như ở nam giới, vì một lí do nào đó, vùng dưới đồi không tiết ra lượng GnRH đủ để gây tác dụng trong thời kì thơ ấu. Thí nghiệm cho thấy



**Hình 82-12.** Tổng lượng hormone điều hòa tuyến sinh dục tiết ra trong độ tuổi sinh sản của phụ nữ và nam giới, cho thấy sự tăng lên một cách đặc biệt các hormone điều hòa tuyến sinh dục vào giai đoạn menses ở nữ.



**Hình 82-13.** Sự bài tiết estrogen trong tuổi sinh sản ở phụ nữ

vùng dưới đồi tự có đủ khả năng bài tiết những hormone này, nhưng có một số tín hiệu từ các vùng khác nhau trên não làm cho sự bài tiết không diễn ra. Do đó, người ta cho rằng sự khởi động giai đoạn dậy thì được kích thích bởi các quá trình hoàn thiện xảy ra tại một vùng khác ở não, có thể ở đâu đó trên hệ viền.

**Hình 82-13** cho thấy (1) sự tăng bài tiết estrogen trong giai đoạn dậy thì, (2) sự biến đổi có tính chu kỳ trong suốt CKKN, (3) sự tăng bài tiết estrogen trong những năm đầu độ tuổi sinh sản, (4) quá trình giảm bài tiết estrogen cho đến khi kết thúc tuổi sinh sản và cuối cùng (5) hầu như không còn estrogen hay progesterone được tiết ra sau khi mãn kinh.

#### MÃN KINH

Đến khoảng 40- 50 tuổi, chu kỳ sinh dục thường bắt đầu bị rối loạn, và sự rụng trứng thường không xảy ra. Sau vài tháng đến vài năm, chu kỳ kết thúc hoàn toàn **Hình 82-13**. Thời gian chu kỳ ngừng lại và các hormone sinh dục giảm xuống đến mức gần như biến mất hoàn toàn được gọi là giai đoạn mãn kinh.

Nguyên nhân gây ra menses là do buồng trứng bị “đốt cháy”. Trong độ tuổi sinh sản, có khoảng 400 nang trứng nguyên thủy phát triển thành nang trưởng thành và rụng trứng, và hàng trám đến hàng ngàn trứng bị thoái hóa. Ở độ tuổi 45, chỉ có vài nang nguyên thủy còn lại bị kích thích bởi FSH và LH, và như **Hình 82-13**, cho thấy, sự bài tiết estrogen của buồng trứng giảm tương đương với sự giảm số lượng nang trứng và cuối cùng về mức không. Khi sự bài tiết estrogen giảm xuống dưới mức có thể gây ảnh hưởng, estrogen không còn khả năng ức chế sự bài tiết FSH và LH. Thay vào đó, như **Hình 82-12**, FSH và LH (chủ yếu là FSH) vẫn được tiết ra sau khi menses với một lượng lớn và tăng dần, trong khi những nang trứng nguyên thủy còn lại bị teo và sự bài tiết estrogen của buồng trứng giảm xuống hầu như về không.

Khi menses, cơ thể người phụ nữ phải điều chỉnh từ trạng thái sinh lý được kích thích bởi estrogen và progesterone sang trạng thái không còn các hormone này. Sự mất đi estrogen thường được đánh dấu bởi sự thay đổi về sinh lý ở các chức năng của cơ thể, bao gồm (1) “con bốc hỏa” - có tính chất như nóng bức da, (2) cảm giác như bị khó thở, (3) cău gắt, (4) mệt mỏi, (5) bồn chồn, lo lắng, (6) dễ thay đổi trạng thái tâm lý, và (7) suy giảm độ cứng cưng như độ calci hóa xương của cơ thể. Những dấu hiệu này xuất hiện đầy đủ ở khoảng 15% số phụ nữ đến điều trị. Việc cung cấp một lượng nhỏ estrogen hàng ngày thường cải thiện được các triệu chứng, và với quá trình giảm dần liều, phụ nữ menses có thể ngăn chặn được những triệu chứng này.

Các thử nghiệm lớn trên lâm sàng cho thấy cung cấp estrogen sau menses, mặc dù có thể cải thiện các triệu chứng của menses, nhưng có thể làm tăng nguy cơ mắc các bệnh tim mạch. Do đó, điều trị hormone estrogen thay thế không còn được khuyến cáo dùng thường xuyên ở những phụ nữ sau khi menses. Tuy nhiên, trong một vài nghiên cứu chỉ ra rằng liệu pháp estrogen có thể làm giảm nguy cơ mắc bệnh tim mạch nếu được dùng sớm trong những năm đầu sau menses. Do đó, hiện tại liệu pháp estrogen vẫn được khuyến cáo rằng những phụ nữ sau menses đang được cân nhắc điều trị hormone estrogen thay thế nên thảo luận với bác sĩ điều trị về lợi ích và nguy cơ của phương pháp này.

**Sự bài tiết bất thường của buồng trứng Thiếu năng sinh dục-sự giảm bài tiết của buồng trứng.** Buồng trứng bài tiết hormone thấp hơn bình thường có thể là hậu quả của thiếu năng buồng trứng, không có buồng trứng hoặc gen bất thường buồng trứng làm buồng trứng rối loạn bài tiết hormone bởi vì thiếu hụt enzym tại các tế bào chẽ tiết. Khi buồng trứng bất thường từ khi sinh ra hoặc buồng trứng bị mất chức năng trước tuổi dậy thì, sẽ xảy ra thiếu năng sinh dục nữ. Trong tình trạng này, đặc tính sinh dục thứ phát không xuất hiện, và cơ quan sinh dục vẫn còn ở hình dạng trẻ em. Đặc biệt tính chất của tình trạng này kéo dài sự phát triển của các xương dài bởi vì các đầu xương không kết hợp vào thân xương

sốm như bình thường. Hậu quả là những người lưỡng giới nữ cơ bản là có chiều cao bằng hoặc có thể cao hơn một chút so với nam giới cùng chủng tộc và cùng chủng tộc.

Khi buồng trứng của người phụ nữ đã phát triển hoàn toàn bị lấy bỏ đi, các cơ quan sinh dục bị thoái hóa, như tử cung co nhỏ kích thước về kích thước từ cung trẻ em, âm đạo trở nên nhỏ lại, niêm mạc mỏng dần và dễ bị tổn thương. Vú cũng bị teo nhỏ và xệ xuống, lông mu cũng thưa đi. Những thay đổi này tương tự như ở phụ nữ menses.

#### Rối loạn kinh nguyệt, và hiện tượng vô kinh do thiếu năng sinh dục:

Như đã nhắc đến trong phần Menses, lượng estrogen được bài tiết ở buồng trứng phải đạt ngưỡng nhất định mới có thể tạo ra nhịp chu kỳ sinh dục. Do đó, trong trường hợp bị thiếu năng sinh dục hoặc khi buồng trứng chỉ bài tiết một lượng nhỏ estrogen sau hậu quả của một số yếu tố khác, ví dụ như suy giáp, chu kỳ buồng trứng thường không thể diễn ra một cách bình thường. Thay vào đó, giai đoạn có kinh nguyệt sẽ mất nhanh trong vòng vài tháng hoặc kinh nguyệt đột ngột bị mất hoàn toàn (vô kinh). Chu kỳ buồng trứng bị kéo dài có thể liên quan đến khả năng suy chia năng rụng trứng, có thể do lượng LH tiết ra không đủ để tạo đỉnh LH- rất cần thiết cho sự rụng trứng.

**Cường năng buồng trứng.** Sự tăng tiết các hormone buồng trứng là một hiện tượng hiếm, bởi vì sự bài tiết estrogen quá mức sẽ tự động giảm nồng độ các hormone điều hòa tuyến sinh dục do tuyến yên tiết ra, và làm giới hạn sự bài tiết hormone của buồng trứng. Do đó, sự tăng tiết hormone của feminizing chỉ gặp khi có khối u feminizing phát triển

U tế bào hạt (hiếm gặp) có thể phát triển ở buồng trứng, hay xảy ra hơn khi ở độ tuổi menses. Những u này tiết ra một lượng lớn estrogen, làm ảnh hưởng của estrogen nhiều quá mức cần thiết, bao gồm phì đại nội mạc tử cung và thường gây ra chảy máu từ lớp nội mạc này. Thực tế, chảy máu là dấu hiệu đầu tiên và duy nhất của loại u này.

## HOẠT ĐỘNG TÌNH DỤC CỦA NỮ

**Sự kích thích hoạt động sinh dục ở phụ nữ.** Cũng như ở nam giới, quá trình trưởng thành hoạt động sinh dục ở nữ giới cũng dựa trên sự kích thích về tâm lý cũng như sự kích thích sinh dục tại vùng.

Nghĩ về tình dục có thể dẫn đến sự ham muốn tình dục và giúp nhiều cho việc thực hiện hoạt động sinh dục. Sự ham muốn dựa trên ham muốn tâm lý và ham muốn sinh lý, mặc dù sự ham muốn tình dục tăng lên tỉ lệ với lượng hormone sinh dục được tiết ra. Sự ham muốn cũng thay đổi theo CK-KN, đạt đỉnh khi gần rụng trứng, có thể vì nồng độ cao của estrogen được tiết ra trong giai đoạn tiền rụng trứng.

Tính chất của sự kích thích tại chỗ diễn ra nhiều hoặc ít hơn so với nam giới bởi vì xoa bóp và

những loại kích thích khác như âm hộ, âm đạo hay một số vùng ở đáy chậu có thể tạo ra khoái cảm tình dục. Vị trí đầu âm vật là nơi rất nhạy cảm với sự kích thích.

Như ở nam giới, tín hiệu thần kinh của cảm giác tình dục được vận chuyển đến các đốt tuy cùng của tuy sống thông qua các dây thần kinh từ bộ phận sinh dục ngoài và đám rối thần kinh cùng. Một khi những tín hiệu này đi vào tuy sống, chúng được vận chuyển lên não. Ngoài ra, phản xạ tại chỗ inter-grated của vùng tuy cùng và tuy lưng ít nhất cũng tham gia một phần tạo ra các đáp ứng tại chỗ tại bộ phận sinh dục phụ nữ.

**Sự cương cứng và sự bôi trơn ở phụ nữ.** Năm xung quanh đường vào âm đạo và xung quanh âm vật là mô cương cứng gần giống như mô cương cứng của dương vật. Mô cương cứng này, tương tự như dương vật, được chi phối bởi thần kinh phó giao cảm đi xuyên qua thần kinh tạng vùng chậu từ đám rối cùng đến bộ phận sinh dục ngoài. Trong giai đoạn sớm của sự kích thích tình dục, tín hiệu phó giao cảm làm giãn các động mạch trong mô cương, có thể là hậu quả của việc bài tiết acetylcholin, nitric oxit và polypeptide vận mạch trong ruột- VIP tại đầu tận các dây thần kinh. Việc này dẫn đến sự ứ máu đột ngột trong mô cương làm cho cửa âm đạo bó chặt lấy dương vật; việc này giúp cho người đàn ông đạt được trạng thái cực khoái và xuất tinh.

Các tín hiệu phó giao cảm còn đi đến đồi tuyến Batholin nằm ở phí dưới hai môi bé và khiến chúng ngay lập tức se khít nhau vào trong âm vật. Chất nhầy này có vai trò bôi trơn trong khi quan hệ tình dục, mặc dù một phần chức năng bôi trơn đến từ chất nhầy được tiết ra từ biểu mô âm đạo và một phần nhỏ từ niệu đạo nam giới. Sự bôi trơn quan trọng đối với hoạt động quan hệ tình dục để đạt được sự vừa lòng về cảm giác xoa bóp hơn là cảm giác kích thích, cảm giác có thể được tạo ra khi kích thích âm đạo nhưng không tiết chất nhòn. Cảm giác xoa bóp tạo nên cực khoái bởi vì kích thích thích hợp tạo phản xạ cuối cùng ở cả 2 người nam và nữ đều cực khoái.

**Khoái cảm ở phụ nữ.** Khi kích thích tại chỗ đạt cực đỉnh, và đặc biệt khi cảm giác tại chỗ được trợ giúp thêm bởi tín hiệu tâm lý thích hợp từ não bộ, các phản xạ bắt đầu tạo ra khoái cảm. (hay còn gọi là điểm cực khoái của phụ nữ). Điểm cực khoái của phụ nữ cũng tương tự cực khoái và phóng tinh ở nam giới, và nó có thể điều khiển sự thụ tinh của noãn. Thực ra, phụ nữ được biết đến hơi có phản ứng thụ tinh hơn khi đưa tinh trùng vào bằng quan hệ tình dục thông thường hơn là phương pháp nhân tạo, do đó cho thấy chức năng quan trọng của đỉnh cực khoái ở phụ nữ. Một vài lý do được nêu ra sau đây:

Thứ nhất, trong giai đoạn cực khoái, các cơ đáy chậu co thắt- là một phản xạ của tuy sống tương tự như hiện tượng phóng tinh ở nam giới. Có thể việc này khiến cho tử cung và vòi Fallope di động nhiều hơn trong giai đoạn cực khoái, do đó giúp

tinh trùng di chuyển lên qua tử cung đến với noãn; tuy nhiên thông tin này vẫn còn chưa được kiểm chứng. Ngoài ra, cực khoái dường như làm giãn cổ tử cung tới 30 phút, do đó giúp cho việc di chuyển của tinh trùng được dễ dàng hơn.

Thứ hai, ở một số động vật bậc thấp hơn, khi giao hợp khiến cho thùy trước tuyến yên tiết ra oxytocin; ảnh hưởng này được khởi đầu từ hạch hạnh nhân ở não sau đó đi qua vùng dưới đồi rồi đến tuyến yên. Oxytocin gây ra tăng nhịp co cơ tử cung, làm tăng sự vận chuyển của tinh trùng. Một số tinh trùng đã chỉ ra rằng thời gian đi qua toàn bộ chiều dài vòi Fallope của bò là khoảng 5 phút, nhanh gấp 10 lần tốc độ bơi của tinh trùng bình thường có thể đạt được. Nhưng hiện tượng này trên người vẫn chưa được kiểm chứng.

Bên cạnh sự ảnh hưởng của cực khoái lên sự thụ tinh, cảm giác tình dục mãnh liệt được phát triển trong giai đoạn cực khoái cũng có thể đi lên não và gây co cơ mạnh trên toàn bộ cơ thể. Nhưng sau trạng thái cực điểm sau hoạt động tình dục, sẽ mang đến cảm giác thỏa mãn kéo dài khoảng vài phút, được gọi là *thoái trào*.

#### Thời điểm thích hợp cho thụ thai của phụ nữ

**Thời điểm thích hợp cho thụ thai trong mỗi CKKN.** Noãn sống và có thể thụ tinh sau khi rụng khỏi nang trứng trong vòng 24 giờ. Do đó, tinh trùng bắt buộc phải có mặt sớm sau khi rụng trứng nếu muốn được thụ tinh. Một số tinh trùng có thể sống được trong óng sinh dục phụ nữ khoảng 5 ngày. Do đó, để sự thụ tinh xảy ra, giao hợp phải diễn ra trong vòng 4-5 ngày trước khi rụng trứng đến vài giờ sau khi trứng rụng. Do đó, giai đoạn thích hợp để thụ thai của phụ nữ khá ngắn, chỉ khoảng 4-5 ngày.

**Phương pháp tránh thai theo nhịp.** Một trong những phương pháp tránh thai được sử dụng trên thực tế là không quan hệ gần thời gian rụng trứng. Điều khó khăn của phương pháp này là biết được chính xác thời gian trứng rụng. Khoảng thời gian từ khi trứng rụng đến khi bắt đầu hành kinh khoảng 13-15 ngày. Do đó, nếu CKKN bình thường, kéo dài đúng 28 ngày, sự rụng trứng thường xảy ra trong khoảng ngày thứ 14±1. Nếu ngược lại, CKKN kéo dài 40 ngày, thì ngày rụng trứng nằm trong khoảng ngày thứ 26±1, còn nếu CKKN kéo dài 21 ngày thì ngày rụng trứng nằm trong khoảng ngày thứ 7±1. Do đó, thường nên tránh quan hệ 4 ngày trước ngày dự tính rụng trứng đến 3 ngày sau thời gian dự đoán trứng rụng. Tuy nhiên biện pháp này chỉ dành cho những người có độ dài CKKN không đổi. Tỉ lệ thất bại của phương pháp tránh thai này, dựa trên kết quả từ những trường hợp có thai ngoài ý muốn, có thể đến mức 20-25% mỗi năm.



### Hormone ức chế sự thụ tinh-thuốc ngừa thai

Đã từ lâu ta đã phát hiện ra rằng dùng estrogen hoặc progesteron, nếu với một lượng thích hợp trong nửa đầu CKKN, có thể ức chế rụng trứng. Lý do là sự cung cấp thích hợp một trong 2 hormone có thể ngăn chặn đỉnh LH giai đoạn tiền rụng trứng được tiết ra bởi thùy trước tuyến yên, là một yếu tố qua trọng cho việc trứng rụng.

Lý do vì sao việc cung cấp estrogen hoặc progesterone lại ngăn chặn tạo đỉnh LH giai đoạn tiền rụng trứng vẫn chưa được hiểu rõ. Tuy nhiên, trên thí nghiệm gợi ý rằng ngày trước khi có đỉnh LH, có sự giảm độ ngọt nồng độ estrogen được iết ra từ nang trứng, và đó có thể là một tín hiệu quan trọng tạo ra một feedback sau đó lên thùy trước tuyến yên và gây ra đỉnh LH. Sự cung cấp hormone giới tính (estrogen hoặc progesterone) có thể ngăn chặn việc giảm nồng độ hormone buồng trứng do đó không còn tín hiệu kích hoạt rụng trứng.

Vấn đề tìm ra phương pháp ức chế rụng trứng thông qua hormone đã được phát triển từ sự kết hợp thích hợp giữa estrogen và progestin làm ức chế rụng trứng nhưng không ra các tác dụng không mong muốn. Ví dụ, quá nhiều 1 trong 2 hormone có thể gây ra chảy máu bất thường trong CKKN. Tuy nhiên, sử dụng một số progestin nhân tạo để thay thế progesterone, đặc biệt là 19-norsteroids, cùng với một lượng nhỏ estrogen thường ngăn chặn rụng trứng và gần như không ảnh hưởng đến CKKN. Do đó, hầu như tất cả thuốc tránh thai nhằm điều khiển khả năng thụ tinh bao gồm một số sự kết hợp giữa estrogen ngoại sinh và progesterone ngoại sinh. Lý do chính chúng ta sử dụng các hormone nhân tạo là vì các hormone được tổng hợp ngoài tự nhiên cũng hầu như bị phân hủy hoàn toàn ở gan trong một thời gian ngắn sau khi chúng đi từ ống sinh dục vào hệ tĩnh mạch cửa. Tuy nhiên, nhiều hormone nhân tạo có thể có khuynh hướng kháng lại sự phân hủy ở gan, vì thế nên dùng thuốc dạng uống.

2 loại hormone estrogen nhân tạo hay được dùng nhất là estradiol và mestranol, còn các progesterone nhân tạo hay dùng là norethindrone, norethynodrel, ethynodiol, and norgestrel. Thuốc thường được bắt đầu sử dụng vào giai đoạn sớm của CKKN và tiếp tục dùng sau thời điểm trứng rụng trên tính toán xảy ra. Nếu quên thuốc, đợi xảy ra hành kinh xong và bắt đầu một chu kỳ thuốc mới.

Tỉ lệ thất bại của phương pháp tránh thai này, dựa trên kết quả từ những trường hợp có thai ngoài ý muốn, khoảng 8-9% mỗi năm.

### Một số nguyên nhân dẫn đến vô sinh ở phụ nữ

Khoảng 5-10% phụ nữ bị vô sinh. Đôi khi, không thể tìm được nguyên nhân gây vô sinh trên thực thể, khi đó chúng ta phải thừa nhận rằng nguyên nhân vô sinh là do chức năng sinh lý sinh sản hoặc do sự phát triển bất thường của gen của noãn.

Nguyên nhân phổ biến dẫn đến vô sinh ở phụ nữ là do không thể rụng trứng. Có thể là hậu quả của sự bài tiết thiếu các hormone

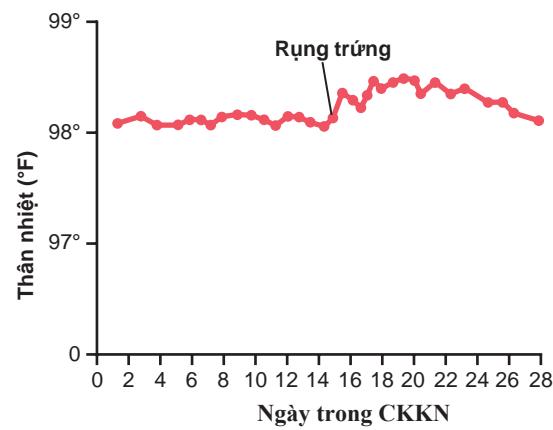
điều hòa tuyến sinh dục, hơn nữa những trường hợp có sự kích thích hormone quá mức thường không thích hợp để gây ra rụng trứng, hoặc có thể là hậu quả từ buồng trứng bất thường nên trứng không thể rụng được. Ví dụ, buồng trứng có vỏ bọc dày bên ngoài làm cho sự rụng trứng khó có thể diễn ra.

Bởi vì tỉ lệ CKKN không rụng trứng gấp nhiều ở những phụ nữ vô sinh, một số phương pháp đặc biệt được sử dụng để xác định chu kỳ nào có trứng rụng. Những phương pháp này dựa trên sự tác động của progesterone lên cơ thể, vì sự tăng bài tiết progesterone thường xảy ra vào nửa sau của CKKN. Khi không có sự tăng bài tiết progesterone, chu kỳ đó được coi là không có rụng trứng.

Một trong những test này là đơn giản chỉ phân tích sự tăng đột ngọt của pregnanediol, sản phẩm phân hủy của progesterone trong nửa sau của CKKN. Nếu không có chất này, tức là sự rụng trứng đã thất bại. Một test phổ biến khác là theo dõi thân nhiệt người phụ nữ trong suốt CKKN. Sự bài tiết progesteron trong nửa sau CKKN làm thân nhiệt tăng lên khoảng 0,5 độ C; thân nhiệt sẽ tăng lên đột ngột vào lúc sự rụng trứng xảy ra. **Hình 82-14.**

Không rụng trứng do nguyên nhân bài tiết thiếu hormone điều hòa tuyến sinh dục từ tuyến yên đôi khi có thể điều trị bằng cung cấp hormone điều hòa tuyến sinh dục từ nhau thai người vào một thời điểm thích hợp (được nói đến ở Chương 83); hormone này được chiết xuất từ rau thai người. Hormone này, mặc dù được tiết ra từ rau thai, nhưng có tác dụng gần giống như LH và do đó gây kích thích mạnh mẽ buồng trứng. Tuy nhiên, nếu dùng quá liều hormone này có thể làm cho nhiều nang tùng cùng phát triển cùng một lúc, điều này tạo ra những trường hợp sinh đôi, sinh ba,... Có thể kích thích nhiều đến mức có 8 bào thai (hầu hết đều sống sót đến lúc sinh ra) cùng phát triển trong bụng người mẹ được điều trị vô sinh bằng phương pháp này.

Một trong những nguyên nhân thường gặp nhất dẫn đến vô sinh ở phụ nữ là *lạc nội mạc tử cung*, tình trạng mô nội mạc gần giống như nội mạc tử cung được phát triển và thậm chí hành kinh trong hố chậu vùng xung quanh tử cung, vòi Fallope và buồng trứng. Lạc nội mạc tử cung gây xơ hóa những vùng trong hố chậu, và sự xơ hóa thường xảy ra xung quanh buồng trứng



**Hình 82-14.** Sự tăng thân nhiệt trong thời gian ngắn sau rụng trứng

làm cho noãn không thể rụng vào ổ bụng. Thường thường, lạc nội mạc tử cung bít lối Fallope, hoặc tại nơi kết thúc xơ hóa hoặc bất kì nơi nào có sự xơ hóa lan đến.

Một nguyên nhân khác nữa gây ra vô sinh ở phụ nữ là nhiễm trùng vòi Fallope; gây ra xơ hóa vòi Fallope, do đó làm tắc nghẽn lòng ống. Trước kia, hầu hết các nhiễm trùng là do hậu quả của nhiễm khuẩn lậu, nhưng với những tiến bộ trong y học, tình trạng này hiện đã giảm ở phụ nữ vô sinh.

Còn một nguyên nhân khác gây vô sinh ở phụ nữ là sự bất thường của dịch nhầy cổ tử cung. Bình thường khi rung trứng, sự có mặt hormone estrogen khiến cho cổ tử cung tiết ra chất nhầy với tính chất đặc biệt có thể giúp cho tinh trùng di chuyển nhanh chóng để vào trong tử cung và hướng dẫn tinh trùng di chuyển lên trên vào tử cung qua lớp chất nhầy này. Sự bất thường của cổ tử cung, như những nhiễm trùng nhẹ, hoặc rối loạn sự kích thích hormone lên cổ tử cung có thể làm cho cổ tử cung tiết ra dịch nhầy và đặc quánh ngăn cản sự thụ tinh diễn ra.

## Bibliography

- Barros RP, Gustafsson JA: Estrogen receptors and the metabolic network. *Cell Metab* 14:289, 2011.
- Beltramo M, Dardente H, Cayla X, Caraty A: Cellular mechanisms and integrative timing of neuroendocrine control of GnRH secretion by kisspeptin. *Mol Cell Endocrinol* 382:387, 2014.
- Blaustein JD: Progesterone and progestin receptors in the brain: the neglected ones. *Endocrinology* 149:2737, 2008.
- Bulun SE: Uterine fibroids. *N Engl J Med* 369:1344, 2013.
- Campbell RE, Herbison AE: Gonadal steroid neuromodulation of developing and mature hypothalamic neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 29C:96, 2014.
- Crandall CJ, Barrett-Connor E: Endogenous sex steroid levels and cardiovascular disease in relation to the menopause: a systematic review. *Endocrinol Metab Clin North Am* 42:227, 2013.
- de la Iglesia HO, Schwartz WJ: Minireview: timely ovulation: circadian regulation of the female hypothalamo-pituitary-gonadal axis. *Endocrinology* 147:1148, 2006.
- Dey P, Barros RP, Warner M, et al: Insight into the mechanisms of action of estrogen receptor  $\beta$  in the breast, prostate, colon, and CNS. *J Mol Endocrinol* 51:T61, 2013.
- Federman DD: The biology of human sex differences. *N Engl J Med* 354:1507, 2006.
- Gordon CM: Clinical practice. Functional hypothalamic amenorrhea. *N Engl J Med* 363:365, 2010.
- Heldring N, Pike A, Andersson S, et al: Estrogen receptors: how do they signal and what are their targets. *Physiol Rev* 87:905, 2007.
- Hodis HN, Mack WJ: Hormone replacement therapy and the association with coronary heart disease and overall mortality: clinical application of the timing hypothesis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 142:68, 2014.
- Kelly MJ, Zhang C, Qiu J, Rønnekleiv OK: Pacemaking kisspeptin neurons. *Exp Physiol* 98:1535, 2013.
- Maranon R, Reckelhoff JF: Sex and gender differences in control of blood pressure. *Clin Sci (Lond)* 125:311, 2013.
- Nilsson S, Makela S, Treuter E, et al: Mechanisms of estrogen action. *Physiol Rev* 81:1535, 2001.
- Niswender GD, Juengel JL, Silva PJ, et al: Mechanisms controlling the function and life span of the corpus luteum. *Physiol Rev* 80:1, 2000.
- Palmert MR, Dunkel L: Clinical practice. Delayed puberty. *N Engl J Med* 366:443, 2012.
- Pavone ME, Bulun SE: Clinical review: the use of aromatase inhibitors for ovulation induction and superovulation. *J Clin Endocrinol Metab* 98:1838, 2013.
- Pfaff D, Waters E, Khan Q, et al: Minireview: estrogen receptor-initiated mechanisms causal to mammalian reproductive behaviors. *Endocrinology* 152:1209, 2011.
- Pinilla L, Aguilar E, Dieguez C, et al: Kisspeptins and reproduction: physiological roles and regulatory mechanisms. *Physiol Rev* 92: 1235, 2012.
- Santen RJ, Kagan R, Altomare CJ, et al: Current and evolving approaches to individualizing estrogen receptor-based therapy for menopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 99:733, 2014.
- Vasudevan N, Ogawa S, Pfaff D: Estrogen and thyroid hormone receptor interactions: physiological flexibility by molecular specificity. *Physiol Rev* 82:923, 2002.



## Mang thai và bài tiết sữa

Trong chương 81 và 82, chúng ta đã mô tả quá trình thụ tinh của trứng. Nếu trứng được thụ tinh, quá trình mới bắt đầu gọi là quá trình mang thai, và thai nhi sẽ phát triển cho đến khi đủ tháng trong tử cung. Mục đích chương này để bàn luận về giai đoạn sớm sau thụ tinh và sinh lí thai nghén. Ở chương 94 sẽ mô tả ngôi thai đặc biệt và sinh lí trẻ sơ sinh.

### SỰ TRƯỞNG THÀNH VÀ SỰ THỦ TINH CỦA TRỨNG

Khi vẫn còn ở trong buồng trứng, trứng vẫn ở trong giai đoạn noãn bào sơ cấp. Một thời gian ngắn trước khi nó được giải phóng từ các nang buồng trứng, hạt nhân sẽ giảm phân và hình thành thể cực đầu tiên. Noãn bào sơ cấp trở thành noãn bào thứ cấp. Trong quá trình này mỗi trong số 23 cặp NST mất đi đối tác của mình, và 23 NST đơn không thể ghép cặp trong noãn bào thứ cấp. Sau đó ngay lập tức nó đi vào ống dẫn trứng.

#### Sự di chuyển của trứng vào vòi tử cung

Khi quá trình rụng trứng xảy ra, trứng sẽ được bao bọc bằng 1 lớp tế bào hạt, sau đó rời vào khoang phúc mạc và được bắt bởi tua vòi của ống dẫn trứng (là ống dẫn trứng từ buồng trứng vào trong lòng tử cung). Ở đầu tự do của vòi tử cung là tua vòi để bắt được trứng rơi ra từ buồng trứng. Bề mặt bên trong của vòi tử cung được lót bằng biểu mô lông và lông mao được hoạt hoá bằng estrogen từ buồng trứng, điều này giúp cho trứng sẽ di chuyển một chiều từ buồng trứng vào tử cung.

Người ta cho rằng nhiều trứng không vào được vòi tử cung, (theo nghiên cứu 98% nằm trong trường hợp này), women with one ovary removed and the

opposite fallopian tube removed have had several children with relative ease of conception, thus demonstrating that ova can even enter the opposite fallopian tube.

#### Sự thụ tinh của trứng.

Sau khi nam giới phóng tinh dịch vào âm đạo trong quá trình giao hợp, một số tinh trùng sẽ di chuyển trong vòng 5 đến 10 phút theo hướng đi lên từ âm đạo đến tử và vòi tử cung, đến đoạn bóng của vòi tử cung (ở gần cuối, gần với đoạn loa vòi). Quá trình di chuyển của tinh trùng được hỗ trợ bởi sự co bóp của tử cung và vòi tử được kích thích bởi prostaglandin và oxytocin được giải phóng từ tuyến yên sau của người nữ trong suốt cơn cực khoái. Hơn nữa của khoảng 1 tỉ tinh trùng sẽ được giữ lại ở âm đạo, một số lượng ít khoảng 1 nghìn tinh trùng sẽ di vào sâu hơn.

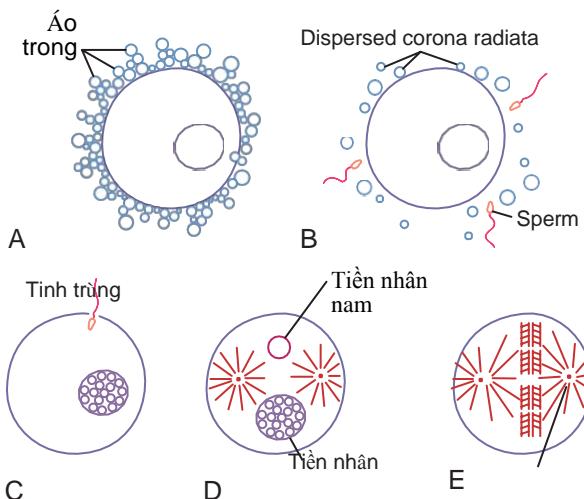
Sự thụ tinh thường xảy ra ở đoạn bóng của vòi tử cung, nơi mà trứng và tinh trùng gặp nhau. Trước khi tinh trùng vào được trong trứng, nó phải vượt qua nhiều lớp tế bào granulose (gắn ở phía ngoài của trứng) sau đó thâm nhập vào màng trong suốt bao quanh trứng.

