

CHƯƠNG IV.

VAI TRÒ CỐT LÕI CỦA HỆ TRỰC HẠ ĐÔI-TUYẾN YÊN- BUỒNG TRỨNG TRONG SỰ SINH SẢN Ở LOÀI NGƯỜI

Bài 1.

HẠ ĐÒI VÀ TUYẾN YÊN

Lê Quốc Tuấn¹, Đỗ Lệnh Hùng², Nguyễn Thành Tuấn³

¹ Bộ môn Sinh lý, khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: tuan_lqc@yahoo.com.

² Bộ môn Tiết Niệu học, khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: bsdolenhung@yahoo.com.

³ Bộ môn Tiết Niệu học, khoa Y, Đại Học Y Dược TP. Hồ Chí Minh, e-mail: thanh tuan0131@gmail.com.

Mục tiêu bài giảng

- 1. Trình bày cấu trúc giải phẫu học và sinh lý của vùng hạ đồi và tuyến yên
- 2. Trình bày tác động của các hormone của tuyến yên lên tinh hoàn.
- 3. Trình bày vai trò của các gonadotropin trong sự tạo giao tử.
- 4. Trình bày được cơ chế hoạt động của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục.
- 5. Trình bày vai trò của các gonadotropin trong sự tổng hợp testosterone.
- 6. Trình bày tác động của các hormone tinh hoàn lên tuyến yên.

1. VÙNG HẠ ĐÒI

1.1. Giải phẫu học vùng hạ đồi

Vùng hạ đồi (hypothalamus) là một cấu trúc thuộc não giữa, nằm quanh não thất III và ở vị trí giữa của hệ viền, có liên quan mật thiết với tuyến yên qua đường mạch máu và thần kinh, tạo nên trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến nội tiết đích.

Vùng hạ đồi là một tập hợp gồm nhiều nhân xám (khoảng 40 nhân). Các nơron của vùng hạ đồi được chia làm hai loại: (1) các nơron có chức năng dẫn truyền xung động thần kinh, (2) các nơron có chức năng tổng hợp và bài tiết các hormone. Các nhân xám của vùng hạ đồi có thể chia làm 3 nhóm, mỗi nhóm có một số nhân chính sau đây:

- Nhóm trước gồm: nhân cạnh não thất, nhân trên thị, nhân trước thị.

Nhân trước thị có chứa vùng SDN (sexually dimorphic nucleus), là nơi bài tiết hormone GnRH.

- Nhóm giữa: nhân bụng giữa, nhân lưng giữa, nhân cung. Nhân cung được cho là nơi bài tiết hormone GHRH.
- Nhóm sau: nhân trước vú, nhân sau vú, nhân củ vú.

1.2. Hormon vùng hạ đồi GnRH

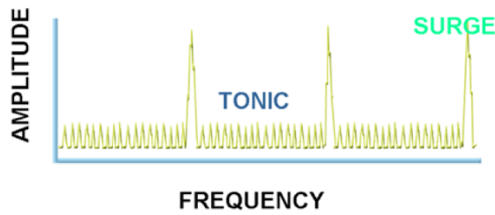
Vùng hạ đồi có vai trò tổng hợp và bài tiết hormone GnRH (gonadotropin-releasing hormone), còn có tên khác là LHRH (luteinizing hormone-releasing hormone), chịu

trách nhiệm kiểm soát sự giải phóng cặp hormone hướng sinh dục FSH và LH từ tuyến yên trước.

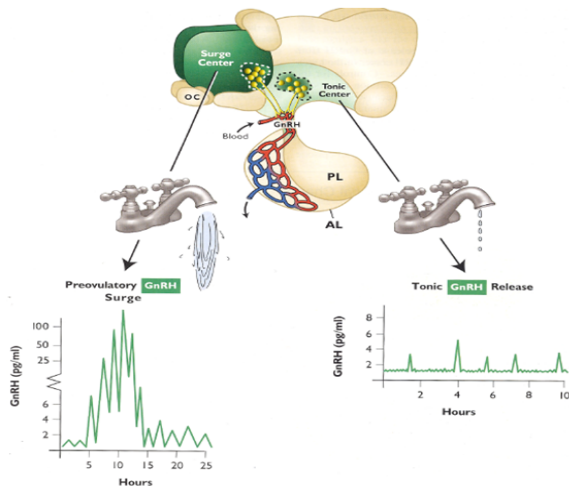
Có 2 kiểu bài tiết hormone GnRH được ghi nhận: (1) kiểu từng nhịp ngắt quãng (episodic profile), xảy ra thường xuyên trong ngày; và (2) kiểu đỉnh tiết (surge profile), xảy ra ngay trước khi rụng trứng.

Tương ứng với 2 kiểu bài tiết như trên là 2 trung tâm khác nhau của vùng hạ đồi: trung tâm hoạt động theo chu kỳ (cycle center) hay “tonic center”, và trung tâm tiền rụng trứng (preovulatory center) hay “surge center”.

Như vậy, trong một chu kỳ kinh nguyệt bình thường, trung tâm “tonic” tại vùng hạ đồi sẽ hoạt động thường xuyên để bài tiết hormone GnRH theo kiểu ngắt quãng, kéo theo sự giải phóng LH thành từng nhịp tại tuyến yên trước. Riêng trong pha rụng trứng, khi nồng độ estrogen huyết tương đạt đến ngưỡng cao nhất, kèm theo sự hiện diện ở mức thấp của progesterone, trung tâm “surge” sẽ bị kích thích và tạo ra đỉnh tiết GnRH, chông lên hoạt động bài tiết cơ bản của trung tâm “tonic”. Điều này dẫn đến đỉnh tiết tương ứng của LH, gây nên hiện tượng rụng trứng. Ngoài ra, hormone GnRH cũng có vai trò kích hoạt sự bài tiết FSH tại tuyến yên trước, nhưng không tạo nên mô hình tương quan chặt chẽ với chính GnRH như trường hợp của LH.



