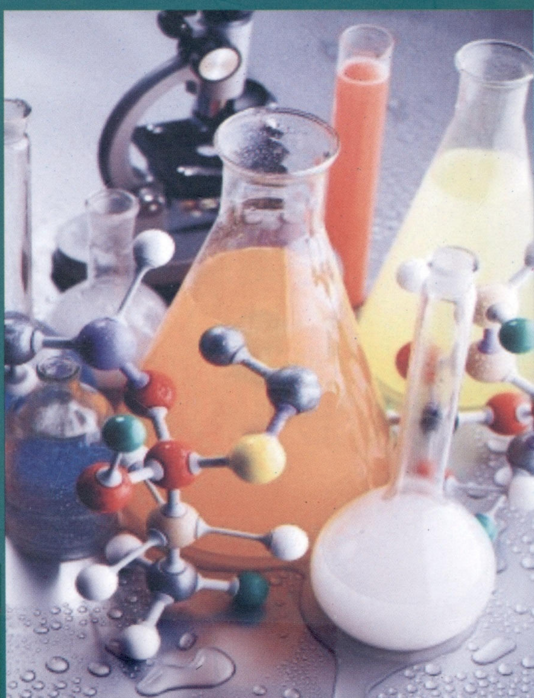
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HÓA SINH LÂM SÀNG

(SÁCH ĐÀO TẠO ĐẠI HỌC Y)

Chủ biên: GS.TS. Tạ Thành Văn



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI

HÓA SINH LÂM SÀNG

(Sách đào tạo Đại học Y)

Chủ biên: GS.TS. Tạ Thành Văn

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÀ NỘI - 2013

CHỈ ĐẠO BIÊN SOẠN:

Trường Đại học Y Hà Nội

CHỦ BIÊN:

GS.TS. Tạ Thành Văn

NHỮNG NGƯỜI BIÊN SOẠN:

GS.TS. Tạ Thành Văn

PGS.TS. Nguyễn Thị Hà

PGS.TS. Đặng Thị Ngọc Dung

TS. Trần Thị Chi Mai

THƯ KÝ BIÊN SOẠN:

TS. Trần Thị Chi Mai

ThS. Nguyễn Thanh Hải

ThS. Nguyễn Ngọc Lan

LỜI NÓI ĐẦU

Thực hiện Luật Giáo dục, Bộ Giáo dục và Đào tạo và Bộ Y tế đã ban hành Chương trình khung đào tạo đại học ngành Y tế. Trường Đại học Y Hà Nội đã chủ động biên soạn nhiều tài liệu phục vụ cho công tác dạy và học cho các các môn khoa học cơ bản, y học cơ sở và các chuyên ngành thuộc lĩnh vực y học lâm sàng dựa trên khung chương trình trên nhằm từng bước xây dựng bộ sách chuẩn của trường phục vụ cho công tác đào tạo nguồn nhân lực y tế.

Sách *"Hóa sinh lâm sàng"* được biên soạn bởi nhóm các nhà khoa học giàu kinh nghiệm giảng dạy và nghiên cứu khoa học thuộc các lĩnh vực Hóa sinh và Hóa sinh lâm sàng của Trường Đại học Y Hà Nội. Cuốn sách nhằm phục vụ đào tạo đại học và sau đại học của Trường Đại học Y Hà Nội theo chương trình giáo dục chi tiết của trường. Đồng thời, cuốn sách cũng là tài liệu tham khảo cho các bác sĩ lâm sàng và cận lâm sàng cũng như các nhà nghiên cứu trong lĩnh vực y học. Sách *"Hóa sinh lâm sàng"* cung cấp cho độc giả những kiến thức bệnh học dưới cái nhìn của một nhà hóa sinh y học bao gồm: (*1*) Quá trình chuyển hóa chất xảy ra ở các mô, cơ quan của cơ thể; (*2*) Cơ chế bệnh học cùng với sự biến đổi của các chỉ số hóa sinh trong suốt quá trình bệnh lý; (*3*) Các xét nghiệm chẩn đoán, theo dõi và tiên lượng bệnh.

Thay mặt nhóm tác giả, chúng tôi xin bày tỏ sự biết ơn tới các đồng nghiệp đã dành thời gian đọc bản thảo và góp ý chi tiết về nội dung cũng như cách trình bày. Lời cảm ơn cũng dành cho các cán bộ Bộ môn Hóa sinh, Bộ môn Hóa sinh lâm sàng thuộc Khoa Kỹ thuật Y học, Trường Đại học Y Hà Nội và Nhà xuất bản Y học đã giúp đỡ các tác giả trong quá trình hoàn thiện cuốn sách này.

Đây là lần xuất bản đầu tiên nên chắc chắn cuốn sách còn những thiếu sót. Chúng tôi mong muốn nhận được ý kiến đóng góp của đồng nghiệp và các độc giả để chỉnh lý, bổ sung và cập nhật cho sách được hoàn chỉnh hơn trong những lần xuất bản sau.

Hà Nội, ngày 24 tháng 8 năm 2012

GS.TS. Tạ Thành Văn

MỤC LỤC

Chương 1
ENZYM HỌC LÂM SÀNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được những đặc điểm chung của enzym huyết thanh.*
2. *Trình bày được ý nghĩa lâm sàng của một số enzym phổ biến trong bệnh lý của mô cơ, mô gan, mô tụy và mô xương.*

Việc xác định hoạt độ enzym trong các dịch sinh vật, đặc biệt trong máu, đã góp phần rất hiệu quả cho chẩn đoán, chẩn đoán phân biệt và theo dõi điều trị nhiều bệnh lý khác nhau, nhất là những bệnh nội khoa. Phần enzym học lâm sàng tập trung vào enzym của những bệnh về cơ, gan, tụy và tim-là những bệnh phổ biến trên lâm sàng.

1. ENZYM TRONG HUYẾT THANH

Enzym trong huyết thanh gồm 2 nhóm:

– Nhóm các enzym huyết thanh có chức năng: là những enzym được bài tiết vào máu và thực hiện các chức năng xúc tác của chúng trong máu; bao gồm: những enzym của quá trình đông máu, LCAT (lecithin-cholesterol-acyltransferase), lipase,...

– Nhóm các enzym huyết thanh không có chức năng: là những enzym được bài tiết vào máu nhưng không hoạt động vì chúng không có cơ chất trong huyết thanh. Nồng độ của của những enzym này rất thấp trong máu so với nồng độ của chúng trong các mô. Loại enzym này được chia làm 2 phân nhóm: (i) Các enzym ngoại tiết, là những enzym được bài tiết vào máu từ các mô, ví dụ: leucin aminopeptidase và phosphatase kiềm của gan, lipase của tụy, phosphatase acid của tuyến tiền liệt; (ii) Các enzym của tế bào, những enzym này thường tồn tại với nồng độ rất thấp hoặc không có trong huyết thanh, hoạt tính của chúng tăng trong huyết thanh khi có sự tổn thương tế bào. Những enzym có nguồn gốc bào tương tế bào như lactat dehydrogenase (LDH), aldolase, alanin transaminase (ALT), aspartat transaminase (AST); những enzym nguồn gốc ty thể như glutamat dehydrogenase (GLDH); những enzym nguồn gốc lysosom như phosphatase acid,... Loại enzym này rất được quan tâm trong chẩn đoán chức năng và tình trạng bệnh lý của các mô và cơ quan.

1.1. Sự giải phóng enzym

Enzym có mặt trong huyết thanh hoặc đến từ các mô và tổ chức, hoặc là kết quả từ sự bài tiết vào huyết tương. Enzym các mô và tổ chức xúc tác hầu hết giai đoạn của các quá trình chuyển hóa chính của tế bào, nơi chúng hoặc được hòa tan trong bào tương tế bào, hoặc được gắn với cấu trúc tế bào, ví dụ ty thể tế bào.

Mặc dù nồng độ enzym trong tế bào gấp 1.000-10.000 lần so với trong dịch ngoại bào, nhưng hoạt độ xúc tác rất thấp của enzym tế bào vẫn được đo lường ở cơ thể khỏe mạnh. Cơ chế của sự giải phóng enzym vẫn chưa được hiểu biết đầy đủ. Nguyên nhân của sự giải phóng bệnh lý enzym bao gồm:

- Tổn thương trực tiếp màng tế bào, ví dụ: do virus, do các chất hóa học.
- Thiếu oxy và thiếu máu của các mô và tổ chức.

Sự giải phóng enzym, bao gồm mức độ và diễn biến của sự tăng enzym trong huyết thanh, phụ thuộc vào: (1) sự chênh lệch nồng độ enzym ở trong và ngoài tế bào, (2) nơi khu trú trong tế bào, ví dụ: nơi khu trú trong gan cũng như trong đường mật của enzym, (3) cấu trúc tự nhiên của các cơ quan và nguyên nhân gây thương tổn cơ quan, (4) quy mô và tần suất của sự thiếu hụt oxy trong mô và tổ chức, (5) Tính thấm của cơ quan và hoạt động chuyển hóa của cơ quan.

1.2. Sự tăng hoạt độ của enzym trong huyết thanh

Tăng hoạt độ enzym trong huyết thanh tăng có thể do: (1) sự tăng về số lượng và/hoặc hoạt tính hóa sinh học của các tế bào ở mô, ví dụ: tăng hoạt độ ALP (phosphatase kiềm) trong giai đoạn tuổi trưởng thành do sự tăng số lượng và hoạt tính của tế bào tủy xương, (2) sự tăng sản sinh enzym của các tế bào ở mô, ví dụ: sản xuất GGT (δ-glutamyl transferase) tăng bởi các tế bào gan là kết quả của sự kích thích các tế bào này do rượu, thuốc barbiturate hoặc phenytoin, (3) sự tổn thương tế bào của các mô do những trạng thái bệnh lý, gây hủy hoại tế bào và giải phóng enzym vào máu, (4) giảm độ thanh lọc enzym.

1.3. Sự thanh lọc enzym huyết thanh

Những enzym có khối lượng phân tử thấp như α-amylase được bài tiết qua thận. Tuy nhiên, phần lớn enzym bị bất hoạt trong huyết tương và được đưa đến các tế bào của tổ chức liên võng theo quá trình endocytosis trực tiếp qua receptor; tiếp theo, các enzym bị bẻ gẫy thành peptid và acid amin. Nửa đời sống của nhiều enzym là 24 ÷ 48 giờ (Bảng 1.2)

1.4. Định lượng hoạt độ enzym

Đối với enzym, nhiều khi không thể xác định được nồng độ thực của chúng mà chỉ gián tiếp xác định đơn vị hoạt độ của enzym. Như vậy, enzym được định lượng trên cơ sở hoạt tính xúc tác.