Một tinh trùng sẽ vào trong trứng (lúc này là noãn bào cấp 2. Noãn bào giảm phân 2, tạo trứng trưởng thành mang bộ NST đơn (23 NST), trong đó có NST nữ gọi là NST X.

Trong khi đó, tinh trùng thụ tinh cũng thay đổi, khi vào trứng, đầu tinh trùng phồng lên tạo tiền nhân đực với bộ NST đơn (**Hình 83.1D**), sẽ kết hợp với 23 NST đơn ủa trứng tạo thành tế bào đầy đủ có 26 NST gọi là hợp tử (**Hình 83.1E**).

#### ĐIỀU GÌ QUYẾT ĐỊNH GIỚI TÍNH CỦA THAI?

Sau khi tinh trùng hình thành, một nửa sẽ mang NST X (NST nữ), một nửa sẽ mang NST Y (NST nam).



**Hình 83-1.** Sự thụ tinh. A, TRung chin B, Phân tán màng trong C, Tinh trùng xâm nhập. D, Kết hợp tiền nhân đực và tiền nhân cái. E, Tổ chức lại bộ NST

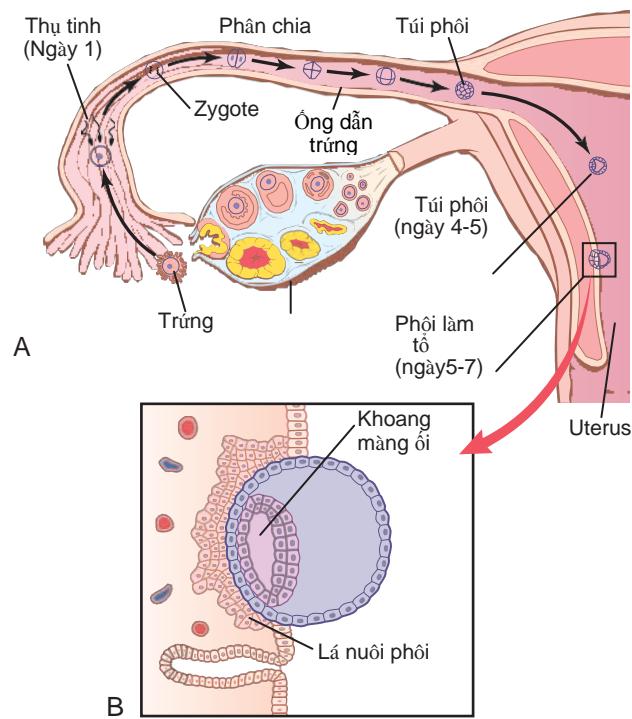
Do đó, nếu một NST X từ tinh trùng kết hợp với một NST X từ noãn, tạo ra hợp tử XX, trẻ gái sẽ ra đời. Nếu một NST Y từ tinh trùng kết hợp với một NST X từ noãn, tạo ra hợp tử XY, trẻ trai sẽ ra đời.

### SỰ DI CHUYỂN CỦA TRÚNG ĐÃ THỤ TINH TRONG ỐNG DẪN TRÚNG

Sau khi quá trình thụ tinh xảy ra, trứng ỳnh cần từ 3 đến 5 ngày để trứng đã thụ tinh di chuyển trong phần còn lại của ống dẫn trứng để vào trong khoang tử cung. (Hình 83-2). Sự vận chuyển này được thực hiện chủ yếu nhờ chất lỏng được tiết ra từ biểu mô của ống dẫn trứng, kết hợp với lông chuyển của ống này, các lông chuyển thường hướng về phía tử cung, sự di chuyển này cũng được hỗ trợ một phần bởi sự co bóp của ống dẫn trứng.

Các ống dẫn trứng được lót bằng lớp cryptoid gồ ghề cản trở lối đi của tinh trùng. Ngoài ra phần eo của ống dẫn trứng (2cm cuối cùng trước khi đi vào tử cung). Sau thời gian này, progesterone tăng tiết ra nhiều bởi hoàng thể buồng trứng đầu tiên thúc đẩy tăng thụ thể progesterone ở các tế bào cơ tron ống dẫn trứng, sau đó progesterone kích thích các thụ thể, gây giãn ống cho phép trứng đi vào tử cung.

Quá trình di chuyển chậm của trứng đã thụ tinh trong ống dẫn trứng cho phép trứng có thời gian để phân chia, lúc này gọi là túi phôi.



**Hình 83-2.** A, Rung trứng, trứng di chuyển

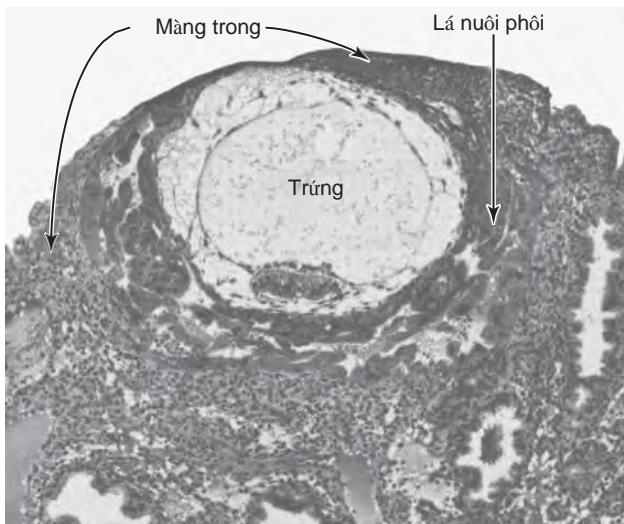
B, Trứng làm tổ.

với khoảng 100 tế bào\_ đi vào tử cung. Trong suốt giai đoạn này, tế bào của ống dẫn trứng sản xuất ra số lượng lớn các chất tiết được sử dụng để dinh dưỡng cho túi phôi phát triển.

### PHÁT TRIỂN CỦA PHÔI TRONG TỬ CUNG

Sau khi lọt vào tử cung, phôi đang phát triển sẽ ở trong khoang tử cung thêm 1 đến 3 ngày trước khi nó bám vào nội mạc tử cung. Do đó, việc phôi bám vào nội mạc tử cung sẽ xảy ra từ ngày thứ 5 đến ngày thứ 7 sau khi rụng trứng. Trước khi bám, túi phôi thu được dinh dưỡng từ chất tiết của nội mạc tử cung. Người ta gọi đó là “sữa tử cung”.

Kết quả là túi phôi vùi trong lớp lá nuôi của nội mạc tử cung. Những tế bào này tiết ra enzym phân giải protein tiêu hóa và hóa lỏng các tế bào lân cận của nội mạc tử cung. Chất dinh dưỡng được vận chuyển vào trong túi phôi bằng tế bào lá nuôi phôi, cần thiết cho sự phát triển. **Hình 83-3** cho thấy một túi phôi nhân cáy ghép với một túi phôi nhỏ. Khi sự cáy diễn ra, các tế bào lá nuôi phôi và các tế bào lá nuôi lân cận (từ túi phôi và từ nội mạc tử cung) sinh sản nhanh chóng, hình thành nhau thai và các màng khác nhau của thai kì, phôi nang.



Hình 83-3. Trứng làm tổ

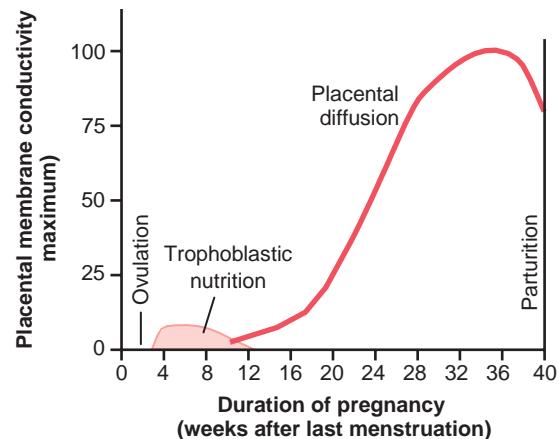
### DINH DƯỠNG CHO PHÔI

Trong chương 82, chúng ta đã chỉ ra progesterone được tiết ra bởi hoàng thể trong nửa sau của mỗi chu kỳ kinh nguyệt có ảnh hưởng đến nội mạc tử cung, mô đệm của nội mạc tử cung chuyển glycogen, protein, lipid, và một số chất dinh dưỡng vào trong phổi thai. Sau đó, khi phổi thai ăn sâu vào nội mạc tử cung, tiếp tục bài tiết progesterone làm cho nội mạc tử cung tiếp tục dày thêm và dự trữ thêm nhiều chất dinh dưỡng. Những tế bào này cấu tạo thành màng rụng.

Khi các tế bào lá nuôi phổi tràn vào màng rụng, tiêu hoá và hấp thu nó, các chất dinh dưỡng được lưu trữ trong màng rụng được phôi sử dụng cho sự sinh trưởng và phát triển. Trong 1 tuần đầu tiên, phôi nhận dinh dưỡng chỉ qua con đường này, phôi nhận dinh dưỡng theo cách này cho đến tuần thứ 8. **Hình 83-4** cho thấy giai đoạn này là nuôi dinh dưỡng cho phôi dần dần nhường chỗ cho dinh dưỡng bằng nhau thai.

### GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG CỦA NHAU THAI

Trong khi các lá nuôi từ phôi nang bám vào tử cung, các mao mạch máu phát triển thành các dây từ hệ thống mạch máu của phổi thai mới được hình thành. Khoảng ngày 21 sau thụ tinh, máu bắt đầu được bơm bằng tim của phổi thai. Đồng thời, các bê máu cung cấp từ mẹ phát triển xung quanh bên ngoài lá nuôi.



**Figure 83-4.** Nutrition of the fetus. Most of the early nutrition is due to trophoblastic digestion and absorption of nutrients from the endometrial decidua, and essentially all the later nutrition results from diffusion through the placental membrane.

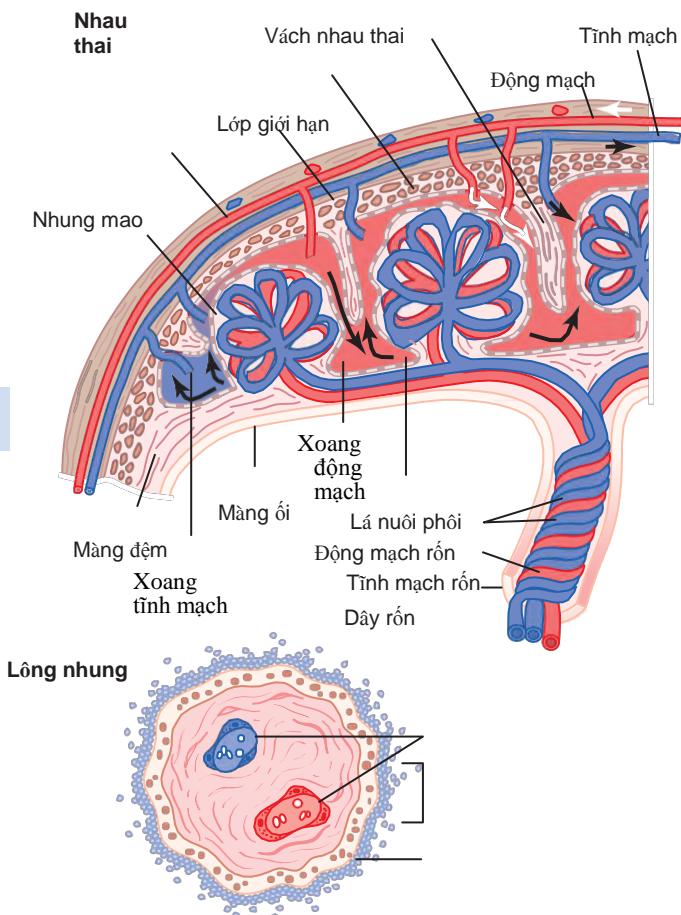
Các tế bào lá nuôi nhô ra, trở thành lông nhung, nơi mao mạch của nhau thai phát triển. Như vậy các nhung mao mang máu thai nhi, được bao quanh bởi các xoang chứa máu của mẹ.

Cấu trúc cuối cùng của nhau thai được hiển thị ở **Hình 83-5**. Máu thai nhi chảy qua 2 động mạch rốn, sau đó vào các mao mạch của các nhung mao, sau đó trở lại thông qua 1 tĩnh mạch rốn. Đồng thời, máu của mẹ chảy từ động mạch tử cung vào các xoang bao quanh các nhung mao, sau đó trở về tĩnh mạch tử cung của người mẹ. Phần dưới của **Hình 83-5** cho thấy mối quan hệ giữa máu của nhau thai và máu mẹ bao quanh bên ngoài các thiết gai rau khi nhau thai phát triển đầy đủ.

### SỰ THẨM CỦA NHAU THAI VÀ MÀNG KHUẾCH TÁN.

Chức năng chính của nhau thai là cung cấp và dẫn truyền chất dinh dưỡng và oxy từ mẹ sang con, và nhận lại các chất bài tiết trả lại cơ thể mẹ.

Trong những tháng đầu của thai kì, àng nhau thai vẫn còn dày vì nó không được phát triển đầy đủ. Do đó tính thẩm của nó thấp. Hơn nữa diện tích bề mặt nhỏ vì nhau thai chưa phát triển đáng kể. Nên tổng độ khuếch tán là rất nhỏ ở đầu tiên.



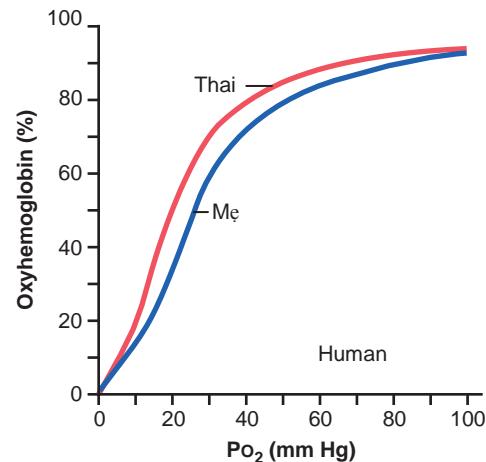
**Hình 83-5.** Top, Organization of the mature placenta. Bottom, Relation of the fetal blood in the villus capillaries to the mother's blood in the intervillous spaces.

Ngược lại, ở giai đoạn sau của thai kì, khả năng thẩm tách vì màng mỏng đi và diện tích bề mặt được mở rộng, do đó tăng sự khuếch tán qua nhau **Hình 83-4**.

Đôi khi, cũng có sự “phá vỡ” xảy ra trong màng nhau thai, làm cho cá胎 bào máu của thai vào cơ thể mẹ, cũng có thể các tế bào mẹ đi vào bào thai. Nhưng nó cũng hiếm xảy ra bởi có sự bảo vệ của hàng rào màng áu – nhau thai được hình thành.

### Khuếch tán Oxy qua màng nhau thai.

Giống như sự khuếch tán Oxy qua màng phổi (Chương 40), Oxy hoà tan được hoà tan trong máu của các xoang của người mẹ đi vào máu của thai nhi bằng **sự khuếch tán đơn giản**, điều khiển bởi một gradient áp suất oxy từ máu mẹ để vào máu thai nhi. Gần cuối của thai kì, áp suất riêng phần oxy ( $PO_2$ ) của máu mẹ trong xoang nhau thai là khoảng 50 mmHg, và  $PO_2$  trong máu thai nhi sau khi bị oxy hoá trong nhau thai là khoảng 30 mmHg.



**Figure 83-6.** Oxygen-hemoglobin dissociation curves for maternal and fetal blood, showing that fetal blood can carry a greater quantity of oxygen than can maternal blood for a given blood  $PO_2$ . (Data from Metcalfe J, Moll W, Bartels H: Gas exchange across the placenta. Fed Proc 23:775, 1964.)

Vì vậy, gradient áp suất trung bình cho sự khuếch tán của oxy qua nhau thai là khoảng 20 mm Hg.

Người ta thắc mắc rằng sao máu thai nhi chỉ có áp suất riêng phần  $PO_2$  là 30mmHg mà lại cung cấp đầy đủ oxy cho thai. Có 3 lý do giải thích cho việc này cả lượng  $PO_2$  thấp nhưng vẫn có khả năng cung cấp đủ oxy cho thai nhi.

Đầu tiên, hemoglobin của thai nhi là Hb-F, một loại hemoglobin được tổng hợp trong bào thai trước khi sinh.

**Hình 83-6** cho thấy sự so sánh các đường cong phân li Oxy của hemoglobin mẹ và hemoglobin bào thai, cho ta thấy rằng với  $PO_2$  thấp, hemoglobin bào thai cũng mang được 20 đến 50 phần trăm oxy từ mẹ.

Thứ 2, hemoglobin thai nhi thường lớn hơn của mẹ, đó là 1 yếu tố quan trọng trong việc tăng cường lượng oxy vận chuyển tới các mô của thai.

Thứ 3, hiệu ứng Bohr, (giải thích ở chương 41) cung cấp một cơ chế để tăng cường vận chuyển oxy của máu thai nhi. Đó là, hemoglobin có thể mang nhiều oxy hơn ở một  $pCO_2$  thấp. Máu của thai nhi vào nhau thai có 1 lượng lớn  $CO_2$ , sau đó lượng  $CO_2$  này sẽ khuếch tán từ máu thai nhi vào máu mẹ. Mất  $CO_2$  làm cho máu thai nhi kiềm hơn, nhận thêm  $CO_2$  làm cho máu mẹ có tính acid hơn.

Những sự thay đổi này làm cho khả năng gắn oxy của thai tăng lên. Trong đó lượng oxy vẫn nhiều hơn từ máu mẹ đồng thời tăng cường hấp thu oxy ở máu thai nhi.

Như vậy, hiệu ứng Bohr hoạt động theo hai hướng khác nhau ở mẹ và thai nhi. Hiệu ứng này làm cho gọi là hiệu ứng Bohr đôi.

Với tiếp nhận nhiều oxy hơn qua màng nhau thai, mặc dù thực tế máu rời thai nhi chỉ có áp PO<sub>2</sub> 30mmHg.

Tổng công suất khuếch tán của toàn bộ nhau thai khoảng 1,2 ml / phút, tạo điều kiện thuận lợi khi hô hấp ở phổi khi trẻ ra đời.

### Sự khuếch tán CO<sub>2</sub> qua màng nhau thai.

CO<sub>2</sub> liên tục được hình thành trong các mô của bào thai, và sẽ được thải vào máu của mẹ thông qua nhau thai. Áp suất riêng phần pCO<sub>2</sub> của máu thai nhi 1 à 2 đến 3 mm Hg, cao hơn so với máu của mẹ. Gradien áp suất nhỏ này đủ để khuếch tán CO<sub>2</sub> vì độ hòa tan của CO<sub>2</sub> trong máu nhau thai nhanh hơn oxy 20 lần.

### Khuếch tán chất dinh dưỡng qua màng nhau thai.

Các chất khác khuếch tán vào máu thai nhi tương tự như oxy. Ví dụ, trong giai đoạn cuối của thai kì, thai nhi thường sử dụng nhiều đường hơn và lấy từ cơ thể người mẹ. Để cung cấp đủ lượng đường này, các tế bào lá nuôi phôi lót nhung mao nhau thai tạo điều kiện cho sự khuếch tán của glucose, glucose được vận chuyển bởi các tế bào lá nuôi ở màng tế bào. Mặc dù vậy, nồng độ glucose trong áu thai nhi chỉ bằng 20 đến 30 % so với máu người mẹ.

Vì chất béo có độ hoà tan cao trong màng tế bào, acid béo cũng khuếch tán từ máu mẹ vào áu thai nhi nhưng chậm hơn glucose. Ngoài ra, một số chất khác như ceton hay Kali, Na, Cl cũng khuếch tán tương đối dễ dàng vào máu thai nhi.

### Bài tiết chất thải qua màng tế bào.

Các sản phẩm bài tiết trong bào thai cũng khuếch tán qua màng nhau thai vào máu người mẹ sau đó được bài tiết ra ngoài cùng với các sản phẩm bài tiết của người mẹ, giống như việc khuếch tán CO<sub>2</sub>. Những sản phẩm này bao gồm urê, acid uric, creatinin.

Nồng độ urê trong máu thai nhi lớn hơn nồng độ trong máu mẹ một chút vì urê khuếch tán qua màng nhau thai dễ dàng. Ngược lại creatinin lại khó qua màng nhau thai hơn. Do đó, bài tiết từ thai nhi phụ thuộc chủ yếu vào gradient khuếch tán qua màng nhau thai và tính thẩm của nó. Nồng độ các chất ở thai nhi cao hơn trong máu mẹ, nên khuếch tán liên tục từ máu bào thai sang máu mẹ.

### YẾU TỐ HOOCHMON TRONG THAI NGHÉN

Trong suốt thời kì thai nghén, được điều hoà bởi các hoocmon, chủ yếu là *estrogens*, *progesterone*, để điều chỉnh làm cho 1 thai kì phát triển bình thường.

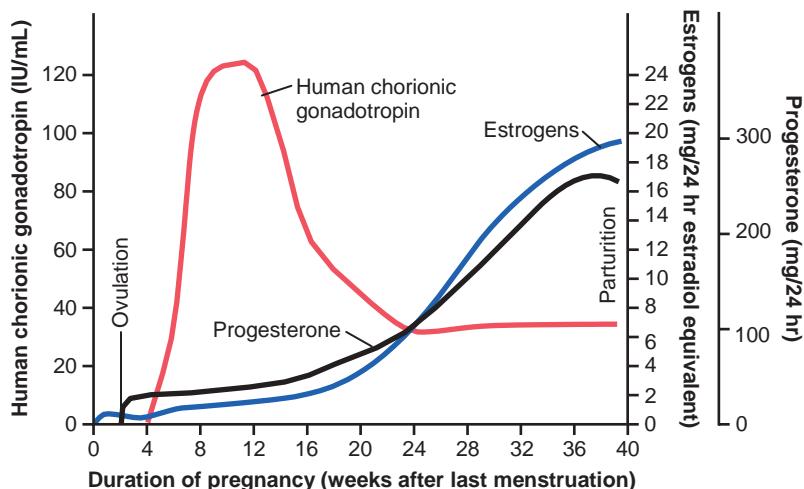
### hCG CỦA THỂ VÀNG VÀ QUÁ TRÌNH NGĂN CHẶN CHU KÌ KINH NGUYỆT

Kinh nguyệt bình thường xảy ra ở phụ nữ không mang thai vào ngày thứ 14 sau rụng trứng, đó là khi nội mạc tử cung bong ra khỏi thành tử cung và bị tống ra ngoài. Nếu điều này xảy ra sau khi trứng được gắn, quá trình mang thai sẽ chấm dứt. Tuy nhiên, sự bong tróc này được ngăn chặn bởi sự tiết hCG từ nhau thai tiết ra.

Cùng với sự phát triển của các tế bào nuôi từ trứng đực thụ tinh, hoocmon hCG được tiết ra bởi tế bào lá nuôi tiết vào dịch của mẹ, ([Hình 83-7](#)). Hoocmon có thể đo trong máu 8-9 ngàу sau khi rụng trứng, ngay sau phôi nang làm tổ trong nội mạc tử cung. Sau đó nồng độ đạt đỉnh vào tuần 10-12, sau giảm nhẹ từ tuần 16-20. Sau đó duy trì ở mức này cho đến thời kì còn lại của thai kì.

### Chức năng của hCG.

Hoocmon hCG là một glycoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 39.000 và có cấu trúc gần giống lutin hoá tiết ra bởi tuyến yên. Cho đến nay, chức năng quan trọng nhất của hCG là ngăn chặn sự co hồi của hoàng thể vào cuối chu kì kinh nguyệt. Thay vào đó, nó kích thích hoàng thể bài tiết progesterone và estrogen trong vài tháng sắp tới.



**Figure 83-7.** Rates of secretion of estrogens and progesterone and concentration of human chorionic gonadotropin at different stages of pregnancy.

Các hormone này ngăn chặn chu kỳ kinh nguyệt và tiếp tục kích thích nội mạc tử cung tăng trưởng và lưu trữ một lượng lớn chất dinh dưỡng.

Dưới ảnh hưởng của hCG, hoàng thể tăng lên về kích thước gấp 2 lần, tiếp tục tiết ra progesterone và estrogen, duy trì sự dày lên của nội mạc tử cung, đó là sự cần thiết cho sự phát triển của thai nhi.

Nếu hoàng thể được lấy ra trước tuần thứ bảy của thai kì, thai sẽ phát triển không đầy đủ. Sau thời gian đó, nhau thai tiết ra đủ số lượng progesterone và estrogen để duy trì thai cho phần còn lại của thai kì. to maintain pregnancy for the remainder of the gestation period. Hoàng thể bị xoắn chật sau tuần 13 đến tuần 17 của thai kì.

### **hCG kích thích tinh hoàn tiết testosterone.**

hCG cũng kích thích hiệu ứng chuyển tiếp trên tinh hoàn của thai nhi nam, dẫn đến việc sản xuất testosterone trong bào thai cho đến khi sinh. Một lượng nhỏ testosterone trong thời kì mang thai là nguyên nhân thai nhi phát triển cơ quan sinh dục nam thay vì nữ. Ở thời kì sau của thai kì, testosterone được tiết ra từ tinh hoàn cũng thích tinh hoàn đi dần xuống bìu.

### **SỰ TIẾT ESTROGEN CỦA NHAU THAI**

Nhau thai, giống như hoàng thể, tiết ra cả estrogen và progesterone. Hai hormon này cũng như các hormone khác, được tiết ra từ lá nuôi hợp bào của nhau thai.

**Hình 83-7** cho thấy, về phía cuối của thai kì, estrogen được sản xuất tăng gấp 30 lần so với bình thường của người mẹ sản xuất. Tuy nhiên, sự tiết estrogen của nhau thai lại khác với sự tiết ra của buồng trứng. Estrogen tiết ra từ nhau thai không được tổng hợp từ chất nền cơ bản trong nhau thai, mà chúng được hình thành từ các hợp chất androgenic steroid, epiandrosterone dehydro, 16-hydroxydehydroepiandrosterone, được hình thành ở tuyến thượng thận của cả mẹ và thai nhi. Những androgen này được chuyển bằng máu đến nhau thai, và chuyển thành estradiol, estrone, estriol.

### **Chức năng estrogen trong thai kì.**

Ở chương 82, chúng ta đã chỉ ra estrogen chủ yếu gây ra một sự tăng sinh trên hầu hết các cơ quan sinh sản và liên quan đến người mẹ. Trong khi mang thai estrogen làm cho tử cung được mở rộng, phát triển vú và ống vú người mẹ, mở rộng cơ quan sinh dục ngoài.

Estrogen cũng làm giãn dây chằng xương chậu người mẹ, khớp mu trở nên đàn hồi. Những sự thay đổi này cho phép thai nhi di chuyển dễ dàng hơn trong thời kì chuyển dạ. Ngoài ra, estrogen còn ảnh hưởng tới sự phát triển chung của thai kì

## SỰ TIẾT PROGESTERONE BỞI NHAU THAI

Progesterone cũng là chất cần thiết để có một thai kì thành công, thực tế, nó cũng quan trọng như estrogen. Thời kì đầu, nó được tiết ra bởi hoàng thể, thời gian sau, nó được tiết ra bởi nhau thai (**Hình 83-7.**)

Progesterone có những tác dụng sau ảnh hưởng đến sự phát triển bình thường của thai kì:

- 1 Progesterone làm cho những tế bào dinh dưỡng cho phôi thai bám vào nội mạc tử cung.
- 2 Progesterone làm giảm sự co bóp tử cung khi mang thai, ngăn ngừa con co thắt tử cung gây sảy thai tự nhiên.
- 3 Progesterone góp phần vào sự phát triển của thai, làm tăng bài tiết của ống dẫn trứng và tử cung người mẹ để cung cấp chất dinh dưỡng thích hợp cho sự phát triển của phôi lâu và túi phôi. Nó ảnh hưởng đến sự phân tách tế bào trong phôi thai phát triển sớm.
- 4 Progesterone tiết ra kích thích estrogen làm cho vú phát triển. (đã được nói đến trong chương này.)

## HUMAN CHORIONIC SOMATOMAMMOTROPIN

*Human chorionic somatomammotropin*, a protein hormone with a molecular weight of about 22,000, begins to be secreted by the placenta at about the fifth week of pregnancy. Secretion of this hormone increases progressively throughout the remainder of pregnancy in direct proportion to the weight of the placenta. Although the functions of chorionic somatomammotropin are uncertain, it is secreted in quantities several times greater than that of all the other pregnancy hormones combined. It has several possible important effects.

First, when administered to several types of animals, human chorionic somatomammotropin causes at least partial development of the animal's breasts and in some instances causes lactation. Because this was the first function of the hormone that was discovered, it was first named *human placental lactogen* and was believed to have functions similar to those of prolactin. However, attempts to use it to promote lactation in humans have not been successful.

Second, this hormone has weak actions similar to those of growth hormone, causing the formation of protein tissues in the same way that growth hormone does. It also has a chemical structure similar to that of growth hormone, but 100 times as much human

chorionic somatomammotropin as growth hormone is required to promote growth.

Third, human chorionic somatomammotropin causes decreased insulin sensitivity and decreased utilization of glucose in the mother, thereby making larger quantities of glucose available to the fetus. Because glucose is the major substrate used by the fetus to energize its growth, the possible importance of such a hormonal effect is obvious. Further, the hormone promotes the release of free fatty acids from the fat stores of the mother, thus providing this alternative source of energy for the mother's metabolism during pregnancy. Therefore, it appears that human chorionic somatomammotropin is a general metabolic hormone that has specific nutritional implications for both the mother and the fetus.

### Other Hormonal Factors in Pregnancy

Almost all the nonsexual endocrine glands of the mother also react markedly to pregnancy. This reaction results mainly from the increased metabolic load on the mother but also, to some extent, from the effects of placental hormones on the pituitary and other glands. The following effects are some of the most notable.

**Pituitary Secretion.** The anterior pituitary gland of the mother enlarges at least 50 percent during pregnancy and increases its production of *corticotropin*, *thyrotropin*, and *prolactin*. Conversely, pituitary secretion of follicle-stimulating hormone and luteinizing hormone is almost totally suppressed as a result of the inhibitory effects of estrogens and progesterone from the placenta.

**Increased Corticosteroid Secretion.** The rate of adrenocortical secretion of the *glucocorticoids* is moderately increased throughout pregnancy. It is possible that these glucocorticoids help mobilize amino acids from the mother's tissues so these amino acids can be used for the synthesis of tissues in the fetus.

Pregnant women usually have about a twofold increase in *aldosterone* secretion, reaching a peak at the end of gestation. This increase, along with the actions of estrogens, causes a tendency for even a normal pregnant woman to reabsorb excess sodium from her renal tubules and, therefore, to retain fluid, which occasionally leads to *pregnancy-induced hypertension*.

**Increased Thyroid Gland Secretion.** The mother's thyroid gland ordinarily enlarges up to 50 percent during pregnancy and increases its production of thyroxine a corresponding amount. The increased thyroxine production is caused at least partly by a thyrotropic effect of *human chorionic gonadotropin* secreted by the placenta and by small quantities of a specific thyroid-stimulating hormone, *human chorionic thyrotropin*, also secreted by the placenta.

**Increased Parathyroid Gland Secretion.** The mother's parathyroid glands usually enlarge during pregnancy; this enlargement especially occurs if the mother's diet is deficient in calcium. Enlargement of these glands causes calcium absorption from the mother's bones, thereby maintaining normal calcium ion concentration in the mother's extracellular fluid even while the fetus removes

calcium to ossify its own bones. This secretion of parathyroid hormone is even more intensified during lactation after the baby's birth because the growing baby requires many times more calcium than does the fetus.