Hình IV.1.1. Mô hình phóng thích hormon GnRH trong chu kỳ kinh nguyệt.

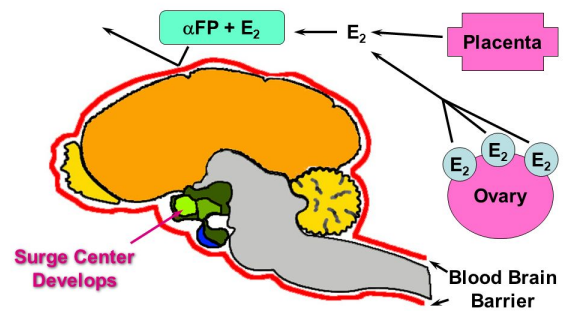


Hình IV.1.2. Hai kiểu bài tiết hormon GnRH tại vùng hạ đồi. Sự bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi có thể được so sánh với hoạt động của hai vòi nước (Theo Senger, 2003). Trung tâm “tonic” hoạt động ở mức căn bản, tương tự như một vòi nước bị rò rỉ kéo dài (leaky faucet). Trung tâm “surge” hoạt động ngay trước khi rụng trứng, tương tự như một vòi nước mở ồ ạt trong khoảng thời gian ngắn. Chú thích: AL: anterior lobe; PL: posterior lobe; OC: optic chiasma.

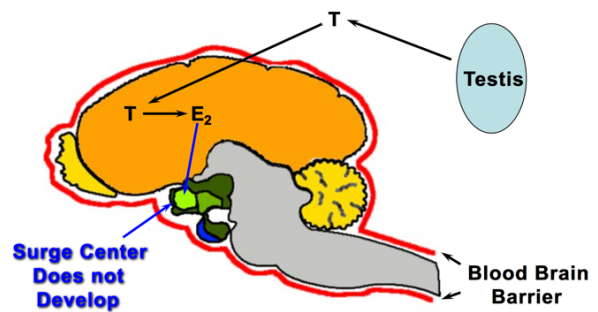
Ở nam giới, trung tâm “surge” bị tiêu biến và hầu như không hoạt động, do đó sự bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi chỉ do trung tâm “tonic” đảm nhiệm. Điều này là do hoạt động của AFP (alpha feto-protein) trong quá trình hình thành phôi thai. Phân tử AFP là protein được tìm thấy nhiều nhất trong huyết tương của bào thai, do túi noãn hoàng và gan sản sinh ra, có hoạt động tương tự như albumin ở người trưởng thành. Vai trò chính của AFP là gắn kết với estradiol, ngăn chặn sự vận chuyển hormon này qua hàng rào máu não của thai nhi. Vì vậy, ở các bào thai nữ, estradiol (tạo ra từ buồng trứng của mẹ) không hiện diện trong mô não, nên không thể ức chế sự phát triển của trung tâm “surge” tại vùng hạ đồi. Ngược lại, ở các bào thai nam, hormon sinh dục testosterone (tạo ra từ chính tinh hoàn của thai) sẽ không bị kết dính với AFP, và có thể di chuyển tự do qua hàng rào máu não của thai nhi. Sau đó, enzyme aromatase sẽ xúc tác phản ứng chuyển đổi testosterone thành estradiol, dẫn đến ức chế sự phát triển của trung tâm

“surge”, gây hiện tượng nam hóa mô não của bé trai (brain masculinization).

Female Brain Development



Male Brain Development



Hình IV.1.3. Sự phát triển của vùng hạ đồi trong bào thai ở bé gái (trái) và bé trai (phải).

1.3. Sự truyền tín hiệu từ hạ đồi đến tuyến yên

Vùng hạ đồi - tuyến yên được cung cấp máu từ hai động mạch: động mạch yên trên (superior hypophyseal artery) và động mạch yên dưới (inferior hypophyseal artery). Động mạch yên trên tạo thành mạng lưới mao mạch thứ nhất, sau đó hội tụ lại thành mạch cửa dài (long hypophyseal portal vessel) chạy xuống cuống yên, đổ vào xoang máu tại thùy trước, thay vì mang máu về tim như ở các mạch máu khác. Động mạch yên dưới cung cấp máu cho thùy sau tuyến yên, tạo thành mạng lưới mao mạch thứ hai, sau đó hội tụ lại thành mạch cửa ngắn (short hypophyseal portal vessel), cũng đổ vào xoang máu tại thùy trước. Hệ thống cung cấp máu đặc biệt này được gọi là tuần hoàn cửa tuyến yên (hypophyseal portal circulation).

Các noron vùng hạ đồi khi bị kích thích sẽ bài tiết các hormon vào hệ tuần hoàn cửa.

Như vậy, các hormon chỉ cần vượt qua một khoảng ngắn để đến được vị trí các tế bào đích trong thùy trước.

2. TUYẾN YÊN

2.1. Giải phẫu học của tuyến yên

Tuyến yên gồm hai thùy: yên trước hay còn gọi là **tuyến yên trước** (adenohypophysis) và yên sau hay còn gọi là **tuyến yên thần kinh** (neurohypophysis).

Tuyến yên trước gồm hai thành phần: **phần củ** (pars tuberalis) bao ngoài cuống yên và **phần xa** (pars distalis) chính là thùy trước. Tuyến yên thần kinh gồm ba thành phần: **phần cuống phễu** (infundibular stem) nằm bên trong cuống yên, **phần lõi phễu** (infundibular process) chính là thùy sau và **phần gò giữa** (median eminence). Một số tác giả xem phần gò giữa không thuộc về tuyến yên.