Hoạt tính xúc tác của enzym được biểu thị bằng đơn vị động học, bao gồm:

- Đơn vị quốc tế (U = International Unit): Một đơn vị quốc tế là lượng enzym xúc tác một micromol (μmol) cơ chất trong một phút. Hoạt tính xúc tác của enzym trong mẫu thử được biểu thị bằng U/L, mU/L, kU/L.
- Đơn vị Katal: Một Katal là lượng enzym xúc tác sự biến đổi hoàn toàn một mol cơ chất trong một giây. Hoạt tính xúc tác của enzym trong mẫu thử thường được biểu thị bằng μkatal/L.

Bảng 1.1. Nửa đời sống của các enzym huyết thanh

Enzym	Nửa đời sống
ALP	3 – 7 ngày
α-amylase	9 – 18 giờ
ALT (GPT)	50 giờ
AST (GOT)	12 – 14 giờ
CHE	10 ngày
CK	12 giờ
CK-MM	20 giờ
CK-MB	10 giờ
CK-BB	3 giờ
GLDH	16 – 18 giờ
GGT	3 – 4 ngày
Lipase	7 – 14 giờ

Sự chuyển đổi: 1,0 µkatal/L = 60 U/L.

Các phương pháp thường dùng để định lượng hoạt độ enzym là những xét nghiệm động học, mà sự thay đổi độ hấp thụ mật độ quang học của chất chỉ thị trong một đơn vị thời gian được sử dụng để đo lường tốc độ của phản ứng, tương ứng với hoạt độ enzym trong điều kiện môi trường enzym hoạt động với tốc độ tối đa, nghĩa là điều kiện môi trường tồn tại đầy đủ cơ chất và coenzym. Coenzym $NADH^+$ và $NADPH^+$ thường được dùng là chất chỉ thị. Chất chỉ thị ít dùng hơn là cơ chất hoặc sản phẩm phản ứng (xét nghiệm đo màu).

Các kết quả định lượng hoạt độ enzym chỉ được so sánh với nhau khi hoạt độ enzym được đo lường dưới những điều kiện giống nhau.

1.5. Vai trò của enzym trong chẩn đoán

Việc định lượng hoạt độ enzym trong huyết thanh hoặc huyết tương được thực hiện nhằm mục đích:

- Phát hiện tổn thương của mô và tổ chức.
- Phát hiện cơ quan gốc bị tổn thương.
- Phát hiện mức độ tổn thương tế bào (có khả năng hồi phục hoặc không hồi phục).
- Chẩn đoán bệnh tiềm ẩn.
- Chẩn đoán phân biệt bệnh bên trong cơ quan (vị trí tổn thương tế bào trong cơ quan)..

Các thông tin chẩn đoán căn cứ vào:

- Mức hoạt tính của enzym trong mẫu thử.

– Xác định các loại hình enzym (hoạt độ các enzym có mặt trong huyết thanh tại một thời điểm).

– Đánh giá hoạt độ các enzym trong mối liên quan với nhau, ví dụ: tính các tỷ lệ enzym.

– Theo dõi sự thay đổi về hoạt độ các enzym.

– Xác định các isoenzym.

Bảng 1.2. Một số enzym chính ứng dụng trên lâm sàng

Enzym	Ý nghĩa lâm sàng
Acid phosphatase (ACP)	Ung thư tuyến tiền liệt
Alanine aminotransferase (ALT)	Bệnh lý gan
Aldolase (ALD)	Bệnh lý cơ xương
Alkaline phosphatase (ALP)	Bệnh lý gan
	Bệnh lý xương
Amylase (AMS)	Viêm tụy cấp
Angiotensin-converting enzyme (ACE)	Điều hòa huyết áp máu
Aspartate aminotransferase (AST)	Nhồi máu cơ tim
	Bệnh lý gan
	Bệnh lý cơ xương
Creatine kinase (CK)	Nhồi máu cơ tim
	Bệnh lý cơ xương
Elastase (E1)	Sự thiếu hụt viêm tụy mạn
Glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD)	Thiếu máu huyết tán do thuốc
Glutamate dehydrogenase (GLD)	Rối loạn gan
δ-Glutamyl-transferase (GGT)	Rối loạn gan
Glycogen phosphorylase (GP)	Nhồi máu cơ tim cấp
Lactate dehydrogenase (LDH)	Nhồi máu cơ tim
	Rối loạn gan
	Ung thư
Lipase (LPS)	Viêm tụy cấp
Trypsin (TRY)	Viêm tụy cấp

2. ENZYM CƠ

Enzym thuộc nhóm này bao gồm creatin kinase (CK), lactat dehydrogenase (LDH), aldolase (ALD) và glycogen phosphorylase (GP).

2.1. Creatin kinase

CK (EC 2.7.3.2; adenosine triphosphate: creatine N-phosphotransferase) là một enzym dimer (82kDa), xúc tác phản ứng thuận nghịch phosphoryl hóa creatin (Cr) bởi ATP.

$$\text{Creatin} + \text{ATP} \underset{\text{pH } 6.7}{\overset{\text{pH } 9.0}{\rightleftharpoons}} \text{Creatin phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{CK, } Mg^{2+}$$

Về sinh lý học, khi co cơ, ATP biến thành ADP, và CK xúc tác sự tái phosphoryl hóa ADP thành ATP sử dụng creatin phosphat (CrP) như nguồn cung cấp phosphat.

pH tối ưu cho phản ứng (Cr + ATP → ADP + CrP) và phản ứng ngược lại (CrP + ADP → ATP + Cr) là 9,0 và 6,7. Ở pH trung tính, CrP có khả năng phosphoryl hóa nhiều lần cao hơn ATP, khả năng này giúp cho phản ứng theo chiều ngược ATP được hình thành từ CrP. Phản ứng theo chiều ngược xảy ra nhanh gấp 2 đến 6 lần hơn phản ứng theo chiều xuôi, phụ thuộc vào điều kiện phản ứng.

Đối với tất cả kinase, Mg^{2+} là ion hoạt hóa nhất thiết của các dạng phức hợp có ATP và ADP. Khoảng nồng độ tối ưu của Mg^{2+} rất hẹp, ngoài phạm vi này Mg^{2+} là chất ức chế. Nhiều ion kim loại như Mn^{2+}, Ca^{2+}, Zn^{2+} và Cu^{2+} ức chế hoạt tính enzym.

Bảng 1.3. Hoạt độ tối đa của CK và tỷ lệ của các isoenzym trong các mô

Mô	Hoạt độ CK U/L	Isoenzym (%)		
		CK-BB	CK-MB	CK-MM
Cơ xương (týp I, co chậm hoặc sợi đỏ)	50.000	< 1	3	97
Cơ xương (týp II, co nhanh hoặc sợi trắng)	50.000	< 1	1	99
Tim	10.000	< 1	22	78
Não	5.000	100	0	0
Cơ trơn ống tiêu hóa	5.000	96	1	3
Cơ trơn bàng quang	4.000	92	6	2

CK là enzym dimer gồm 2 tiểu đơn vị, mỗi tiểu đơn vị có trọng lượng phân tử khoảng 40.000. Các tiểu đơn vị này (B và M) là sản phẩm của các gen trên nhiễm sắc thể 14 và 19. Bởi vì enzym hoạt động ở dạng dimer nên có 3 dạng isozym của CK tồn tại: CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2) và CK-MM (CK-3). Khu trú của các isoenzym này thay đổi trong các mô (Bảng 1.4). Tất cả 3 loại isoenzym được tìm thấy trong bào tương tế bào; tuy nhiên dạng thứ 4 khác với 3 dạng trên về miễn dịch học và độ di chuyển điện di, đó là isoenzym CK-Mt, khu trú giữa màng trong và màng ngoài ty thể, ví dụ ở tim CK-Mt chiếm 15% hoạt độ CK toàn phần. Gen mã hóa CK-Mt nằm trên nhiễm sắc thể 15. Ngoài ra, hoạt tính CK cũng được tìm thấy trong dạng phân tử lớn – gọi là macro-CK. Kỹ thuật xác định các dạng isoenzym CK là những kỹ thuật đặc biệt, như: điện di ở hiệu điện thế cao, sắc ký lỏng cao áp (high-performance liquid chromatography, HPLC), sắc ký tập trung (chromatofocusing) và kỹ thuật miễn dịch.

Hoạt độ CK huyết thanh thay đổi sinh lý theo giới, tuổi, khối lượng cơ, hoạt động sinh lý.

Ý nghĩa lâm sàng:

Hoạt độ CK huyết thanh tăng trong tất cả các bệnh loạn dưỡng cơ. Trong loạn dưỡng cơ tiến triển (đặc biệt là bệnh Duchenne), hoạt độ CK huyết thanh tăng cao nhất ở độ tuổi vị thành niên và thơ ấu (7 đến 10 tuổi) và có thể tăng trong thời gian dài trước khi bệnh có biểu hiện lâm sàng. Hoạt độ CK huyết thanh giảm ở những bệnh nhân tuổi cao và khi khối lượng cơ còn chức năng bị giảm theo sự tiến triển của bệnh. Khoảng 50 đến 80% người phụ nữ lành mang gen bệnh Duchenne có hoạt độ CK huyết thanh tăng. Hoạt độ CK cao trong viêm cơ virus, viêm đa cơ và bệnh cơ đơn thuần. Tuy nhiên, trong những bệnh cơ do thần kinh, ví dụ bệnh nhược cơ nặng (myasthenia gravis), bệnh xơ cứng toàn bộ, bệnh Parkinson, hoạt độ CK huyết thanh bình thường. Hoạt độ CK tăng rất cao trong sốt cao ác tính.

Cơ xương bị bệnh hoặc bị tổn thương gây tăng CK-MB trong máu tuần hoàn. Trong ly giải cơ vân cấp tính do hội chứng vùi lấp, cấu trúc cơ bị phá hủy nặng nề, hoạt độ CK huyết thanh tăng 200 lần so với giới hạn bình thường. CK huyết thanh có thể tăng trong những tổn thương cơ khác như can thiệp phẫu thuật, tiêm truyền trong cơ. Ngoài ra, một số thuốc cũng gây tăng hoạt độ CK huyết thanh.

Những thay đổi của hoạt độ CK và isozym CK-MB huyết thanh gặp trong nhồi máu cơ tim. Một số trạng thái tim khác cũng gây tăng hoạt độ CK và CK-MB huyết thanh, bao gồm: sự khử rung cơ tim, phẫu thuật đặt thông phổi tim và thông động mạch vành, ghép tim, viêm cơ tim và nhồi máu phổi. Hiện nay, để chẩn đoán nhồi máu cơ tim cấp, một số xét nghiệm không enzym đặc hiệu tim được sử dụng như troponin I hoặc T.