**Secretion of "Relaxin" by the Ovaries and Placenta.** Another substance besides the estrogens and progesterone, a hormone called *relaxin*, is secreted by the corpus luteum of the ovary and by placental tissues. Its secretion is increased by a stimulating effect of human chorionic gonadotropin at the same time that the corpus luteum and the placenta secrete large quantities of estrogens and progesterone.

Relaxin is a 48-amino acid polypeptide with a molecular weight of about 9000. This hormone, when injected, causes relaxation of the ligaments of the symphysis pubis in the estrous rat and guinea pig. This effect is weak or possibly even absent in pregnant women. Instead, this role is probably played mainly by the estrogens, which also cause relaxation of the pelvic ligaments. It has also been claimed that relaxin softens the cervix of the pregnant woman at the time of delivery. Relaxin is also thought to serve as a vasodilator, contributing to increased blood flow in various tissues, including the kidneys, and increasing venous return and cardiac output in pregnancy.

### Response of the Mother's Body to Pregnancy

Most apparent among the many reactions of the mother to the fetus and to the higher levels of hormones of pregnancy is the increased size of the various sexual organs. For instance, the uterus increases from about 50 grams to 1100 grams, and the breasts approximately double in size. At the same time, the vagina enlarges and the introitus opens more widely. Also, the various hormones can cause marked changes in a pregnant woman's appearance, sometimes resulting in the development of edema, acne, and masculine or acromegalic features.

### Weight Gain in the Pregnant Woman

The average weight gain during pregnancy is about 25 to 35 pounds, with most of this gain occurring during the last two trimesters. Of this added weight, about 8 pounds is fetus and 4 pounds is amniotic fluid, placenta, and fetal membranes. The uterus increases about 3 pounds and the breasts another 2 pounds, still leaving an average weight increase of 8 to 18 pounds. About 5 pounds of this added weight is extra fluid in the blood and extracellular fluid, and the remaining 3 to 13 pounds is generally fat accumulation. The extra fluid is excreted in the urine during the first few days after birth—that is, after loss of the fluid-retaining hormones from the placenta.

During pregnancy, a woman often has a greatly increased desire for food, partly as a result of removal of food substrates from the mother's blood by the fetus and partly because of hormonal factors. Without appropriate prenatal control of diet, the mother's weight gain can be as great as 75 pounds instead of the usual 25 to 35 pounds.

### Metabolism During Pregnancy

As a consequence of the increased secretion of many hormones during pregnancy, including thyroxine, adrenocortical hormones, and the sex hormones, the basal

metabolic rate of the pregnant woman increases about 15 percent during the latter half of pregnancy. As a result, she frequently has sensations of becoming overheated. Also, owing to the extra load she is carrying, greater amounts of energy than normal must be expended for muscle activity.

### Nutrition During Pregnancy

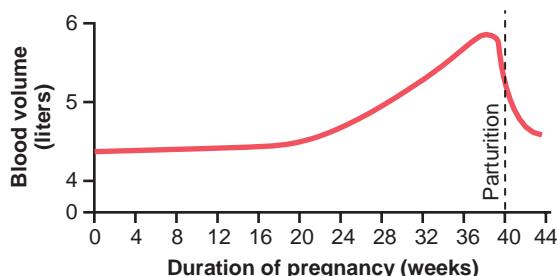
By far the greatest growth of the fetus occurs during the last trimester of pregnancy; its weight almost doubles during the last 2 months of pregnancy. Ordinarily, the mother does not absorb sufficient protein, calcium, phosphates, and iron from her diet during the last months of pregnancy to supply these extra needs of the fetus. However, in anticipation of these extra needs, the mother's body has already been storing these substances—some in the placenta, but most in the normal storage depots of the mother.

If appropriate nutritional elements are not present in a pregnant woman's diet, several maternal deficiencies can occur, especially in calcium, phosphates, iron, and the vitamins. For example, the fetus needs about 375 milligrams of iron to form its blood, and the mother needs an additional 600 milligrams to form her own extra blood. The normal store of nonhemoglobin iron in the mother at the outset of pregnancy is often only 100 milligrams and almost never more than 700 milligrams. Therefore, without sufficient iron in her food, a pregnant woman usually develops *hypochromic anemia*. Also, it is especially important that she receive vitamin D, because although the total quantity of calcium used by the fetus is small, calcium is normally poorly absorbed by the mother's gastrointestinal tract without vitamin D. Finally, shortly before birth of the baby, vitamin K is often added to the mother's diet so the baby will have sufficient prothrombin to prevent hemorrhage, particularly brain hemorrhage, caused by the birth process.

### Changes in the Maternal Circulatory System During Pregnancy

**Blood Flow Through the Placenta and Maternal Cardiac Output Increase During Pregnancy.** About 625 milliliters of blood flows through the maternal circulation of the placenta each minute during the last month of pregnancy. This flow, plus the general increase in the mother's metabolism, increases the mother's cardiac output to 30 to 40 percent above normal by the 27th week of pregnancy; then, for unexplained reasons, the cardiac output falls to only a little above normal during the last 8 weeks of pregnancy, despite the high uterine blood flow, indicating that blood flow in some other tissue(s) may be reduced.

**Maternal Blood Volume Increases During Pregnancy.** The maternal blood volume shortly before term is about 30 percent above normal. This increase occurs mainly during the latter half of pregnancy, as shown by the curve of **Figure 83-8**. The cause of the increased volume is likely due, at least in part, to aldosterone and estrogens, which are greatly increased in pregnancy, and to increased fluid retention by the kidneys. In addition, the bone marrow becomes increasingly active and produces extra red blood cells to go with the excess fluid volume. Therefore, at the time of the birth of the baby, the mother has about 1 to 2 liters of extra blood in her circulatory system. Only about



**Figure 83-8.** The effect of pregnancy in increasing the mother's blood volume.

one fourth of this amount is normally lost through bleeding during delivery of the baby, thereby allowing a considerable safety factor for the mother.

**Maternal Respiration Increases During Pregnancy.** Because of the increased basal metabolic rate of a pregnant woman and because of her greater size, the total amount of oxygen used by the mother shortly before the birth of the baby is about 20 percent above normal, and a commensurate amount of carbon dioxide is formed. These effects cause the mother's minute ventilation to increase. It is also believed that the high levels of progesterone during pregnancy increase the minute ventilation even more, because progesterone increases the sensitivity of the respiratory center to carbon dioxide. The net result is an increase in minute ventilation of about 50 percent and a decrease in arterial  $\text{PCO}_2$  to several millimeters of mercury below that in a nonpregnant woman. Simultaneously, the growing uterus presses upward against the abdominal contents, which press upward against the diaphragm, so the total excursion of the diaphragm is decreased. Consequently, the respiratory rate is increased to maintain the extra ventilation.

#### Maternal Kidney Function During Pregnancy

The rate of urine formation by a pregnant woman is usually slightly increased because of increased fluid intake and increased load of excretory products. In addition, several special alterations of kidney function occur.

First, the renal tubules' reabsorptive capacity for sodium, chloride, and water is increased as much as 50 percent as a consequence of increased production of salt and water-retaining hormones, especially steroid hormones by the placenta and adrenal cortex.

Second, the renal blood flow and glomerular filtration rate increase up to 50 percent during normal pregnancy as a result of renal vasodilation. Although the mechanisms that cause renal vasodilation in pregnancy are still unclear, some studies suggest that increased levels of nitric oxide or the ovarian hormone *relaxin* may contribute to these changes. The increased glomerular filtration rate likely occurs, at least in part, as a compensation for increased tubular reabsorption of salt and water. Thus, the *normal* pregnant woman ordinarily accumulates only about 5 pounds of extra water and salt.

#### Amniotic Fluid and Its Formation

Normally, the volume of *amniotic fluid* (the fluid inside the uterus in which the fetus floats) is between 500 milliliters

and 1 liter, but it can be only a few milliliters or as much as several liters. Isotope studies of the rate of formation of amniotic fluid show that, on average, the water in amniotic fluid is replaced once every 3 hours and the electrolytes sodium and potassium are replaced an average of once every 15 hours. A large portion of the fluid is derived from renal excretion by the fetus. Likewise, a certain amount of absorption occurs by way of the gastrointestinal tract and lungs of the fetus. However, even after in utero death of a fetus, some turnover of the amniotic fluid still occurs, which indicates that some of the fluid is formed and absorbed directly through the amniotic membranes.

#### Preeclampsia and Eclampsia

About 5 percent of all pregnant women experience *pregnancy-induced hypertension*, that is, a rapid rise in arterial blood pressure to hypertensive levels during the last few months of pregnancy that is also associated with leakage of large amounts of protein into the urine. This condition is called *preeclampsia* or *toxemia of pregnancy*. It is often characterized by excess salt and water retention by the mother's kidneys and by weight gain and the development of edema and hypertension in the mother. In addition, function of the vascular endothelium is impaired and arterial spasm occurs in many parts of the mother's body, most significantly in the kidneys, brain, and liver. Both the renal blood flow and the glomerular filtration rate are decreased, which is exactly opposite to the changes that occur in the normal pregnant woman. The renal effects also include thickened glomerular tufts that contain a protein deposit in the basement membranes.

Various attempts have been made to prove that preeclampsia is caused by excessive secretion of placental or adrenal hormones, but proof of a hormonal basis is still lacking. Another theory is that preeclampsia results from some type of autoimmunity or allergy in the mother caused by the presence of the fetus. In support of this theory, the acute symptoms usually disappear within a few days after birth of the baby.

Evidence also indicates that preeclampsia is initiated by *insufficient blood supply to the placenta*, resulting in the placenta's release of substances that cause widespread dysfunction of the maternal vascular endothelium. During normal placental development, the trophoblasts invade the arterioles of the uterine endometrium and completely remodel the maternal arterioles into large blood vessels with low resistance to blood flow. In women with preeclampsia, the maternal arterioles fail to undergo these adaptive changes, for reasons that are still unclear, and blood supply to the placenta is insufficient. This insufficient blood supply, in turn, causes the placenta to release various substances that enter the mother's circulation and cause impaired vascular endothelial function, decreased blood flow to the kidneys, excess salt and water retention, and increased blood pressure.

Although the factors that link reduced placental blood supply with maternal endothelial dysfunction are still uncertain, some experimental studies suggest a role for increased levels of *inflammatory cytokines* such as *tumor necrosis factor- $\alpha$*  and *interleukin-6*. Placental factors that impede angiogenesis (blood vessel growth) have also been

shown to contribute to increased inflammatory cytokines and preeclampsia. For example, the antiangiogenic proteins *soluble fms-related tyrosine kinase 1* (s-Flt1) and *soluble endoglin* are increased in the blood of women with preeclampsia. These substances are released by the placenta into the maternal circulation in response to ischemia and hypoxia of the placenta. Soluble endoglin and s-Flt1 have multiple effects that may impair function of the maternal vascular endothelium and result in hypertension, proteinuria, and the other systemic manifestations of preeclampsia. However, the precise role of the various factors released from the ischemic placenta in causing the multiple cardiovascular and renal abnormalities in women with preeclampsia is still uncertain.

*Eclampsia* is an extreme degree of preeclampsia characterized by vascular spasm throughout the body; clonic seizures in the mother, sometimes followed by coma; greatly decreased kidney output; malfunction of the liver; often extreme hypertension; and a generalized toxic condition of the body. It usually occurs shortly before the birth of the baby. Without treatment, a high percentage of mothers with eclampsia die. However, with optimal and immediate use of rapidly acting vasodilating drugs to reduce the arterial pressure to normal, followed by immediate termination of pregnancy—by cesarean section if necessary—the mortality even in mothers with eclampsia has been reduced to 1 percent or less.

## PARTURITION

### INCREASED UTERINE EXCITABILITY NEAR TERM

*Parturition* means birth of the baby. Toward the end of pregnancy, the uterus becomes progressively more excitable, until finally it develops such strong rhythmical contractions that the baby is expelled. The exact cause of the increased activity of the uterus is not known, but at least two major categories of effects lead up to the intense contractions responsible for parturition: (1) progressive hormonal changes that cause increased excitability of the uterine musculature and (2) progressive mechanical changes.

### Hormonal Factors That Increase Uterine Contractility

**Increased Ratio of Estrogens to Progesterone.** Progesterone inhibits uterine contractility during pregnancy, thereby helping to prevent expulsion of the fetus. Conversely, estrogens have a definite tendency to increase the degree of uterine contractility, partly because estrogens increase the number of gap junctions between the adjacent uterine smooth muscle cells, but also because of other poorly understood effects. Both progesterone and estrogen are secreted in progressively greater quantities throughout most of pregnancy, but from the seventh month onward, estrogen secretion continues to increase while progesterone secretion remains constant or perhaps

even decreases slightly. Therefore, it has been postulated that the *estrogen-to-progesterone ratio* increases sufficiently toward the end of pregnancy to be at least partly responsible for the increased contractility of the uterus.

**Oxytocin Causes Contraction of the Uterus.** Oxytocin, a hormone secreted by the neurohypophysis, specifically causes uterine contraction (see Chapter 76). There are four reasons to believe that oxytocin might be important in increasing the contractility of the uterus near term:

1. The uterine muscle increases its oxytocin receptors and therefore increases its responsiveness to a given dose of oxytocin during the latter few months of pregnancy.
2. The rate of oxytocin secretion by the neurohypophysis is considerably increased at the time of labor.
3. Although hypophysectomized animals can still deliver their young at term, labor is prolonged.
4. Experiments in animals indicate that irritation or stretching of the uterine cervix, as occurs during labor, can cause a neurogenic reflex through the paraventricular and supraoptic nuclei of the hypothalamus that causes the posterior pituitary gland (the neurohypophysis) to increase its secretion of oxytocin.

**Effect of Fetal Hormones on the Uterus.** The fetus's pituitary gland secretes increasing quantities of oxytocin, which might play a role in exciting the uterus. Also, the fetus's adrenal glands secrete large quantities of cortisol, another possible uterine stimulant. In addition, the fetal membranes release prostaglandins in high concentration at the time of labor. These prostaglandins, too, can increase the intensity of uterine contractions.

### Mechanical Factors That Increase Uterine Contractility

**Stretch of the Uterine Musculature.** Simply stretching smooth muscle organs usually increases their contractility. Further, intermittent stretch, which occurs repeatedly in the uterus because of fetal movements, can also elicit smooth muscle contraction. Note especially that twins are born, on average, 19 days earlier than a single child, which emphasizes the importance of mechanical stretch in eliciting uterine contractions.

**Stretch or Irritation of the Cervix.** There is reason to believe that stretching or irritating the uterine cervix is particularly important in eliciting uterine contractions. For instance, obstetricians frequently induce labor by rupturing the membranes so the head of the baby stretches the cervix more forcefully than usual or irritates it in other ways.

The mechanism by which cervical irritation excites the body of the uterus is not known. It has been suggested that stretching or irritation of nerves in the cervix initiates reflexes to the body of the uterus, but the effect could

also result simply from myogenic transmission of signals from the cervix to the body of the uterus.

### ONSET OF LABOR—A POSITIVE FEEDBACK MECHANISM FOR ITS INITIATION

During most of the months of pregnancy, the uterus undergoes periodic episodes of weak and slow rhythmical contractions called *Braxton Hicks contractions*. These contractions become progressively stronger toward the end of pregnancy; then they change suddenly, within hours, to become exceptionally strong contractions that start stretching the cervix and later force the baby through the birth canal, thereby causing parturition. This process is called *labor*, and the strong contractions that result in final parturition are called *labor contractions*.

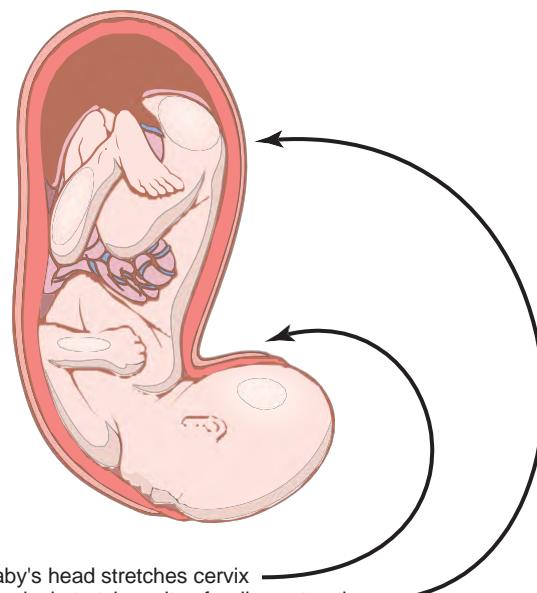
We do not know what suddenly changes the slow, weak rhythmicity of the uterus into strong labor contractions. However, on the basis of experience with other types of physiological control systems, a theory has been proposed to explain the onset of labor. The *positive feedback* theory suggests that stretching of the cervix by the fetus's head finally becomes great enough to elicit a strong reflex increase in contractility of the uterine body. This pushes the baby forward, which stretches the cervix more and initiates more positive feedback to the uterine body. Thus, the process repeats until the baby is expelled. This theory is shown in **Figure 83-9**, and the following observations support this theory.

First, labor contractions obey all the principles of positive feedback. That is, once the strength of uterine

contraction becomes greater than a critical value, each contraction leads to subsequent contractions that become stronger and stronger until maximum effect is achieved. By referring to the discussion in Chapter 1 of positive feedback in control systems, one can see that this is the precise nature of all positive feedback mechanisms when the feedback gain becomes greater than a critical value.

Second, two known types of positive feedback increase uterine contractions during labor: (1) Stretching of the cervix causes the entire body of the uterus to contract, and this contraction stretches the cervix even more because of the downward thrust of the baby's head, and (2) cervical stretching also causes the pituitary gland to secrete oxytocin, which is another means for increasing uterine contractility.

To summarize, we can assume that multiple factors increase the contractility of the uterus toward the end of pregnancy. Eventually a uterine contraction becomes strong enough to irritate the uterus, especially at the cervix, and this irritation increases uterine contractility still more because of positive feedback, resulting in a second uterine contraction stronger than the first, a third stronger than the second, and so forth. Once these contractions become strong enough to cause this type of feedback, with each succeeding contraction greater than the preceding one, the process proceeds to completion. One might ask about the many instances of false labor, in which the contractions become stronger and stronger and then fade away. Remember that for a positive feedback to continue, *each* new cycle of the positive feedback must be stronger than the previous one. If at any time after labor starts some contractions fail to re-excite the uterus sufficiently, the positive feedback could go into a retrograde decline and the labor contractions would fade away.



**Figure 83-9.** Theory for the onset of intensely strong contractions during labor.

### ABDOMINAL MUSCLE CONTRACTIONS DURING LABOR

Once uterine contractions become strong during labor, pain signals originate both from the uterus and from the birth canal. These signals, in addition to causing suffering, elicit neurogenic reflexes in the spinal cord to the abdominal muscles, causing intense contractions of these muscles. The abdominal contractions add greatly to the force that causes expulsion of the baby.

#### Mechanics of Parturition

The uterine contractions during labor begin mainly at the top of the uterine fundus and spread downward over the body of the uterus. Also, the intensity of contraction is great in the top and body of the uterus but weak in the lower segment of the uterus adjacent to the cervix. Therefore, each uterine contraction tends to force the baby downward toward the cervix.

In the early part of labor, the contractions might occur only once every 30 minutes. As labor progresses, the contractions finally appear as often as once every 1 to 3 minutes and the intensity of contraction increases greatly, with only a short period of relaxation between contractions. The combined contractions of the uterine and abdominal musculature during delivery of the baby cause a downward force on the fetus of about 25 pounds during each strong contraction.

It is fortunate that the contractions of labor occur intermittently, because strong contractions impede or sometimes even stop blood flow through the placenta and would cause death of the fetus if the contractions were continuous. Indeed, overuse of various uterine stimulants, such as oxytocin, can cause uterine spasm rather than rhythmical contractions and can lead to death of the fetus.

In more than 95 percent of births, the head is the first part of the baby to be expelled, and in most of the remaining instances, the buttocks are presented first. Entering the birth canal with the buttocks or feet first is called a *breech* presentation.

The head acts as a wedge to open the structures of the birth canal as the fetus is forced downward. The first major obstruction to expulsion of the fetus is the uterine cervix. Toward the end of pregnancy, the cervix becomes soft, which allows it to stretch when labor contractions begin in the uterus. The so-called *first stage of labor* is a period of progressive cervical dilation, lasting until the cervical opening is as large as the head of the fetus. This stage usually lasts for 8 to 24 hours in the first pregnancy but often only a few minutes after many pregnancies.

Once the cervix has dilated fully, the fetal membranes usually rupture and the amniotic fluid is lost suddenly through the vagina. Then the head of the fetus moves rapidly into the birth canal, and with additional force from above, it continues to wedge its way through the canal until delivery occurs. This is called the *second stage of labor*, and it may last from as little as 1 minute after many pregnancies to 30 minutes or more in the first pregnancy.

#### Separation and Delivery of the Placenta

For 10 to 45 minutes after birth of the baby, the uterus continues to contract to a smaller and smaller size, which causes a *shearing* effect between the walls of the uterus and the placenta, thus separating the placenta from its implantation site. Separation of the placenta opens the placental sinuses and causes bleeding. The amount of bleeding is limited to an average of 350 milliliters by the following mechanism: The smooth muscle fibers of the uterine musculature are arranged in figures of eight around the blood vessels as the vessels pass through the uterine wall. Therefore, contraction of the uterus after delivery of the baby constricts the vessels that had previously supplied blood to the placenta. In addition, it is believed that vasoconstrictor prostaglandins formed at the placental separation site cause additional blood vessel spasm.

#### Labor Pains

With each uterine contraction, the mother experiences considerable pain. The cramping pain in early labor is

probably caused mainly by hypoxia of the uterine muscle resulting from compression of the blood vessels in the uterus. This pain is not felt when the visceral sensory *hypogastric nerves*, which carry the visceral sensory fibers leading from the uterus, have been sectioned.

During the second stage of labor, when the fetus is being expelled through the birth canal, much more severe pain is caused by cervical stretching, perineal stretching, and stretching or tearing of structures in the vaginal canal itself. This pain is conducted to the mother's spinal cord and brain by somatic nerves instead of by the visceral sensory nerves.

#### Involution of the Uterus After Parturition

During the first 4 to 5 weeks after parturition, the uterus involutes. Its weight becomes less than half its immediate postpartum weight within 1 week, and in 4 weeks, if the mother lactates, the uterus may become as small as it was before pregnancy. This effect of lactation results from the suppression of pituitary gonadotropin and ovarian hormone secretion during the first few months of lactation, as discussed later. During early involution of the uterus, the placental site on the endometrial surface autolyzes, causing a vaginal discharge known as *lochia*, which is first bloody and then serous in nature and continues for a total of about 10 days. After this time, the endometrial surface becomes re-epithelialized and ready for normal, nongravid sex life again.

## LACTATION

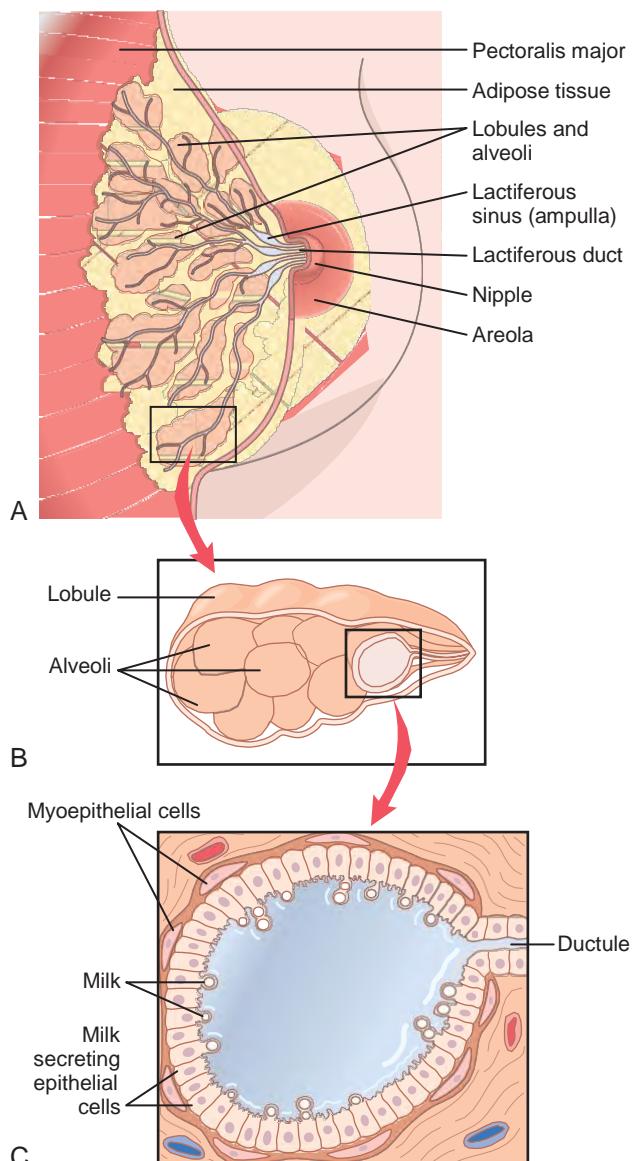
### DEVELOPMENT OF THE BREASTS

The breasts, shown in **Figure 83-10**, begin to develop at puberty. This development is stimulated by the estrogens of the monthly female sexual cycle; estrogens stimulate growth of the breasts' *mammary glands* plus the deposition of fat to give the breasts mass. In addition, far greater growth occurs during the high-estrogen state of pregnancy, and only then does the glandular tissue become completely developed for the production of milk.

**Estrogens Stimulate Growth of the Ductal System of the Breasts.** All through pregnancy, the large quantities of estrogens secreted by the placenta cause the ductal system of the breasts to grow and branch. Simultaneously, the stroma of the breasts increases in quantity, and large quantities of fat are laid down in the stroma.

Also important for growth of the ductal system are at least four other hormones: *growth hormone*, *prolactin*, the *adrenal glucocorticoids*, and *insulin*. Each of these hormones is known to play at least some role in protein metabolism, which presumably explains their function in the development of the breasts.

**Progesterone Is Required for Full Development of the Lobule-Alveolar System.** Final development of the breasts into milk-secreting organs also requires



**Figure 83-10.** Breast structure and its secretory lobules, alveoli, and lactiferous ducts (milk ducts) that constitute its mammary gland (A). The enlargements show a lobule (B) and milk-secreting cells of an alveolus (C).

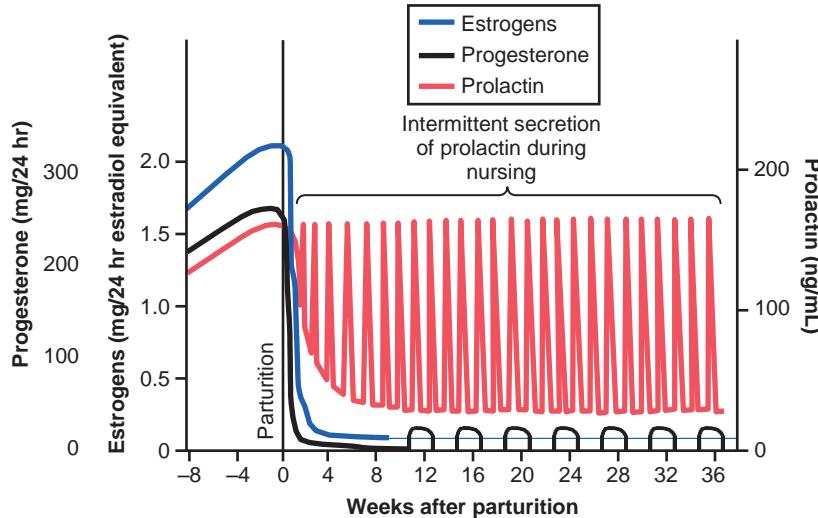
progesterone. Once the ductal system has developed, progesterone—acting synergistically with estrogen, as well as with the other hormones just mentioned—causes additional growth of the breast lobules, with budding of alveoli and development of secretory characteristics in the cells of the alveoli. These changes are analogous to the secretory effects of progesterone on the endometrium of the uterus during the latter half of the female menstrual cycle.

### PROLACTIN PROMOTES LACTATION

Although estrogen and progesterone are essential for the physical development of the breasts during pregnancy, a specific effect of both these hormones is to inhibit the actual secretion of milk. Conversely, the hormone *prolactin* has exactly the opposite effect and promotes milk secretion. Prolactin is secreted by the mother's anterior pituitary gland, and its concentration in her blood rises steadily from the fifth week of pregnancy until birth of the baby, at which time it has risen to 10 to 20 times the normal nonpregnant level. This high level of prolactin at the end of pregnancy is shown in **Figure 83-11**.

In addition, the placenta secretes large quantities of *human chorionic somatomammotropin*, which probably has lactogenic properties, thus supporting the prolactin from the mother's pituitary during pregnancy. Even so, because of the suppressive effects of estrogen and progesterone, no more than a few milliliters of fluid are secreted each day until after the baby is born. The fluid secreted during the last few days before and the first few days after parturition is called *colostrum*; it contains essentially the same concentrations of proteins and lactose as milk, but it has almost no fat and its maximum rate of production is about 1/100 the subsequent rate of milk production.

Immediately after the baby is born, the sudden loss of both estrogen and progesterone secretion from the placenta allows the lactogenic effect of prolactin from the



**Figure 83-11.** Changes in rates of secretion of estrogens, progesterone, and prolactin for 8 weeks before parturition and 36 weeks thereafter. Note especially the decrease of prolactin secretion back to basal levels within a few weeks after parturition, but also the intermittent periods of marked prolactin secretion (for about 1 hour at a time) during and after periods of nursing.

mother's pituitary gland to assume its natural milk-promoting role, and during the next 1 to 7 days, the breasts begin to secrete copious quantities of milk instead of colostrum. This secretion of milk requires an adequate background secretion of most of the mother's other hormones as well, but most important are *growth hormone*, *cortisol*, *parathyroid hormone*, and *insulin*. These hormones are necessary to provide the amino acids, fatty acids, glucose, and calcium required for the formation of milk.

After the birth of the baby, the *basal level* of prolactin secretion returns to the nonpregnant level during the next few weeks, as shown in **Figure 83-11**. However, each time the mother nurses her baby, nervous signals from the nipples to the hypothalamus cause a 10- to 20-fold surge in prolactin secretion that lasts for about 1 hour, which is also shown in **Figure 83-11**. This prolactin acts on the mother's breasts to keep the mammary glands secreting milk into the alveoli for the subsequent nursing periods. If this prolactin surge is absent or blocked as a result of hypothalamic or pituitary damage or if nursing does not continue, the breasts lose their ability to produce milk within 1 week or so. However, milk production can continue for several years if the child continues to suckle, although the rate of milk formation normally decreases considerably after 7 to 9 months.

**The Hypothalamus Secretes Prolactin Inhibitory Hormone.** The hypothalamus plays an essential role in controlling prolactin secretion, as it does for almost all the other anterior pituitary hormones. However, this control is different in one aspect: The hypothalamus mainly *stimulates* production of all the other hormones, but it mainly *inhibits* prolactin production. Consequently, damage to the hypothalamus or blockage of the hypothalamic-hypophysial portal system often increases prolactin secretion while it depresses secretion of the other anterior pituitary hormones.

Therefore, it is believed that anterior pituitary secretion of prolactin is controlled either entirely or almost entirely by an inhibitory factor formed in the hypothalamus and transported through the hypothalamic-hypophysial portal system to the anterior pituitary gland. This factor is sometimes called *prolactin inhibitory hormone*, but it is almost certainly the same as the catecholamine *dopamine*, which is known to be secreted by the arcuate nuclei of the hypothalamus and can decrease prolactin secretion as much as 10-fold.

**Suppression of the Female Ovarian Cycles in Nursing Mothers for Many Months After Delivery.** In most nursing mothers, the ovarian cycle (and ovulation) does not resume until a few weeks after cessation of nursing. The reason seems to be that the same nervous signals from the breasts to the hypothalamus that cause prolactin secretion during suckling—either because of the nervous signals or because of a subsequent effect of increased prolactin—*inhibit* secretion of gonadotropin-releasing

hormone by the hypothalamus. This inhibition, in turn, suppresses formation of the pituitary gonadotropic hormones—luteinizing hormone and follicle-stimulating hormone. However, after several months of lactation, in some mothers (especially those who nurse their babies only some of the time), the pituitary begins to secrete sufficient gonadotropic hormones to reinstate the monthly sexual cycle, even though nursing continues.