Tuyến yên trước và tuyến yên thần kinh có nguồn gốc phôi học hoàn toàn khác nhau. Tuyến yên trước được hình thành từ **túi Rathke thuộc ngoại phôi bì**. Tuyến yên sau là **một phần của vùng hạ đồi**, hợp nhất với túi Rathke trong quá trình phát triển phôi thai.

Thùy trước bao gồm **những dòng tế bào tuyến** khác biệt về mô học, có khả năng tự tổng hợp và bài tiết hormon vào các xoang máu, từ đó vào hệ thống tĩnh mạch cơ thể. Hiện nay, người ta đã xác định được **năm loại tế bào** chính sản sinh ra **sáu loại hormon** tương ứng của tuyến yên trước, bao gồm: **tế bào “corticotroph” tiết ACTH**, **tế bào “thyrotroph” tiết TSH**, **tế bào “somatotroph” tiết GH**, **tế bào “lactotroph” tiết PRL**, **tế bào “gonadotroph” tiết FSH và LH**. Các tế bào này không có thần kinh phân bố, do vậy không chịu sự kiểm soát trực tiếp từ hệ thần kinh. Thay vào đó, các neuron vùng hạ đồi sẽ điều hòa hoạt động bài tiết tại tuyến yên trước bằng hình thức liên lạc thể dịch thông qua nhóm **hormon điều hòa “hypophysiotropic”**. Các túi chứa nhóm hormon điều hòa từ vùng hạ đồi được dự trữ lại tại các **đầu tận sợi trục thần kinh**, gần mạng lưới mạch cửa (portal vessel) trong vùng cuống yên.

2.2. Hormon của tuyến yên: FSH và LH

Cả hai hormon FSH và LH đều có chức năng điều hòa hoạt động sinh sản và phát triển giới tính.

Hormon **FSH** điều hòa các quá trình: **phát triển, tăng trưởng và dậy thì** của cơ thể con người. Sau tuổi trưởng thành, ở cả nam và nữ, FSH có vai trò kích thích **sự trưởng thành của các tế bào mầm sinh dục** (germ cells) và phối hợp đồng bộ với LH để điều hòa hoạt động của hệ sinh sản. Trên buồng trứng, trong các chu kỳ kinh nguyệt hằng tháng, hormon FSH có vai trò kích thích **sự chọn lọc và trưởng thành của nang trứng**, đặc biệt ảnh hưởng đến chức năng của các **tế bào hạt** bao quanh noãn bào (granulosa cells); còn hormon **LH** có vai trò hỗ trợ các **tế bào vỏ** nằm

ở phía ngoài cùng của nang trứng (theca cells). Các tế bào vỏ cung cấp tiền chất **androstenedione (androgen)** cho sự **tổng hợp hormon estradiol** (estrogen) diễn ra tại các tế bào hạt. Ngoài ra, **đỉnh tiết của hormon LH** vào giữa chu kỳ kinh (ngày thứ 14) chính là tác nhân dẫn đến hiện tượng **rụng trứng (ovulation)**, cũng như sự hình thành và phát triển **hoàng thể (corpus luteum)** từ phần còn lại của nang trứng.

2.3. Vai trò của GnRH trong việc kiểm soát hoạt động tuyến yên

GnRH là một hormon decapeptide thuộc vùng hạ đồi, có 10 acid amin (Glu - His - Tryp - Ser - Tyr - Gly - Leu - Arg - Pro - Gly). GnRH được bài tiết ngắt quãng thành nhịp từ 4-8 lần trong 24 giờ, mỗi lần kéo dài khoảng ít phút. Cường độ kích thích của hormon này phụ thuộc vào hai yếu tố: **tần số của chu kỳ bài tiết** và **số lượng GnRH được tiết ra trong mỗi chu kỳ**. Do đó, sự bài tiết LH từ tuyến yên trước cũng có chu kỳ theo GnRH. Chính vì sự liên quan chặt chẽ này nên GnRH còn được gọi là **hormon giải phóng LH**, viết tắt là LHRH. Trong khi đó, sự bài tiết FSH chỉ thay đổi nhẹ theo nhịp phóng thích hằng ngày của GnRH, nghĩa là **FSH chủ yếu đáp ứng với sự thay đổi dài hạn của GnRH**.

2.4. Sự vận chuyển FSH và LH từ tuyến yên đến tuyến sinh dục

Cả hai hormon FSH và LH đều có bản chất hóa học là **glycoprotein**, được vận chuyển theo đường máu đến buồng trứng. Chúng tác dụng trên các tuyến sinh dục (buồng trứng) thông qua nhóm **thụ thể liên kết protein G**, hoạt hóa enzyme adenyl cyclase tạo ra chất truyền tin thứ hai là cAMP. Sau đó, cAMP hoạt hóa enzyme protein kinase A, gây phosphoryl hóa các enzyme khác trong tế bào, kết quả là kích thích quá trình sản sinh giao tử và làm tăng bài tiết các hormon sinh dục.

3. BUỒNG TRỨNG LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA CÁC GONADOTROPIN TỪ TUYẾN YÊN

3.1. Buồng trứng là cơ quan đích của FSH và LH

Cặp hormon FSH và LH từ tuyến yên trước có vai trò kiểm soát các hoạt động của buồng trứng theo chu kỳ hàng tháng, đồng thời kích thích sự tổng hợp các hormon sinh dục nữ là estrogen và progesterone.

3.2. FSH là hormon kích thích sự chọn lọc và phát triển nang trứng

Tế bào hạt và tế bào vỏ tại các nang có hốc được chiêu mộ vào đầu mỗi chu kỳ kinh nguyệt sẽ phát triển các thụ thể tương ứng dành cho FSH và LH. Từ thời điểm này, sự phối hợp giữa FSH và LH là trở nên cần thiết cho hoạt động của

buồng trứng, tuy nhiên FSH chiếm vai trò ưu thế hơn trong sự chọn lọc và phát triển các nang trứng.