Hoạt độ CK huyết thanh có mối liên quan nghịch với hoạt động tuyến giáp. Khoảng 60% trường hợp suy giáp có mức tăng trung bình của hoạt độ CK cao hơn 5 lần giá trị bình thường, mức tăng hoạt độ CK cao nhất được tìm thấy gấp 15 lần giá trị bình thường.

Trong thời kỳ sinh đẻ, hoạt độ CK toàn phần trong máu người mẹ có thể tăng 6 lần. CK-BB có thể tăng ở trẻ sơ sinh, đặc biệt khi não bị tổn thương hoặc trẻ sơ sinh có cân nặng thấp. Sự có mặt của CK-BB trong máu, thường ở nồng độ thấp, trong 5 ngày đầu sau sinh ở trẻ.

2.2. Lactat dehydrogenase

Lactat dehydrogenase (EC 1.1.1.27) là enzym vận chuyển hydro, xúc tác phản ứng oxy hóa L-lactat thành pyruvat với chất trung gian NAD^+ như chất nhận hydro. Đây là phản ứng thuận nghịch

$$\text{L-Lactat} + NAD^+ \xrightleftharpoons[\boxed{\text{pH } 7{,}4 \div 7{,}8}]{\boxed{\text{Lactatdehydrogenase pH } 8{,}8 \div 9{,}8}} \text{Pyruvat} + NADHH^+$$

Enzym có trọng lượng phân tử 134.000 và gồm 4 peptid thuộc 2 loại M (hoặc A) và H (hoặc B), mỗi loại chịu sự kiểm soát gen khác nhau khu trú trên nhiễm sắc thể 11và 12. Các tiểu đơn vị tạo thành 5 isozym của LDH, bao gồm: LDH-1 (HHHH; H_4), LDH-2 (HHHM; H_3M), LDH-3 (HHMM; H_2M_2), LDH-4 (HMMM; H_1M_3), LDH-5 (MMMM; M_4). Một khác biệt, isozym thứ 6, LDH-X (còn gọi là LDH_c) gồm 4 tiểu đơn vị X (hay C), có trong tinh hoàn người sau tuổi dậy thì. LDH thứ 7, gọi là LDH-6 cũng được tìm thấy trong huyết thanh của những bệnh nhân bị bệnh trầm trọng.

LDH có trong tất cả tế bào của cơ thể và chỉ khu trú ở bào tương tế bào. Nồng độ của enzym trong các mô khác nhau khoảng 500 lần cao hơn so với trong huyết thanh. Bởi vậy, sự thoát enzym từ khối lượng nhỏ mô bị tổn thương sẽ làm tăng có ý nghĩa hoạt độ LDH huyết thanh. Các mô khác nhau chứa đựng thành phần isozym khác nhau. Cơ tim và hồng cầu có LDH-1 và LDH-2. Gan và cơ xương có LDH-4 và LDH-5. LDH trung gian tìm thấy ở lách, phổi, tế bào lympho và tiểu cầu.

Ý nghĩa lâm sàng:

Bởi sự phổ biến của enzym ở tất cả các mô, sự tăng hoạt độ LDH huyết thanh xảy ra trong những trạng thái bệnh lý khác nhau, như nhồi máu cơ tim, huyết tán và bệnh lý gan, thận, phổi, cơ. Trong y văn, LDH huyết thanh được dùng cho chẩn đoán nhồi máu cơ tim, thiếu máu huyết tán, u quá sản tế bào mầm buồng trứng, u tế bào mầm tinh hoàn. Hoạt độ LDH được dùng trong theo dõi bệnh Hodgkin và u lym pho không Hodgkin.

Sự tăng hoạt độ LDH huyết thanh được đề cập trong các bệnh lý gan, tuy nhiên sự tăng này không nhiều so với sự tăng hoạt độ của các aminotransferase. Hoạt độ LDH tăng đặc biệt cao (10 lần so với giá trị bình thường) trong gan bị nhiễm độc kèm vàng da và giảm nhẹ trong viêm gan virus, tăng bạch cầu đơn nhân nhiễm khuẩn. Hoạt độ LDH bình thường hoặc tăng giới hạn 2 lần so với bình thường trong xơ gan, vàng da tắc mật. LDH-5 huyết thanh tăng đáng kể ở những bệnh nhân gan nguyên phát và thứ phát do thiếu oxy.

Bệnh nhân mắc bệnh ác tính có hoạt độ LDH huyết thanh tăng, gồm 70% bệnh nhân có di căn gan, 20% đến 60% bệnh nhân có di căn ngoài gan. LDH-1 tăng đáng kể trong u tế bào mầm tinh hoàn và buồng trứng (61% trường hợp).

2.3. Aldolase

Aldolase (EC 4.1.2.13; D-fructose-1,6-bisdiphosphate D-glyceraldehyde-3-phosphate-lyase; ALD) xúc tác sự phân cắt D-fructose-1,6-diphosphat thành D-glyceraldehyd-3-phosphat (GLAP) và dihydroxyaceton-phosphat (DAP), một phản ứng quan trọng của con đường đường phân.

ALD là tetramer với các tiểu đơn vị được xác định bởi 3 gen. Hai trong các gen này sản sinh tiểu đơn vị A và B, xuất hiện với hoạt tính ở hầu hết các mô, do vậy mẫu hình isozym phổ biến nhất bao gồm tỷ lệ khác nhau tiểu đơn vị A và B tạo nên 5 thành viên homopolymer của các isozym. Locus quyết định cấu trúc tiểu đơn vị C hoạt tính ở mô não.

Ý nghĩa lâm sàng

Định lượng hoạt độ ALD huyết thanh có ý nghĩa lâm sàng trong bệnh cơ xương nguyên phát. Nhìn chung, đo lường hoạt độ ALD giúp ích cùng những kết quả đo lường các enzym khác, như: AST, LDH và đặc biệt CK. ALD được sử dụng thêm cùng CK trong đánh giá các mẫu hình với nghi ngờ bệnh lý về cơ.

2.4. Glycogen phosphorylase

Glycogen phosphorylase (EC 2.4.1.1; 1,4-alpha-D-glucan:orthophosphate alpha-D-glucosyltransferase; GP) giữ vai trò thiết yếu trong điều hòa chuyển hóa carbohydrat, xúc tác bước đầu tiên của sự thoái hóa glycogen thành glucose-1-phosphat. Vai trò sinh lý của GP cơ là cung cấp nhiên liệu cho nhu cầu năng lượng của mô cơ. GP tồn tại trong tế bào cơ gắn liền với glycogen và hệ thống lưới nguyên bào cơ, hình thành phức hợp đại phân tử. Mức độ liên kết của GP với phức hợp này phụ thuộc vào trạng thái chuyển hóa của cơ. Khi mô thiếu oxy, glycogen bị bẻ gẫy và mất đi, GP bị hòa tan và di chuyển từ thành phần lưới nguyên bào cơ ngoại vi trực tiếp vào dịch ngoại bào.

GP là dimer với 2 tiểu đơn vị. Trong các mô ở người có 3 isozym GP: GP-LL, GP-MM và GP-BB. Cơ xương của người trưởng thành chỉ có GP-MM. GP-LL là isozym chủ yếu trong gan và các mô khác; ngoại trừ tim, cơ xương và não. GL-BB là isozym chủ yếu của não người. Ở tim, isozym BB và MM tồn tại nhưng GP-BB là isozym chính của cơ tim.

Ý nghĩa lâm sàng

GP-BB có độ nhạy hơn CK và CK-MB trong chẩn đoán tổn thương cơ cấp tính (AMI) trong 3 đến 4 giờ đầu sau tổn thương. Bởi vậy, GP là một dấu ấn sinh học quan trọng trong chẩn đoán sớm AMI. Tương tự như các protein của bào tương khác như myoglobin và CK-MB, GP-BB có thể bị ảnh hưởng đáng kể bởi sự thấm sớm của bệnh mạch vành liên quan đến nhồi máu, với đỉnh tăng cao và sớm hơn. Tuy nhiên, GP-BB không phải là protein đặc hiệu của tim và tính đặc hiệu như một dấu ấn cho thương tổn cơ tim có giới hạn.

3. ENZYM GAN

3.1. Aminotransferase

Aminotransferase gồm một nhóm các enzym xúc tác sự chuyển hóa các acid amin thành acid α-cetonic và ngược lại bằng cách vận chuyển nhóm amin. Aspartat aminotransferase (EC 2.6.1.1; L-aspartate:2-oxoglutarate aminotransferase; AST) và Alanin aminotransferase (EC 2.6.1.2; L-alanin:oxoglutarate aminotransferase; ALT) có ý nghĩa lâm sàng nhiều nhất.

Các transaminase khu trú rộng rãi trong cơ thể. AST tìm thấy đầu tiên ở tim, gan, cơ xương và thận. ALT tìm thấy đầu tiên ở gan và thận, với số lượng ít hơn so với ở tim và cơ xương (Bảng 1.5). ALT ở bào tương, AST được tìm thấy ở bào tương và trong ty thể. Các enzym có cấu trúc dimer với 2 chuỗi polypeptid, vào khoảng 400 acid amin.

AST/A

Bảng 1.4. Hoạt độ Transaminase trong một số mô ở người
(số lần gấp so với trong huyết thanh, tính theo đơn vị U/L)

	AST	ALT
Tim	7800	450
Gan	7100	2850
Cơ xương	5000	300
Thận	4500	1200
Phổi	500	45
Hồng cầu	15	2
Huyết thanh	1	1

Ý nghĩa lâm sàng

Bệnh gan là nguyên nhân quan trọng nhất gây tăng hoạt độ transaminase trong huyết thanh. Trong hầu hết các bệnh gan, hoạt độ ALT tăng cao hơn hoạt độ AST; ngoại trừ viêm gan do rượu, xơ gan và u gan. Trong viêm gan virus và các loại khác của bệnh gan liên quan đến sự hoại tử tế bào gan cấp tính, nồng độ AST và ALT huyết thanh tăng trước khi các hội chứng và dấu hiệu lâm sàng xuất hiện (ví dụ; vàng da). Hoạt độ của 2 enzym tăng cao 100 lần hơn nữa so với giới hạn bình thường. Đỉnh của sự tăng hoạt độ xảy ra trong khoảng ngày thứ 7 đến ngày thứ 12, hoạt độ giảm nhanh về mức bình thường vào tuần thứ 3 đến tuần thứ 5 nếu như không có các biến cố.

Sự tăng dai dẳng hoạt độ ALT trên 6 tháng sau giai đoạn viêm cấp tính là cơ sở để chẩn đoán viêm gan mạn tính. ALT có thể bình thường ở 15% đến 50% số bệnh nhân viêm gan C mạn tính. Bệnh nhân viêm gan C cấp tính, ALT phải được theo dõi định kỳ trong 1 đến 2 năm tiếp cho đến khi về bình thường.