### EJECTION (OR “LET-DOWN”) PROCESS IN MILK SECRETION—FUNCTION OF OXYTOCIN

Milk is secreted continuously into the alveoli of the breasts, but it does not flow easily from the alveoli into the ductal system and, therefore, does not continually leak from the nipples. Instead, the milk must be *ejected* from the alveoli into the ducts before the baby can obtain it. This ejection is caused by a combined neurogenic and hormonal reflex that involves the posterior pituitary hormone *oxytocin*.

When the baby suckles, it receives virtually no milk for the first half minute or so. Sensory impulses must first be transmitted through somatic nerves from the nipples to the mother's spinal cord and then to her hypothalamus, where they cause nerve signals that promote *oxytocin* secretion at the same time that they cause prolactin secretion. The oxytocin is carried in the blood to the breasts, where it causes *myoepithelial cells* (which surround the outer walls of the alveoli) to contract, thereby expressing the milk from the alveoli into the ducts at a pressure of +10 to 20 mm Hg. Then the baby's suckling becomes effective in removing the milk. Thus, within 30 seconds to 1 minute after a baby begins to suckle, milk begins to flow. This process is called *milk ejection* or *milk let-down*.

Suckling on one breast causes milk flow not only in that breast but also in the opposite breast. It is especially interesting that fondling of the baby by the mother or hearing the baby crying often gives enough of an emotional signal to the hypothalamus to cause milk ejection.

**Inhibition of Milk Ejection.** A particular problem in nursing a baby comes from the fact that many psychogenic factors or even generalized sympathetic nervous system stimulation throughout the mother's body can inhibit oxytocin secretion and consequently depress milk ejection. For this reason, many mothers must have an undisturbed period of adjustment after childbirth if they are to be successful in nursing their babies.

### MILK COMPOSITION AND THE METABOLIC DRAIN ON THE MOTHER CAUSED BY LACTATION

**Table 83-1** lists the contents of human milk and cow's milk. The concentration of lactose in human milk is about

**Table 83-1** Composition of Milk

Constituent	Human Milk (%)	Cow's Milk (%)
Water	88.5	87.0
Fat	3.3	3.5
Lactose	6.8	4.8
Casein	0.9	2.7
Lactalbumin and other proteins	0.4	0.7
Ash	0.2	0.7

50 percent greater than in cow's milk, but the concentration of protein in cow's milk is ordinarily two or more times greater than in human milk. Finally, only one third as much ash, which contains calcium and other minerals, is found in human milk compared with cow's milk.

At the height of lactation in the human mother, 1.5 liters of milk may be formed each day (and even more if the mother has twins). With this degree of lactation, great quantities of energy are drained from the mother; approximately 650 to 750 kilocalories per liter (or 19 to 22 kilocalories per ounce) are contained in breast milk, although the composition and caloric content of the milk depends on the mother's diet and other factors such as the fullness of the breasts.

Large amounts of metabolic substrates are also lost from the mother. For instance, about 50 grams of fat enter the milk each day, as well as about 100 grams of lactose, which must be derived by conversion from the mother's glucose. Also, 2 to 3 grams of calcium phosphate may be lost each day; unless the mother is drinking large quantities of milk and has an adequate intake of vitamin D, the output of calcium and phosphate by the lactating mammae will often be much greater than the intake of these substances. To supply the needed calcium and phosphate, the parathyroid glands enlarge greatly and the bones become progressively decalcified. The mother's bone decalcification is usually not a big problem during pregnancy, but it can become more important during lactation.

**Antibodies and Other Anti-infectious Agents in Milk.** Not only does milk provide the newborn baby with needed nutrients, but it also provides important protection against infection. For instance, multiple types of *antibodies* and other anti-infectious agents are secreted in milk along with the nutrients. Also, several different types of white blood cells are secreted, including both *neutrophils* and *macrophages*, some of which are especially lethal to bacteria that could cause deadly infections

in newborn babies. Particularly important are antibodies and macrophages that destroy *Escherichia coli* bacteria, which often cause lethal diarrhea in newborns.

When cow's milk is used to supply nutrition for the baby in place of mother's milk, the protective agents in it are usually of little value because they are normally destroyed within minutes in the internal environment of the human being.

## Bibliography

- Anand-Ivell R, Ivell R: Regulation of the reproductive cycle and early pregnancy by relaxin family peptides. *Mol Cell Endocrinol* 382:472, 2014.
- Arck PC, Hecher K: Feto-maternal immune cross-talk and its consequences for maternal and offspring's health. *Nat Med* 19:548, 2013.
- August P: Preeclampsia: a "nephrocentric" view. *Adv Chronic Kidney Dis* 20:280, 2013.
- Augustine RA, Ladyman SR, Grattan DR: From feeding one to feeding many: hormone-induced changes in bodyweight homeostasis during pregnancy. *J Physiol* 586:387, 2008.
- Bertram R, Helena CV, Gonzalez-Iglesias AE, et al.: A tale of two rhythms: the emerging roles of oxytocin in rhythmic prolactin release. *J Neuroendocrinol* 22:778, 2010.
- Carter AM: Evolution of placental function in mammals: the molecular basis of gas and nutrient transfer, hormone secretion, and immune responses. *Physiol Rev* 92:1543, 2010.
- Conrad KP, Davison JM: The renal circulation in normal pregnancy and preeclampsia: is there a place for relaxin? *Am J Physiol Renal Physiol* 306:F1121, 2014.
- Freeman ME, Kanyicska B, Lerant A, Nagy G: Prolactin: structure, function, and regulation of secretion. *Physiol Rev* 80:1523, 2000.
- Gimpl G, Fahrenholz F: The oxytocin receptor system: structure, function, and regulation. *Physiol Rev* 81:629, 2001.
- Iams JD: Clinical practice. Prevention of preterm parturition. *N Engl J Med* 370:254, 2014.
- LaMarca B, Cornelius D, Wallace K: Elucidating immune mechanisms causing hypertension during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 28:225, 2013.
- Maltepe E, Bakardjieva AI, Fisher SJ: The placenta: transcriptional, epigenetic, and physiological integration during development. *J Clin Invest* 120:1016, 2010.
- Osol G, Mandala M: Maternal uterine vascular remodeling during pregnancy. *Physiology (Bethesda)* 24:58, 2009.
- Palei AC, Spradley FT, Warrington JP, et al: Pathophysiology of hypertension in pre-eclampsia: a lesson in integrative physiology. *Acta Physiol (Oxf)* 208:224, 2013.
- Rana S, Karumanchi SA, Lindheimer MD: Angiogenic factors in diagnosis, management, and research in preeclampsia. *Hypertension* 63:198, 2014.
- Shennan DB, Peaker M: Transport of milk constituents by the mammary gland. *Physiol Rev* 80:925, 2000.
- Smith R: Parturition. *N Engl J Med* 356:271, 2007.
- Wang A, Rana S, Karumanchi SA: Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis. *Physiology (Bethesda)* 24:147, 2009.



## SINH LÝ BÀO THAI VÀ TRẺ SƠ SINH

Thảo luận đầy đủ về sự phát triển bào thai, sinh lý của đứa trẻ ngay sau khi sinh, và sự tăng trưởng và phát triển qua những năm đầu đời nằm trong các khóa học chính quy ở khoa sản và nhi của tinh. Tuy nhiên, nhiều nguyên tắc sinh lý đặc trưng ở trẻ sơ sinh, và trong chương này thảo luận những nguyên tắc sinh lý quan trọng hơn.

### Sự tăng trưởng và phát triển chức năng của bào thai.

Sự phát triển ban đầu của nhau thai và màng thai xảy ra nhanh hơn nhiều sự phát triển của thai. Thực tế, trong suốt 2-3 tuần sau khi cấy vào túi phôi, bào thai hầu như vẫn ở dạng vi mô, nhưng sau đó, như được biểu thị ở **Hình 84-1**, chiều dài của bào thai tăng lên tương ứng với tuổi. Khi được 12 tuần, chiều dài khoảng 10 cm; lúc 20 tuần là 25 cm; và lúc 40 tuần là 53 cm. Do trọng lượng thai tương ứng xấp xỉ với lập phương của chiều dài, trọng lượng thai hầu như tăng tương ứng với lập phương tuổi thai. Lưu ý trong **Hình 84-1** mà trọng lượng vẫn còn rất nhỏ trong suốt 12 tuần đầu tiên và đạt đến 1 pound chỉ trong 23 tuần thai. Sau đó, trong suốt quý thai cuối cùng, bào thai tăng cần nhanh chóng, để 2 tháng trước sinh, trọng lượng thai trung bình là 3

pound; 1 tháng trước sinh, trung bình 4.5 pound; và lúc sinh, trung bình 7 pound, cuối cùng trọng lượng thai lúc sinh thay đổi thấp nhất từ 4.5 pound đến cao nhất là 11 pound với những đứa trẻ bình thường qua thời kì mang thai bình thường.

### Sự phát triển của hệ cơ quan.

Chỉ trong một tháng sau khi trứng thụ tinh, những đặc tính đại thể của tất cả các cơ quan khác nhau của bào thai đã bắt đầu được phát triển, và trong suốt 2-3 tháng tiếp theo hầu hết đặc điểm của các cơ quan khác nhau đã được thiết lập. Sau tháng thứ tư, những cơ quan của bào thai về mặt đại thể giống với bào thai. Tuy nhiên, sự phát triển các tế bào trên mỗi cơ quan thường chưa được hoàn thiện và cần 5 tháng mang thai còn lại để phát triển hoàn toàn. Ngay cả lúc sinh, những cấu trúc nhất định, đặc biệt là hệ thần kinh, thận và gan, thiếu sự phát triển hoàn toàn, như được mô tả sau trong chương này.

**Hệ tuần hoàn.** Tim bắt đầu đập từ tuần thứ tư sau khi thụ tinh, co bóp với tỉ lệ khoảng 65 nhịp/phút. Tỉ lệ này tăng đều đến khoảng 140 nhịp/phút ngay sau khi sinh.

**Hình thành các tế bào máu.** Các tế bào hồng cầu có nhân bắt đầu được hình thành ở túi noãn hoàng và lớp trung biểu mô của nhau thai khoảng tuần thứ ba của sự phát triển thai. Sau đó một tuần (tuần thứ tư đến tuần thứ năm) hình thành các tế bào hồng cầu không có nhân bởi trung biểu mô thai và cũng bởi trung biểu mô của các mạch máu. Vào tuần thứ 6, gan bắt đầu hình thành các tế bào máu, và vào tháng thứ ba, lách và các mô lympho của cơ thể bắt đầu hình thành các tế bào máu. Cuối cùng, từ tháng thứ ba, tuy xương dần trở thành nguồn chính của các tế bào hồng cầu, cũng như hầu hết các bạch cầu, ngoại trừ các sản xuất các tế bào lympho và tương bào ở mô lympho. [YhocData.com](http://YhocData.com)

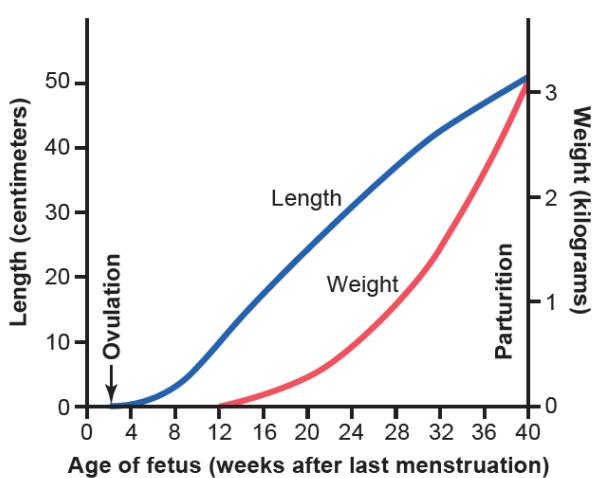


Figure 84-1. Growth of the fetus.

**Hệ thống hô hấp.** Hô hấp không thể xảy ra trong cuộc sống bào thai bởi vì không có khí để thở trong khoang ối. Tuy nhiên, vận động hô hấp được cố gắng thực hiện diễn ra bắt đầu vào cuối quý thứ nhất của kỳ thai nghén. Kích thích xúc giác và đặc biệt thai ngạt gây cố gắng vận động hô hấp.

Trong suốt 3-4 tháng cuối của kỳ thai nghén, vận động hô hấp của thai chủ yếu là bị úc chế, lý do vẫn chưa được biết, và phổi hầu như vẫn hoàn toàn bị xep. Sự úc chế hô hấp trong những tháng cuối của bào thai ngăn cản phổi được ngập tràn dịch và mảnh vụn từ phân được bài tiết bởi óng tiêu hóa của thai vào dịch ối. Cũng vì thế, lượng nhô dịch được bài tiết vào phổi bởi biểu mô phế nang tăng lên cho đến thời điểm lúc sinh, do đó chỉ giữ dịch sạch trong phổi.

**Hệ thần kinh.** Phần lớn những phản xạ của thai, bao gồm tủy sống và kẽ cả thân não xuất hiện kể từ tháng thứ ba đến tháng thứ tư của kỳ thai nghén. Tuy nhiên, chức năng hệ thần kinh bao gồm vỏ não vẫn chỉ phát triển ở giai đoạn sớm kể cả lúc sinh. Thực tế, sự myeline hóa một số vùng thần kinh não quan trọng của não hoàn thành chỉ sau khoảng 1 năm sau sinh.

**Óng tiêu hóa.** Giữa kỳ thai nghén bào thai bắt đầu tiêu hóa và hấp thu lượng lớn dịch ối, và trong 2-3 tháng cuối, chức năng tiêu hóa giống với của đứa trẻ sơ sinh bình thường. Ở thời điểm này, lượng nhô phân liên tục được hình thành trong óng tiêu hóa và được đào thải từ hậu môn vào dịch ối. Phân bao gồm một phần từ phân còn lại dịch ối đã nuốt vào và một phần dịch nhầy, các tế bào biểu mô, và các sản phẩm bài tiết còn lại từ biểu mô đường tiêu hóa và các tuyến.

**Thận.** Thận bào thai bắt đầu bài tiết nước tiểu trong suốt quý thứ 2, và nước tiểu thai tạo ra chiếm khoảng 70-80% của dịch ối. Thận phát triển bất thường hoặc suy chúc năng thận nghiêm trọng làm giảm đáng kể sự hình thành dịch ối của thai (oligohydramnios) và có thể dẫn đến chết thai.

Mặc dù thận thai hình thành nước tiểu, hệ thống điều khiển của thận điều hòa thể tích dịch ngoại bào và cân bằng điện giải, và đặc biệt cân bằng acid-base hầu như không tồn tại cho đến giai đoạn cuối của thai và chưa phát triển hoàn thiện cho đến một ít tháng sau khi sinh.

### Chuyển hóa của thai.

Thai chủ yếu sử dụng glucose để tạo năng lượng. Thai có khả năng dự trữ chất béo và protein lớn, hầu hết chất béo được tổng hợp từ đường thay vì

được hấp thu trực tiếp từ máu mẹ. Những vấn đề đặc biệt chuyển hóa của thai liên quan đến calci, phosphate, sắt và một số vitamin.

### Chuyển hóa Calci và Phosphate.

Hình 84-2 biểu thị tỉ lệ calci và phosphate tích lũy trong bào thai, chứng minh rằng trung bình khoảng 22.5 gam calci và 13.5 gam phospho được tích lũy trong suốt thời kì bào thai. Khoảng một nửa số chúng tích lũy trong suốt 4 tuần cuối của kỳ thai nghén, chúng trùng khớp với giai đoạn hóa xương nhanh của xương và tăng cân nhanh của bào thai.

Trong giai đoạn đầu của bào thai, xương tương đối chưa hoàn thiện và chủ yếu ở dạng sụn. Thực tế, phim X quang thường không thấy bất kì sự hóa xương nào cho đến sau tháng thứ tư của kỳ thai nghén.

Đặc biệt lưu ý rằng toàn bộ lượng calci và phosphate cần thiết cho thai nhi trong suốt thời kì mang thai chỉ chiếm khoảng 2% lượng chất trong xương của mẹ, và do đó những chất này rời khỏi mẹ là rất nhỏ. Mất rất nhiều xảy ra sau khi sinh, trong thời kì cho con bú.

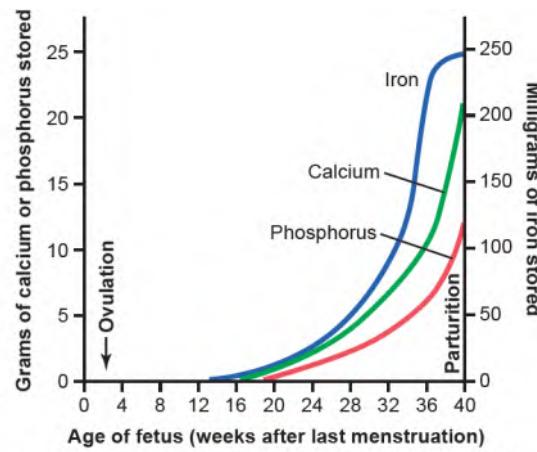


Figure 84-2. Iron, calcium, and phosphorus storage in the fetus at different stages of gestation.

### Tích lũy sắt.

**Hình 84-2** cũng biểu thị rằng tích lũy sắt trong bào thai chậm chí nhanh hơn nhiều so với calci và phosphate. Phần lớn sắt ở dạng hemoglobin, chúng bắt đầu được hình thành từ rất sớm, từ tuần thứ 3 sau khi trứng được thụ tinh.

Lượng nhô sắt được tập trung trong nội mạc tử cung trước khi thụ thai; sắt được hấp thu vào phôi thai bởi các nguyên bào nuôi và được sử dụng để hình thành các tế bào hồng cầu rất sớm. Khoảng một phần ba sắt ở bào thai đã được phát triển hoàn toàn toàn thông thường được dự trữ ở gan. Lượng sắt này sau đó có thể được sử dụng cho một vài tháng sau khi sinh để hình thành thêm [Học Đa Khoa](#)

## **Sử dụng và tích lũy vitamin.**

Bào thai sử dụng vitamin nhiều như người trưởng thành và một số trường hợp có mức độ cao hơn. Thông thường, chức năng những vitamin ở bào thai giống với người lớn, như đã được thảo luận ở chương 72. Tuy nhiên, chức năng đặc biệt của một vài vitamin nên được đề cập.

Vitamin B, đặc biệt là vitamin B<sub>12</sub> và acid folic, cần thiết cho sự hình thành các hồng cầu và mô thần kinh, cũng như cho toàn bộ sự tăng trưởng của bào thai.

Vitamin C cần thiết cho sự hình thành phù hợp các chất gian bào, đặc biệt chất nền tủy xương và các sợi mô liên kết.

Vitamin D cần thiết cho sự phát triển xương của bào thai, nhưng cho dù nhiều quan trọng, mẹ cần nó để hấp thu đủ calci từ ống tiêu hóa. Nếu người mẹ nhiều vitamin D trong dịch cơ thể, lượng lớn vitamin sẽ được dự trữ bởi gan của thai để sử dụng cho một vài tháng sau khi sinh.

Cơ chế chức năng của vitamin E không hoàn toàn rõ ràng, nhưng nó cần cho sự phát triển bình thường ở giai đoạn đầu của phôi. Thiếu nó trên những động vật thực nghiệm, sẩy thai tự phát thường xảy ra khi mang thai giai đoạn đầu.

Vitamin K được gan bào thai sử dụng để hình thành yếu tố VII, prothrombin, và một vài yếu tố đông máu. Khi vitamin K ở mẹ không đủ, yếu tố VII và prothrombin trở nên thiếu ở bào thai và mẹ. Bởi vì phần lớn vitamin K được hình thành bởi hoạt động của vi khuẩn ở ruột già người mẹ, trẻ sơ sinh không đủ nguồn vitamin K cho tuần đàu hoặc cuộc sống sau sinh cho đến khi hoạt động của hệ vi khuẩn đường ruột được hình thành bình thường. Do đó, dự trữ vitamin K ở gan bào thai một lượng nhỏ được nhận từ người mẹ rất hữu ích trong ngăn chảy máu thai, đặc biệt xuất huyết não khi đầu bị chấn thương khi đầy qua đường sinh.

## **Thích nghi của trẻ sơ sinh với cuộc sống ngoài tử cung.**

### **Onset of breathing.**

Tác động rõ ràng nhất của sinh đẻ lên đứa bé là mất nhau thai kết nối với người mẹ, do đó, mất sự hỗ trợ chuyên hóa này. Một trong những thay đổi trực tiếp quan trọng nhất cần thiết ở trẻ sơ sinh là bắt đầu thở.

**Nguyên nhân thở lúc sinh.** Sau khi đứa bé ra khỏi người mẹ không được gây mê, đứa bé thường

bắt đầu thở trong vài giây và nhịp thở bình thường đạt được trong vòng 1 phút sau khi sinh. Bào thai nhanh chóng thở chỉ ra rằng thở được kích hoạt bởi đột ngột tiếp xúc với môi trường bên ngoài, có lẽ gây ra từ trạng thái hơi ngạt thở, đó là việc quá trình sinh và từ các xung cảm giác bắt nguồn từ da ngọt ngọt bị lạnh. Nếu đứa trẻ không thở ngay, cơ thể trở nên thiếu oxy thêm và tăng nồng độ CO<sub>2</sub>, chúng tạo thêm kích thích lên trung tâm hô hấp và thường gây ra thở chỉ trong một phút sau khi sinh.

**Chậm thở hay bất thường sau khi sinh-nghẹo cơ thiếu oxy.** Nếu người mẹ được sử dụng thuốc mê lúc sinh, ít nhất một phần bào thai cũng bị gây mê, bắt đầu hô hấp có khả năng bị chậm vài phút, do đó chứng minh tầm quan trọng của sử dụng ít thuốc gây mê. Cũng vì thế, nhiều đứa trẻ bị chấn thương đầu trong lúc sinh hoặc trải qua quá trình đẻ kéo dài làm chậm thở hoặc thỉnh thoảng hoàn toàn không thở. Điều này có khả năng có 2 tác động: Đầu tiên, ở một ít đứa trẻ, chảy máu nội sọ hay dập não gây hối chứng sang chấn gây chèn ép mạnh lên trung tâm hô hấp. Thứ hai, có lẽ quan trọng hơn nhiều, thiếu oxy thai kéo dài trong lúc sinh có thể gây suy giảm nghiêm trọng trung tâm hô hấp.

Thiếu oxy thường xuyên xảy ra trong lúc sinh bởi vì (1) Chèn ép dây rốn; (2) Nhau thai bị bong sớm; (3) tử cung co quá mạnh, chúng có thể làm ngắt dòng máu mẹ đến nuôi thai; hay (4) gây mê quá mức ở người mẹ, chúng làm giảm oxy hóa ở máu mẹ.

## **Mức độ thiếu oxy mà một trẻ sơ sinh có thể chịu đựng được.**

Ở người lớn, không thở chỉ trong 4 phút thường gây chết, nhưng trẻ sơ sinh thường sống sót kéo dài đến 10 phút mà không thở sau khi sinh. Não bị tổn thương vĩnh viễn và nghiêm trọng thường xảy ra ngay sau khi thở chậm hơn 8 đến 10 phút. Trên thực tế, những tổn thương thực sự phát triển chủ yếu ở vùng đồi thị, ở não sinh tư dưới, và một số phần khác của thân não, do đó ảnh hưởng vĩnh viễn đến nhiều chức năng vận động của cơ thể.

**Sự giãn nở của phổi lúc sinh.** Lúc sinh, thành các phế nang đầu tiên bị xẹp bởi vì sức căng bề mặt của dịch nhầy đồ đầy phế nang. Áp suất âm hít vào nhiều hơn 25 mmHg là cần thiết để chống lại tác động đối lập của sức căng bề mặt và để mở phế nang lần đầu tiên. Một khi phế nang mở, tuy nhiên, hô hấp có thể bị ảnh hưởng thêm với vận động hô hấp tương đối yếu. May mắn thay, hít vào của trẻ bình thường rất giàu năng lượng; Có khả năng tạo

ra áp lực âm trong khoang màng phổi lên đến 60mmHg.

**Hình 84-3** biểu thị cần áp lực âm rất lớn trong khoang màng phổi để mở phổi khi bắt đầu thở. Ở đỉnh của hình, đường cong thể tích-huyết áp (đường cong độ dãn nở) lúc thở lần đầu tiên sau khi sinh được biểu thị. Quan sát thấy, đầu tiên, phần thấp hơn của đường cong bắt đầu từ điểm áp lực 0 và di chuyển sang bên phải. Đường cong cho thấy rằng thể tích của khí trong phổi vẫn hầu như bằng 0 cho đến khi áp lực âm đạt đến -40cmH<sub>2</sub>O (-30mmHg). Sau đó, khi áp lực âm tăng đến -60cmH<sub>2</sub>O, khoảng 40ml khí đi vào phổi. Để tháo hết khí trong phổi, một áp lực dương đáng kể, khoảng 40cmH<sub>2</sub>O, là cần thiết bởi vì sức cản của chất nhầy được tạo ra bởi dịch trong các tiêu phế quản.

Lưu ý rằng thở lần thứ hai là dễ dàng hơn nhiều, cần ít áp lực âm và áp lực dương hơn nhiều. Thở hoàn toàn bình thường cho đến khoảng phút thứ 40 sau khi sinh, như được biểu thị bởi đường cong giãn nở thứ hai, hình dạng của chúng là thuận lợi hơn so với bình thường ở người lớn, như được biểu thị ở Chương 39.

**Hội chứng suy hô hấp gây ra khi thiếu bài tiết surfactant.** Một số nhỏ trẻ sơ sinh đặc biệt là trẻ sinh non và đứa trẻ có mẹ bị đái tháo đường, suy hô hấp nặng tiến triển trong ít giờ đến vài ngày đầu sau khi sinh, và một số trẻ chết chỉ trong một số ngày sau đó. Phế nang của những đứa trẻ chết chứa một lượng lớn dịch protein, hầu như các huyêt tương tinh khiết bị rỉ từ các mao mạch vào phế nang. Tình trạng này còn được gọi là bệnh màng kính (hyaline membrane disease) bởi vì tiêu bản kính hiển vi của phổi thấy rằng các chất tràn vào các phế nang giống một màng hyaline.

Một đặc trưng tìm thấy ở hội chứng suy hô hấp là niêm mạc hô hấp bài tiết số lượng surfactant, một chất thông thường được bài tiết vào phế nang để làm giảm sức căng bề mặt của dịch phế nang, do vậy theo đó cho phép các phế nang mở ra dễ dàng khi hít vào. Các tế bào bài tiết surfactant (các tế bào phế nang type II) không bắt đầu bài tiết surfactant cho đến 1-3 tháng kỳ thai nghén cuối cùng. Do đó, nhiều đứa bé sinh thiếu tháng và một ít đứa bé sinh đủ tháng sinh ra không có khả năng bài tiết đủ surfactant, chúng gây ra xẹp phế nang và phù phổi. Vai trò của surfactant trong những tác động ngăn cản được mô tả ở chương 38.

### Sự thích nghi lại tuần hoàn lúc sinh.

Đầu quan trọng như bắt đầu thở lúc sinh là tuần hoàn ngay lập tức thích nghi để cho phép đủ dòng máu qua phổi. Ngoài ra, thích nghi tuần hoàn trong suốt một ít giờ đầu của cuộc sống gây nhiều máu qua gan hơn nữa, mà vào thời điểm này có ít dòng máu qua gan. Để mô tả những thích nghi này, đầu tiên chúng ta quan tâm đến cấu trúc giải phẫu của tuần hoàn bào thai.

**Cấu trúc giải phẫu đặc biệt của tuần hoàn thai nhi.** Bởi vì phổi chủ yếu không thực hiện chức năng trong suốt cuộc sống thai nhi và do gan chỉ thực hiện một phần chức năng, nó không cần tim thai bơm nhiều máu qua phổi hay gan của nó. Tuy nhiên, tim thai phải bơm một lượng lớn máu qua nhau thai. Do đó, sự sắp xếp giải phẫu đặc biệt làm cho tuần hoàn thai có nhiều khác biệt so với tuần hoàn của trẻ sơ sinh.

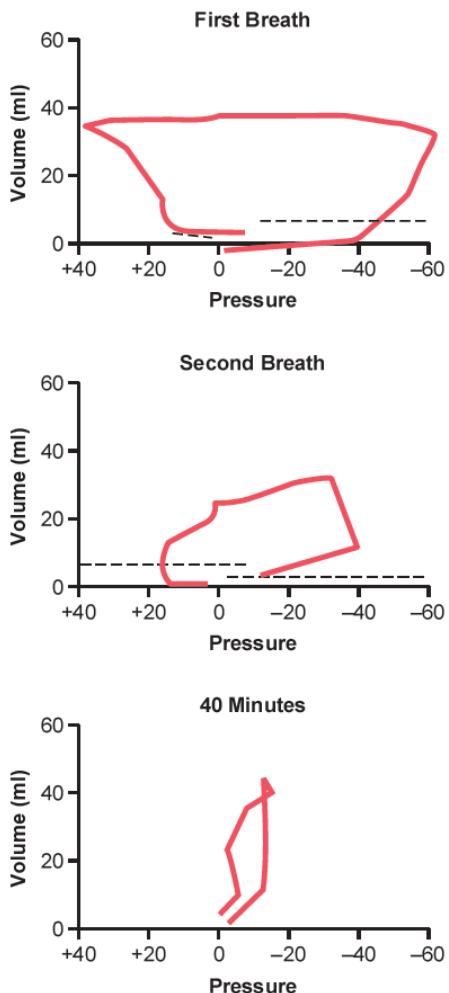
Đầu tiên, như **Hình 84-4**, máu trở về từ nhau qua tĩnh mạch rốn rồi đi qua ống tĩnh mạch, phần lớn bỏ qua gan. Sau đó phần lớn máu qua tâm nhĩ phải từ tĩnh mạch chủ dưới trực tiếp từ đường thẳng qua phần sau của tâm nhĩ phải và qua lỗ bầu dục trực tiếp vào tâm nhĩ trái. Do đó, máu được oxy hóa tốt từ nhau chủ yếu qua bên trái của tim, thay vì bên phải, và được bơm bởi tâm thất trái chủ yếu vào động mạch của đầu và chi trên.

Máu vào tâm nhĩ phải từ tĩnh mạch chủ trên trực tiếp xuống qua van ba lá vào tâm nhĩ phải. Lượng máu này chủ yếu là máu bị khử oxy hóa từ vùng đầu của thai. Nó được bơm bởi tâm thất phải vào động mạch phổi và sau đó chủ yếu qua ống động mạch vào để vào động mạch chủ xuống, sau đó qua hai động mạch rốn vào nhau thai, nơi này máu khử oxy sẽ trở thành máu được oxy hóa.

**Hình 84-5** biểu thị tỉ lệ tương đối của toàn bộ máu được bơm bởi tim qua các vòng tuần hoàn khác nhau của bào thai. Xấp xỉ 55% máu đi qua nhau thai, chỉ còn lại 45% đi đến tất cả các mô của bào thai. Hơn nữa, trong suốt thời kỳ bào thai, chỉ 12% máu qua phổi, trong khi ngay sau khi sinh, hầu như tất cả dòng máu qua phổi.

**Thay đổi tuần hoàn khi sinh.** Những thay đổi cơ bản ở tuần hoàn thai nhi lúc sinh được mô tả ở Chương 23 trong mối liên quan với những bất thường bẩm sinh của ống động mạch và lỗ bầu dục mà tồn tại trong suốt cuộc sống của một ít người. Những thay đổi được mô tả ngắn trong những nội dung tiếp theo.