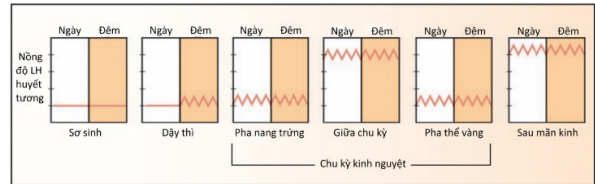
Dưới tác động của LH, các tế bào vỏ sẽ tăng sinh và tạo ra tiền chất androstenedione cung cấp cho các tế bào hạt. Dưới tác động của FSH, các tế bào hạt cũng tăng sinh và tiến hành chuyển đổi androstenedione thành hormon estradiol. Để tồn tại, các nang được chiếu mộ sẽ cạnh tranh nhau nguồn FSH từ tuyến yên. Cuối cùng, nang noãn nào có nhiều thụ thể với FSH nhất sẽ phát triển thành nang tiền rụng trứng, các nang còn lại đều đi vào tiến trình thoái hóa. Chính vì điều này, FSH còn được xem là hormon giải cứu nang trứng.

3.3. LH là hormon kích thích sự rụng trứng và duy trì hoàng thể

Mức độ phóng thích hormon LH từ tuyến yên trước biến đổi theo từng giai đoạn trong cuộc đời người phụ nữ, và luôn có sự tương quan chặt chẽ với mô hình bài tiết GnRH tại vùng hạ đồi. Vào thời kỳ sơ sinh, LH được sản sinh với mức thấp và không có hiện tượng “phóng thích thành nhịp”, do đó tại buồng trứng, sự phát triển nang noãn không diễn ra và sự bài tiết estradiol cũng không đáng kể. Đến tuổi dậy thì, LH bắt đầu phóng thích thành từng nhịp ngắt quãng trong lúc ngủ, kèm theo sự gia tăng một cách không đồng bộ quá trình phát triển nang trứng và sự bài tiết estradiol. Sau đó, trong độ tuổi sinh sản, các nhịp phóng thích LH diễn ra liên tục trong suốt 24 giờ, đồng thời có sự biến thiên nồng độ LH đều đặn theo chu kỳ kinh nguyệt hằng tháng, đạt đỉnh cao nhất vào thời điểm ngay trước rụng trứng (giữa kỳ kinh). Sau tuổi mãn kinh, buồng trứng tiết ra rất ít estradiol và inhibin B, làm mất đi sự ức chế ngược lên trục hạ đồi - tuyến yên, do đó sự phóng thích LH luôn được duy trì ở mức cao.

Trong mỗi chu kỳ kinh nguyệt, khi nang tiền rụng trứng xuất hiện, tuyến yên sẽ tạo ra đỉnh tiết LH có vai trò làm vỡ nang, giải phóng tế bào trứng vào vòi trứng. Sau đó, hormon LH tiếp tục kích thích sự tăng sinh và biệt hóa các tế bào nằm trong phần còn lại của nang trứng, tạo nên cấu trúc hoàng thể. Các hormon sinh ra từ hoàng thể, chủ yếu là progesterone, sẽ gây điều hòa ngược âm tính lên hoạt động của vùng hạ đồi - tuyến yên. Do đó, nếu không có thụ tinh, nồng độ hormon LH giảm đi nhanh chóng theo thời gian, dẫn đến sự thoái hóa của hoàng thể vào cuối chu kỳ kinh. Chính vì điều này, LH còn được xem là hormon giải cứu hoàng thể.

nang tiền rụng trứng → đỉnh LH → hoàng thể → progesteron → feedback (-) → giảm LH → thoái hoá hoàng thể



Hình IV.1.4. Mức độ phóng thích hormon LH biến đổi theo từng giai đoạn trong cuộc đời người phụ nữ. Lưu ý sự phóng thích LH thành nhịp bắt đầu xảy ra ở tuổi dậy thì.

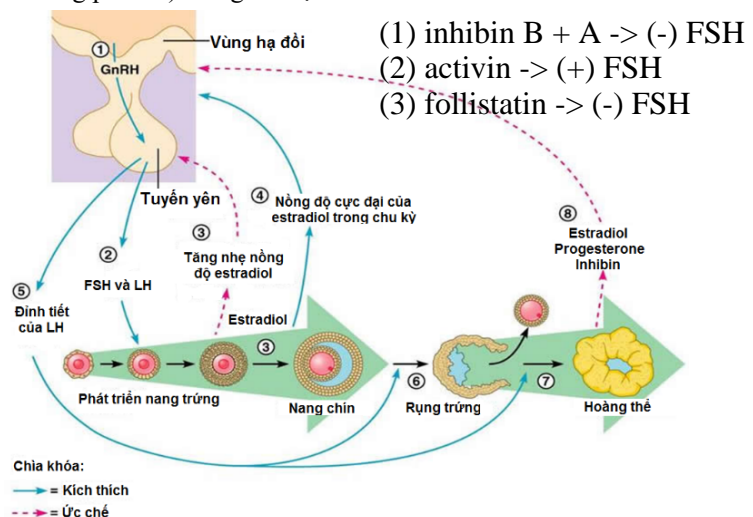
3.4. Sự điều hòa ngược của buồng trứng lên tuyến yên trước và vùng hạ đồi

Các hormon steroid của buồng trứng có vai trò điều hòa ngược lên sự bài tiết GnRH từ vùng hạ đồi, cũng như FSH và LH từ tuyến yên.