Bức tranh của viêm gan nhiễm độc khác với viêm gan nhiễm trùng. Gan bị tổn thương do acetaminophen có đỉnh transaminase tăng trên 85 lần so với giới hạn trên ở 90% trường hợp, hình ảnh này hiếm gặp trong viêm gan virus. Hơn nữa, hoạt độ AST và ALT có đỉnh tăng sớm điển hình và giảm nhanh.

Viêm gan nhiễm mỡ không do rượu là nguyên nhân phổ biến hơn gây tăng transaminase so với viêm gan virus và do rượu. Nồng độ transaminase tăng trong những trường hợp viêm đường mật ngoài gan. Hoạt độ transaminase trong gan xơ thay đổi tùy theo tình trạng của quá trình gan bị xơ hóa, từ 4 đến 5 lần cao hơn giới hạn trên với tỷ số AST/ALT >1. Sự tăng hoạt độ của AST và ALT huyết thanh từ 2 đến 4 lần gặp ở những bệnh nhân carcinoma gan nguyên phát hoặc di căn, trong đó AST tăng cao hơn ALT, tuy nhiên hoạt độ của chúng thường ở mức bình thường trong giai đoạn sớm của ung thư gan. Sự tăng trung bình hoặc nhẹ của hoạt độ 2 enzym cũng gặp sau sử dụng thuốc, ví dụ các thuốc chống viêm không steroid, thuốc kháng sinh, thuốc động kinh, các chất ức chế hydroxymethylglutaryl-coenzym A reductase, hoặc các opiat. Những nguyên nhân ít gặp hơn gây tổn thương gan mạn tính bao gồm bệnh nhiễm sắt, bệnh Wilson, viêm gan tự miễn, xơ đường mật nguyên phát, thiếu hụt α_1-antitrypsin.

Hoạt độ AST và ALT huyết thanh tăng trong quá trình bệnh chịu ảnh hưởng của sự hấp thụ của tế bào gan. ALT là enzym đặc hiệu hơn của gan.

Sau AMI, hoạt độ AST huyết thanh tăng cần nghi ngờ do nồng độ cao của AST tại cơ tim. Hoạt độ AST cũng tăng trong bệnh Duchenne, bệnh viêm da cơ. Nói chung, hoạt độ của AST ty thể (m-AST) trong huyết thanh tăng đáng kể ở bệnh nhân có thoái hóa và hoại tử tế bào gan. Tỷ số hoạt độ m-AST/AST toàn phần rất có ích cho chẩn đoán viêm gan rượu. Tỷ số này dường như giúp xác định rõ tình trạng tế bào gan "typ hoại tử".

3.2. Glutamat dehydrogenase

Glutamat dehydrogenase (EC 1.4.1.3; L-glutamate: NAD(P) oxidoreductase; GLDH) là enzym ty thể được tìm thấy chủ yếu ở gan, cơ tim và thận, với số lượng nhỏ ở các mô khác như não, cơ xương và tế bào lympho.

GLDH là enzym gắn Zn, gồm 6 chuỗi polypeptid. Enzym xúc tác sự chuyển hydro từ L-glutamat hình thành 2-oxoglutarat. GLDH bị ức chế bởi các ion kim loại như Ag^+ và Hg^+, bởi một số tác nhân chelat hóa và bởi L-thyroxin.

Ý nghĩa lâm sàng

GLDH tăng trong huyết thanh của bệnh nhân bị thương tổn tế bào gan. Hoạt độ tăng 4-5 lần trong viêm gan mạn, tăng 2 lần trong xơ gan. GLDH tăng rất cao trong nhiễm độc halothane và một số độc tố khác. Chìa khóa chẩn đoán phân biệt là xác định nơi khu trú trong cơ quan và trong tế bào của enzym. Là enzym đặc hiệu của ty thể, GLDH được giải phóng từ những tế bào bị hoại tử; bởi vậy, khi so sánh bệnh lý viêm, và trong điều kiện này, sự giải phóng enzym bào tương, như ALT, với số lượng đáng kể. Hai enzym m-AST, GLDH có giá trị trong việc xác định mức độ khốc liệt của sự phá hủy tế bào gan.

GLDH có nồng độ cao ở vùng trung tâm của tiểu thùy gan hơn ở vùng ngoại vi. Sự phân bố này trái ngược với ALT. Bởi vậy, sự giải phóng GLDH cho biết trước tình trạng hoại tử vùng trung tâm tiểu thùy gan.

3.3. Alkaline phosphatase

Alkaline phosphatase (EC 3.1.3.1; orthophosphoric-monoester phosphohydrolase; ALP).

ALP có trong hầu hết các cơ quan của cơ thể và đặc biệt gắn với màng và bề mặt các tế bào của niêm mạc ruột non và ống lượn gần của thận, trong xương (tạo cốt bào), gan và rau thai. Mặc dù chức năng chuyển hóa của enzym chưa biết, nhưng chắc chắn ALP gắn liền với sự vận chuyển lipid ở ruột non và vận chuyển canxi ở xương.

ALP có trong huyết thanh người trưởng thành khỏe mạnh có nguồn gốc chính từ gan, một nửa hoạt tính của ALP đến từ xương. Một số lượng nhỏ ALP của ruột non cũng có mặt trong huyết thanh của các cá thể nhóm máu B hoặc O.

Ý nghĩa lâm sàng

Sự tăng hoạt độ ALP huyết thanh bắt nguồn phổ biến từ một hoặc hai cơ quan: gan và xương. Đo lường hoạt độ ALP huyết thanh nhằm khảo sát bệnh lý gan-mật và bệnh lý xương liên quan đến hoạt tính tăng của tạo cốt bào

Đáp ứng của gan đối với bất kỳ tắc mật do nguyên nhân gì gây tăng tổng hợp ALP bởi tế bào gan. Một số enzym mới hình thành đi vào vòng tuần hoàn, gây tăng hoạt độ ALP trong huyết thanh. Sự tăng hoạt độ đáng kể (hơn 3 lần) trong tắc đường mật ngoài gan (ví dụ: sỏi hay ung thư đầu tụy) nhiều hơn so với tắc đường mật trong gan. Hoạt tính enzym trong huyết thanh có thể tăng gấp 10 đến 12 lần so với giới hạn trên và thường trở về bình thường sau phẫu thuật tắc mật. Sự tăng tương tự trên bệnh nhân ung thư gan nguyên phát hoặc ung thư di căn thứ phát. Bệnh gan tác động đến tế bào nhu mô gan như viêm gan nhiễm khuẩn, hoạt độ ALP tăng trung bình (dưới 3 lần) hoặc không tăng. Hoạt độ ALP có thể tăng trong phản ứng với thuốc.

Hoạt độ ALP tăng 2-3 lần so với giá trị bình thường có thể thấy ở phụ nữ mang thai tháng thứ 3, có nguồn gốc từ rau thai. Tăng hoạt độ ALP huyết thanh có thể mang tính gia đình do nồng độ ALP của ruột non tăng cao. Tăng tạm thời, tăng nhẹ của ALP huyết thanh ở trẻ nhỏ, có thể gồm thể gan và xương.

Kết quả phân tích isozym của ALP huyết thanh cho biết isozym của rau thai xuất hiện trong huyết thanh bệnh nhân mắc bệnh ác tính.

3.4. Gamma-Glutamyl Transferase

Pepidase là enzym xúc tác sự thủy phân chuỗi peptid thành các acid amin hoặc peptid mạch ngắn hơn. Một số enzym giữ vai trò xúc tác sự vận chuyển acid amin từ peptid này đến peptid khác. Gamma-Glutamyl Transferase (EC 2.3.3.2; δ-glutamyl-peptide: amino acid δ-glutamyl-transferase; GGT) xúc tác sự vận chuyển nhóm δ-glutamyl từ peptid và hợp chất chứa nó đến chất nhận. Chất nhận δ-glutamyl là cơ chất.

GGT có ở ống lượn gần của thận, gan, tụy và ruột. Enzym có trong bào tương (microsom), nhưng phân đoạn lớn hơn khu trú ở màng tế bào và có thể vận chuyển các acid amin và peptid vào trong tế bào qua màng tế bào dưới dạng δ-glutamyl peptid. Nó cũng liên quan đến chuyển hóa glutathion.

Hoạt độ GGT huyết thanh có nguồn gốc ban đầu từ gan.

Ý nghĩa lâm sàng

Mặc dù GGT có nồng độ cao nhất ở tổ chức thận, nhưng hoạt độ GGT huyết thanh có nguồn gốc ban đầu từ hệ thống gan-mật. GGT là chỉ điểm nhậy đối với các bệnh lý gan mật. Tắc mật trong gan hoặc sau gan có hoạt độ GGT huyết thanh tăng 5 đến 30 lần giới hạn trên. Hoạt độ GGT tăng cao cũng tìm thấy trên những bệnh nhân ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát (di căn), trong trường hợp này những thay đổi của GGT huyết thanh xảy ra sớm hơn và rõ rệt hơn so với các enzym gan khác. Sự tăng trung bình (2-5 lần bình thường) trong viêm gan nhiễm khuẩn. Hoạt độ GGT huyết thanh tăng trong nhiễm độc thuốc, trong viêm tụy mạn tính và ung thư tụy (liên quan đến sự tắc mật trong gan), tăng 5 đến 15 lần giới hạn trên.

Tăng hoạt độ GGT cũng thấy ở người viêm gan do rượu và chủ yếu ở người nghiện rượu. Hoạt độ GGT huyết thanh tăng khi sử dụng một số thuốc như phenobarbital. Thuốc và rượu ảnh hưởng đến cấu trúc microsom của tế bào gan.

Trong AMI, hoạt độ GGT huyết thanh hầu như bình thường, có thể tăng nhẹ

4. ENZYM TỤY

4.1. Amylase

A-amylase (EC 3.2.1.1; 1,4-α-D glucan glucanohydrolase; AMY) là enzym thủy phân, xúc tác sự thủy phân liên kết 1,4-α-glucosid trong polysaccarid. Cả polyglucan mạch thẳng và polyglucan mạch nhánh như amylopectin, glycogen đều bị thủy phân, nhưng với các tỷ lệ khác nhau.