**Giảm hô hấp và tăng sức cản của hệ thống mạch lúc sinh.** Những thay đổi chủ yếu trong tuần

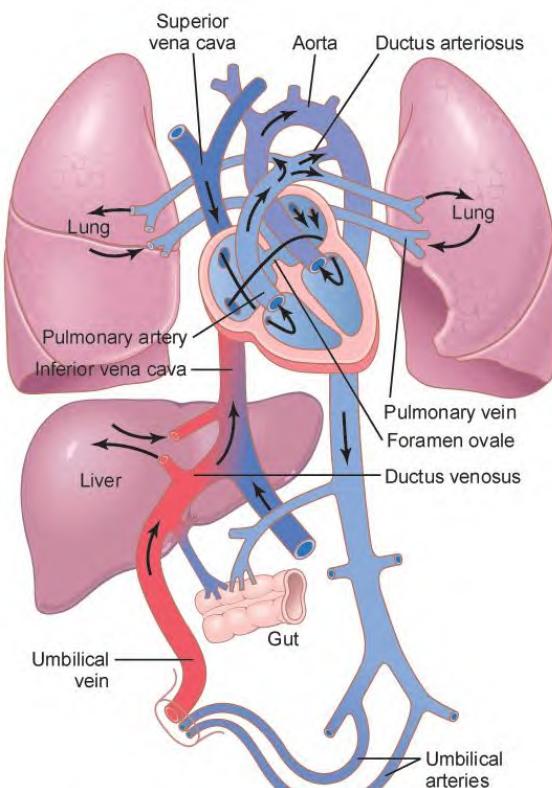


**Figure 84-3.** Pressure-volume curves of the lungs ("compliance" curves) of a neonate immediately after birth, showing the extreme forces required for breathing during the first two breaths of life and development of a nearly normal compliance curve within 40 minutes after birth. (Modified from Smith CA: The first breath. *Sci Am* 209:32, 1963. Copyright 1963 by Scientific American, Inc.)

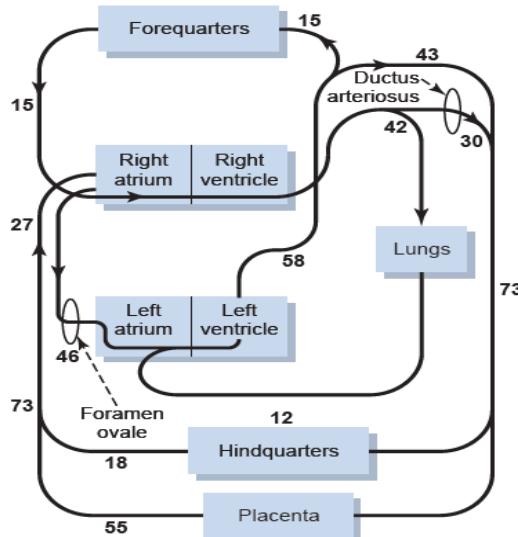
hoàn lú sinh, đầu tiên, mắt rất nhiều dòng máu qua nahu, chúng xấp xỉ gấp đôi sức kháng của hệ mạch lú sinh. Sức kháng của hệ thống mạch tăng gấp đôi làm tăng áp úc động mạch chủ, cũng như áp lực của tâm nhĩ trái và tâm nhĩ phải.

Thứ hai, sức cản của các mạch phổi giảm rất mạnh khi phổi giãn. Khi phổi bào thai không được giãn, mạch máu bị chèn ép bởi vì phổi có thể tích nhỏ. Ngay khi phổi dãn, những mạch không bị chèn ép nra và sức cản của mạch máu giảm đi khoảng 7 lần. Cũng vì thế, khi ở thời kì bào thai, giảm oxy máu gây tăng trương lực co đâng kè của các mạch máu phổi, nhưng giãn mạch diễn ra khi thông khí phổi làm mất tác động giảm oxy máu. Tất cả những thay đổi cùng nhau làm giảm sức cản dòng máu qua phổi nhiều lần, làm giảm huyết áp động mạch phổi, áp lực tâm thất phải và tâm thất trái.

**Đóng lỗ bầu dục.** Áp lực tâm nhĩ phải thấp và áp lực tâm nhĩ trái cao xảy ra ngay sau khi thay đổi sức cản của mạch phổi và mạch hệ thống lú sinh làm cho máu bây giờ có xu hướng chảy ngược qua



**Figure 84-4.** Organization of the fetal circulation.



**Figure 84-5.** Diagram of the fetal circulatory system, showing relative distribution of blood flow to the different vascular areas. The numerals represent the percentage of the total output from both sides of the heart flowing through each particular area.

lỗ bầu dục, đó là từ tâm nhĩ trái vào tâm nhĩ phải thay vì theo hướng khác như khi trong giai đoạn bào thai. Kết quả là, van nhỏ nằm trên lỗ bầu dục bên phía vách tâm nhĩ trái đóng lỗ này lại, theo đó ngăn dòng máu tiếp tục qua lỗ bầu dục.

Ở 2/3 số người, van trở nên dính chặt với lỗ bầu dục chỉ trong một vài tháng đến một vài năm và đóng kín vĩnh viễn lỗ bầu dục. Tuy nhiên, nếu như đóng vĩnh viễn lỗ bầu dục không xảy ra - một tình trạng còn được gọi là *còn lỗ bầu dục*-sau cuộc đời thì thông thường áp lực tâm nhĩ trái vẫn cao hơn áp

lực tâm nhĩ phải 2-4mmHg, và đối áp giữ cho van đóng lại.

**Đóng ống động mạch.** Ống động mạch cũng được đóng, nhưng có nhiều lý do khác nhau. Đầu tiên, tăng sức cản của tuần hoàn hệ thống tăng áp lực động mạch chủ trong khi giảm áp lực của giảm sức cản của phổi làm giảm áp lực động mạch phổi. Như một hệ quả, sau khi sinh, dòng máu bắt đầu trào ngược từ động mạch chủ vào động mạch phổi qua ống động mạch, thay vì theo hướng ngược lại như ở giai đoạn bào thai. Tuy nhiên, chỉ sau khi sinh một vài giờ, thành cơ của ống động mạch co lại rõ rệt và chỉ trong 1-8 ngày, co cơ thường đủ để dừng toàn bộ dòng máu. Đây còn được gọi là *đóng chức năng của ống động mạch*. Sau đó, trong suốt 1 đến 4 tháng sau đó, động động mạch thường trở nên tắc giải phẫu bở sự tăng sinh các mô xơ vào lòng ống của nó.

Nguyên nhân đóng ống động mạch liên quan đến tăng sự oxy hóa của dòng máu qua ống, cũng như mất các tác động gây giãn mạch *prostaglandin E<sub>2</sub>* (*PGE<sub>2</sub>*). Ở cuộc sống bào thai áp suất riêng phần của ống động mạch (*PO<sub>2</sub>*) chỉ là 15-20mmHg, nhưng nó tăng lên khoảng 100mmHg chỉ trong vài giờ sau sinh. Hơn nữa, nhiều thực nghiệm đã chỉ ra rằng độ co cơ trơn của thành ống động mạch liên quan nhiều với sự sẵn có của *O<sub>2</sub>*.

Khoảng một trên vài nghìn trẻ sơ sinh, ống không được đóng lại, gây còi ống động mạch, hậu quả của chúng đã được mô tả ở chương 23. Không đóng ống động mạch được coi là do ống dãn quá mức gây ra bởi các prostaglandin giãn mạch, đặc biệt là *PGE<sub>2</sub>* lên thành ống. Thực tế, sử dụng thuốc *indomethacin*, chúng sẽ chặn tổng hợp các prostaglandin thường dẫn đến đóng ống động mạch.

**Đóng ống tĩnh mạch.** Ở thời kì bào thai máu tĩnh mạch cửa từ bụng của bào thai hợp nhất với máu từ tĩnh mạch rốn, và chúng cùng bỏ qua gan bởi ống tĩnh mạch trực tiếp vào tĩnh mạch chủ dưới ngay phía dưới tim và trên gan.

Ngay sau khi sinh, máu qua tĩnh mạch rốn dừng lại, nhưng phần lớn máu tĩnh mạch cửa vẫn qua ống tĩnh mạch, với chỉ một lượng nhỏ qua các kênh của gan. Tuy nhiên, chỉ trong 1-3 giờ thành cơ của ống động mạch co mạnh và đóng ống động mạch. Như một hệ quả, huyết áp tĩnh mạch cửa tăng từ gần 0 đến 6 đến 10 mmHg, chúng đủ để đầy dòng máu tĩnh mạch cửa qua các xoang gan. Mặc dù ống động mạch hiếm khi không bị đóng, chúng tôi biết rất ít những nguyên nhân gây đóng ống tĩnh mạch.

## Dinh dưỡng của trẻ sơ sinh.

Trước khi sinh, bào thai nhận hầu hết năng lượng từ glucose của máu mẹ. Sau khi sinh, lượng glucose được dự trữ trong cơ thể ở dạng glycogen gan và cơ để cung cấp đủ cho nhu cầu của đứa trẻ chỉ trong vài giờ. Gan của trẻ sơ sinh vẫn chưa thực hiện đủ chức năng lúc sinh, chúng ngăn cản tạo thêm nhiều đường mới. Do đó, nồng độ đường máu của trẻ sơ sinh thường máu thấp trong những ngày đầu khoảng 30-40 mg/dl, chúng ít hơn một nửa so với giá trị bình thường. May mắn thay, các cơ chế thích ứng thích hợp sẵn sàng để cho phép trẻ sơ sinh sử dụng được các chất béo và protein dự trữ cho chuyển hóa cho đến khi sữa mẹ có thể cung cấp 2-3 ngày sau đó.

Vấn đề đặc biệt là thường xuyên phải cung cấp đủ dịch cho đứa bé bởi vì tỉ lệ dịch của trẻ sơ sinh là gấp bảy lần so với người lớn, và cung cấp sữa mẹ cần phải có một vài ngày để sản xuất. Thông thường, trọng lượng trẻ sơ sinh giảm từ 5-10% và thỉnh thoảng lên đến 20% chỉ trong 2-3 ngày đầu. Phần lớn mất trọng lượng này là do mất dịch cơ thể.

## Những chức năng đặc biệt ở trẻ sơ sinh.

Một đặc trưng quan trọng của trẻ sơ sinh là tính không ổn định của hệ thống kiểm soát hormone và thần kinh khác nhau. Tính không ổn định này một phần là do sự phát triển chưa đầy đủ của các cơ quan khác nhau và một phần từ thực tế rằng hệ thống kiểm soát đơn giản chưa được thích nghi với cuộc sống mới.

## Hệ hô hấp.

Tỉ lệ hô hấp bình thường ở trẻ sơ sinh là khoảng 40 nhịp/phút, và khí lưu thông mỗi nhịp thở trung bình là 16ml, kết quả là thể tích hô hấp mỗi phút là 640ml/phút-gấp đôi người lớn so với trọng lượng của cơ thể. Dung tích cặn chức năng của phổi trẻ sơ sinh chỉ bằng một nửa so với người lớn trong mối liên quan với trọng lượng cơ thể. Sự khác nhau này gây ra nồng độ khí máu của trẻ sơ sinh tăng và giảm quá mức nếu như tần số thở là chậm, bởi vì khí cặn trong phổi tạo điều kiện thay đổi khí máu.

## Tuần hoàn.

**Thể tích máu.** Thể tích máu của trẻ sơ sinh ngay sau khi sinh trung bình khoảng 300ml, nhưng nếu đứa trẻ vẫn còn được gắn với nhau thai một vài phút sau sinh hoặc dây rốn được kẹp để cho phép máu chảy qua mạch máu vào đứa bé, cung cấp thêm cho đứa trẻ 75ml máu vào cơ thể, để có tổng cộng là 375 ml. Sau đó, trong suốt vài giờ sau đó,

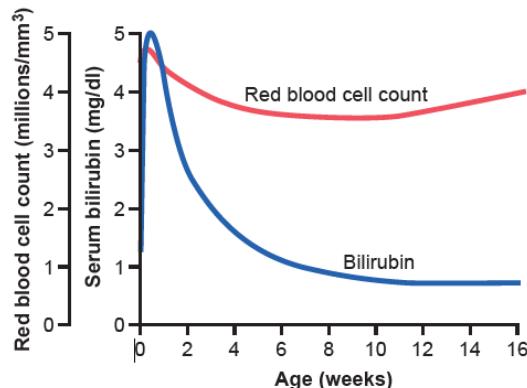
dịch đi vào các khoang mô từ lượng máu này, chúng làm tăng hematocrit nhưng thể tích máu lại quay trở về giá trị bình thường khoảng 300ml. Trên một số trẻ người ta cho rằng lượng máu bổ sung này từ việc kẹp dây rốn có thể dẫn đến phù phổi nhẹ với một số mức độ suy hô hấp, nhưng bổ sung lượng hồng cầu này thường có giá trị với trẻ sơ sinh.

**Hiệu suất của tim.** Hiệu suất tim của trẻ sơ sinh trung bình khoảng 500ml/phút, chúng giống như hô hấp và chuyển hóa của cơ thể, khoảng nhiều gấp 2 lần người lớn so với trọng lượng cơ thể. Thỉnh thoảng một đứa trẻ sinh ra với một hiệu suất tim đặc biệt thấp gây ra bởi xuất huyết nhiều thể tích máu từ nhau thai lúc sinh.

**Huyết áp động mạch.** Huyết áp động mạch trong ngày đầu sau sinh trung bình huyết áp tâm thu khoảng 70mmHg và huyết áp tâm trương khoảng 50mmHg và tăng chậm trong vài tháng tiếp theo đến khoảng 90/60. Tăng chậm hơn nhiều xuất hiện sau những năm tiếp theo cho đến tuổi dậy thì bằng huyết áp người lớn 115/70.

**Đặc trưng của máu.** Số lượng hồng cầu ở trẻ sơ sinh trung bình khoảng 4 triệu/mm<sup>3</sup>. Nếu máu được dồn từ dây rốn vào đứa trẻ, số lượng hồng cầu tăng thêm từ 0.5 tới 0.75 triệu trong vài giờ đầu, để tổng lượng hồng cầu là 4.75 triệu/mm<sup>3</sup>, như được biểu thị ở **Hình 84-6**. Sau đó, tuy nhiên, một ít hồng cầu được hình thành ở trẻ sơ sinh trong vài tuần đầu sau sinh, có lẽ do thiếu oxy máu kích thích của bào thai không còn xuất hiện để kích thích sản xuất tế bào hồng cầu. Do đó, như được biểu thị ở **Hình 84-6**, lượng hồng cầu trung bình giảm đến thấp hơn 4 triệu/mm<sup>3</sup> khoảng 6 đến 8 tuần tuổi. Từ đó trở đi, tăng hoạt động do đứa trẻ tạo những kích thích thích hợp để số lượng hồng cầu quay lại mức bình thường trong vòng 2-3 tháng sau đó. Ngay sau khi sinh, lượng tế bào bạch cầu của trẻ sơ sinh xấp xỉ 45,000/mm<sup>3</sup>, chúng cao hơn người trưởng thành khoảng 5 lần.

**Vàng da sơ sinh và nguyên hồng cầu sơ sinh.** Bilirubin được hình thành trong bào thai có thể qua nhau thai vào người mẹ và được bài tiết qua gan của mẹ; nhưng ngay sau khi sinh, trẻ sơ sinh phải loại bỏ bilirubin qua gan của nó, mà trong tuần đầu tiên chức năng gan còn kém và chưa đủ khả năng liên hợp một lượng đáng kể bilirubin với acid glucuronic để bài tiết vào mật. Hậu quả là nồng độ bilirubin huyết tương tăng từ mức bình thường ít hơn 1mg/dl đến trung bình 5mg/dl trong suốt 3 ngày đầu và sau đó giảm dần về giá trị bình thường khi gan bắt đầu thực hiện chức năng. Hiệu ứng này



**Figure 84-6.** Changes in the red blood cell count and in serum bilirubin concentration during the first 16 weeks of life, showing physiological anemia at 6 to 12 weeks of life and physiological hyperbilirubinemia during the first 2 weeks of life.

còn được gọi là *tăng bilirubin máu sinh lý*, được biểu thị ở **Hình 84-6**, và nó được kết hợp với vàng da trẻ sơ sinh và đặc biệt là giắc mạc trong một hoặc hai tuần.

Tuy nhiên, cho đến nay những bất thường quan trọng nguyên nhân của vàng da sơ sinh nghiêm trọng là *rối loạn nguyên hồng cầu sơ sinh*, được mô tả chi tiết ở Chương 33 trong mối liên hệ với yếu tố Rh không tương thích giữa bào thai và mẹ. Tóm lại, rối loạn nguyên hồng cầu trẻ em hồng cầu di truyền yếu tố Rh<sup>+</sup> từ người cha, trong khi người mẹ là Rh<sup>-</sup>. Người mẹ sau đó trở thành gây tự miễn chống lại yếu tố Rh<sup>+</sup> (một protein) trong các tế bào máu của bào thai, và các kháng thể của người mẹ phá vỡ các tế bào hồng cầu bào thai, giải phóng một số lượng lớn bilirubin vào máu bào thai và thường dẫn đến chết thai do không đủ số lượng hồng cầu. Trước khi ra đời phương pháp điều trị sản khoa hiện đại, những trường hợp nhẹ hoặc nặng của những tình trạng này xuất hiện với 1 trên mỗi 50-100 trẻ sơ sinh.

### Cân bằng dịch, acid-base, và chức năng thận.

Tỉ lệ dịch uống vào và bài tiết ra ở trẻ sơ sinh là gấp 7 lần người trưởng thành so với trọng lượng cơ thể, điều này có nghĩa là ngay cả thay đổi một tỉ lệ nhỏ dịch hấp thu vào hoặc dịch bài xuất ra cũng có thể gây phát triển những rối loạn nhanh chóng.

Tốc độ chuyển hóa ở trẻ sơ sinh cũng gấp đôi người trưởng thành khi cùng so với trọng lượng cơ thể, chúng có nghĩa là bình thường acid được hình thành nhiều hơn, tạo ra xu hướng nhiễm toan ở trẻ sơ sinh. Ví dụ, thận của trẻ sơ sinh có thể cô đặc nước tiểu chỉ bằng 1.5 lần áp suất thẩm thấu huyết tương, trong khi ở người lớn có thể cô đặc nước tiểu gấp 3 đến 4 lần áp suất thẩm thấu của huyết tương. Vì vậy, xem xét thận chưa trưởng thành cùng với thay thế dịch mạnh mẽ ở trẻ sơ sinh và

nhanh chóng hình thành acid, có thể dễ dàng hiểu rằng những vấn đề quan trọng nhất của trẻ sơ sinh là nhiễm trùng, mất nước và hiếm hoi, út nước.

## Chức năng gan.

Trong vài ngày sau sinh, chức năng gan của trẻ sơ sinh có thể bị giảm chức năng, được chứng minh bởi những tác động sau:

1. Gan của trẻ sơ sinh kém liên hợp bilirubin với acid glucuronic và do vậy bài tiết chỉ một lượng ít bilirubin trong vài ngày đầu.
2. Bởi vì gan của trẻ sơ sinh thiếu hình thành các protein huyết tương, nồng độ protein huyết tương giảm trong những tuần đầu ít hơn trẻ lớn từ 15-20%. Thỉnh thoảng nồng độ protein máu giảm đến mức thấp gây phù.
3. Chức năng tân sinh đường của gan trẻ sơ sinh đặc biệt thiếu. Như kết quả, mức đường máu của trẻ sơ sinh chưa được cho ăn giảm đến khoảng 30-40mg/dl (khoảng 40% mức bình thường), và trẻ sơ sinh phải phụ thuộc chủ yếu vào nguồn chất béo dự trữ để tạo năng lượng cho đến khi có đủ thức ăn.
4. Gan của trẻ sơ sinh cũng thường hình thành quá ít các yếu tố máu cần cho quá trình đông máu.

## Tiêu hóa, hấp thu, và chuyển hóa năng lượng của thức ăn và chất dinh dưỡng.

Thông thường, khả năng tiêu hóa, hấp thu, và chuyển hóa của trẻ sơ sinh là không có sự khác biệt so với trẻ lớn, ngoại trừ 3 đặc điểm sau:

1. Tụy của trẻ sơ sinh bài tiết thiếu amylase, vì thế trẻ sơ sinh thường sử dụng được ít tinh bột hơn so với trẻ lớn.
2. Hấp thu chất béo từ đường tiêu hóa ít hơn một chút so với trẻ lớn. Kết quả, sữa với lượng chất béo cao, như sữa bò, thường không hấp thu được đầy đủ.
3. Bởi vì chức năng gan chưa đầy đủ ít nhất trong tuần đầu tiên, nồng độ đường máu không ổn định và thấp.

Trẻ sơ sinh có đặc biệt có khả năng tổng hợp và dự trữ các protein. Thực tế, với chế độ ăn đầy đủ, trên 90% các amino acid ăn vào sẽ được sử dụng để hình thành các protein cơ thể, cao hơn nhiều so với người lớn.

**Tăng tỉ lệ chuyển hóa và kém điều hòa nhiệt độ cơ thể.** Thông thường tỉ lệ chuyển hóa của trẻ

sơ sinh so với trọng lượng cơ thể gấp đôi người lớn, chúng giải thích cho thực tế rằng hiệu suất của tim và thể tích hô hấp trong một phút gấp đôi người lớn so với trọng lượng cơ thể.

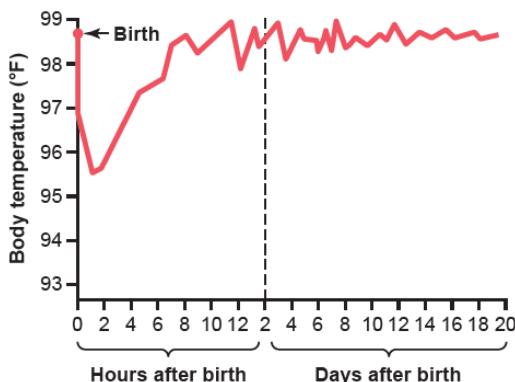
Bởi vì diện tích bề mặt cơ thể là lớn so với trọng lượng cơ thể, thiệt để bị mất khỏi cơ thể. Như kết quả, nhiệt độ cơ thể của trẻ sơ sinh, chủ yếu là trẻ sinh thiếu tháng, dễ bị hạ nhiệt. Hình 84-7 biểu thị rằng ngay cả một đứa trẻ bình thường nhiệt độ cơ thể cũng thường giảm vài độ trong vài giờ đầu sau sinh nhưng quay lại mức bình thường từ 7 đến 10 giờ. Tuy nhiên, các cơ chế điều hòa nhiệt độ cơ thể vẫn nghèo nàn trong những ngày đầu, cho phép nhiệt độ thay đổi đáng kể, cũng được biểu hiện ở **Hình 83-7.**

**Nhu cầu dinh dưỡng trong những tuần đầu của đứa trẻ.** Lúc sinh, một đứa trẻ thường hoàn toàn cân bằng dinh dưỡng, nếu người mẹ được bổ sung một chế độ dinh dưỡng đầy đủ. Hơn nữa, chức năng của hệ tiêu hóa thường có nhiều khả năng để tiêu hóa và đồng hóa các chất dinh dưỡng cần thiết cho trẻ sơ sinh nếu các chất dinh dưỡng thích hợp được cung cấp trong chế độ ăn. Tuy nhiên, có 3 vấn đề đặc biệt xuất hiện sớm ở trẻ sơ sinh.

**Nhu cầu Calci và Vitamin D.** Bởi vì trẻ sơ sinh có giai đoạn hóa xương nhanh lúc sinh, sẵn sàng cung cấp calci trong suốt tuổi thơ áu là cần thiết. Thông thường được cung cấp đầy đủ bởi cho dùng sữa. Tuy nhiên, hấp thu calci bởi ống tiêu hóa giảm khi không có vitamin D. Do đó, chỉ trong vài tuần, thiếu vitamin D ở trẻ sơ sinh có thể gây bệnh còi xương nặng. Điều này đặc biệt đúng ở trẻ sơ sinh thiếu tháng bởi vì đường tiêu hóa của chúng hấp thu calci kém hiệu quả hơn so với những trẻ sơ sinh bình thường.

**Nhu cầu sắt trong chế độ ăn.** Nếu người mẹ thiếu sắt trong chế độ ăn, gan của đứa trẻ thường được dự trữ đủ lượng sắt để duy trì hình thành các tế bào máu trong 4-6 tháng sau sinh. Tuy nhiên, nếu người mẹ cung cấp thiếu sắt trong chế độ ăn, thiếu máu nặng có khả năng xảy ra ở trẻ sơ sinh sau khoảng 3 tháng. Để ngăn khả năng này, cho trẻ ăn bổ sung với lòng đỏ trứng, chúng chứa lượng lớn sắt hợp lý, hoặc sử dụng một số dạng sắt khác là cần thiết vào tháng thứ 2 hoặc thứ 3.

**Thiếu vitamin C ở trẻ sơ sinh.** Acid Ascorbic (vitamin C) không được dự trữ với số lượng nhiều trong mô của bào thai, nhưng nó cần thiết để thích hợp hình thành sụn, xương và các cấu trúc gian bào khác của trẻ sơ sinh. Tuy nhiên, lượng vitamin C thường được cung cấp đủ bởi sữa mẹ trừ khi người



**Figure 84-7.** Fall in body temperature of the neonate immediately after birth, and instability of body temperature during the first few days of life.

mẹ bị thiếu vitamin C nghiêm trọng. Sữa bò chỉ có lượng vitamin C bằng 1/4 so với sữa mẹ. Trong một số trường hợp nước cam hoặc một số nguồn acid ascorbic khác được bổ sung cho những trẻ sơ sinh thiếu vitamin C.

### Miễn dịch.

Trẻ sơ sinh thừa kế nhiều chức năng miễn dịch từ mẹ bởi vì nhiều protein kháng thể khuếch tán từ máu mẹ qua nhau vào bào thai. Tuy nhiên, trẻ sơ sinh không hình thành kháng thể của riêng nó. Đến cuối tháng đầu tiên, các  $\gamma$ -globulin của trẻ sơ sinh, chúng bao gồm các kháng thể, bị giảm đến ít hơn một nửa mức ban đầu, với tương ứng giảm khả năng miễn dịch. Sau đó, hệ thống miễn dịch bắt đầu hình thành các dạng kháng thể và nồng độ  $\gamma$ -globulin quay về mức bình thường sau 12-20 tháng.

Mặc dù giảm  $\gamma$ -globulin sớm sau sinh, những kháng thể nhận được từ mẹ bảo vệ đứa bé cho tới 6 tháng chống lại hầu hết các bệnh truyền nhiễm ở trẻ em, bao gồm bạch hầu, sởi và bại liệt. Do đó, tạo miễn dịch chống lại những bệnh trước 6 tháng thường không cần thiết. Tuy nhiên, những kháng thể nhận được chống lại bệnh ho gà thường không đủ để bảo vệ đứa trẻ; do đó, để hoàn toàn an toàn, đứa trẻ cần tạo miễn dịch chống lại những bệnh này trong tháng đầu tiên hoặc ngay sau đó.

**Dị ứng.** Trẻ sơ sinh hiếm khi bị dị ứng. Vài tháng sau đó, tuy nhiên, khi kháng thể của nó bắt đầu được hình thành, những trạng thái dị ứng nặng có thể tiến triển, thường gây eczema nghiêm trọng, bắt thường về tiêu hóa, và thậm chí sốc phản vệ. Khi đứa trẻ lớn hơn và vẫn có mức miễn dịch cao, những biểu hiện dị ứng thường biến mất. Liên quan giữa miễn dịch và dị ứng được trình bày ở Chương 35.

### Vấn đề nội tiết.

Thông thường, hệ nội tiết của trẻ sơ sinh thường rất phát triển lúc sinh, và đứa trẻ hiếm khi biểu hiện ngay bất cứ bất thường miễn dịch nào. Tuy nhiên,

nội tiết của trẻ sơ sinh quan trọng trong những hoàn cảnh đặc biệt sau:

- Nếu một bà mẹ mang thai một bé gái được điều trị với hormone androgen hoặc nếu có một khối u androgen trong suốt lúc mang thai, đứa bé được sinh ra sẽ có mức độ nam hóa cao của các cơ quan giới tính, do đó gây ra một loại *lưỡng tính*.
- Các hormone giới tính được bài tiết bởi nhau thai và bởi các tuyến của mẹ trong lúc mang thai thỉnh thoảng gây tuyến vú của trẻ sơ sinh hình thành sữa trong những ngày đầu. Thỉnh thoảng tuyến vú sau đó trở nên bị viêm, hoặc viêm vú nhiễm trùng.
- Một đứa bé sinh ra từ người mẹ bị đái tháo đường không được điều trị sẽ có các tiêu đảo Langerhans tụy tăng sinh và tăng chức năng đáng kể. Như một hậu quả, nồng độ đường máu của đứa bé giảm thấp hơn 20 mg/dL trong thời gian ngắn sau sinh. May mắn thay, tuy nhiên, ở trẻ sơ sinh không giống với người lớn- sốc insulin hoặc hôn mê do nồng độ đường máu thấp hiếm khi xảy ra. Bà mẹ bị đái tháo đường type II phân lợn sinh ra đứa trẻ lớn. Đái tháo đường type II ở bà mẹ kháng lại tác dụng chuyên hóa của insulin và đáp ứng bù tăng nồng độ insulin huyết tương. Mức cao của insulin được cho rằng kích thích thai tăng trưởng và góp phần vào tăng trọng lượng thai. Tăng cung cấp đường và các chất dinh dưỡng khác cho thai cũng góp phần tăng trọng lượng thai. Tuy nhiên, phân lợn tăng trọng lượng thai là do tăng lượng mỡ cơ thể; thường ít tăng chiều cao, mặc dù kích thước của một số cơ quan có thể tăng (*organomagaly*). Khi người mẹ đái tháo đường type I không kiểm soát (thiếu sự bài tiết insulin), sự tăng trưởng của bào thai bị kìm hãm bởi vì thiếu chuyên hóa ở người mẹ, và sự tăng trưởng và trưởng thành của mô trẻ sơ sinh thường bị suy giảm. Ngoài ra, có tỉ lệ cao bị chết bào thai. Trong số những bào thai đi đến chín, thì vẫn có một tỉ lệ chết cao. Hai phần ba số trẻ em chết do *hội chứng suy hô hấp*, được trình bày ở phần sau.
- Thỉnh thoảng một đứa trẻ được sinh ra với giảm chức năng vỏ thượng thận, thường gây ra do bất sản tuyến thượng thận hay teo do suy kiệt, chúng có thể xảy ra khi tuyến thượng thận bị kích thích quá mức.
- Nếu một người phụ nữ mang thai bị cường giáp hoặc được điều trị với hormone tuyến giáp quá mức, đứa trẻ được sinh ra có khả năng giảm bài tiết hormone tuyến giáp tạm thời. Ngược lại, nếu trước khi mang thai người mẹ đã bị loại bỏ tuyến giáp hoàn toàn, bà mẹ có thể bài tiết một lượng lớn

- thyrotropin trong trời gian mang thai và đứa trẻ sinh ra bị cường giáp tạm thời.
6. Khi một bào thai thiếu sự bài tiết tuyến giáp, sự tăng trưởng xương kém và chậm phát triển trí não, gây ra tình trạng gọi là người lùn độn, được trình bày ở Chương 77.

### Những vấn đề đặc biệt của đẻ non.

Tất cả những vấn đề trong cuộc sống của trẻ sơ sinh được lưu ý chỉ nghiêm trọng hơn ở trẻ sinh non. Chúng có thể được phân loại theo hai tiêu đề sau đây: (1) hệ cơ quan nào đó chưa hoàn thiện và (2) hệ thống kiểm soát hormone khác nhau không ổn định. Vì những ảnh hưởng này, những đứa trẻ sinh non hiếm khi sống được nếu được sinh non nhiều hơn 3 tháng.

### Sự phát triển chưa hoàn thiện của trẻ sinh non.

Hầu như tất cả hệ thống cơ quan là chưa hoàn thiện ở trẻ sinh non và cần phải chăm sóc đặc biệt nếu như đứa trẻ sinh non được cứu sống.

**Hô hấp.** Hệ thống hô hấp đặc biệt có khả năng bị kém phát triển ở trẻ sơ sinh thiếu tháng. Dung tích sống và dung tích khí cặn chức năng của phổi nhỏ so với kích thước của đứa bé. Ngoài ra, bài tiết surfactant bị giảm hoặc không xuất hiện. Như một kết quả, *hội chứng suy hô hấp* là một nguyên nhân gây chết phổ biến. Ngoài ra, dung tích khí cặn chức năng thấp ở trẻ sơ sinh thiếu tháng thường kết hợp với chu kỳ thở kiểu Cheyne-Stokes.