Tuy nhiên, hoạt động này không đồng nhất, mà có sự khác nhau tùy theo từng thời điểm trong chu kỳ kinh nguyệt:

- (1) Phản hồi ngược dương tính xảy ra vào giữa chu kỳ, trước khi rụng trứng, lúc estradiol đạt nồng độ cực đại, tạo ra đỉnh tiết LH.
- (2) Phản hồi ngược âm tính xảy ra vào các thời điểm còn lại trong chu kỳ kinh.

Bên cạnh các hormon steroid, buồng trứng còn sản sinh ra 3 nhóm hormon điều hòa ngược có bản chất polypeptide là: (1) inhibin B và inhibin A có vai trò ức chế sự tiết FSH (đã được đề cập phía trên); (2) activin (inhibin-binding protein) làm tăng sự tiết FSH; và (3) follistatin (activin-binding protein) làm giảm sự tiết FSH.



Hình IV.1.5. Điều hòa hoạt động của buồng trứng thông qua trục hạ đồi - tuyến yên trước.

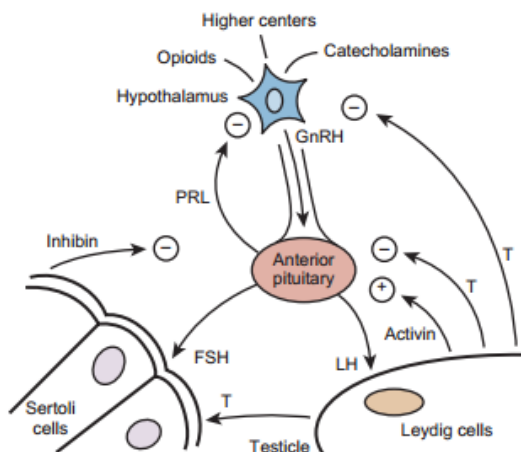
4. TINH HOÀN LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA CÁC GONADOTROPIN TỪ TUYẾN YÊN

4.1. Trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục

Trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục (HPG) đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng nội tiết (sản xuất testosterone) và ngoại tiết (sự trưởng thành của tinh trùng) của tinh hoàn.

Chức năng nội tiết và ngoại tiết bình thường của tinh hoàn phụ thuộc vào tác động của nhiều hormone. Phản hồi dương và âm là cơ chế chính để điều hòa sự bài tiết hormone. Theo cơ chế này, một hormone có thể điều chỉnh sự tổng hợp và khả năng tác động của chính nó hoặc của một hormone khác. Ở trục HPG, phản hồi âm (negative feedback) có trách nhiệm giảm thiểu các rối loạn và duy trì sự cân bằng của các hormone.

4.2. Tác động của các hormone từ tuyến yên lên tinh hoàn



Hình IV.1.6: Các thành phần của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition).

LH và FSH là những hormones tuyến yên nguyên phát, điều hòa chức năng tinh hoàn. Cả 2 đều là glycoprotein được tổng hợp bởi 2 chuỗi polypeptides con, gọi là alpha và beta.

Những tác dụng duy nhất được biết của FSH và LH là ở tuyến sinh dục. Chúng kích hoạt adenylate cyclase, dẫn đến tăng cAMP.

Ở tinh hoàn, LH kích thích sự tổng hợp steroid bên trong những tế bào Leydig bằng cách gây ra sự chuyển đổi ty lap thể của cholesterol sang pregnenolone và testosterone.

FSH gắn vào những tế bào Sertoli và những màng tinh

nguyên bào trong tinh hoàn và là tác nhân kích thích chính sự phát triển ống sinh tinh trong quá trình phát triển. FSH là thiết yếu cho sự khởi đầu quá trình tổng hợp tinh trùng ở tuổi dậy thì. Ở người lớn, vai trò sinh lý chính của FSH là kích thích sự tổng hợp tinh trùng bình thường về số lượng.

Prolactin, hormone thứ 3 của tuyến yên trước, cũng có thể ảnh hưởng lên trục HPG. Vai trò của prolactin trên nam giới ít rõ ràng, nhưng nó có thể tăng sự tập trung của các thụ thể LH trên tế bào Leydig và giúp duy trì mức độ testosterone bên trong tinh hoàn bình thường, cao.

5. VAI TRÒ CỐT LÕI CỦA CÁC GONADOTROPIN TRONG SỰ TẠO GIAO TỬ

5.1. Sự tạo giao tử

Là 1 tiến trình phức tạp mà ở đó những tế bào gốc nguyên thủy phân chia để tự làm mới hoặc sản xuất những tế bào con mà trở thành tinh trùng. Những tiến trình này xảy ra bên trong ống sinh tinh của tinh hoàn. Thực tế, 90% thể tích tinh hoàn được xác định bởi những ống sinh tinh và những tế bào mầm ở những giai đoạn phát triển khác nhau.

5.2. Tế bào Sertoli

Vùng nguyên phát của hoạt động FSH là trên tế bào Sertoli nằm trong ống sinh tinh. Đáp ứng lại sự gắn kết FSH, những tế bào Sertoli làm chủ những sản phẩm chế tiết quan trọng cho sự phát triển tế bào mầm, bao gồm những protein gắn kết androgen, transferrin, lactate, clusterin, và nhiều tác nhân phát triển khác. Qua những hoạt động này, sự trưởng thành ống sinh tinh được kích thích trong suốt sự phát triển và sự sản xuất tinh trùng được khởi động trong quá trình dậy thì. Ở người lớn, FSH cần thiết cho sự tổng hợp tinh trùng bình thường.

Những ống sinh tinh được lót bởi những tế bào Sertoli nằm trên màng đáy ống và trải rộng trong lòng ống với một bào tương phức tạp. Những tế bào Sertoli được kết nối chặt bởi các khớp, những hàng rào gian bào mạnh nhất trong cơ thể.