Enzym huyết thanh có nguồn gốc từ tụy (P-AMY) và tuyến nước bọt (S-AMY)

Ý nghĩa lâm sàng

Hoạt độ AMY huyết thanh thấp và hằng định. Hoạt độ tăng cao trong viêm tụy cấp và viêm tuyến nước bọt. Trong viêm tụy cấp, hoạt độ tăng của AMY xảy ra trong vòng 5 đến 8 giờ của sự khởi phát hội chứng, hoạt độ AMY trở về bình thường vào ngày thứ 3 hoặc 4, thường gặp hoạt độ AMY tăng 4-6 lần so với giới hạn trên và đạt nồng độ tối đa trong 12 đến 72 giờ. Mức độ tăng hoạt độ của enzym không liên quan đến sự khác biệt về tính chất phức tạp của mô tụy, tuy nhiên, sự tăng cao của hoạt độ enzym chỉ rõ tình trạng viêm tụy cấp. Sự thanh lọc AMY ra khỏi hệ tuần hoàn là con đường bài tiết của thận qua nước tiểu, sự tăng hoạt độ AMY huyết thanh sẽ dẫn đến tăng hoạt độ AMY trong nước tiểu. Sự tăng hoạt độ enzym trong nước tiểu cao hơn và kéo dài hơn so với trong huyết thanh.

Bệnh lý đường dẫn mật, ví dụ: viêm túi mật, gây tăng khoảng 4 lần hoạt độ AMY huyết thanh. Trong thiểu năng thận, hoạt độ AMY huyết thanh tăng tương ứng với sự suy giảm chức năng của thận. Tăng AMY máu cũng xuất hiện trong bệnh lý khối u. Khối u ở phổi hoặc ở buồng trứng gây tăng hoạt độ AMY huyết thanh.

4.2. Lipase

Lipase của người (EC 3.1.1.3; triacylglycerol acylhydrolase; LPS) là một glycoprotein chuỗi đơn, trọng lượng phân tử 48.000. Nồng độ LPS ở tuyến tụy vào khoảng 5000 lần lớn hơn ở các mô khác và sự chênh lệch giữa tuyến tụy với huyết thanh vào khoảng 20.000 lần. Trong hoạt động xúc tác của lipase, sự có mặt của muối mật và chất cộng tác cofactor (colipase) là cần thiết.

Hầu hết lipase trong huyết thanh có nguồn gốc từ tụy, một lượng nhỏ được bài tiết bởi tuyến nước bọt dưới lưỡi, dạ dày, phổi và niêm mạc ruột non. LPS lọc dễ dàng qua cầu thận.

Ý nghĩa lâm sàng

Đo lường hoạt độ LPS huyết thanh nhằm chẩn đoán viêm tụy cấp. Độ nhậy và độ đặc hiệu vào khoảng 80% đến 10%. Sau tấn công viêm tụy cấp, hoạt độ LPS huyết thanh tăng trong vòng 4-8 giờ, đạt đỉnh khoảng 24 giờ và giảm trong khoảng 8-14 ngày. Nồng độ tăng của LPS có thể kéo dài hơn, mức tăng cao có thể gấp 2-50 lần giới hạn. Mức độ tăng hoạt độ LPS huyết thanh không tỷ lệ với mức độ viêm cấp của tụy.

Viêm tụy cấp đôi khi gặp khó khăn trong chẩn đoán, bởi vì triệu chứng của viêm các cơ quan khác trong ổ bụng cũng có thể tương tự, ví dụ: thủng dạ dày, loét tá tràng, tắc ruột non,... Trong chẩn đoán phân biệt, sự tăng hoạt độ LPS huyết thanh gấp 5 lần giới hạn là chẩn đoán đặc hiệu của sự tăng hoạt độ LPS huyết thanh.

Tắc ống dẫn tụy bởi sỏi hoặc ung thư tụy có thể gây tăng hoạt độ LPS huyết thanh, nó phụ thuộc vào vị trí tắc và phần mô tụy còn chức năng. Những bệnh nhân có mức lọc cầu thận giảm cũng tăng hoạt độ LPS huyết thanh, bởi vậy hoạt độ LPS huyết thanh cao góp phần chẩn đoán bệnh thận. Những bệnh nhân điều trị thuốc opiat có thể có hoạt độ LPS huyết thanh tăng (do co thắt cơ Oddi).

5. ENZYM XƯƠNG

Enzym xương được sản sinh trực tiếp từ tạo cốt bào (ALP của xương) và hủy cốt bào (tartrate-resistant acid phosphatase)

Alkaline phosphatase (ALP xương)

Dạng isozym ALP của xương, gan và thận đều được tổng hợp bởi một gen. ALP xương được tổng hợp từ tạo cốt bào. Enzym này là chỉ điểm tuyệt vời của hoạt động hình thành hệ xương.

Ý nghĩa lâm sàng

Trong các bệnh lý của xương, nồng độ ALP xương cao nhất trong bệnh Paget (biến dạng xương), bởi đó là kết quả hoạt động của tạo cốt bào. Thiếu vitamin D, nồng độ ALP tăng 2-4 lần so với bình thường và giảm chậm trong quá trình điều trị. Cường tuyến giáp trạng nguyên phát và thứ phát gây tăng trung bình hoặc nhẹ hoạt độ ALP huyết thanh. Nồng độ ALP tăng cao trên những bệnh nhân ung thư xương. Nồng độ ALP tăng nhẹ ở những người bị loãng xương, không phụ thuộc vào tuổi. Giai đoạn phát triển sinh lý của xương có hoạt độ ALP huyết thanh tăng, do vậy, hoạt độ ALP trong huyết thanh trẻ đang lớn cao hơn 1,5-7 lần so với người trưởng thành và đạt đỉnh cao ở nữ sớm hơn ở nam.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày những cơ sở khoa học của việc định lượng hoạt độ enzym huyết thanh.
2. Trình bày ý nghĩa lâm sàng của một số enzym chính của mô cơ.
3. Trình bày ý nghĩa lâm sàng của một số enzym chính trong mô gan.
4. Trình bày ý nghĩa lâm sàng của amylase và lipase của mô tụy.
5. Trình bày ý nghĩa lâm sàng của alkalin phosphatase của mô xương.

Chương 2

RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CARBOHYDRAT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Định nghĩa được carbohydrat, phân loại và mô tả được ba nhóm chính của carbohydrat.*
2. *Trình bày được lược đồ các con đường chuyển hóa carbohydrat và ý nghĩa của chúng: đường phân, chu trình pentose, tân tạo đường, thoái hóa và tổng hợp glycogen.*
3. *Mô tả được nguồn gốc, các yếu tố điều hòa nồng độ glucose máu.*
4. *Mô tả được sinh lý bệnh của hạ glucose máu, tăng glucose máu và mối liên quan của các xét nghiệm với các tình trạng bệnh lý.*
5. *Mô tả được một số đặc điểm lâm sàng chính, đặc điểm xét nghiệm của một số bệnh rối loạn chuyển hóa carbohydrat bẩm sinh: galactosemia, không dung nạp fructose, ứ glycogen, rối loạn chuyển hóa mucopolysaccarid.*
6. *Trình bày được các nguyên lý kỹ thuật, loại mẫu bệnh phẩm được lựa chọn, các ưu nhược điểm của các phương pháp phân tích glucose.*
7. *Trình bày được các kỹ thuật phân tích thể ceton.*
8. *Kể tên được các kỹ thuật sử dụng định lượng HbA1c và ứng dụng lâm sàng của xét nghiệm.*

Carbohydrat và các sản phẩm dị hóa của chúng là nguồn cung cấp năng lượng quan trọng cho cơ thể con người. Mặc dù cả ba nhóm carbohydrat, protein và lipid đều được cơ thể sử dụng là nguồn cung cấp năng lượng, carbohydrat là nguồn cung cấp năng lượng chính cho não, hồng cầu và tế bào võng mạc.

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ PHÂN LOẠI

Carbohydrat là các dẫn xuất aldehyd hoặc ceton của các polyalcol.

Carbohydrat được phân làm ba nhóm chính:

1.1. Monosaccarid

Monosaccarid là các đường đơn, chứa một nhóm aldehyd hoặc ceton và có hai hay nhiều hơn hai nhóm hydroxyl. Công thức phân tử là $(CH_2O)n$, n = 3 hoặc lớn hơn. Các monosaccarid chứa nhóm aldehyd gọi là aldose, chứa nhóm ceton gọi là cetose. Các hexose, đặc biệt là D-glucose là monosaccarid hay gặp nhất trong tự nhiên. Phần lớn các monosaccarid trong tự nhiên có cấu hình D.

Vì các monosaccarid chứa các nhóm aldehyd hoặc ceton tự do, chúng có thể khử các tác nhân oxy hóa như Cu^{2+}, ferricyanid hoặc hydroperroxid. Trong phản ứng này, monosaccarid bị oxy hóa thành acid tương ứng. Đặc tính này là cơ sở cho các kỹ thuật phân tích glucose.

1.2. Oligosaccarid

Oligosaccarid gồm một số monosaccarid liên kết với nhau bằng liên kết glycosid. Oligosaccarid đơn giản nhất và hay gặp nhất trong tự nhiên là disaccarid. Disaccarid hay gặp trong tự nhiên là saccarose (đường mía), lactose (đường có trong sữa) và maltose.

1.3. Polysaccarid

Polysaccarid gồm nhiều monosaccarid liên kết với nhau bằng liên kết glycosid. Polysaccarid hay quan trọng nhất trong tự nhiên là tinh bột, carbohydrat dự trữ của thực vật, và glycogen, carbohydrat dự trữ chính của động vật.

2. TÓM LƯỢC ĐẶC ĐIỂM CHUYỂN HÓA CARBOHYDRAT

Carbohydrat là một trong ba thành phần chính trong thức ăn của con người. Trước khi được hấp thu và sử dụng, chúng phải được thoái hóa thành các monosaccarid. Quá trình này xảy ra trong ống tiêu hóa. Đầu tiên, amylase nước bọt thủy phân tinh bột tạo thành các dextrin và maltose. Khi đến dạ dày, pH acid của dịch vị sẽ bất hoạt amylase nước bọt. Tới ruột, pH kiềm và amylase của tụy sẽ tiêu hóa tinh bột và glycogen thành maltose. Maltose, lactose hay saccarose sẽ bị thủy phân bởi các disaccaridase của niêm mạc ruột tạo thành các monosaccarid: glucose, galactose và fructose. Các monosaccarid được hấp thu qua thành ruột vào máu và chuyển tới gan qua hệ thống tĩnh mạch cửa.

Vì glucose là monosaccarid được cơ thể sử dụng để cung cấp năng lượng, galactose và fructose được chuyển thành glucose bởi các enzym của gan. Đầu tiên, glucose được phosphoryl hóa thành glucose-6- phosphat dưới tác dụng của hexokinase. Glucose-6-phosphat là trung tâm cho ba con đường chuyển hóa của glucose.