**Chức năng đường tiêu hóa.** Một vấn đề lớn của trẻ sinh thiếu tháng là tiêu hóa và hấp thu đủ thức ăn. Những đứa trẻ sinh thiếu tháng nhiều hơn 2 tháng, hệ thống tiêu hóa và hấp thu hầu như không đủ. Hấp thu chất béo rất kém ở trẻ thiếu tháng nên phải có một chế độ ăn ít chất béo. Hơn nữa, bởi vì hấp thu calci rất khó ở trẻ sơ sinh thiếu tháng, trước những khó khăn đã được công nhận, những đứa trẻ thiếu tháng có thể mắc bệnh còi xương nặng. Vì lý do này, cần đặc biệt chú ý bổ sung calci và vitamin D.

**Chức năng của các cơ quan khác.** Những hệ thống cơ quan khác chưa hoàn thiện thường gây những khó khăn cho trẻ sơ sinh thiếu tháng bao gồm: (1) gan chưa hoàn thiện, chúng gây ra có ít các chất chuyển hóa trung gian và thường có xu hướng cháy máu do giảm hình thành các yếu tố đông máu; (2) thận chưa trưởng thành, làm cho cơ thể đặc biệt thiếu khả năng đào thải acid, theo đó đứa trẻ dễ bị nhiễm toan và rối loạn cân bằng dịch nghiêm trọng; (3) cơ chế tạo máu của tủy xương chưa hoàn thiện, chúng cho phép nhanh chóng tiến đến bệnh thiếu máu; và (4) giảm hình thành  $\gamma$ -globulin bởi hệ thống bạch huyết, chúng thường dẫn đến nhiễm trùng nặng.

### Những hệ thống kiểm soát hằng số nội môi không ổn định ở trẻ sinh thiếu tháng.

Những hệ thống cơ quan khác nhau chưa hoàn thiện chức năng ở trẻ sơ sinh thiếu tháng làm cho các cơ chế hằng định nội môi của cơ thể không ổn định. Ví dụ, cân bằng acid-base có thể thay đổi rất lớn, đặc biệt khi tỉ lệ thức ăn hấp thu vào thay đổi theo thời gian. Cũng tương tự như vậy, nồng độ protein máu thường thấp bởi vì gan chưa phát triển hoàn toàn, thường dẫn đến *phù do hạ protein máu*. Trẻ sơ sinh chưa có khả năng điều hòa nồng độ calci máu dẫn đến *co giật cơ do hạ calci máu* (hypocalcemic tetany). Cũng vì thế, nồng độ đường máu có thể thay đổi rất rộng từ 20 đến hơn 100 mg/dl, phụ thuộc chủ yếu vào thời điểm cho ăn. Từ những thay đổi rất lớn trong môi trường nội sinh của trẻ sơ sinh thiếu tháng, không ngạc nhiên khi mà tỉ lệ chết cao ở những đứa trẻ sinh non hơn 3 tháng.

**Nhiệt độ cơ thể không ổn định.** Một trong những vấn đề đặc biệt của trẻ sinh thiếu tháng là không có khả năng ổn định nhiệt độ cơ thể. Nhiệt độ cơ thể của trẻ sinh thiếu tháng có xu hướng bằng với nhiệt độ môi trường xung quanh. Ở nhiệt độ phòng bình thường, nhiệt độ của trẻ (tính theo độ F) có thể ổn định ở mức thấp hơn 90 hoặc thậm chí 80. Những nghiên cứu cho thấy rằng nhiệt độ cơ thể được ổn định dưới 96°F (33.5°C) được đi kèm với một tỉ lệ chết đặc biệt cao, chúng lý giải cho việc hầu như bắt buộc sử dụng lồng ấp khi chăm sóc trẻ sơ sinh thiếu tháng.

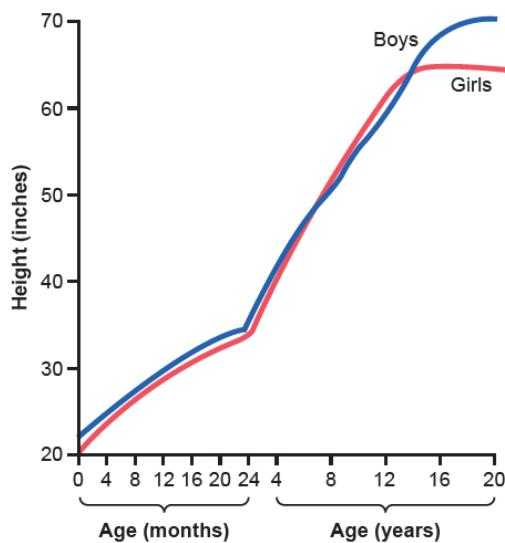
### Nguy cơ bị mù gây ra bởi điều trị quá nhiều oxy ở những trẻ sơ sinh thiếu tháng.

Bởi vì những trẻ sơ sinh thiếu tháng thường bị suy hô hấp, điều trị oxy được sử dụng điều trị cho những đứa trẻ này. Tuy nhiên, sử dụng quá nhiều oxy gen để điều trị cho trẻ sơ sinh non, đặc biệt là lúc mới sinh, có thể dẫn đến mù bởi vì quá nhiều oxy làm dừng sự tăng sinh các mạch máu mao của võng mạc. Sau đó, khi điều trị oxy dừng lại những mạch máu sẽ bù đắp cho thời gian đã mất và vỡ các mạch lớn tràn vào khắp thủy tinh dịch, ngăn ánh sáng từ đồng tử đến võng mạc. Sau đó, các mạch máu được thay thế với một khối mô xơ ở thủy tinh dịch của mắt.

Tình trạng này, được biết như là Bệnh võng mạc trẻ sinh non, gây mù vĩnh viễn. Vì lý do này, nó đặc biệt quan trọng để tránh điều trị cho trẻ sinh non với liệu pháp oxy với nồng độ cao. Những nghiên cứu sinh lý học chỉ ra rằng những trẻ sinh non thường an toàn với liệu pháp oxy 40%, nhưng một số nhà nghiên cứu trẻ em tin rằng hoàn toàn an toàn có thể đạt được chỉ khi cho thở nồng độ oxy bình thường.

### Sự tăng trưởng và phát triển của trẻ em.

Những vấn đề lớn của đứa trẻ ngoài giai đoạn sơ sinh là liên quan đến nhu cầu chuyển hóa đặc biệt cho sự tăng trưởng, chúng được bao trùm hoàn toàn trong nội dung của cuốn sách này ở phần chuyên hóa và nội tiết.



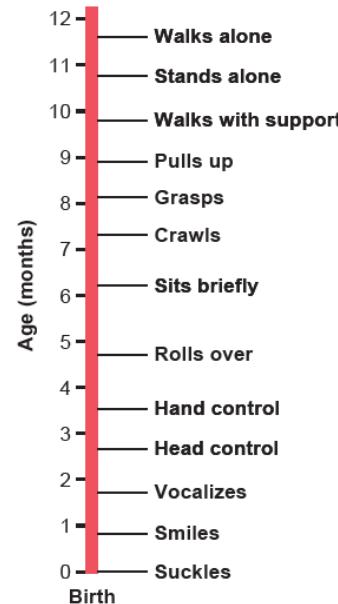
**Figure 84-8.** Average height of boys and girls from infancy to 20 years of age.

**Hình 84-8** thể hiện sự thay đổi chiều cao của con trai và con gái qua thời gian cho đến tuổi 20. Đặc biệt lưu ý rằng các đường chiều cao song song với nhau hầu như đúng cho đến cuối thập niên đầu tiên. Giữa độ tuổi 11-13 tuổi, estrogen nữ giới bắt đầu được hình thành và gây ra tăng chiều cao nhanh chóng nhưng sụn bọc đầu xương của xương dài nhanh chóng bị nối liền ở khoảng 14-16 tuổi, vì thế tăng chiều cao sau đó bị dừng lại. Ngược lại, tác động của testosterone ở nam giới gây dài xương xảy ra sau đó một chút- chủ yếu giữa 13-17 tuổi. Ở nam giới, tuy nhiên, giai đoạn tăng trưởng kéo dài bởi vì chậm nối liền của sụn bọc đầu xương (epiphyses), vì thế cuối cùng chiều cao nam giới cao hơn nữ giới đáng kể.

### Phát triển hành vi.

Phát triển hành vi chủ yếu liên quan đến sự hoàn thiện của hệ thần kinh. Nó khó để phân biệt giữa hoàn thiện cấu trúc giải phẫu của hệ thống thần kinh hay do giáo dục. Nghiên cứu giải phẫu thấy rằng những ống thần kinh lớn của hệ thần kinh trung ương chưa hoàn toàn được myeline cho đến cuối năm đầu tiên. Vì lý do này, trạng thái của hệ thần kinh chưa hoàn thiện chức năng lúc sinh. Vỏ não và những chức năng kết hợp, như nhìn, dường như cần vài tháng sau sinh để phát triển hoàn thiện chức năng.

Lúc sinh, khối não của đứa trẻ chỉ bằng 26% so với khối não người lớn và lúc 1 tuổi là 55%, nhưng nó hầu như tương ứng với người lớn sau vài năm. Quá trình này cũng được kết hợp với đóng thớp và nối các xương sọ, chúng cho phép khối não tăng thêm 20% sau vài tuổi. **Hình 84-9** biểu thị một biểu đồ quá trình tăng trưởng của đứa trẻ trong năm đầu tiên. So sánh biểu đồ so với sự phát triển thực tế của đứa bé được sử dụng cho đánh giá lâm sàng về sự phát triển trí não và hành vi.



**Figure 84-9.** Behavioral development of the infant during the first year of life.

### TÀI LIỆU THAM KHẢO

- Brew N, Walker D, Wong FY: Cerebral vascular regulation and brain injury in preterm infants. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 306:R773, 2014.
- Cocceani F, Baragatti B: Mechanisms for ductus arteriosus closure. *Semin Perinatol* 36:92, 2012.
- Forhead AJ, Fowden AL: Thyroid hormones in fetal growth and prepartum maturation. *J Endocrinol* 221:R87, 2014.
- Fowden AL, Giussani DA, Forhead AJ: Intrauterine programming of physiological systems: causes and consequences. *Physiology (Bethesda)* 21:29, 2006.
- Gao Y, Raj JU: Regulation of the pulmonary circulation in the fetus and newborn. *Physiol Rev* 90:1291, 2010.
- Gluckman PD, Hanson MA, Cooper C, Thornburg KL: Effect of in utero and early-life conditions on adult health and disease. *N Engl J Med* 359:61, 2008.
- Grijalva J, Vakili K: Neonatal liver physiology. *Semin Pediatr Surg* 22:185, 2013.
- Hilaire G, Duron B: Maturation of the mammalian respiratory system. *Physiol Rev* 79:325, 1999.
- Hines MH: Neonatal cardiovascular physiology. *Semin Pediatr Surg* 22:174, 2013.
- Johnson MH: Functional brain development in humans. *Nat Rev Neurosci* 2:475, 2001.
- Kugelman A, Colin AA: Late preterm infants: near term but still in a critical developmental time period. *Pediatrics* 132:741, 2013.
- Luyckx VA, Bertram JF, Brenner BM, et al: Effect of fetal and child health on kidney development and long-term risk of hypertension and kidney disease. *Lancet* 382:273, 2013.



# Sinh lý thể thao

Có rất ít những căng thẳng để mà cơ thể gần như căng thẳng cực độ trong tập luyện nặng. Trong thực tế, nếu một số bài tập quá sức được tiếp tục thậm chí kéo dài, chúng có thể làm chết người. Do đó, sinh lý thể thao chủ yếu là một cuộc thảo luận về các giới hạn cuối cùng mà một số trong những cơ chế cơ thể có thể được nhấn mạnh. Đưa ra một ví dụ đơn giản: Trong một người sốt rất cao, gần tới mức tử vong, sự trao đổi chất của cơ thể tăng lên khoảng 100 % trên mức bình thường. Bằng cách so sánh, sự trao đổi chất của cơ thể trong một cuộc đua marathon có thể tăng đến 2000% trên mức bình thường.

## Những vận động viên nam và nữ

Hầu hết các dữ liệu định lượng được đưa ra trong chương này là dành cho các vận động viên nam trẻ tuổi, không phải vì chỉ muốn biết những giá trị này, mà vì chỉ có ở vận động viên nam mà các phép đo tương đối dày dặn đã được thực hiện. Tuy nhiên, đối với các phép đo đã được thực hiện trong các vận động viên nữ, nguyên tắc sinh lý cơ bản tương tự áp dụng, ngoại trừ sự khác biệt về số lượng gây ra bởi sự khác biệt về kích thước cơ thể, thành phần cơ thể, và sự hiện diện hay vắng mặt của hormone testosterone sinh dục nam.

Nhìn chung hầu hết giá trị định lượng của phụ nữ như sức mạnh cơ, thông khí phổi và công suất tim, tất cả đều liên quan chủ yếu đến khối cơ thay đổi giữa 2/3 và 3/4 giá trị ghi ở nam giới, mặc dù có nhiều trường hợp ngoại lệ cho sự khai quật này. Khi đo về sức mạnh trên mỗi cm vuông diện tích mặt cắt ngang, các cơ ở nữ có thể đạt được gần như tối đa lực co cơ như của nam giới, khoảng 3 - 4 kg/cm<sup>2</sup>. Do đó, hầu hết các khác biệt trong tổng số hiệu suất cơ nằm trong tỷ lệ phần trăm thêm vào của cơ thể nam giới đó là cơ bắp, mà một phần là do sự khác biệt về nội tiết mà chúng ta sẽ thảo luận sau.

Các khả năng thực hiện của nữ so với vận động viên nam giới được minh họa bởi tốc độ chạy tương đối cho một cuộc đua marathon. Trong một so sánh, các vận động viên nữ hàng đầu có một tốc độ chạy ít hơn 11% so với nam hàng đầu. Với các sự kiện khác, tuy nhiên, phụ nữ đã nhiều lần lập kỉ lục chạy nhanh hơn so với những người đàn ông - ví dụ, cho 2 đường bơi dọc qua eo biển Anh, việc có sẵn lượng mỡ thừa có vẻ là một lợi thế cho sự cách nhiệt, nồi và thêm năng lượng dài hạn.

*Testosterone* tiết ra bởi tinh hoàn nam có một **hiệu ứng đồng hóa** mạnh mẽ trong việc gây tăng rất nhiều lắng đọng protein ở khắp mọi nơi trong cơ thể, đặc biệt là trong cơ. Trong thực tế, ngay cả một nam người tham gia rất ít hoạt động thể thao, nhưng họ vẫn có một mức độ bình thường của testosterone, sẽ có cơ bắp tăng trưởng lớn hơn khoảng 40 % so với những phụ nữ so sánh mà không có testosterone.

Tình trạng hormon nữ estrogen có lẽ cũng chiếm cho một số sự khác biệt giữa hiệu suất nam và nữ, mặc dù gần như không nhiều bằng testosterone. Estrogen làm tăng sự lắng đọng của chất béo trong phụ nữ, đặc biệt là ở ngực, hông, và mô dưới da. Ít nhất một phần vì lý do này, trung bình người phụ nữ không tập thể thao có thành phần chất béo cơ thể khoảng 27 %, tương phản với nam giới không tập thể thao, có khoảng 15 %. Điều làm tăng thành phần chất béo cơ thể là một tổn hại đến mức cao nhất cho hiệu suất thể thao trong các sự kiện, mà trong đó hiệu suất phụ thuộc vào tốc độ hoặc vào tỷ lệ giữa tổng sức mạnh cơ trên cân nặng cơ thể.

## Cơ bắp trong tập luyện

### Sức mạnh, năng lượng và sức chịu đựng của cơ

Các yếu tố quyết định chung cuối cùng của sự thành công trong các sự kiện thể thao là những gì các cơ có thể làm cho bạn - đó là, sức mạnh cơ có thể cung cấp khi cần thiết, sức mạnh nào cơ có thể đạt được trong việc thực hiện công việc, và bao lâu cơ có thể tiếp tục hoạt động.

Sức mạnh của một cơ được xác định chủ yếu bởi kích thước của nó, với một *lực co bóp tối đa* khoảng 3 - 4 kg/cm<sup>2</sup> trên diện tích mặt cắt ngang của cơ. Do đó, một người đàn ông được cung cấp đầy đủ testosterone hoặc những người đã tăng cơ bắp của mình thông qua một chương trình tập luyện thể thao sẽ tăng sức mạnh cơ tương ứng.

Để đưa ra một ví dụ về sức mạnh cơ, một đẳng cấp cử tạ thế giới có thể có một cơ tứ đầu dài với diện tích cắt ngang lớn khoảng 150 cm<sup>2</sup>. Độ力量 này sẽ chuyển thành một co bóp tối đa với sức mạnh khoảng 525 kg (hoặc 1155 pound), với toàn bộ sức mạnh áp dụng cho các gân bánh chè. Vì vậy, người ta có thể dễ hiểu nó như thế nào là tốt cho gân này lần bị vỡ hoặc thực sự được avulsed từ của nó chèn vào xương chày dưới đầu gối. Cũng như vậy, khi có một lực xảy ra ở gân nối khớp, những lực tương tự được áp dụng cho các bề mặt của khớp hoặc đôi khi đèn dây chằng nối các khớp, do đó giải thích cho



những diễn biến như thay thế sụn, khớp nứt gãy do áp lực và dây chằng rách.

**Sức mạnh giữ cơ** lớn hơn sức mạnh co lại khoảng 40%. Nghĩa là, nếu một cơ săn sảng co và một sức mạnh sau đó có gắng để căng các cơ ra, như xảy ra khi tiếp đất sau một cú nhảy, hành động này đòi hỏi sức mạnh nhiều hơn khoảng 40% sức mạnh có thể đạt được bởi sự co rút cơ. Vì vậy, lực của 525 kg trước đây đã tính cho các gân bánh chè trong cơ trở thành 735 kg (1617 pound) trong giữ cơ, với sự phối hợp hơn nữa những vấn đề của gân, khớp, và dây chằng. Nó cũng có thể dẫn đến rách nội cơ. Thực tế, sức mạnh căng cơ của một cơ co tối đa là một trong những cách chắc chắn nhất để tạo ra mức độ cao nhất của đau nhức cơ.

Công việc cơ học được thực hiện bởi một cơ bắp là tổng sức mạnh áp dụng bởi các cơ nhân với khoảng cách mà sức mạnh đó được áp dụng. **Sức mạnh** của sự co cơ khác nhau từ sức mạnh cơ bắp bởi vì năng lượng là thước đo tổng số lượng công việc mà cơ thực hiện trong một khoảng thời gian đơn vị thời gian. Năng lượng được xác định không chỉ bởi sức mạnh của sự co cơ mà còn bởi *khoảng cách của sự co cơ và số lần mà cơ co trong 1 phút*. Sức mạnh cơ bắp thường được đo bằng *kg met (kg-m) mỗi phút*. Đó là, một cơ có thể nâng trọng lượng 1 kg với chiều cao 1 mét hoặc có thể di chuyển một số đơn vị trọng lượng theo chiều ngang với một lực 1 kg cho một khoảng cách 1 mét trong 1 phút được cho là có sức mạnh của 1 kg-m / phút. Năng lượng tối đa có thể đạt được bởi tất cả các cơ trong cơ thể của một vận động viên được đào tạo chuyên sâu với tất cả các cơ làm việc cùng nhau là khoảng sau đây:

kg-m / phút	
8-10s đầu tiên	7000
1 phút tiếp theo	4000
30 phút tiếp theo	1700

Như vậy, rõ ràng là một người có khả năng dây năng lượng hết mức trong thời gian ngắn, chẳng hạn như với cuộc chạy ngắn 100 mét được hoàn thành hoàn toàn trong vòng 10 giây, trong khi đối với các sự kiện độ bền lâu dài, công năng tạo ra của các cơ bắp chỉ là 1/4 so với năng lượng tạo ra ban đầu.

Điều này không có nghĩa là hiệu suất của một vận động viên nào đó lớn gấp bốn lần so với hiệu suất trong khi dây năng lượng ban đầu trong 30 phút tiếp theo, bởi vì *hiệu suất* để chuyển đổi năng lượng cơ bắp thành thành tích thể thao thường ít hơn nhiều trong quá trình hoạt động nhanh hơn là trong thời gian ngắn nhưng hoạt động bền vững. Vì vậy, vận tốc của cuộc chạy ngắn 100 mét chỉ lớn bằng 1,75 lần so với vận tốc của một cuộc đua dài 30 phút, mặc dù có sự khác nhau gấp bốn lần trong khả năng sức mạnh cơ bắp ngắn hạn và dài hạn.

Một đo lường khác của hiệu suất cơ là **sức chịu đựng**. Sức chịu đựng, đến một mức độ lớn, phụ thuộc vào sự hỗ trợ dinh dưỡng cho cơ nhiều hơn bất cứ điều gì khác, nó phụ thuộc vào số lượng glycogen đã được dự trữ trong các cơ trước giai đoạn tập luyện. Một người ăn một bữa ăn giàu carbohydrate dữ trữ lâu hơn

giàu carbohydrate dự trữ glycogen trong cơ nhiều hơn một người ăn bữa ăn hỗn hợp hay bữa ăn giàu chất béo. Vì vậy sức chịu đựng được tăng bởi bữa ăn giàu carbohydrate. Khi những vận động viên chạy ở tốc độ đặc trưng cho cuộc chạy marathon, sức chịu đựng của họ (được đo bằng thời gian mà họ duy trì được trên đường đua cho đến khi kiệt sức hoàn toàn) là gần đúng theo bảng sau :

Phút
Chế độ giàu carbohydrate
Chế độ hỗn hợp
Chế độ giàu chất béo

Sự tương ứng của tổng dự trữ glycogen trong cơ trước khi cuộc đua bắt đầu giải thích những khác biệt này. Tổng dự trữ là gần đúng theo bảng :

g/kg cơ
Chế độ giàu carbohydrate
Chế độ hỗn hợp
Chế độ giàu chất béo

### Hệ thống chuyển hóa cơ trong tập luyện

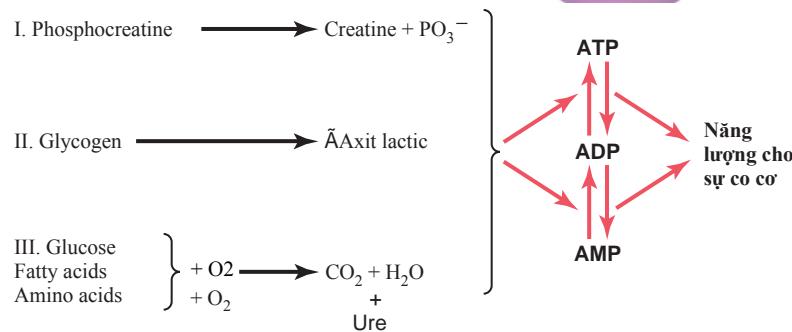
Các hệ thống trao đổi chất cơ bản giống nhau đang hiện diện trong cơ như trong các phần khác của cơ thể; các hệ thống này sẽ được thảo luận chi tiết trong Chương 68 thông qua 74. Tuy nhiên, việc định lượng đặc biệt về hoạt động của ba hệ thống trao đổi chất là cực kỳ quan trọng trong việc tìm hiểu các giới hạn của hoạt động thể chất. Các hệ thống này bao gồm (1) *hệ thống Phosphocreatine-creatine*, (2) *hệ thống axit glycogen-lactic*, và (3) *hệ thống hiếu khí*.

**Adenosine Triphosphate.** Các nguồn năng lượng thực tế sử dụng để gây ra sự co cơ là adenosine triphosphate (ATP), trong đó có các công thức cơ bản sau đây:

**Adenosine-PO<sub>3</sub> ~ PO<sub>3</sub> ~PO<sub>3</sub>-**

Các liên kết gắn hai gốc phosphate cuối cùng để các phân tử, được định rõ bởi các biểu tượng ~, là *liên kết phosphate năng lượng cao*. Mỗi liên kết này dự trữ 7300 calo năng lượng trên mỗi mol ATP trong điều kiện tiêu chuẩn (và thậm chí còn thấp hơn theo những điều kiện vật chất trong cơ thể, được thảo luận chi tiết trong chương 68). Vì vậy, khi một gốc phosphate được tách ra, hơn 7300 calo năng lượng được giải phóng để nạp năng lượng cho quá trình co cơ. Sau đó, khi gốc phosphate thứ hai tách ra, vẫn còn 7300 calo khác trở nên có sẵn. Loại bỏ phosphate đầu tiên chuyển ATP thành *adenosine diphosphate* (ADP), và loại bỏ phosphate thứ hai chuyển đổi ADP thành *adenosine monophosphate* (AMP).

Toàn bộ ATP hiện diện trong cơ bắp, thậm chí ở một vận động viên được đào tạo tốt, có đủ để duy trì sức mạnh cơ tối đa chỉ khoảng 3 giây, mà có thể là đủ cho một nửa của cuộc chạy ngắn 50 mét. Vì vậy, ngoại trừ một vài giây tại một thời gian, nó là điều cần thiết mà ATP mới được hình thành liên tục, ngay cả trong việc thực hiện các sự kiện thể thao ngắn. **Hình 85-1** cho thấy các hệ thống trao đổi chất tổng thể, thể hiện sự phân hủy của ATP đầu tiên cho đến ADP và sau đó đến AMP, với việc giải phóng năng lượng cho cơ bắp co lại. Hình vẽ bên tay trái cho thấy



Hình 85.1 : Những hệ thống chuyển hóa quan trọng cung cấp năng lượng cho sự co cơ

ba hệ thống chuyển hóa tạo ra một nguồn cung cấp liên tục của ATP trong các sợi cơ.

#### Hệ thống Phosphocreatine-Creatine

Phosphocreatine (còn gọi là *creatine phosphate*) là một hợp chất hóa học có một liên kết phosphate năng lượng cao, với công thức sau đây:

##### Creatine ~ PO<sub>3</sub> -

Phosphocreatine có thể phân hủy thành *creatine* và *ion phosphate*, như thể hiện trong **Hình 85-1**, và khi làm như vậy giải phóng một lượng lớn năng lượng. Trong thực tế, các liên kết phosphate năng lượng cao của Phosphocreatine có nhiều năng lượng hơn so với liên kết của ATP: 10.300 calo mỗi mol so với 7300 cho liên kết của ATP. Vì vậy, Phosphocreatine có thể dễ dàng cung cấp đủ năng lượng để khôi phục lại liên kết năng lượng cao cho ATP. Hơn nữa, hầu hết các tế bào cơ bắp có lượng phosphocreatine gấp 2-4 lần so với ATP.

Một đặc điểm đặc biệt của sự chuyển đổi năng lượng từ phosphocreatine thành ATP là nó xảy ra trong vòng một phần nhỏ của một giây. Do đó, tất cả năng lượng được lưu trữ trong cơ dưới dạng Phosphocreatine là gần như ngay lập tức có sẵn cho sự co cơ, cũng như là năng lượng được lưu trữ trong ATP.

Sự kết hợp của tổng tế bào ATP và tế bào phosphocreatine được gọi là *hệ thống năng lượng phosphagen*. Những chất này cùng với nhau có thể cung cấp năng lượng cho cơ tối đa trong 8-10 giây, gần như đủ để chạy 100 mét. Vì vậy, *năng lượng từ hệ thống phosphagen được sử dụng cho những gắng sức ngắn tối đa của sức mạnh cơ*.

**Hệ thống Acid Glycogen-lactic.** Glycogen dự trữ trong cơ có thể được tách thành glucose và glucose sau đó có thể được sử dụng cho năng lượng. Giai đoạn đầu của quá trình này, được gọi là *đường phân*, xảy ra mà không cần sử dụng oxy và, do đó, được cho là *chuyển hóa kỳ khí* (xem Chương 68). Trong suốt quá trình đường phân, mỗi phân tử glucose được chia thành hai phân tử axit pyruvic, và năng lượng được giải phóng để tạo thành 4 phân tử ATP cho mỗi phân tử glucose ban đầu, như được giải thích trong Chương 68. Thông thường, các acid pyruvic sau đó đi vào ty thể của tế bào cơ và phản ứng với oxy để tạo thành nhiều phân tử ATP hơn. Tuy nhiên, khi không có đủ oxy cho giai đoạn thứ hai (giai đoạn oxy hóa) của quá trình chuyển hóa glucose xảy ra, hầu hết các axit pyruvic sau đó được chuyển đổi thành *axit lactic*, khuyếch tán ra khỏi các tế bào cơ bắp vào dịch kẽ và máu. Do vậy, nhiều glycogen trong cơ bắp được chuyển thành axit lactic, nhưng làm như vậy, một lượng đáng kể ATP được hình thành hoàn toàn không tiêu thụ oxy.

Một đặc điểm khác của hệ thống axit glycogen-lactic là có thể tạo ra các phân tử ATP nhanh chóng gấp khoảng 2,5 lần so với cơ chế oxy hóa của ty thể. Do vậy, khi lượng lớn ATP được yêu cầu để co cơ trong thời gian ngắn đến vừa phải, cơ chế đường phân kỳ khí có thể được sử dụng như là một nguồn năng lượng nhanh chóng. Tuy nhiên, chỉ nhanh bằng một nửa so với hệ thống phosphagen. Dưới điều kiện tối ưu, hệ thống axit glycogen-lactic có thể cung cấp 1,3-1,6 phút hoạt động cơ tối đa, thêm vào đó là 8-10 giây cung cấp bởi các hệ thống phosphagen, mặc dù phần nào làm giảm sức mạnh cơ.

**Hệ thống hiếu khí.** Hệ thống hiếu khí là quá trình oxy hóa các chất trong ty thể để cung cấp năng lượng. Nghĩa là, như thể hiện trong **Hình 85-1** bên trái, glucose, acid béo và acid amin từ thực phẩm sau khi qua một số quá trình trung gian - kết hợp với oxy để giải phóng lượng lớn năng lượng được sử dụng để chuyển đổi AMP và ADP thành ATP, như thảo luận trong chương 68.

So sánh việc cung cấp năng lượng theo hệ thống hiếu khí với hệ thống axit glycogen-lactic và các hệ thống phosphagen, tỷ lệ *năng lượng chung tối đa* về số mol ATP mỗi phút được đưa ra dưới đây :

	Mol ATP/phút
Hệ thống Phosphagen	4
Hệ thống axit Glycogen - lactic	2.5
Hệ thống hiếu khí	1

Khi so sánh những hệ thống này về sự kéo dài, các giá trị tương đối được đưa ra sau đây :

	Thời gian
Hệ thống Phosphagen	8 - 10 giây
Hệ thống axit Glycogen - lactic	1.3 - 1.6 phút
Hệ thống hiếu khí	Thời gian không giới hạn (cho đến chất cuối cùng)

Vì vậy, có thể dễ dàng thấy rằng hệ thống phosphagen được sử dụng bởi các cơ để đẩy năng lượng cơ trong một vài giây và hệ thống hiếu khí là cần thiết cho hoạt động thể thao kéo dài. Ở giữa là hệ thống axit glycogen-lactic, đặc biệt quan trọng trong việc cung cấp thêm sức mạnh trong cuộc đua trung bình từ 200m đến 800m chạy.

**Những loại thể thao nào sử dụng hệ thống năng lượng nào?** Bằng cách xem xét sức mạnh của một hoạt động thể thao và thời gian của nó,

**Bảng 85-1** Những hệ thống năng lượng được sử dụng trong thể thao**Hệ thống Phosphagen , hầu như hoàn toàn**

Chạy 100m  
Nhảy  
Nâng tạ  
Đua xe  
Đá bóng  
Phối hợp 3 môn bóng

**Hệ thống Phosphagen và axit Glycogen - Lactic**

Chạy 200m  
Bóng chày  
Đánh khúc côn cầu  
Hệ thống axit glycogen - lactic, chủ yếu  
Chạy 400m  
Bơi 100m  
Tennis  
Đá bóng

**Hệ thống axit glycogen - lactic và hệ thống hiếu khí**

Chạy 800m  
Bơi 200m  
Trượt băng 1500m  
Đá bốc  
Chèo thuyền 2000m  
Chạy 1500m  
Chạy 1 dặm  
Bơi 400m

**Hệ thống hiếu khí**

Trượt băng 10000m  
Trượt tuyết việt dã  
Chạy marathon (26.2 dặm, 42.2 kilomet)  
Chạy bộ

có thể đánh giá tỉ mỉ các hệ thống năng lượng được sử dụng cho từng hoạt động. Những phép tính xấp xỉ khác nhau được thể hiện trong **Bảng 85-1**.