Những phức hợp kết nối này chia không gian ống sinh tinh thành khoang màng đáy và khoang ống. Sự sắp đặt này hình thành nền tảng của hàng rào máu - tinh hoàn, cho phép sự tổng hợp tinh trùng xảy ra trong một vùng đặc quyền về miễn dịch học. Sự quan trọng của tác dụng đặc quyền này rõ ràng khi nên nhớ rằng tinh trùng được sản xuất ở tuổi dậy thì và được coi là tác nhân lạ đối với hệ miễn dịch mà hình thành sự tự nhận dạng trong suốt năm đầu đời.

Những tế bào Sertoli đóng vai trò là những tế bào “điều dưỡng” sự tổng hợp tinh trùng, nuôi dưỡng những tế bào

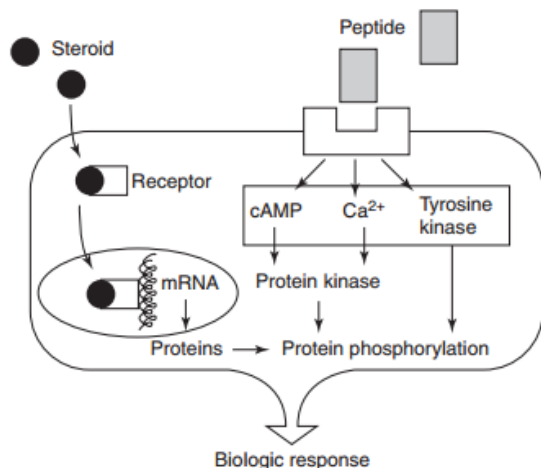
mầm khi chúng phát triển. Chúng cũng tham gia vào quá trình thực bào tế bào mầm. Những thụ thể FSH thu hút cao tồn tại trên tế bào Sertoli và sự gắn kết FSH tạo ra sự sản xuất protein gắn kết androgen, được tiết vào dịch lòng ống. Bằng gắn kết testosterone, protein gắn kết androgen đảm bảo rằng mức độ cao androgen (20-50 lần so với huyết tương) tồn tại trong những ống sinh tinh.

6. VAI TRÒ CỐT LÕI CỦA CÁC GONADOTROPIN TRONG SỰ TỔNG HỢP STEROID

6.1. Trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục

Trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục (HPG) đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng nội tiết (sản xuất testosterone) và ngoại tiết (sự trưởng thành của tinh trùng) của tinh hoàn. Một số khái niệm nội tiết cần được xem xét sau đây.

Phân loại hormone (Hình IV.1.7)



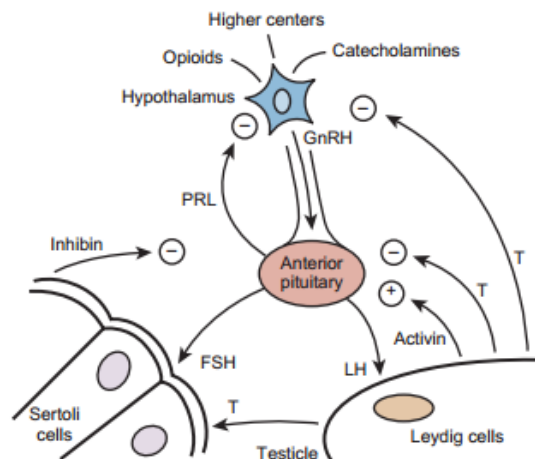
Hình IV.1.7. Hai loại hormone sinh sản bao gồm peptide và steroid và tác động của các hormone này lên hoạt động nội bào (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition)

Cả hai loại hormone peptide và steroid đều được cần thiết để vận hành quá trình sinh sản. Hormone peptide là các protein nhỏ gắn kết với thụ thể trên màng mặt tế bào và dẫn đến một loạt các hoạt động nội bào. Các tác động của hormone được truyền đi bằng các con đường truyền tin thứ hai, từ đó thúc đẩy tối đa sự phosphoryl hóa các protein khác nhau dẫn đến thay đổi chức năng của tế bào. Các hormone peptide chính của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục là Luteinizing hormone (LH) và Follicle-stimulating hormone (FSH).

Hormone steroid có nguồn gốc từ cholesterol và không giống như hormone peptide, không được lưu trữ trong các hạt tiết. Do vậy sự bài tiết của steroid bị hạn chế bởi tốc độ sản xuất chúng. Vì thành phần chính là chất béo, các

hormone steroid có khả năng thấm qua màng tế bào. Trong huyết tương, các hormone steroid chủ yếu liên kết với các protein huyết thanh, chỉ có một số ít thành phần nhỏ tự do được khuếch tán vào khoang nội bào và gắn kết với thụ thể. Sau khi được gắn kết với thụ thể nội bào, steroid được chuyển đổi thành các vị trí nhận biết acid deoxyribonucleic (DNA) trong hạt nhân, nơi chúng hoạt động bằng cách điều chỉnh sao chép các gen mục tiêu. Các hormone steroid chủ yếu của trục HPG là testosterone (T) và estradiol (E2).

6.2. Các thành phần của trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục (HPG) (Hình IV.1.8)



Hình IV.1.8. Các thành phần của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition)

6.2.1. Vùng hạ đồi

Sự tiết ra theo nhịp của hormone phóng thích gonadotropin (GnRH) từ vùng hạ đồi gây ra sự phóng thích có tính chu kỳ của hormone tuyến yên và tuyến sinh dục. GnRH là một peptide được giải phóng từ các neuron trong nhân tiền thị và nhân cung của vùng dưới đồi. Khi được tiết ra vào hệ thống mạch máu của tuyến yên, GnRH có chu kỳ bán hủy vào khoảng 5-7 phút và gần như hoàn toàn được loại bỏ sau một lần đi qua tuyến yên, đây là nơi hormone này kích thích sự bài tiết của FSH và LH.