Nếu cơ thể cần năng lượng, glucose được thoái hóa thành CO_2 và nước, cung cấp ATP. Quá trình chuyển glucose thành pyruvat gọi là con đường đường phân, xảy ra ở bào tương của tế bào, không cần oxy và cung cấp 2 ATP/một phân tử glucose. Pyruvat có thể chuyển thành lactat trong điều kiện yếm khí. Trong điều kiện ái khí, pyruvat sẽ được chuyển vào ty thể, được khử carboxyl và oxy hóa để tạo thành acetyl CoA. Acetyl CoA đi vào chu trình acid citric, đốt cháy hoàn thành CO_2 và nước, và tạo 12 ATP/phân tử acetylCoA. Oxy hóa hoàn toàn một phân tử glucose cung cấp 38 ATP.

Một con đường khác oxy hóa glucose là con đường hexose monophosphat, còn gọi là chu trình pentose. Trong con đường này, glucose-6-phosphat được chuyển thành ribose-5- phosphat và tạo NADPH. NADPH là nguồn năng lượng cho các phản ứng đồng hóa như sinh tổng hợp acid béo, steroid; giúp bảo vệ tế bào chống lại tác nhân oxy hóa.

Nếu glucose không cần để cung cấp năng lượng cho cơ thể, ngay lập tức nó sẽ được dự trữ ở gan dưới dạng glycogen. Sinh tổng hợp glycogen xảy ra khi nồng độ glucose máu tăng cao như sau bữa ăn. Khi nồng độ glucose máu giảm xuống, glycogen phân ly thành glucose. Quá trình sinh tổng hợp và thoái hóa glycogen ở gan là cơ chế quan trọng trong điều hòa nồng độ glucose máu. Glycogen cũng được tổng hợp và dự trữ ở cơ, tuy nhiên chỉ có glycogen ở gan mới phân ly để cung cấp glucose cho máu vì ở cơ không có glucose-6-phosphatase.

Tân tạo glucose là một con đường quan trọng trong duy trì nồng độ glucose máu, đặc biệt khi đói kéo dài. Tân tạo glucose là sinh tổng hợp glucose từ các nguồn không phải là carbohydrat, ví dụ như acid amin, lactat, glycerol tạo ra từ thoái hóa triglycerid.

3. ĐIỀU HÒA NỒNG ĐỘ GLUCOSE MÁU

Nồng độ glucose trong máu tương đối hằng định trong các điều kiện bình thường. Khi đói, sự giảm nồng độ glucose có thể tránh được nhờ phân ly glycogen. Khi đói kéo dài hơn, tân tạo glucose trở nên quan trọng trong cung cấp glucose cho máu. Khi glucose máu tăng, sinh tổng hợp glycogen từ glucose diễn ra. Các con đường chuyển hóa này được điều hòa bằng các cơ chế nhạy bén, như ức chế ngược và kiểm soát bởi hormon, làm cho nồng độ glucose máu ở trong một khoảng hẹp dù ăn no hay đói.

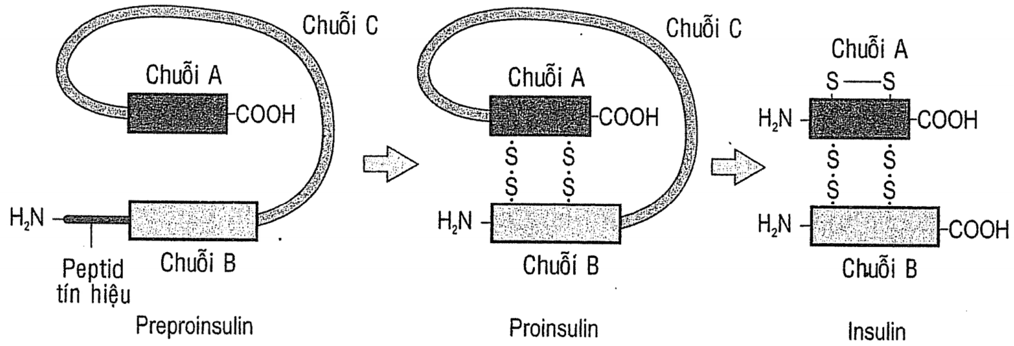
Gan, tụy và các tuyến nội tiết khác tham gia kiểm soát nồng độ glucose máu. Khi đói, gan phân ly glycogen dự trữ để cung cấp glucose tự do cho máu. Khi đói kéo dài hơn một ngày, glucose được tổng hợp từ các nguồn khác tại gan và một phần nhỏ ở thận.

Hai hormon chính tham gia điều hòa glucose máu là insulin và glucagon, đều do tụy sản xuất, có tác dụng đối lập nhau. Các hormon khác cũng góp phần tham gia điều hòa glucose, cho phép cơ thể thích ứng với những đòi hỏi gia tăng về glucose hoặc tồn tại khi đói kéo dài. Chúng còn cho phép dự trữ năng lượng dưới dạng lipid khi thức ăn cung cấp dư thừa.

3.1. Insulin

Insulin là hormon protein do tế bào beta của đảo tụy sản xuất khi nồng độ glucose máu tăng cao. Đây là hormon duy nhất làm giảm glucose máu. Tác động của insulin là tăng tính thấm của màng với glucose, vì vậy làm tăng cường vận chuyển glucose vào gan, cơ, mô mỡ. Insulin còn tác động trên chuyển hóa glucose trong tế bào: tăng tạo glycogen, lipid và protein, tăng chuyển hóa glucose theo con đường đường phân.

Bài tiết insulin được kiểm soát bởi nồng độ glucose máu. Khi nồng độ glucose máu tăng, insulin được bài tiết. Nồng độ glucose máu giảm ức chế giải phóng insulin. Insulin được tổng hợp dưới dạng preproinsulin, là một chuỗi polypeptid; sau khi cắt đi một đoạn peptid dẫn đường tạo thành proinsulin. Proinsulin được chuyển thành insulin hoạt động nhờ tác dụng của peptidase đặc hiệu, insulin tạo thành có 2 chuỗi A và B nối với nhau bởi 2 cầu nối disulfur, đoạn peptid ở giữa gọi là peptid C. Peptid C và insulin được giải phóng vào máu với nồng độ tương đương, vì vậy nồng độ insulin tương đương với nồng độ peptid C.



Hình 2.1. Sự tạo thành insulin

3.2. Glucagon và các hormon khác

Glucagon là hormon polypeptid do tế bào alpha của đảo tụy bài tiết khi nồng độ glucose máu giảm.. Đây là hormon chính gây tăng nhanh nồng độ glucose máu. Glucagon tác dụng bằng cách tăng phân ly glycogen và tân tạo glucose ở gan, nhưng không có ảnh hưởng đến glycogen ở cơ.

Bảng 2.1. Tác dụng của các hormon trên nồng độ glucose máu

Hormon	Nguồn gốc	Tác động trên glucose máu	Cơ chế tác dụng hormon
Insulin	Tế bào B đảo tụy	↓	Tăng vận chuyển glucose vào tế bào Tăng tạo glycogen, lipid Tăng đường phân, giảm phân ly glycogen
Glucagon	Tế bào A đảo tụy	↑	Tăng phân ly glycogen Tăng tân tạo glucose Tăng tạo thể ceton, thoái hóa protein
Epinephrin	Tủy thượng thận	↑	Tăng phân ly glycogen
Thyroxin	Tuyến giáp	↑ không ý nghĩa	Tăng phân ly glycogen
GH	Tuyến yên trước	↑	Đối kháng với insulin
ACTH	Tuyến yên trước	↑	Đối kháng với insulin
Cortisol	Vỏ thượng thận	↑	Tăng tân tạo glucose, đối kháng với tác dụng của insulin
Somatostatin	Tế bào D đảo tụy, một số mô khác	Tác dụng không nhiều	Ức chế giải phóng insulin và glucagon
Somatomedin	Gan	Tác dụng không nhiều	Tác dụng giống insulin

Epinephrin (Adrenalin) là hormon của tủy thượng thận, làm tăng glucose máu bằng ức chế bài tiết insulin, tăng phân ly glycogen. Epinephrin giải phóng khi có stress tinh thần hoặc thể lực, làm tăng nhanh chóng glucose cho nhu cầu năng lượng, đồng thời còn tăng phân hủy lipid, tăng nhịp tim, huyết áp và một số tác dụng sinh lý khác.

Glucocorticoid, chủ yếu là cortisol, do tuyến vỏ thượng thận sản xuất, có tác dụng làm tăng glucose máu bằng cách làm tăng tân tạo glucose, giảm vận chuyển glucose từ máu vào tế bào. Chúng có tác dụng đối kháng với insulin trên một số chuyển hóa, đôi khi được gọi là các hormon gây đái tháo đường (diabetogenic hormone).

Adrenocorticotropic hormone (ACTH), còn gọi là corticotropin, là hormon polypeptid của tuyến yên trước, làm tăng glucose máu bởi đối kháng tác dụng với insulin.

GH (Growth hormone), còn gọi là somatotropin, là hormon polypeptid của tuyến yên trước. Tác động của GH đối kháng với insulin, làm tăng glucose máu bằng giảm vận chuyển glucose vào tế bào và tăng phân ly glycogen ở gan.

Thyroxin (T4) là hormon tuyến giáp, có tác dụng làm tăng glucose máu bằng cách làm tăng phân ly glycogen, tăng tân tạo đường, tăng hấp thu glucose ở ruột. Bệnh nhân cường giáp có thể giảm dung nạp glucose nhưng glucose máu khi đói thường bình thường. Mặc dù T4 làm tăng glucose máu nhưng vai trò của nó trong điều hòa glucose máu không đáng kể.

Somatostatin là hormon polypeptid, chủ yếu do tế bào D của đảo tụy sản xuất. Nó ức chế bài tiết insulin và glucagon, vì vậy điều hòa tác động tương hỗ của hai hormon này. Vai trò không nhiều trong điều hòa glucose máu.

Somatomedin là các peptid do gan sản xuất dưới tác động kích thích của GH, bao gồm somatomedin A, C và insulin-like growth factor I và II. Vai trò của chúng kích thích sự tăng trưởng, có tác dụng giống insulin ở một vài mô như mô mỡ.

4. TĂNG GLUCOSE MÁU (Hyperglycemia)

4.1. Định nghĩa đái tháo đường

Đái tháo đường (ĐTĐ) là hội chứng rối loạn chuyển hóa với sự tăng glucose máu do thiếu tuyệt đối hoặc tương đối insulin. Sự thiếu hụt insulin ảnh hưởng tới chuyển hóa carbohydrat, protein, lipid và gây ra các rối loạn hằng định nội môi: nước và điện giải. Tử vong có thể do sự mất bù chuyển hóa cấp tính, còn rối loạn chuyển hóa mạn tính gây ra các thay đổi cấu trúc và chức năng một cách thường xuyên và không thể đảo ngược của các tế bào trong cơ thể, trong đó hệ thống mạch máu đặc biệt nhạy cảm. Sự thay đổi này dẫn đến các biến chứng mạn tính của bệnh ĐTĐ. Các biến chứng mạn tính của ĐTĐ bao gồm bệnh mạch máu lớn (VXĐM tiến triển), bệnh mạch máu nhỏ (vi mạch): ở mắt, gây chảy máu và thoái hoá võng mạc (diabetic retinopathy), đục thuỷ tinh thể; tổn thương thận gây suy thận và tổn thương các dây thần kinh ngoại biên (peripheral neuropathy).