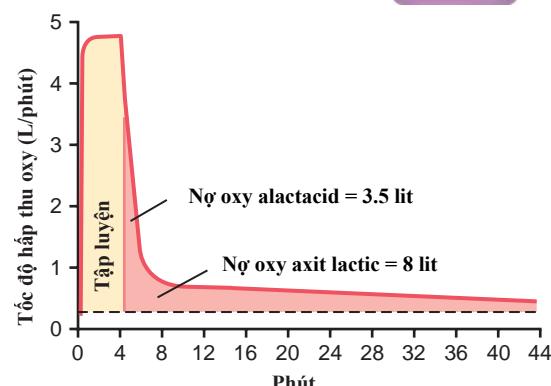
**Phục hồi hệ thống chay hóa cơ sau khi tập luyện.**

Trong cùng một cách mà năng lượng từ phosphocreatine có thể được sử dụng để tái tạo lại ATP, năng lượng từ hệ thống axit glycogen-lactic có thể được sử dụng để tái tạo cả Phosphocreatine và ATP. Năng lượng từ sự trao đổi chất oxy hóa của hệ thống hiếu khí có thể sau đó được sử dụng để tái tạo tất cả các hệ thống khác -ATP, phosphocreatine, và hệ thống axit glycogen-lactic.

Sự tái tạo của hệ thống axit lactic có ý nghĩa chủ yếu là việc loại bỏ các axit lactic dư thừa tích tụ trong dịch cơ thể. Loại bỏ các axit lactic thừa là đặc biệt quan trọng bởi vì *axit lactic gây mệt mỏi cùng cực*. Khi đủ số năng lượng có sẵn từ sự trao đổi chất oxy hóa, loại bỏ các axit lactic được thực hiện theo hai cách: (1) Một phần nhỏ của nó được chuyển đổi trở lại thành acid pyruvic và sau đó chuyển hóa oxi hóa của các mô cơ thể, và (2) axit lactic còn lại được chuyển đổi lại thành glucose chủ yếu trong gan, và lượng glucose này được bổ sung thêm vào dự trữ glycogen của cơ.

**Phục hồi hệ thống hiếu khí sau khi tập luyện**

Ngay cả trong giai đoạn đầu của bài tập nặng, một phần năng lượng hiếu khí của một người có thể bị cạn kiệt. Sự cạn kiệt này là kết quả từ hai ảnh hưởng: (1) được gọi là nơ oxy và(2) sự suy giảm dự trữ glycogen của cơ.



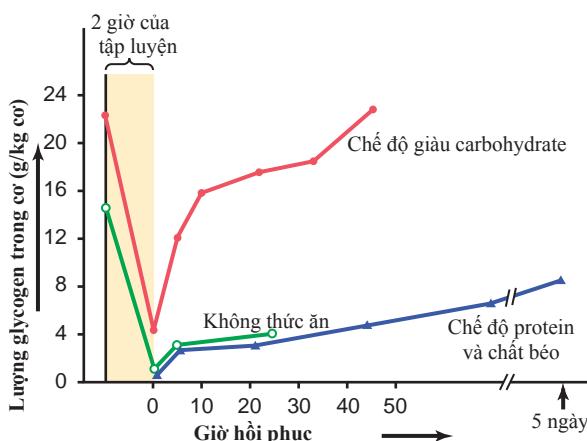
**Hình 85.2.** Tốc độ hấp thu oxy tại phổi khi tập luyện tối đa trong 4 phút và sau khoảng 40 phút sau khi tập luyện kết thúc. Hình này giải thích nguyên lý nợ oxy.

**Nợ oxy.** Cơ thể thường chứa khoảng 2 lít oxy dự trữ, có thể được sử dụng cho quá trình chuyên hóa hiếu khí ngay cả khi không hít bất kì oxy mới nào. Dự trữ oxy bao gồm những điều sau đây: (1) 0,5 lít trong không khí tại phổi, (2) 0,25 lít hòa tan trong dịch cơ thể, (3) 1 lít kết hợp với hemoglobin của máu, và (4) 0,3 lít được lưu trữ trong các sợi cơ, kết hợp chủ yếu với myoglobin, cơ chế gắn oxy tương tự với hemoglobin.

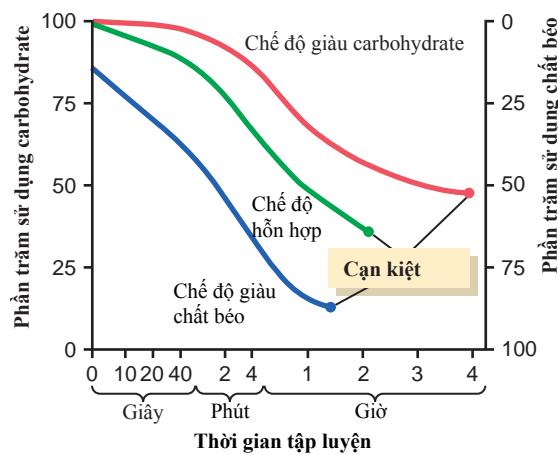
Trong bài tập nặng, hầu như tất cả oxy dự trữ này được sử dụng trong vòng một phút hoặc lâu hơn cho sự chuyên hóa hiếu khí. Sau đó, sau khi tập luyện kết thúc, oxy dự trữ phải được bổ sung bằng cách hít thở thêm nhiều oxy, trên mức yêu cầu thông thường. Thêm vào đó, khoảng hơn 9 lít oxy trở được tiêu thụ để khôi phục cả hệ thống phosphagen và hệ thống axit lactic. Tất cả oxy thêm này phải “trả” khoảng 11,5 lít, được gọi là *nợ oxy*.

**Hình 85-2** cho thấy nguyên tắc này của nợ oxy. Trong 4 phút đầu tiên , như mô tả trong Hình vẽ , người tập nặng , và tốc độ hấp thu oxy tăng hơn 15 lần. Sau đó , ngay cả sau khi tập luyện kết thúc, sự hấp thu oxy vẫn còn trên mức bình thường; đầu tiên là rất cao khi cơ thể được tái lập hệ thống phosphagen và hoàn trả phần oxy lưu trữ của nợ oxy, và sau đó nó vẫn là trên mức bình thường mặc dù ở mức thấp trong 40 phút tiếp khi axit lactic được loại bỏ. Phần đầu của nợ oxy được gọi là *nợ oxy alactacid* và chiếm khoảng 3,5 lít. Phần sau được gọi là *nợ oxy axit lactic* và chiếm khoảng 8 lít.

**Phục hồi Glycogen trong cơ.** Phục hồi từ suy kiệt hoàn toàn glycogen trong cơ không phải là một vấn đề đơn giản. Quá trình này thường đòi hỏi ngày, chứ không phải là giây, phút, giờ cần thiết cho sự phục hồi của hệ thống trao đổi chất axit lactic và phosphagen . **Hình 85-3** cho thấy quá trình phục hồi này theo ba điều kiện: đầu tiên, ở những người tiêu thụ một chế độ ăn giàu carbohydrate ; thứ hai, ở những người tiêu thụ một lượng chất béo cao, chế độ ăn giàu protein; và thứ ba, ở những người không tiêu thụ thức ăn. Lưu ý rằng đối với những người tiêu thụ một chế độ ăn giàu carbohydrate , phục hồi hoàn toàn xảy ra trong khoảng 2 ngày. Ngược lại, những người tiêu thụ một lượng chất béo cao,



Hình 85-3. Ảnh hưởng của chế độ ăn đến tốc độ hồi phục glycogen trong cơ sau tập luyện kéo dài (Thay đổi từ Fox EL: Sinh lý thể thao. Philadelphia: Đại học Saunders xuất bản, 1979.)

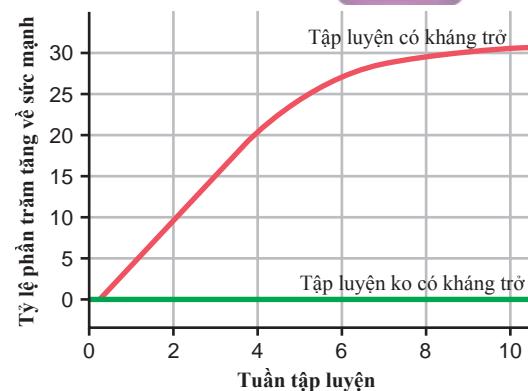


Hình 85-4. Ảnh hưởng của thời gian tập luyện, cũng như chế độ ăn trên ti lệ phản trảm tương đối của carbohydrate và chất béo được sử dụng tạo năng lượng ở cơ (Dữ liệu từ Fox EL: Sinh lý thể thao. Philadelphia: Đại học Saunders xuất bản, 1979.)

chế độ ăn uống giàu protein hoặc không có thức ăn được nêu trên rất ít phục hồi thậm chí ngay cả sau chừng 5 ngày. Thông điệp của sự so sánh này là (1) điều quan trọng là vận động viên phải tiêu thụ một chế độ ăn giàu carbohydrate trước khi một sự kiện thể thao căng thẳng và (2) các vận động viên không nên tham gia tập thể dục đầy đủ trong vòng 48 giờ trước những sự kiện này.

**Các chất dinh dưỡng được sử dụng trong hoạt động cơ**  
Ngoài việc sử dụng một lượng lớn carbohydrate bởi các cơ khi tập luyện, đặc biệt là trong giai đoạn đầu của tập luyện, cơ sử dụng một lượng lớn các chất béo thành năng lượng dưới hình thức của các axit béo và axit acetoacetic (xem Chương 69), cũng như (một mức độ ít hơn nhiều) protein dưới hình thức của các axit amin. Trong thực tế, ngay cả trong những điều kiện tốt nhất, trong các sự kiện thể thao mà kéo dài hơn 4-5 giờ, dự trữ glycogen của cơ trở nên gần như hoàn toàn cạn kiệt và ít được sử dụng hơn cho sinh lực cơ cơ. Thay vào đó, các cơ bắp bây giờ phụ thuộc vào năng lượng từ các nguồn khác, chủ yếu là từ chất béo.

Hình 85-4 cho thấy việc sử dụng tương đối carbohydrate và chất béo cho năng lượng trong quá trình tập luyện



Hình 85-5. Hiệu suất xấp xỉ của tập luyện có kháng trở lên việc tăng sức mạnh cơ trong 10 tuần

đầy đủ kéo dài dưới ba điều kiện chế độ ăn uống: một chế độ ăn giàu carbohydrate, một chế độ ăn uống hỗn hợp, và một chế độ ăn giàu chất béo. Lưu ý rằng hầu hết năng lượng được lấy từ carbohydrate trong vài giây đầu hoặc vài phút tập luyện, nhưng tại thời điểm kiệt sức, 60-85% năng lượng đang được lấy từ chất béo hơn là carbohydrate.

Không phải tất cả các năng lượng lấy từ carbohydrate đến từ glycogen dự trữ trong cơ. Trong thực tế, một lượng lớn glycogen được dự trữ trong gan nhiều như trong cơ, và glycogen này có thể được giải phóng vào máu dưới dạng glucose và sau đó được đưa vào cơ như một nguồn năng lượng. Ngoài ra, các dung dịch glucose cho một vận động viên để uống trong sự kiện thể thao có thể cung cấp khoảng 30 đến 40% năng lượng cần thiết trong các sự kiện kéo dài như cuộc đua marathon.

Vì vậy, nếu glycogen trong cơ và glucose máu có sẵn, chúng là những lựa chọn về chất dinh dưỡng năng lượng cho hoạt động cơ mãnh liệt. Mặc dù vậy, đối với một sự kiện độ bền lâu dài, người ta có thể mong đợi chất béo để cung cấp hơn 50% năng lượng cần thiết sau khoảng 3-4 giờ đầu.

#### Ảnh hưởng của tập luyện thể thao trên cơ và Hiệu suất cơ

**Tầm quan trọng của tập luyện đối kháng tối đa.** Một trong những nguyên tắc cốt yếu của sự phát triển cơ khi tập thể thao là như sau: Cơ mà chức năng không chịu tải, ngay cả khi chúng được thực hiện trong những giờ cuối, tăng chút về sức mạnh. Ở thái cực khác, cơ co hơn 50% lực co tối đa sẽ phát triển sức mạnh nhanh chóng ngay cả khi các cơ co được thực hiện chỉ một vài lần mỗi ngày. Sử dụng nguyên tắc này, các thí nghiệm về xây dựng cơ đã chỉ ra rằng 6 lần co cơ gần như tối đa thực hiện 3 lần, 3 ngày một tuần cho tăng tối ưu sức mạnh cơ mà không tạo ra sự mệt mỏi mãn tính cho cơ.

Đường cong trên trong Hình 85-5 cho thấy sự gia tăng tỷ lệ phản trảm gần đúng về sức mạnh cơ có thể đạt được ở một người trẻ tuổi trước đó không được tập luyện theo chương trình tập luyện kháng trở này, cho thấy rằng sức mạnh cơ bắp tăng khoảng 30% trong 6-8 tuần đầu nhưng hầu như giữ nguyên sau thời gian đó. Cùng với sự gia tăng về sức mạnh là sự gia tăng khối cơ với tỷ lệ xấp xỉ bằng nhau, mà được gọi là *phì đại cơ*.



Ở tuổi già, nhiều người trở nên ít vận động do đó cơ của họ teo rất nhiều. Trong những trường hợp này, tuy nhiên, tập luyện cho cơ có thể tăng sức mạnh cơ bắp hơn 100%.

**Phì đại cơ.** Kích thước trung bình ở cơ của một người được xác định đến một mức độ lớn bởi tính di truyền cộng thêm mức độ bài tiết testosterone, cái mà, ở nam giới, gây ra cơ bắp lớn hơn đáng kể so với ở phụ nữ. Với tập luyện, cơ có thể trở nên phì đại, có lẽ thêm 30- 60 %. Hầu hết phì đại này là kết quả từ sự gia tăng đường kính của các sợi cơ hơn là tăng số lượng các sợi. Tuy nhiên, một số rất ít sợi cơ lớn được cho là phân chia dọc theo toàn bộ chiều dài của chúng để tạo thành các thành những sợi hoàn toàn mới, do đó tăng số lượng các sợi mỏng.

Sự thay đổi xảy ra bên trong sợi cơ phì đại bao gồm (1) tăng số lượng nguyên bào sợi, tương xứng với mức độ phì đại; (2) lên đến 120 % tăng trong các enzyme ti thể; (3) tăng khoảng 60 đến 80 % trong các thành phần của hệ thống phosphagen, bao gồm cả ATP và phosphocreatine; (4) tăng nhiều 50 % trong glycogen dự trữ; và (5) tăng nhiều 75 - 100 % trong triglyceride dự trữ (chất béo). Bởi vì tất cả những thay đổi này, các khả năng của cả hai hệ thống chuyển hóa hiếu khí và kỵ khí được tăng lên, đặc biệt là tăng tính hiệu suất quá trình oxy hóa và hiệu suất tối đa của hệ thống trao đổi chất oxy hóa nhiều đến 45 %.

**Những sợi co nhanh và chậm.** Trong con người, tất cả các cơ có tỷ lệ sợi co nhanh và sợi co chậm khác nhau. Ví dụ, cơ bụng chân có một ưu thế cao hơn về các sợi co nhanh, cái mà có khả năng co bóp mạnh mẽ và nhanh chóng của kiểu sử dụng trong nhảy. Ngược lại, các cơ dép có một ưu thế cao về các sợi co chậm và do đó được sử dụng đến một mức độ lớn hơn cho hoạt động cơ căng chân kéo dài.

Sự khác nhau cơ bản giữa sợi cơ co nhanh và co chậm như sau:

1. Những sợi giật nhanh có đường kính lớn hơn khoảng 2 lần so với sợi giật chậm.
2. Các enzyme thúc đẩy giải phóng năng lượng từ hệ thống năng lượng phosphagen và glycogen-axit lactic trong sợi co nhanh gấp 2-3 lần oạt động trong sợi co chậm, do đó làm cho sức mạnh tối đa có thể đạt được trong khoảng thời gian rất ngắn bằng sợi co nhanh gấp khoảng hai lần so với sợi co chậm.
3. Sợi co chậm chủ yếu được tổ chức cho sức chịu đựng, nhất là đối với thế hệ năng lượng hiếu khí. Chúng có ti thể nhiều hơn so với các sợi co nhanh. Ngoài ra, chúng có chứa lượng đáng kể myoglobin, một loại protein giống hemoglobin kết hợp với oxy trong sợi cơ; myoglobin cộng thêm tăng tỷ lệ khuếch tán oxy suốt sợi sợi bằng con thoi oxy từ một phân tử myoglobin để tiếp theo. Ngoài ra, các enzym của hệ thống trao đổi chất hiếu khí hoạt động đáng kể hơn trong sợi co chậm so với trong sợi co nhanh.

4. Số lượng các mao mạch lớn trong vùng lân cận của sợi co chậm nhiều hơn trong vùng lân cận của sợi co nhanh.

Tóm lại, sợi co nhanh có thể cung cấp tổng năng lượng cực đại trong một vài giây đến một phút hoặc lâu hơn. Ngược lại, sợi co chậm cung cấp độ bền, cung cấp sức mạnh co cơ kéo dài trong nhiều phút đến nhiều giờ.

**Sự khác biệt về di truyền trong số các vận động viên về sợi co nhanh và sợi co chậm.** Một số người có nhiều hơn hẳn sợi co nhanh so với sợi co chậm, và những người khác lại có nhiều hơn sợi co chậm, yếu tố này có thể xác định một số phẩm vi khả năng thể thao của các cá nhân khác nhau. Tập luyện thể thao đã không được chứng minh thay đổi tỷ lệ tương đối của sợi co nhanh và sợi co chậm, tuy nhiên một vận động viên có thể muốn phát triển một loại kỹ năng thể thao hơn người khác. Thay vào đó, tỷ lệ tương đối của sợi co nhanh và sợi co chậm thường như được xác định gần như hoàn toàn do di truyền thừa kế, từ đó giúp xác định vùng thể thao là phù hợp nhất với từng người: một số người xuất hiện được sinh ra để làm vận động viên chạy đường dài, trong khi những người khác được sinh ra để chạy nước rút và nhảy. Ví dụ, các giá trị sau được ghi nhận tỷ lệ sợi co nhanh so với sợi co chậm trong cơ từ đầu của nhiều loại vận động viên khác nhau:

	Sợi co nhanh	Sợi co chậm
Marathon	18	82
Bơi lội	26	74
Trung bình ở nam	55	45
Cử tạ	55	45
Nhảy cao	63	37
Nhảy xa	63	37

### Hô hấp trong tập luyện

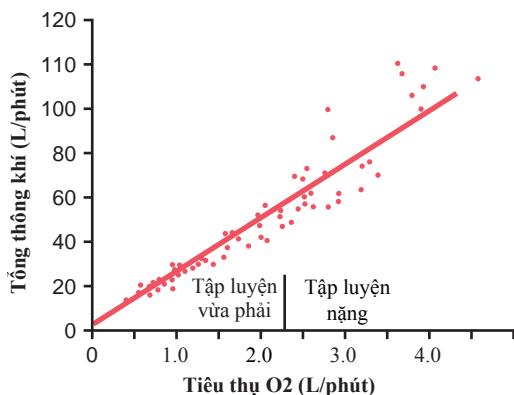
Mặc dù khả năng hô hấp của một người ít được chú ý cho hiệu suất trong chạy nước rút nhưng lại rất quan trọng cho hiệu suất tối đa trong chạy kéo dài.

**Tiêu thụ oxy và thông khí phổi trong tập luyện.** Tiêu thụ oxy bình thường đối với một người đàn ông trẻ tuổi khi nghỉ ngơi khoảng 250 ml / phút. Tuy nhiên, trong điều kiện tối đa, mức tiêu thụ này có thể được tăng lên đến mức trung bình xấp xỉ như sau:

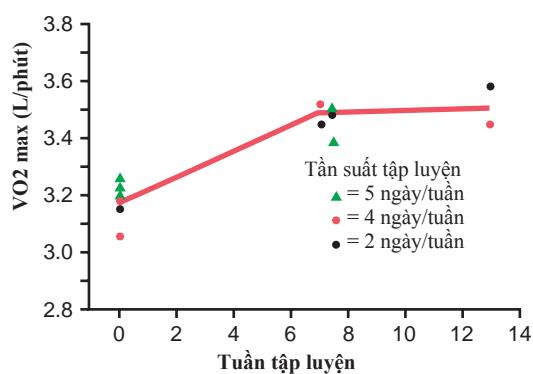
	ml/phút
Trung bình ở nam không tập luyện	3600
Trung bình ở nam tập luyện thể thao	4000
Chạy marathon nam	5100

**Hình 85-6** cho thấy mối quan hệ giữa sự tiêu thụ oxy và sự thông khí phổi ở các cấp độ khác nhau trong tập luyện. Theo như dự kiến, có một mối quan hệ tuyến tính. Cả tiêu thụ oxy và tổng thông khí phổi tăng gấp khoảng 20 lần từ trạng thái nghỉ ngơi và cường độ tập luyện tối đa ở các vận động viên được tập luyện tốt.

**Giới hạn của thông khí phổi.** Như thế nào khi nhấn mạnh hệ thống hô hấp của chúng ta trong tập luyện?



Hình 85-6. Ảnh hưởng của tập luyện lên sự tiêu thụ O<sub>2</sub> và tần số hô hấp. (Thay đổi từ Gray JS: Sự thông khí phổi và Sinh lý bình thường của nó, III; Charles C Thomas, 1950.)



Hình 85-7. Tăng VO<sub>2</sub>max trong thời gian từ 7 đến 13 tuần tập luyện thể thao. (Thay đổi từ Fox EL: Sinh lý thể thao Philadelphia: Đại học Saunders xuất bản, 1979.)

Câu hỏi này có thể được trả lời bằng so sánh dưới đây ở một người nam trẻ tuổi :

	L/phút
Thông khí phổi khi tập luyện tối đa	100-110
Khả năng hít thở tối đa	150-170

Như vậy, khả năng hít thở tối đa lớn hơn khoảng 50% so với thông khí phổi thực tế trong khi tập luyện tối đa. Sự khác biệt này cung cấp một yếu tố an toàn cho vận động viên, tạo cho họ sự thông khí thêm trong điều kiện như (1) tập thể dục tại độ cao, (2) tập thể dục trong điều kiện rất nóng, và (3) bất thường trong hệ thống hô hấp.

Điểm quan trọng là hệ thống hô hấp thường không là yếu tố hạn chế nhất trong việc cung cấp oxy đến các cơ trong chuyển hóa hiệu khí cơ tối đa. Chúng ta sẽ thấy ngay rằng khả năng của tim để bơm máu đến các cơ thường là một yếu tố hạn chế lớn hơn.

**Ảnh hưởng của tập luyện trên VO<sub>2</sub> max.** Chữ viết tắt cho tỷ lệ sử dụng oxy trong quá trình chuyển hóa hiệu khí tối đa là VO<sub>2</sub>max. Hình 85-7 thể hiện hiệu quả tiến bộ của tập luyện thể thao trên VO<sub>2</sub>max ghi lại trong một nhóm đối tượng bắt đầu ở mức độ không được đào tạo và sau đó trong khi theo đuổi các chương trình đào tạo trong 7-13 tuần. Trong nghiên cứu này, điều ngạc nhiên là VO<sub>2</sub>max chỉ tăng khoảng 10%.

Hơn nữa, tần suất tập luyện, cho dù hai lần hoặc năm lần mỗi tuần, ít ảnh hưởng đến tăng VO<sub>2</sub>max. Tuy nhiên, như đã chỉ ra ở trên, VO<sub>2</sub>max của một vận động viên marathon lớn hơn khoảng 45% một người chưa qua đào tạo. Một phần lớn hơn này VO<sub>2</sub>max của vận động viên marathon có thể được xác định do gen; đó là, những người có kích thước ngực lớn hơn so với kích thước cơ thể và cơ hô hấp mạnh hơn để chọn họ trở thành vận động viên marathon. Tuy nhiên, nó cũng có khả năng là nhiều năm luyện tập tăng VO<sub>2</sub>max của vận động viên marathon bằng giá trị đáng kể với hơn 10% mà được ghi nhận trong các thí nghiệm ngắn hạn như trong Hình 85-7.

#### Khả năng khuếch tán oxy của các vận động viên.

Khả năng khuếch tán oxy là tốc độ oxy có thể khuếch tán từ phế nang vào máu. Khả năng này được thể hiện bằng số ml oxy sẽ khuếch tán trong một phút cho mỗi milimet thủy ngân khác nhau giữa áp suất riêng phần của oxy ở phế nang và áp suất oxy máu động mạch phổi. Đó là, nếu một phần áp lực oxy trong phế nang là 91 mmHg và áp lực oxy trong máu là 90 mm Hg, lượng oxy khuếch tán qua màng tế bào đường hô hấp mỗi phút tương đương với công suất khuếch tán. Các giá trị sau đây được đo cho giá trị khả năng khuếch tán khác nhau:

	ml/phút
Không là vận động viên khi nghỉ	23
Không là vận động viên khi tập luyện tối đa	48
Vận động viên trượt băng khi tập luyện tối đa	64
Vận động viên bơi khi tập luyện tối đa	71
Vận động viên chèo thuyền khi tập luyện tối đa	80

Thực tế đáng ngạc nhiên nhất về những kết quả này là sự gia tăng một vài lần về khả năng phân phối giữa trạng thái nghỉ ngơi và trạng thái tập luyện tối đa. Phát hiện kết quả này chủ yếu từ thực tế rằng máu chảy qua nhiều mao mạch phổi là chậm chạp hoặc thậm chí không hoạt động trong trạng thái nghỉ ngơi, trong khi đó trong tập luyện tối đa, lượng máu chảy qua phổi tăng khiến tất cả các mao mạch phổi được tưới máu ở mức tối đa, do đó cung cấp một diện tích bề mặt lớn hơn thông qua đó oxy có thể khuếch tán vào máu mao mạch phổi.

Cũng là rõ ràng từ những giá trị mà các vận động viên, người đòi hỏi lượng oxy trong mỗi phút lớn hơn có khả năng khuếch tán cao hơn. Đây có phải là trường hợp vì những người có khả năng khuếch tán tự nhiên lớn hơn chọn các loại hình thể thao, hoặc là vì một cái gì đó trong các quy trình tập luyện làm tăng khả năng khuếch tán? Câu trả lời là không biết, nhưng có khả năng là tập luyện, đặc biệt là tập luyện bền bỉ, đóng một vai trò quan trọng.

**Khí máu trong tập luyện.** Vì sử dụng lượng lớn oxy bởi các cơ trong tập luyện, khiến áp lực oxy của máu động mạch giảm rõ rệt trong thể thao căng thẳng và áp lực khí carbon dioxide trong máu tĩnh mạch tăng quá cao so với bình thường. Tuy nhiên, điều này thường không phải là vấn đề. Cả hai giá trị đó vẫn gần như bình thường, chứng tỏ khả năng cực ki



của hệ thống hô hấp để cung cấp đầy đủ oxy trong máu thậm chí trong khi tập luyện nặng.

Điều này chứng minh một điểm quan trọng: *khí máu không phải luôn luôn bắt thường khi hô hấp được kích thích trong tập luyện*. Thay vào đó, hô hấp kích thích chủ yếu là do cơ chế thần kinh trong khi tập luyện, như đã thảo luận ở Chương 42. Một phần của sự kích thích này là kết quả từ sự kích thích trực tiếp của trung tâm hô hấp bằng các tín hiệu thần kinh tương tự được truyền từ não đến các cơ để tập luyện. Thêm một phần được cho là kết quả từ các tín hiệu cảm giác truyền vào trung tâm hô hấp từ các cơ co và di chuyển khớp. Tất cả thần kinh kích thích hô hấp thêm này thường là đủ để cung cấp gần như chính xác sự gia tăng cần thiết trong thông khí phổi cần để giữ khí-hô hấp máu oxy và carbon dioxide-rất gần với bình thường.

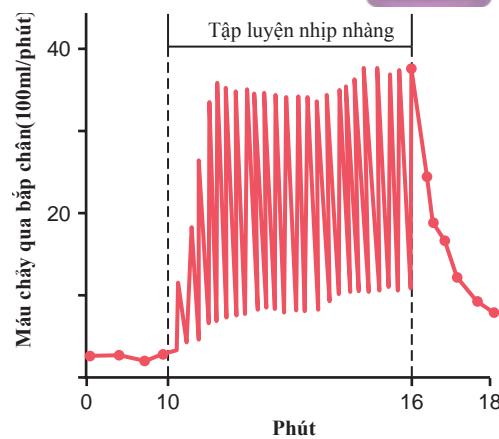
**Ảnh hưởng của hút thuốc với thông khí phổi trong tập luyện.** Được biết đến rộng rãi rằng hút thuốc có thể làm giảm thông khí của một vận động viên. Điều này đúng vì nhiều lý do. Đầu tiên, ảnh hưởng của nicotine làm co thắt các tiêu phế quản ở phổi, làm tăng sức kháng của luồng không khí vào và ra của phổi. Thứ hai, những tác động kích thích của khói thuốc là nguyên nhân tăng tiết chất dịch vào cây phế quản cũng như làm phù nề lớp lót biểu mô. Thứ ba, nicotine làm tê liệt các lông mao tế bào biểu mô trên bề mặt đường hô hấp, những tế bào thường liên tục chuyển động để loại bỏ chất lỏng dư thừa và các hạt lạ từ đường hô hấp. Kết quả là, nhiều mảnh vỡ tích tụ trong đường thở và tăng thêm những khó khăn cho việc hít thở.

Sau khi gộp tất cả những yếu tố này với nhau, thậm chí một người hút thuốc ít cũng thường cảm thấy khó chịu về đường hô hấp trong khi tập luyện tối đa, và mức độ hoạt động có thể được giảm. Nghiêm trọng hơn là những tác động của việc hút thuốc kéo dài. Có rất ít người hút thuốc kéo dài mà mức độ khí thũng không phát triển. Trong bệnh này, cơ chế xảy ra sau đây: (1) viêm phế quản mãn tính, (2) tắc nghẽn của rất nhiều các tiêu phế quản cuối, và (3) phá hủy nhiều thành phế nang. Ở những người có bệnh khí thũng nghiêm trọng, bốn phần năm màng tế bào đường hô hấp có thể bị phá hủy; sau đó ngay cả những bài tập nhẹ có thể gây suy hô hấp. Trong thực tế, nhiều bệnh nhân như vậy có thể thậm chí không thực hiện tính năng đơn giản của việc đi bộ trên sàn trong một phòng đơn mà không thở hổn hển.

### Hệ thống tim mạch trong tập luyện

**Dòng máu trong cơ.** Một yêu cầu quan trọng của chức năng tim mạch trong tập luyện là cung cấp oxy cần thiết và chất dinh dưỡng khác cho cơ thể vận động. Vì mục đích này, lưu lượng máu cơ tăng mạnh trong khi tập luyện. **Hình 85-8** cho thấy dòng máu chảy trong cơ vùng bắp chân của một người trong thời gian 6 phút trong khi co cơ liên tục mạnh mẽ. Lưu ý không chỉ là tăng mạnh trong dòng chảy khoảng 13 lần mà còn giảm dòng chảy trong từng cơn co cơ. Hai điểm này có thể được tạo ra từ nghiên cứu này:

- Quá trình co bóp thực tế bắn thân tạm thời giảm lưu lượng máu cơ vì sự phôi hợp cơ xương nén máu trong cơ; do đó, thuốc bô mạch co thắt cơ bắp có thể gây ra một mồi cơ bắp nhanh chóng vì thiếu cung cấp đủ oxy và chất dinh dưỡng khác trong sự co cơ liên tục.