6.2.2. Thùy trước tuyến yên

Thùy trước tuyến yên tiết ra một loạt các hormone dạng peptide, bao gồm cả gonadotropin. GnRH kích thích cả hai quá trình sản xuất và phóng thích FSH và LH bởi cơ chế phụ thuộc kênh canxi. Sự nhạy cảm của gonadotropin tuyến yên đối với GnRH thay đổi tùy theo tuổi và tình trạng hormone của bệnh nhân.

Cả hai LH và FSH đều là glycoprotein bao gồm các tiểu đơn vị alpha và beta, trong đó mỗi đơn vị được mã hoá bởi một gen riêng biệt. Các tiểu đơn vị alpha của mỗi hormone

tuyến yên đều giống hệt nhau. Do đó, các **hoạt tính sinh học đặc hiệu của hormone** được quyết định bởi các **tiểu đơn vị beta**. Sự bài tiết theo nhịp của LH dao động từ 8-16 xung/ngày với cường độ thay đổi từ 1 đến 3 lần. Sự thay đổi bài tiết GnRH được điều hòa thông qua phản hồi âm (negative feedback) của androgens và estrogen. Sự tiết theo nhịp của FSH diễn ra mỗi 1,5 giờ và cũng có sự thay đổi về cường độ. Bởi vì lượng FSH bài tiết ít hơn và có thời gian bán hủy trong huyết thanh dài hơn nên tác động của nó đối với GnRH rất khó đo lường.

LH -> Leydig -> testosterone
FSH -> Sertoli -> sinh tinh

Trong tinh hoàn, LH kích thích tạo ra steroid bên trong của các tế bào Leydig bằng cách thúc đẩy ty thể chuyển đổi cholesterol thành pregnenolone và testosterone. FSH thì gắn kết với các tế bào Sertoli và màng tế bào sinh tinh trong tinh hoàn và kích thích sự tăng trưởng ống sinh tinh trong sự hình thành và phát triển của quá trình sinh tinh kể từ lúc dậy thì. Cả hai FSH và LH đều gắn kết với thụ thể màng tế bào và hoạt hóa men adenylate cyclase, từ đó làm tăng chu trình cyclic adenosine-mono-phosphate (cAMP). Prolactin cũng được sản xuất và phóng thích từ thùy trước tuyến yên và có thể ảnh hưởng lên trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục và sự sinh sản. **Prolactin kích thích quá trình tạo sữa ở phụ nữ khi mang thai**. Vai trò của prolactin đối với đàn ông vẫn chưa được hiểu rõ, tuy nhiên prolactin có thể làm tăng nồng độ của thụ thể LH trên tế bào Leydig và giúp duy trì nồng độ cao của testosterone trong tinh hoàn. Nó còn có tác động như androgen lên sự phát triển và bài tiết của các tuyến sinh dục ở nam giới. Duy trì nồng độ prolactin có thể quan trọng trong việc duy trì ham muốn tình dục (libido). Sự gia tăng prolactin làm mất sự phóng thích theo nhịp của gonadotropin thông qua sự tác động lên chu trình phóng thích GnRH. Quan trọng hơn là sự gia tăng prolactin có thể là bằng chứng của một adenoma tiết prolactin (prolactinoma) và đòi hỏi cần làm thêm các xét nghiệm bổ sung.

6.2.3. Tinh hoàn

Chức năng sinh sản bình thường ở nam giới đòi hỏi tinh hoàn phải đảm bảo cả hai chức năng nội tiết (sản xuất steroid) và ngoại tiết (sản xuất tinh trùng). Cả hai chức năng này đều chịu sự kiểm soát của trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Quá trình sản xuất steroid xảy ra ở khoảng mô đệm, nơi tập trung các tế bào Leydig. Quá trình sinh tinh xảy ra ở các ống sinh tinh được hỗ trợ bởi tế bào Sertoli.

6.2.3.1. Chức năng nội tiết của tinh hoàn

Người đàn ông sản xuất mỗi ngày khoảng 5 gram testosterone. Có khoảng 2% testosterone lưu hành tự do

trong huyết tương và được xem là thành phần có hoạt tính sinh học. Phần còn lại của testosterone gắn với sex hormone-binding globulin (SHBG) và một số ít gắn với albumin trong máu. Trong một vài trường hợp, sự thay đổi SHBG trong máu dẫn đến thay đổi lượng testosterone tự do hay testosterone có hoạt tính sinh học. Tăng estrogen và hormone tuyến giáp làm giảm lượng SHBG trong huyết tương và làm tăng thành phần testosterone tự do. Ngược lại, androgen, hormone tăng trưởng và béo phì làm tăng SHBG và làm giảm lượng androgen có hoạt tính. Ngoài ra, cùng với tuổi tác, nồng độ SHBG tăng dần ở nam giới. Testosterone là nhân tố điều hòa chính của sự sản xuất ra chính nó thông qua phản hồi âm lên trục hạ đồi – tuyến yên – tuyến sinh dục. Testosterone được chuyển hóa thành hai sản phẩm khác ở mô đích: (1) dihydrotestosterone (DHT) nhờ vào men 5-alpha-reductase và (2) estradiol nhờ vào men aromatase. DHT có hoạt tính androgen cao hơn testosterone và ở nhiều mô, sự chuyển hóa từ testosterone thành DHT là cần thiết để thực hiện được vai trò androgen. Mặc dù aromatase hiện diện ở nhiều loại mô trong cơ thể, tế bào mỡ vẫn đóng vai trò quan trọng trong việc chuyển đổi testosterone thành estradiol. Mặc dù một số cơ chế vẫn chưa thực sự sáng tỏ, estradiol đóng vai trò then chốt trong điều hòa trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục.