4.2. Phân loại đái tháo đường

ĐTĐ typ 1: (ĐTĐ phụ thuộc insulin) do sự thiếu hụt tuyệt đối insulin bởi phá huỷ tế bào β của đảo tuy, cơ chế tự miễn, chưa rõ nguyên nhân.

ĐTĐ typ 2: (ĐTĐ không phụ thuộc insulin) do sự phối hợp giữa kháng insulin và suy giảm tương đối insulin, insulin không đủ đáp ứng nhu cầu gia tăng do sự kháng insulin.

Các typ khác:

Tổn thương gen về chức năng tế bào beta.

Tổn thương gen về tác dụng của insulin: bất thường về tác dụng qua receptor.

Bệnh tuy ngoại tiết dẫn đến rối loạn chức năng tế bào B tương đối hay tuyệt đối:

- Cắt tuy.
- Viêm tuy mạn tính hoặc tái phát.
- U tân sinh.
- Xơ hoá nang.
- Nhiễm sắc tố sắt.
- Viêm tuy nang hoá.
- Rối loạn viêm/thâm nhiễm khác.

Bảng 2.2. Các tiêu chuẩn phân biệt ĐTĐ typ 1 với typ 2

STT	Đặc điểm	Typ 1	Typ 2
1	Tuổi khởi phát	<30	>30
2	Thể trạng	Gầy	Thường béo phì
3	Cách khởi bệnh	Rầm rộ	Từ từ, không rõ ràng
4	Đái nhiều, khát nước	Rõ rệt	Ít rõ rệt
5	Ăn nhiều, sút cân	Có	Không phổ biến
6	Tăng ceton máu	thường có	Thường không
7	Insulin huyết tương	Thấp hoặc không có	Bình thường hoặc tăng
8	Lệ thuộc insulin	Có	Không
9	Glucagon huyết tương	Tăng	Bình thường
10	Kháng thể kháng tiểu đảo	Có	Không
11	Liên quan tới kháng nguyên HLA	DR3, DR4	Không
12	Bệnh sử gia đình	Không phổ biến	Thường gặp

Các bệnh nội tiết: tăng kháng insulin, giảm bài tiết insulin hoặc cả hai:

– Chủ yếu làm tăng kháng insulin: to đầu chi, hội chứng Cushing, u tiết glucagon, cường giáp.

– Chủ yếu làm giảm bài tiết insulin: u tiết somatostatin, u tiết aldosteron.

– Tác động kháng và bài tiết: u tế bào ưa crom (pheochromocytoma).

Do thuốc hay hoá chất:

– Chủ yếu gây tăng kháng: glucocorticoid, hormon tuyến giáp.

– Chủ yếu gây giảm bài tiết: vacor, pentamidin, cyclosporin, acid nicotinic, diazoxid, chẹn beta giao cảm, thiazzid, dilantin, α-interferon.

Nhiễm khuẩn: phá huỷ, viêm tế bào beta

– Rubella bẩm sinh.

– Bệnh quai bị.

– Nhiễm coxsackie.

Các dạng bệnh tự miễn khác:

– Hội chứng "stiff man".

– Kháng thể kháng receptor insulin.

– Dạng khác.

ĐTĐ thai nghén: ĐTĐ khởi phát trong khi mang thai. Thường khỏi sau khi sinh con, khoảng 50% trở thành ĐTĐ typ 2.

Giảm dung nạp glucose (Impaired glucose tolerance): nồng độ glucose máu cao hơn bình thường nhưng dưới ngưỡng chẩn đoán đái tháo đường. Những bệnh nhân này mức glucose máu có thể trở về bình thường, nhưng có nguy cơ cao bị ĐTĐ.

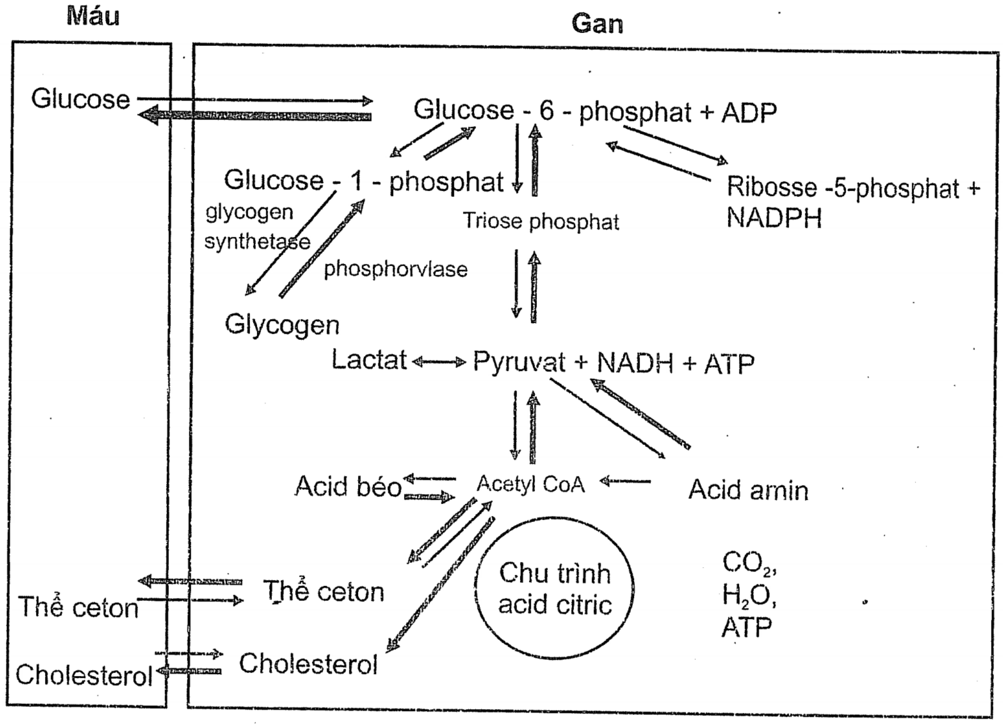
4.3. Các thay đổi chuyển hoá trong đái tháo đường

Trong ĐTĐ, sự giảm insulin gây ra các thay đổi chuyển hoá bình thường (Hình 2.2). Vì thiếu insulin nên sự vận chuyển glucose từ máu vào các tế bào cơ, mô mỡ giảm; dẫn đến nồng độ glucose máu tăng cao. Khi nồng độ glucose máu tăng cao vượt quá khả năng tái hấp thu của thận, glucose sẽ bị bài tiết ra nước tiểu. Tình trạng này gọi là glucose niệu. Vì nước sẽ bài tiết theo glucose nên bệnh nhân ĐTĐ không được điều trị sẽ có các triệu chứng khát và đói. Triệu chứng đặc trưng của bệnh là đái nhiều, uống nhiều và ăn nhiều.

Con đường đường phân bị ức chế, sự thoái hoá glycogen thành glucose tăng, sự phân giải lipid và tân tạo đường tăng. Sự dị hoá acid amin và acid béo tăng dẫn đến lượng acetyl CoA tăng. Acetyl CoA không đi vào chu trình tricarboxylic mà được chuyển thành cholesterol và thể ceton (acid acetoacetic, acid β-hydroxybutyric và aceton). Sự tăng tạo thể ceton dẫn đến trạng thái nhiễm ceton: nồng độ ceton trong máu tăng cao và trong nước tiểu có thể ceton. Aceton là chất bay hơi, có thể xuất hiện trong hơi thở gây ra đặc điểm hơi thể có mùi ceton. Sự tăng tạo các acid cetonic gây tình

ĐT ti

trạng nhiễm acid (pH máu giảm). Để bù lại sự giảm pH này, bicarbonat trong hệ đệm bicarbonat tác dụng với H^+ tạo CO_2 và H_2O. Sự giảm nồng độ bicarbonat gây nhiễm acid chuyển hoá. Trung tâm hô hấp bị kích thích gây thở nhanh và sâu, làm tăng đào thải CO_2 qua phổi. Hôn mê có thể xảy ra, cần điều trị nhanh chóng bằng insulin để ngăn chặn tử vong.



Hình 2.2. Các thay đổi chuyển hoá đặc trưng trong đái tháo đường.

4.4. Các xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi đái tháo đường

4.4.1. Các xét nghiệm phát hiện bệnh ĐTĐ

Glucose niệu

Trong ĐTĐ glucose xuất hiện trong nước tiểu khi glucose máu vượt quá ngưỡng tái hấp thu của thận. Ngưỡng tái hấp thu của thận bình thường là 160 đến 180 mg/dL (8,9 đến 10 mmol/L). Ở người bình thường glucose niệu khoảng 0,5 mmol/24 giờ, xét nghiệm thông thường không phát hiện được. Độ nhạy của xét nghiệm không cao, có thể tăng độ nhạy bằng cách lấy nước tiểu sau ăn. Glucose niệu từ lâu đã được dùng làm xét nghiệm sàng lọc ĐTĐ và hướng dẫn điều trị insulin, nhưng vai trò của xét nghiệm này ngày càng giảm bởi sự sử dụng ngày càng nhiều xét nghiệm tự đo đường huyết cá nhân (self-monitoring of blood glucose).

Glucose máu ngẫu nhiên

Máu toàn phần tĩnh mạch ≥ 10 mmol/L (180mg/dL) hoặc huyết tương ≥ 11,1 mmol/L (200 mg/dL) là dấu hiệu của ĐTĐ. Nếu trị số thấp hơn (7,8 mmol/L) thì cần làm thêm nghiệm pháp tăng đường huyết bằng đường uống.

Glucose máu khi đói

Ở người bình thường, glucose huyết tương khi đói (10-16 giờ nhịn ăn) từ 4,4-5,0 mmol/L (80-90 mg/dL), giá trị tăng theo tuổi. Glucose huyết tương khi đói≥ 7,0 mmol/L ít nhất từ hai lần trở lên là ĐTĐ. Nồng độ glucose máu tĩnh mạch thấp hơn máu mao mạch, máu toàn phần thấp hơn trong huyết tương khoảng từ 10-15% (cùng một mẫu máu).