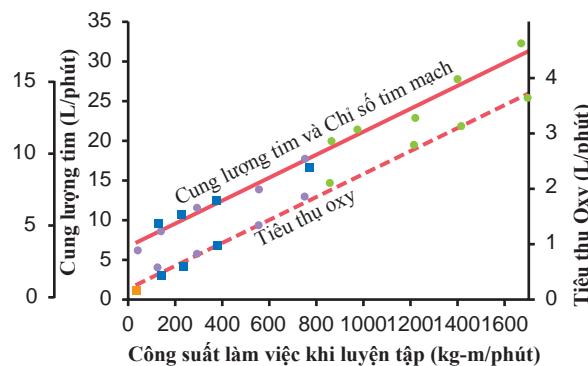
**Hình 85-5.** Ảnh hưởng của bài tập cơ lên lượng máu chảy qua bắp chân trong khi co cơ mạnh nhịp nhàng.(Thay đổi từ Barcroft J, Domhorst AC: Lượng máu chảy qua bắp chân khi tập luyện nhịp nhàng, J Physiol 109:402, 1949.)

- Lưu lượng máu đến cơ khi tập luyện tăng rõ rệt. Việc so sánh sau đây cho thấy tăng tối đa lưu lượng máu có thể xảy ra trong một vận động viên được tập luyện.

	ml/100g cơ/phút
Lượng máu chảy khi nghỉ	3.6
Lượng máu chảy khi tập luyện	90
tối đa	

Như vậy, lượng máu chảy trong cơ có thể tăng tối đa khoảng 25 lần trong bài tập vất vả nhất. Hầu hết một nửa mức tăng này là kết quả do giãn mạch gây ra bởi những tác động trực tiếp của việc tăng trao đổi chất trong cơ, như đã giải thích ở Chương 21. Các kết quả tăng còn lại từ nhiều yếu tố, quan trọng nhất trong đó có lẽ là sự gia tăng vừa phải huyết áp động mạch xảy ra trong tập luyện, thường tăng khoảng 30 %. Sự gia tăng áp lực không chỉ buộc máu nhiều hơn thông qua các mạch máu mà còn làm giãn thành của động mạch và tiếp tục làm giảm kháng lực mạch máu. Do đó, 30 % tăng huyết áp thường tăng gấp đôi lưu lượng máu, làm tăng gấp bội trong dòng chảy được gây ra bởi sự giãn mạch do chuyển hóa ít nhất gấp hai lần cái khác.

**Sản lượng công việc, tiêu thụ oxy, và lưu lượng tim trong tập luyện.** **Hình 85-9** cho thấy mối tương quan giữa sản lượng công việc, tiêu thụ oxy, và công suất tim khi tập luyện. Không đáng ngạc nhiên rằng tất cả những yếu tố có liên quan trực tiếp với nhau, như thể hiện bởi các chức năng tuyến tính, bởi vì sản lượng công việc cơ bắp tăng, tiêu thụ oxy tăng và tiêu thụ oxy tăng lần lượt làm giãn nở các mạch máu trong cơ, do đó tăng trở lại tĩnh mạch và cung lượng tim. Lưu lượng tim diễn hình ở nhiều cấp độ tập luyện như sau:



**Hình 85-9.** Mối quan hệ giữa lưu lượng tim và công suất làm việc (*dưỡng liên*) và giữa tiêu thụ oxy và công suất làm việc (*dưỡng nét đứt*) trong các mức độ tập luyện khác nhau. Những hình chấm và hình vuông màu khác nhau thể hiện dữ liệu được lấy từ những nghiên cứu khác nhau trên người. (Thay đổi từ Guyton AC, Jones CE, Coleman TB: *Sinh lý tim mạch: Lưu lượng tim và Sự điều chỉnh của nó*. Philadelphia: WB Saunders, 1973.)

	L/phút
Cung lượng tim ở người nam trẻ tuổi khi nghỉ	5.5
Cung lượng tim tối đa khi tập luyện ở người nam trẻ tuổi không được đào tạo	23
Cung lượng tim tối đa khi tập luyện ở người vận động viên marathon nam trung tuổi	30

Như vậy, người chưa qua đào tạo bình thường có thể làm tăng lưu lượng tim gấp gần bốn lần, và các vận động viên được đào tạo tốt có thể tăng lưu lượng tim gấp khoảng sáu lần. (Những vận động viên marathon cá biệt tập luyện liên tục có lưu lượng tim lớn khoảng 35-40 L / min, hoặc gấp bảy đến tám lần lưu lượng tim khi nghỉ thông thường.)

**Ảnh hưởng của tập luyện trên phì đại cơ tim và trên lưu lượng tim.** Từ những dữ liệu trên, rõ ràng là vận động viên marathon có thể đạt được lưu lượng tim tối đa hơn 40 % so với những người chưa qua tập luyện. Kết quả này chủ yếu từ thực tế rằng buồng tim của vận động viên marathon rộng hơn khoảng 40 %; dựa theo sự mở rộng này của các buồng tim, khối cơ tim cũng tăng 40 % hoặc hơn. Vì vậy, không chỉ phì đại cơ xương trong tập luyện mà còn có ở tim. Tuy nhiên, mở rộng tim và tăng khả năng bơm máu xảy ra gần như hoàn toàn trong kiểu tập bền bỉ, không phải trong kiểu tập nước rút, của tập luyện thể thao.

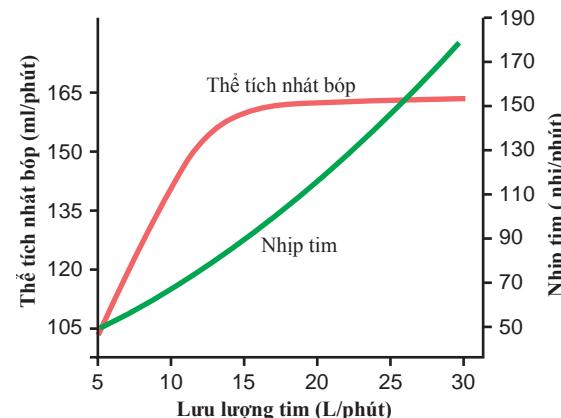
Mặc dù tim của các vận động viên marathon lớn hơn đáng kể so với những người bình thường, nhưng lưu lượng tim khi nghỉ là gần tương tự như trong một người bình thường. Tuy nhiên, lưu lượng tim bình thường này đạt được bằng cách giảm nhiều thể tích nhát bóp tại một nhịp tim. **Bảng 85-2** so sánh thể tích nhát bóp và nhịp tim ở người không tập luyện và động viên marathon.

Như vậy, hiệu quả 1 nhát bóp trong mỗi nhịp tim ở vận động viên được tập luyện lớn hơn 50 % so với người chưa qua tập luyện, nhưng có một sự giảm tương ứng về nhịp tim lúc nghỉ ngơi.

**Vai trò của thể tích nhát bóp và nhịp tim trong việc tăng lưu lượng tim.** **Hình 85-10** cho thấy gần đúng sự thay đổi về thể tích nhát bóp và nhịp tim khi lưu lượng tim tăng từ mức nghỉ là khoảng 5,5 L/phút đến 30 L/phút ở người chạy marathon. **Thể tích nhát bóp**

**Bảng 85-2** So sánh chức năng tim giữa vận động viên marathon và không là vận động viên

	Thể tích nhát bóp (ml)	Nhịp tim (nhip/phút)
<b>Nghỉ ngơi</b>		
Không là vận động viên	75	75
Vận động viên marathon	105	50
<b>Tối đa</b>		
Không là vận động viên	110	195
Vận động viên marathon	162	185



**Hình 85-10.** Thể tích nhát bóp xấp xỉ và nhịp tim tại những mức khác nhau của lưu lượng tim ở vận động viên marathon

tăng từ 105 lên 162 ml, tăng khoảng 50 %, trong khi tăng nhịp tim từ 50 đến 185 nhịp / phút, tăng 270 phần trăm. Do đó, tăng nhịp tim cho một tỷ lệ lớn hơn sự gia tăng cung lượng tim hơn là làm tăng về thể tích nhát bóp khi tập luyện căng thẳng kéo dài. Thể tích nhát bóp thường đạt tối đa vào lúc cung lượng tim tăng lên được một nửa mức tối đa của nó. Việc tăng thêm lưu lượng tim phải xảy ra bằng cách tăng nhịp tim.

#### Mối quan hệ của hiệu suất tim mạch đến VO2 max.

Trong bài tập luyện tối đa, cả nhịp tim và thể tích nhát bóp tăng lên khoảng 95 % của mức cao nhất. Vì lưu lượng tim bằng tổng thể tích nhát bóp, người ta nhận thấy rằng lưu lượng tim là khoảng 90% tối đa mà người đó có thể đạt được, đó là trái ngược với khoảng 65% tối đa cho thông khí phổi. Vì vậy, có thể dễ dàng thấy rằng hệ thống tim mạch thường là giới hạn trên VO2max hơn là hệ thống hô hấp, vì oxy sử dụng bởi cơ thể không bao giờ có thể nhiều hơn lượng oxy mà hệ thống tim mạch có thể vận chuyển đến các mô.

Vì lý do này, đó là thường xuyên nói rằng mức độ hiệu suất thể thao mà có thể đạt được ở vận động viên marathon chủ yếu phụ thuộc vào khả năng thực hiện của tim, bởi vì đây là liên kết hạn chế nhất trong việc cung cấp oxy đầy đủ cho cơ thể vận động. Do đó, 40 phần trăm của lưu lượng tim mà vận động viên marathon có thể đạt được nhiều hơn so với lưu lượng trung bình của người nam không được đào tạo là



có lẽ là lợi ích sinh lý quan trọng nhất của chương trình huấn luyện vận động viên marathon.

**Ảnh hưởng của bệnh tim và tuổi già lên hiệu suất thể thao.** Do những hạn chế quan trọng của hệ thống tim mạch lên hiệu suất tối đa trong diều kiện bền, có thể dễ dàng hiểu rằng bất kỳ loại bệnh tim mà làm giảm cung lượng tim tối đa sẽ gây ra sự giảm gần như tương ứng với tổng sức mạnh cơ của cơ thể đạt được. Do đó, người bị suy tim sung huyết thường xuyên gặp khó khăn trong việc đạt được thậm chí sức mạnh cơ cần thiết để leo ra khỏi giường, ít hơn nhiều đi bộ trên sàn.

Lưu lượng tim tối đa của những người lớn tuổi cũng giảm đáng kể; giảm 50 % giữa tuổi 18 và 80. Ngoài ra, thậm chí giảm nhiều hơn về khả năng thở tối đa. Vì những lý do này, cũng như vì cơ xương giảm khối lượng, sức mạnh cơ tối đa có thể đạt được giảm rất nhiều khi già.

### Nhiệt cơ thể trong tập luyện

Hầu như tất cả các năng lượng giải phóng bởi sự chuyển hóa chất dinh dưỡng của cơ thể cuối cùng đều chuyển thành nhiệt cơ thể. Điều này áp dụng ngay cả với năng lượng gây co cơ vì những lý do sau đây: Thứ nhất, hiệu quả tối đa cho chuyển đổi năng lượng dinh dưỡng vào công việc cơ bắp, thậm chí dưới điều kiện tốt nhất, chỉ là 20- 25 % ; còn lại năng lượng dinh dưỡng được chuyển thành nhiệt trong quá trình phản ứng hóa học trong tế bào. Thứ hai, hầu như tất cả các năng lượng để hoạt động cơ bắp vẫn trở thành nhiệt độ cơ thể bởi vì tất cả nhưng một phần nhỏ năng lượng này được sử dụng cho (1) thắng lại sức đề kháng với sự chuyển động của các cơ và khớp, (2) thắng lực ma sát của máu chảy qua các mạch máu, và (3) khác, tác dụng tương tự, tất cả trong số đó chuyển đổi năng lượng co cơ thành nhiệt.

Hiện nay, nhận thấy rằng mức tiêu thụ oxy bởi cơ thể có thể tăng lên đến 20 lần trong vận động viên tập luyện tốt và lượng nhiệt giải phóng trong cơ thể là gần như tỷ lệ thuận với mức tiêu thụ oxy (như đã thảo luận trong Chương 73), nhanh chóng nhận ra rằng một lượng lớn nhiệt được đưa vào nội bộ mô của cơ thể khi thực hiện các sự kiện thể thao bền bỉ. Tiếp theo, với một tỷ lệ lớn dòng nhiệt vào cơ thể ở những ngày rất nóng và ẩm ướt, ngăn cản cơ chế đổ mồ hôi để thải trừ nhiệt, gây tình trạng khó chịu thậm chí gây chết người gọi là *say nồng*, dễ thấy ở các vận động viên.

**Say nồng.** Trong thể thao sức bền, thậm chí dưới điều kiện môi trường bình thường, nhiệt độ cơ thể thường tăng từ mức bình thường là  $98,6^{\circ}\text{F}$  đến  $102^{\circ}\text{F}$  hoặc  $103^{\circ}\text{F}$  ( $37^{\circ}\text{C}$  đến  $40^{\circ}\text{C}$ ). Với điều kiện rất nóng và ẩm ướt hoặc quần áo quá nhiều, nhiệt độ cơ thể có thể dễ dàng tăng lên  $106^{\circ}\text{F}$  đến  $108^{\circ}\text{F}$  ( $41^{\circ}\text{C}$  đến  $42^{\circ}\text{C}$ ). Ở cấp độ này, nhiệt độ cao phá hủy các tế bào mô, đặc biệt các tế bào não. Khi hiện tượng này xảy ra, nhiều triệu chứng bắt đầu xuất hiện, bao gồm cả suy kiệt, mệt mỏi, nhức đầu, chóng mặt, buồn nôn, ra mồ hôi, lú lẫn, dáng đi loạng choạng, ngã khuyễn, và bất tỉnh.

Toàn bộ tổ hợp này được gọi là *say nồng*, và nếu không điều trị ngay lập tức có thể dẫn đến tử vong. Trong thực tế, mặc dù

một người đã ngừng tập thể dục, nhiệt độ không dễ dàng tự giảm, một phần là do ở nhiệt độ cao, cơ chế điều hòa nhiệt độ thường thất bại (xem Chương 74). Lý do thứ hai là trong say nồng, nhiệt độ cơ thể rất cao làm tăng gấp đôi tỷ lệ phản ứng hóa học trong tế bào, do đó giải phóng nhiệt hơn nữa.

Điều trị say nồng là làm giảm nhiệt độ cơ thể càng nhanh càng tốt. Cách thiêt thực nhất để giảm nhiệt độ cơ thể là loại bỏ tất cả quần áo, duy trì phun nước mát trên tất cả các bề mặt của cơ thể hoặc liên tục lau người, và thổi không khí trên cơ thể bằng quạt. Các thí nghiệm đã chỉ ra rằng việc điều trị này có thể làm giảm nhiệt độ hoặc là nhanh chóng hoặc gần như là nhanh chóng như bất kỳ thủ tục khác, mặc dù một số bác sĩ thích ngâm toàn cơ thể trong nước có chứa đá bào nếu có.

### Dịch cơ thể và muối trong tập luyện

Giảm cân từ 5 - 10 pound đã được ghi nhận ở các vận động viên trong một khoảng thời gian 1 giờ tập luyện liên tục với điều kiện nóng và ẩm ướt. Về cơ bản kết quả giảm cân này là từ mất mồ hôi. Mất đủ mồ hôi để giảm trọng lượng cơ thể chỉ có 3% có thể làm giảm đáng kể hiệu suất của một người, và 5 - 10 % giảm cân nhanh chóng thường có thể nghiêm trọng, dẫn đến đau cơ, buồn nôn, và những ảnh hưởng khác. Vì vậy, là cần thiết để thay thế dịch khi bị mất.

**Thay thế Natri clorua và kali.** Mồ hôi có chứa một lượng lớn natri clorua, vì lý do này từ lâu đã cho rằng tất cả các vận động viên nên uống những viên muối (natri clorua) khi thực hiện tập luyện vào những ngày nóng và ẩm ướt. Tuy nhiên, sử dụng quá nhiều viên muối cũng có hại. Hơn nữa, nếu một vận động viên thích nghi với nhiệt bằng cách tăng dần tiếp xúc với thể thao trong thời gian 1-2 tuần hơn là thực hiện những kỹ thuật thể thao khó nhất trong ngày đầu tiên, các tuyến mồ hôi cũng sẽ được thích nghi với khí hậu, do đó lượng muối bị mất từ mồ hôi chỉ có một phần nhỏ so với lượng mất trước khi quen với khí hậu. Kết quả của việc thích nghi với khí hậu của tuyến mồ hôi chủ yếu từ tăng aldosterone được tiết từ vỏ thượng thận. Các aldosterone lần lượt có tác động trực tiếp lên các tuyến mồ hôi, tăng tái hấp thu natri clorua khi mồ hôi được tiết ra từ các ống tuyến mồ hôi trên bề mặt của da. Một khi các vận động viên thích nghi được với điều kiện khí hậu, bổ sung lượng muối rất nhỏ cần phải được xem xét trong các sự kiện thể thao.

Tập luyện và *hạ natri máu* (độ tập trung natri trong máu thấp) đôi khi có thể xảy ra sau khi gắng sức kéo dài. Trong thực tế, hạ natri máu nặng có thể là một nguyên nhân tử vong quan trọng ở các vận động viên luyện tập kéo dài. Như đã nêu trong Chương 25, hạ natri máu nặng có thể gây phù nề mô, đặc biệt là trong não, có thể gây chết người. Ở những người đã trải qua hạ natri máu để doa đến tính mạng sau khi tập thể dục nặng, nguyên nhân chính không phải chỉ đơn giản là sự mất natri do đổ mồ hôi; thay vào đó, hạ natri máu thường là do uống dịch nhược trương (uống nước hay đồ uống thể thao có nồng độ natri ít hơn 18 mmol / L) vượt quá khả năng thải trừ qua (?)mồ hôi, nước tiểu, và vô cảm (chủ yếu là đường hô hấp). Việc tiêu thụ dịch dư thừa này có thể



thúc đẩy bởi khát mà còn có thể là do hành vi có điều kiện dựa trên những gợi ý để uống chất lỏng trong tập luyện tránh bị mất nước. Nguồn cung cấp nước dồi dào cũng thường có sẵn trong chạy marathon, cuộc thi 3 môn phối hợp, và các sự kiện thể thao bền bỉ khác.

Kinh nghiệm của các đơn vị quân sự khi tập luyện nặng trên sa mạc đã chứng minh vẫn còn vấn đề điện giải khác, là mất kali. Mất kali kết quả một phần từ sự tiết tăng aldosterone trong thích nghi với khí hậu nhiệt, làm tăng mất kali trong nước tiểu, cũng như trong những giọt mồ hôi. Như một hệ quả của những phát hiện này, một số các chất lỏng bổ sung trong môn điền kinh chứa một lượng cân đối nồng độ kali và natri, thường ở dạng các loại nước ép trái cây.

### Thuốc và vận động viên

Nếu không có belaboring vấn đề này, chúng ta hãy liệt kê một số những ảnh hưởng của thuốc trong thể thao.

Đầu tiên, một số người tin rằng *cafein* làm tăng hiệu suất thể thao. Trong một thí nghiệm được thực hiện bởi một người chạy marathon, thời gian chạy đã được cải thiện 7% thông qua sử dụng hợp lí caffeine với một lượng tương tự được tìm thấy trong 1 đến 3 tách cà phê. Cho đến nay những thử nghiệm của các nhà điều tra khác vẫn thất bại để xác nhận bất kì lợi ích của caffeine, do đó để lại vấn đề này trong nghỉ ngơi.

Thứ hai, sử dụng *hormon sinh dục nam (androgen)* hoặc những chất đồng hóa khác để tăng sức mạnh cơ bắp chắc chắn có thể tăng hiệu suất thể thao dưới một số điều kiện, đặc biệt là ở phụ nữ và thậm chí cả ở nam giới. Tuy nhiên, những chất đồng hóa cũng làm tăng đáng kể nguy cơ mắc các bệnh lí tim mạch vì chúng thường gây ra tăng huyết áp, giảm lipoprotein máu phân tử cao, và tăng lipoprotein phân tử thấp, tất cả đều thúc đẩy các cơn đau tim và đột quỵ.

Ở nam giới, bất kỳ loại sửa đổi về nội tiết tố sinh dục nam nào cũng dẫn đến giảm chức năng tình hoan, bao gồm cả giảm sự hình thành của tinh trùng và giảm tiết testosterone tự nhiên của riêng của người đó, với các ảnh hưởng còn lại đôi khi kéo dài ít nhất trong nhiều tháng và có lẽ vô thời hạn. Trong một người phụ nữ, thậm chí có những ảnh hưởng đáng kể hơn như như mọc râu, giọng nói trầm, da hồng đỏ, và châm dứt kinh nguyệt có thể xảy ra bởi vì cô ấy thường không thích ứng với hormone nam.

Các thuốc khác, như *amphetamine* và *cocaine*, được cho là để tăng hiệu suất thể thao. Có một điều đúng là lạm dụng các loại thuốc này có thể dẫn đến suy giảm hiệu suất. Hơn nữa, các thí nghiệm đã thất bại trong việc chứng minh giá trị của các loại thuốc ngoại trừ tác dụng như một chất an thần kinh. Một vài vận động viên đã được biết đến là chết trong các sự kiện thể thao vì sự tương tác giữa các thuốc đó và norepinephrine, epinephrine được giải phóng bởi hệ thống thần kinh giao cảm trong khi tập luyện. Một trong những nguyên nhân có thể gây chết trong những điều kiện này là tim bị kích thích quá mạnh, dẫn đến rung thất, gây chết người trong vòng vài giây.

### Cơ thể cân đối kéo dài cuộc sống

Nhiều nghiên cứu đã chỉ ra rằng những người duy trì cơ thể cân đối, áp dụng những bài tập phù hợp và kiểm soát cân nặng, sẽ có thêm lợi ích của cuộc sống kéo dài. Đặc biệt là

trong độ tuổi từ 50-70, các nghiên cứu đã cho thấy tỷ lệ tử vong giảm gấp 3 lần ở người có cơ thể cân đối nhất so với người cơ thể ít cân đối nhất.

Tại sao cơ thể cân đối lại kéo dài cuộc sống? Những lí do sau đây là một trong những lí do quan trọng nhất.

Cơ thể cân đối và kiểm soát cân nặng giảm đáng kể bệnh tim mạch. Kết quả này là từ (1) duy trì huyết áp thấp vừa phải và (2) giảm cholesterol trong máu và lipoprotein phân tử thấp cùng với tăng lipoprotein phân tử cao. Như đã chỉ ra ở trên, những thay đổi này tất cả cùng nhau làm việc để giảm số lượng nhồi máu cơ tim, đột quỵ não, và bệnh thận.

Người tập luyện phù hợp có nhiều dự trữ của cơ thể để huy động khi bị bệnh. Ví dụ, một người không cân đối 80 tuổi có thể có một hệ hô hấp hạn chế vận chuyển oxy đến các mô không quá 1 L / phút; điều này có nghĩa là *dự trữ hô hấp không quá 3 lần đến 4 lần*. Tuy nhiên, một người già với tập luyện phù hợp có thể có gấp 2 lần dự trữ. Việc dự trữ thêm này đặc biệt quan trọng trong việc giữ gìn cuộc sống khi người lớn tuổi trải qua tình trạng như viêm phổi, có thể đòi hỏi nhanh chóng tất cả dự trữ hô hấp có sẵn. Ngoài ra, khả năng tăng cung lượng tim trong lúc cần thiết ("Dự trữ tim") thường lớn hơn 50 % ở những người già cân đối so với người ko không cân đối.

Tập luyện và cơ thể cân đối toàn diện cũng làm giảm nguy cơ về một số hội chứng rối loạn chuyển hóa mãn tính liên quan với béo phì chẳng hạn như kháng insulin và đái tháo đường type 2. Tập luyện vừa phải, thậm chí trong trường hợp giảm cân không đáng kể, được cho thấy có cải thiện độ nhạy insulin và làm giảm hoặc trong một số trường hợp, loại trừ nhu cầu điều trị insulin ở bệnh nhân đái tháo đường type 2.

Cải thiện cơ thể cân đối cũng làm giảm nguy cơ một vài loại bệnh ung thư như ung thư vú, ung thư tuyến tiền liệt, và ung thư đại tràng. Phần lớn các tác dụng có lợi của tập luyện có thể liên quan đến việc giảm béo phì. Tuy nhiên, nghiên cứu trong động vật được sử dụng trong các thí nghiệm và trong con người cũng có chỉ ra rằng tập thể dục thường xuyên làm giảm nguy cơ nhiều bệnh mãn tính thông qua các cơ chế không được hiểu đầy đủ nhưng, ít nhất ở một mức độ nào đó, không phụ thuộc vào việc giảm cân hoặc giảm béo phì.

### Bibliography

- Allen DG, Lamb GD, Westerblad H: Skeletal muscle fatigue: cellular mechanisms. Physiol Rev 88:287, 2008.
- Booth FW, Laye MJ, Roberts MD: Lifetime sedentary living accelerates some aspects of secondary aging. J Appl Physiol 111:1497, 2011.
- Casey DP, Joyner MJ: Compensatory vasodilatation during hypoxic exercise: mechanisms responsible for matching oxygen supply to demand. J Physiol 590:6321, 2012.
- González-Alonso J: Human thermoregulation and the cardiovascular system. Exp Physiol 97:340, 2012.
- Joyner MJ, Green DJ: Exercise protects the cardiovascular system: effects beyond traditional risk factors. J Physiol 587:5551, 2009.
- Kent-Braun JA, Fitts RH, Christie A: Skeletal muscle fatigue. Compr Physiol 2:997, 2012.
- Lavie CJ, McAuley PA, Church TS, et al: Obesity and cardiovascular diseases: implications regarding fitness, fatness, and severity in the obesity paradox. J Am Coll Cardiol 63:1345, 2014.
- Powers SK, Jackson MJ: Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. Physiol Rev 88:1243, 2008.



Powers SK, Smuder AJ, Kavazis AN, Quindry JC: Mechanisms of exercise-induced cardioprotection. *Physiology (Bethesda)* 29:27, 2014.

Rosner MH: Exercise-associated hyponatremia. *Semin Nephrol* 29: 271, 2009.

Sandri M: Signaling in muscle atrophy and hypertrophy. *Physiology (Bethesda)* 23:160, 2008.

Schiaffino S, Dyar KA, Ciciliot S, et al: Mechanisms regulating skeletal muscle growth and atrophy. *FEBS J* 280:4294, 2013.

Seals DR, Edward F: Adolph Distinguished Lecture: the remarkable anti-aging effects of aerobic exercise on systemic arteries. *J Appl Physiol* 117:425, 2014.

Thompson D, Karpe F, Lafontan M, Frayn K: Physical activity and exercise in the regulation of human adipose tissue physiology. *Physiol Rev* 92:157, 2012.



### Những giá trị bình thường đo trong phòng thí nghiệm

Chất	Trung bình Giá trị “bình thường”	Khoảng giá trị	Chú thích/ Đơn vị đo lường
<b>Điện giải</b>			
Muối ( $\text{Na}^+$ )	142 mmol/L	135-145 mmol/L	mmol/L = Millimol trên lít
Kali Clorua ( $\text{K}^+$ )	4.2 mmol/L	3.5-5.3 mmol/L	
Clorid ( $\text{Cl}^-$ )	106 mmol/L	98-108 mmol/L	
Khoảng trống anion	12 mEq/L	7-16 mEq/L	mEq/L = mEq trên lít Khoảng trống anion = $\text{Na}^+ - \text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$
Bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ )	24 mmol/L	22-29 mmol/L	
Ion H ( $\text{H}^+$ )	40 nmol/L	30-50 nmol/L	nmmol/L = nanomol trên lít
pH, động mạch	7.4	7.25-7.45	
pH, tĩnh mạch	7.37	7.32-7.42	
Ion calci ( $\text{Ca}^{++}$ )	5.0 mg/dL	4.65-5.28 mg/dL	mg/dL = milligram /decilit Giá trị bình thường trung bình có thể biểu diễn xấp xỉ 1.2 mmol/L or 2.4 mEq/L
Calci, tổng	10.0 mg/dL	8.5-10.5 mg/dL	
Ion magie ( $\text{Mg}^{++}$ )	0.8 mEq/L	0.6-1.1 mEq/L	
Magie, tổng	1.8 mEq/L	1.3-2.4 mEq/L	
Phosphate, tổng	3.5 mg/dL	2.5-4.5 mg/dL	Trong huyết tương, $\text{HPO}_4^{2-} \sim 1.05 \text{ mmol/L}$ và $\text{H}_2\text{PO}_4^- \sim 0.26 \text{ mmol/L}$
<b>Chất hóa học trong máu không mang điện tích</b>			
Albumin	4.5 g/dL	3.5-5.5 g/dL	g/dL = gam trên decilit
Alkaline phosphatase		M: 38-126 U/L F: 70-230 U/L	U/L = đơn vị trên lit
Bilirubin, tổng		0.2-1.0 mg/dL	
Bilirubin, liên hợp		0-0.2 mg/dL	
Blood urea nitrogen (BUN)	14 mg/dL	10-26 mg/dL	
Creatininine	1.0 mg/dL	0.6-1.3 mg/dL	Thay đổi phụ thuộc vào khối cơ, tuổi và giới tính
Glucose	90 mg/dL	70-115 mg/dL	
Osmolarity	282 mOsm/L	275-300 mOsm/L	mOsm/L = milliosmol trên lit Osmolality được thể hiện như mOsm/kg nước
Protein, tổng	7.0 g/dL	6.0-8.0 g/dL	
Axit Uric		M: 3.0-7.4 mg/dL F: 2.1-6.3 mg/dL	
<b>Khí máu</b>			
$\text{O}_2$ sat, động mạch	98%	95%-99%	Phần trăm phân tử hemoglobin đã bão hòa oxy
$\text{PO}_2$ , động mạch	90 mm Hg	80-100 mm Hg	$\text{PO}_2$ = áp lực oxy riêng phần trong 1 mmHg
$\text{PO}_2$ , tĩnh mạch	40 mm Hg	25-40 mm Hg	
$\text{PCO}_2$ , động mạch	40 mm Hg	35-45 mm Hg	$\text{PCO}_2$ = áp lực CO2 riêng phần trong 1 mmHg
$\text{PCO}_2$ , tĩnh mạch	45 mm Hg	41-51 mm Hg	
<b>Công thức máu</b>			
Hematocrit (Hct)	M: 42% F: 38%	M: 39%-49% F: 35%-45%	
Hemoglobin (Hgb)	M: 15 g/dL F: 14 g/dL	M: 13.5-17.5 g/dL F: 12-16 g/dL	
Hồng cầu (RBCs)	M: $5.5 \times 10^6/\mu\text{L}$ F: $4.7 \times 10^6/\mu\text{L}$	4.3-5.7 $\times 10^6/\mu\text{L}$ 4.3-5.7 $\times 10^6/\mu\text{L}$	Số lượng tế bào trên 1 microlit máu
Thể tích trung bình hồng cầu (MCV)	90 fL	80-100 fL	fL = femtolit
Thời gian Prothrombin (PT)		10-14 seconds	Thời gian đòi hỏi đông máu trong 1 bài test đặc biệt
Tiêu cầu		$150-450 \times 10^3/\mu\text{L}$	
Bạch cầu, tổng		4.5-11.0 $\times 10^3/\mu\text{L}$	
Trung tính		57%-67%	
Lympho		23%-33%	
Mono		3%-7%	
U/a axit		1%-3%	
U/a base		0%-1%	
<b>Chất béo</b>			
Cholesterol toàn phần		<200 mg/dL	
Lipoprotein trọng lượng phân tử thấp(LDL)		<130 mg/dL	
Lipoprotein trọng lượng phân tử cao(HDL)		M: >29 mg/dL F: >35 mg/dL	
Triglycerides		M: 40-160 mg/dL F: 35-135 mg/dL	

Bảng này không phải là một danh sách đầy đủ của các giá trị trong phòng thí nghiệm thông thường. Hầu hết các giá trị này là giá trị tham khảo xấp xỉ được sử dụng tại trường đại học của Phòng thí nghiệm lâm sàng trung tâm Y khoa Mississippi ;khoảng giá trị bình thường có thể khác nhau giữa các phòng thí nghiệm lâm sàng khác nhau. Giá trị “bình thường” trung bình và đơn vị đo lường cũng có thể khác nhau đôi chút từ những trích dẫn trong Guyton và Hall sách giáo khoa của Y Sinh lý học, ấn bản lần thứ 13. Ví dụ, các chất điện giải thường được báo cáo là milliequivalents mỗi lít (mEq / L), một đơn vị đo điện tích của một chất điện phân, hoặc là millimoles mỗi lít.