6.2.3.2. Chức năng ngoại tiết của tinh hoàn

FSH tác động lên tế bào Sertoli giữa các ống sinh tinh nhằm sản xuất ra các protein cần thiết cho sự tạo tinh trùng, bao gồm: protein gắn kết với androgen, transferrin, lactate, cerulo-plasmin, clusterin, chất hoạt hóa plasminogen, prostaglandins, and một vài yếu tố tăng trưởng. Thông qua quá trình này sẽ kích thích sự phát triển của ống sinh tinh và tinh trùng được sản sinh từ lúc dậy thì và duy trì trong suốt giai đoạn trưởng thành.

7. TUYẾN YÊN LÀ CƠ QUAN ĐÍCH CỦA CÁC HORMONE TỪ TINH HOÀN

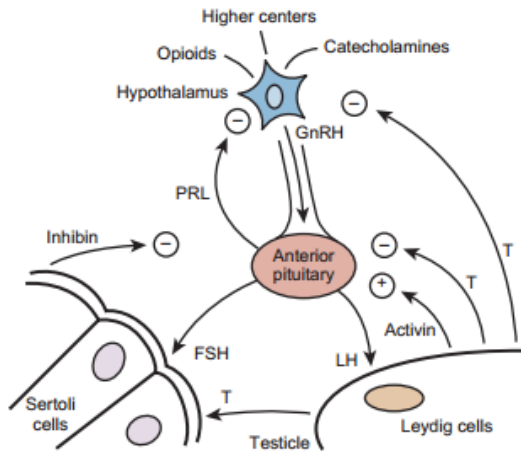
7.1. Trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục

Trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục (HPG) đóng một vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng nội tiết (sản xuất testosterone) và ngoại tiết (sự trưởng thành của tinh trùng) của tinh hoàn.

Chức năng nội tiết và ngoại tiết bình thường của tinh hoàn phụ thuộc vào tác động của nhiều hormone. Phản hồi dương và âm là cơ chế chính để điều hòa sự bài tiết hormone. Theo cơ chế này, một hormone có thể điều chỉnh sự tổng hợp và khả năng tác động của chính nó hoặc của một hormone khác. Ở trục HPG, phản hồi âm (negative

feedback) có trách nhiệm giảm thiểu các rối loạn và duy trì sự cân bằng của các hormone.

7.2. Tác động của các hormone tinh hoàn lên tuyến yên



Hình IV.1.8. Các thành phần của trục hạ đồi-tuyến yên-tuyến sinh dục và các con đường phản hồi của các hormone (Nguồn: Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition).

Sự tiết ra GnRH phụ thuộc vào nhiều loại hormone, thuốc và cũng có thể bị ảnh hưởng bởi stress, chế độ tập luyện và ăn uống, từ đó ảnh hưởng lên sự phóng thích hormone ở tuyến yên. Sự nhạy cảm của gonadotropin tuyến yên đối với GnRH thay đổi tùy theo tuổi và tình trạng hormone của bệnh nhân.

GnRH MODULATOR	TYPE OF FEEDBACK	EXAMPLES
Opioids	Negative	β -Endorphin
Catecholamines	Variable	Dopamine
Peptide hormones	Negative	FSH, LH
Sex steroids	Negative	Testosterone
Prostaglandins	Positive	PGE_2
Insulin	Positive	Insulin
Kisspeptins	Positive	Kisspeptin (puberty)
Leptins	Positive	Leptin

FSH, follicle-stimulating hormone; LH, luteinizing hormone; PGE_2 , prostaglandin E_2 .

Bảng IV.1.1. Các chất ảnh hưởng lên sự phóng thích GnRH (Nguồn: Campbell-Walsh Urology, 11th Edition)

Chức năng sinh sản bình thường ở nam giới đòi hỏi tinh hoàn phải đảm bảo cả hai chức năng nội tiết (sản xuất steroid) và ngoại tiết (sản xuất tinh trùng). Cả hai chức năng này đều chịu sự kiểm soát của trục hạ đồi - tuyến yên - tuyến sinh dục. Quá trình sản xuất steroid xảy ra ở khoảng mô đệm, nơi tập trung các tế bào Leydig. Quá trình sinh tinh xảy ra ở các ống sinh tinh được hỗ trợ bởi tế bào Sertoli.

Inhibin là protein với khối lượng 32-kDa được sản xuất từ tế bào Sertoli và có vai trò ức chế sự tiết FSH của thùy trước tuyến yên. Sự sản xuất Inhibin được kích hoạt bởi FSH và tạo ra phản hồi âm lên tuyến yên và vùng hạ đồi.

Activin là protein peptide với cấu trúc tương đồng với yếu tố tăng trưởng beta và có vai trò thúc đẩy sự phóng thích FSH thông qua tác động lên vùng hạ đồi và tuyến yên.

Thụ thể của activin có trên các mô khác ngoài mô sinh dục, điều này gợi ý rằng hormone này có các chức năng giúp cho sự tăng trưởng và điều hòa cơ thể.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ môn Sinh Lý học, Đại học Y Dược Tp.HCM (2016). Sinh lý học y khoa, Nhà xuất bản Y học Tp. HCM.
2. Medical Physiology - Principles for Clinical Medicine, 4th ed., Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, USA, 2013.
3. Campbell-Walsh Urology, 11th Edition. Tác giả Alan J. Wein, Louis R. Kavoussi, Alan W. Partin và Craig A. Peters. Nhà xuất bản Elsevier 2016.
4. Smith and Tanagho's General Urology, 18th Edition. Tác giả Jack McAninch và Tom F. Lue. Nhà xuất bản McGraw-Hill Medical 2012.