Bảng 2.3. Biện luận các trị số nồng độ glucose máu khi đói

Glucose máu toàn phần khi đói	Glucose huyết tương khi đói	Biện luận
<4,4 mmol/L (49 mg/dL)	< 5,6 mmol/L (<100 mg/dL)	Loại trừ ĐTĐ
4,4- 5,5 mmol/L (79- 99 mg/dL)	5,6-6,4 mmol/L (100-116 mg/dL)	Xác suất ít, không cần làm nghiệm pháp tăng glucose máu bằng đường uống
5,6- 6,6 mmol/L (100- 119 mg/dL)	6,5-7,0 mmol/L (117- 126 mg/dL)	Cần làm nghiệm pháp tăng glucose máu bằng đường uống
≥ 6,7 mmol/L (≥ 120 mg/dL)	≥7,0 mmol/L (≥126 mg/dL)	ĐTĐ

Glucose máu sau ăn 2 giờ:

Là thử nghiệm đơn giản, tiến hành định lượng glucose huyết tương sau khi bệnh nhân ăn 2 giờ, bữa ăn có khoảng 100 g carbohydrat cùng với các thành phần khác. Glucose huyết tương ≥ 11,1 mmol/L là chỉ điểm của ĐTĐ. Giá trị < 6,7 mmol/L được xem như bình thường. Mặc dù thử nghiệm đơn giản nhưng rất khó để kiểm soát thành phần bữa ăn, thời gian bữa ăn và sự hấp thu thức ăn.

Nghiệm pháp tăng glucose máu bằng đường uống (Oral glucose tolerance test- OGTT)

Nghiệm pháp này được dùng để khẳng định chẩn đoán ĐTĐ ở những người có glucose huyết tương khi đói cao hơn bình thường nhưng nhỏ hơn 7,0 mmol/L. Thử nghiệm bao gồm việc định lượng một loạt các nồng độ glucose huyết tương ở các thời điểm trước và sau uống glucose.

Chuẩn bị bệnh nhân:

– Không tiến hành nghiệm pháp ở những bệnh nhân có bệnh lý cấp tính.

– Không dùng các thuốc nhóm glucocorticoid, thuốc lợi niệu, thuốc chẹn beta giao cảm ít nhất 3 ngày trước khi làm nghiệm pháp.

– Bệnh nhân nên duy trì hoạt động thể lực bình thường, ăn uống bình thường (bữa ăn chứa ít nhất 150 g carbohydrat) 3 ngày trước khi làm nghiệm pháp.

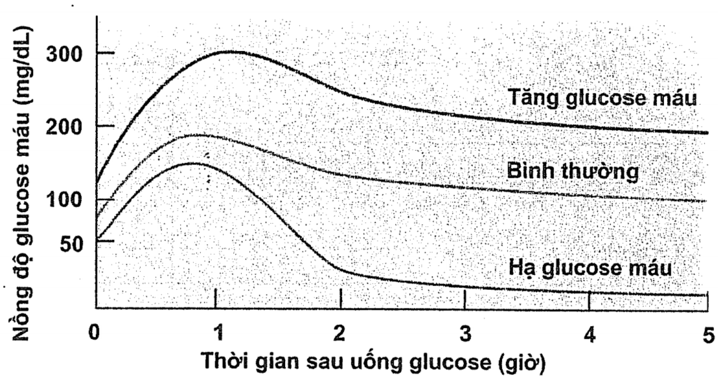
– Nghiệm pháp nên tiến hành vào buổi sáng sau khi bệnh nhân đã nhịn ăn 10 đến 16 giờ. Nghỉ ngơi 30 phút trước khi tiến hành nghiệm pháp.

Tiến hành nghiệm pháp:

– Lấy máu để định lượng glucose lúc đói.

– Cho bệnh nhân uống 75 g glucose hoà trong nước trong vòng 5 phút; định lượng glucose máu ở các thời điểm 30, 60, 90 và 120 phút sau uống. Trẻ em uống 1,75 g/kg cân nặng. Trong thời gian làm thử nghiệm, bệnh nhân nghỉ ngơi, không hút thuốc.

Ở người bình thường, glucose máu tăng lên đến khoảng 8,3 mmol/L (150 mg/dL) trong vòng 30 đến 60 phút sau uống và sau đó giảm xuống do sự bài tiết insulin dưới tác động kích thích của sự gia tăng nồng độ glucose máu. Nồng độ glucose máu có xu hướng giảm xuống thấp hơn glucose máu khi đói một ít trước khi tác dụng của insulin mất đi rồi sau đó trở về bình thường trong khoảng 3 giờ. Ở bệnh nhân ĐTĐ, nồng độ glucose máu tăng cao hơn ở người bình thường và trở về mức độ trước khi uống một cách chậm chạp. Nồng độ glucose huyết tương ≥ 11,1 mmol/L ở thời điểm 2 h và một thời điểm nào đó từ 0 đến 2 giờ thì được chẩn đoán là ĐTĐ.



Hình 2.3. Đường cong dung nạp glucose ở người bình thường và người ĐTĐ

Bảng 2.4. Các giá trị chẩn đoán của OGTT theo khuyến cáo của WHO (1985)

	Glucose máu toàn phần mmol/L(mg/dL)		Glucose huyết tương mmol/L(mg/dL)	
	Tĩnh mạch	Mao mạch	Tĩnh mạch	Mao mạch
ĐTĐ				
Khi đói	≥ 6,7 (120)	≥ 6,7 (120)	≥ 7,8 (140)	≥ 7,8 (140)
Sau 2h	≥ 10,0 (180)	≥ 11,1 (200)	≥ 11,1 (200)	≥ 11,1 (200)
IGT				
Khi đói	< 6,7 (120)	< 6,7 (120)	< 7,8 (140)	< 7,8 (140)
Sau 2h	6,7 (120)-<10,0 (180)	7,8 (140)-<11,1 (200)	7,8 (140)-< 11,1 (200)	7,8 (140)-< 11,1 (200)

Nghiệm pháp tăng glucose máu đường tiêm tĩnh mạch (Intravenuos glucose tolerance test- IVGTT)

Được tiến hành ở những bệnh nhân kém hấp thu hay không có khả năng dung nạp carbohydrat đường uống. Tiêm tĩnh mạch glucose với liều 0,5 g/kg cân nặng. Định lượng glucose máu 10 phút 1 lần trong vòng 1 giờ. Thường định lượng cả insulin kèm theo.

Bảng 2.5. Tiêu chuẩn chẩn đoán ĐTĐ

	Glucose huyết tương
ĐTĐ	
Glucose khi đói*	≥ 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
2 giờ sau thử nghiệm dung nạp glucose đường uống	≥11,1 mmol/L (200 mg/dL)
75 g* (75 g oral glucose tolerance test) hoặc glucose máu ngẫu nhiên khi có triệu chứng của ĐTĐ*	
ĐTĐ thai nghén:	
Sàng lọc: (1 giờ sau 50 g OGTT)	≥7,8 mmol/L (140 mg/dL)
Chẩn đoán (100g OGTT)(ít nhất 2 giá trị bất thường)	
Lúc đói	≥5,8 mmol/L (105 mg/dL)
1 giờ	≥10,6 mmol/L (190 mg/dL)
2 giờ	≥9,2 mmol/L (165 mg/dL)
3 giờ	≥8,1 mmol/L (145 mg/dL)
Giảm dung nạp glucose (Impaired glucose tolerance- IGT)	
Lúc đói	< 7,0 mmol/L (126 mg/dL)
Và 2 giờ sau 75 g OGTT*	7,8-11,1mmol/L (140-200 mg/dL)
Glucose máu khi đói không bình thường (Impaired fasting glucose- IFG) Lúc đói*	6,1-6,9 mmol/L (110- 125 mg/dL)

* Phải được khẳng định bằng xét nghiệm lại

4.4.2. Các xét nghiệm phân biệt ĐTĐ typ 1 và typ 2

Định lượng insulin

Người bình thường khi đói nồng độ insulin trong khoảng 10-20 μU/ ml. Người béo phì khí đói insulin > 30 μU/ ml. Bệnh nhân ĐTĐ typ 1 insulin thấp hoặc không có, ĐTĐ typ 2 thể béo nồng độ insulin hoặc cao hơn người béo hoặc bình thường.

Định lượng peptid C

Lượng peptid C tương đương với lượng insulin do tuỵ bài tiết. Việc định lượng peptid C có tác dụng phân biệt ĐTĐ typ 1 với typ 2. Ở những bệnh nhân ĐTĐ được điều trị bằng insulin, việc định lượng peptid C cho biết lượng insulin trong máu có nguồn gốc nội hay ngoại sinh. Peptid C có thể định lượng khi đói, sau bữa ăn chuẩn hay sau khi kích thích bằng glucagon; tất cả đều có giá trị đánh giá chức năng của tế bào β tuỵ nội tiết.

Nghiệm pháp glucagon: Tiêm tĩnh mạch 1 mg glucogon khi đói, sau 6 phút lấy máu định lượng peptid C.

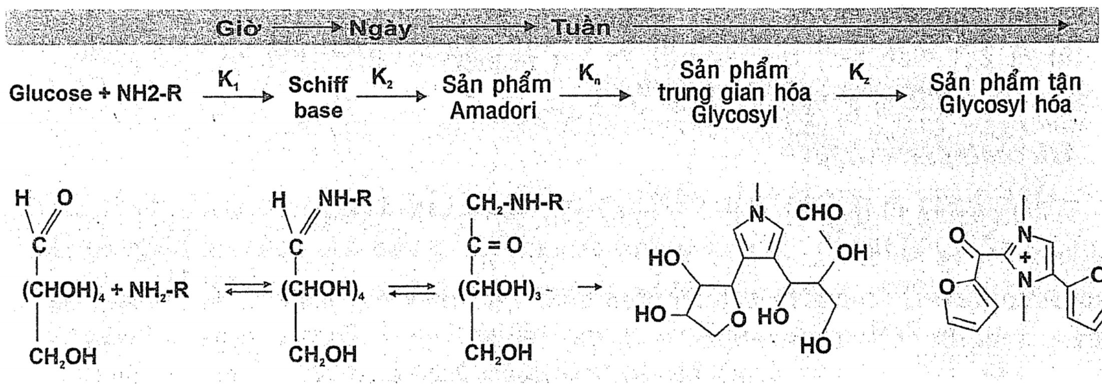
Bảng 2.6. Ý nghĩa của nồng độ peptid C trong thử nghiệm glucagon

Trạng thái cơ bản	Sau tiêm glucagon 6 phút	Ý nghĩa
>1,8 µg/L (0,5 nmol/L)	>2,9 µg/L(0,8 nmol/L)	ĐTĐ typ 2
<0,7 µg/L (0,2 nmol/L)	<1,0 µg/L (0,3 nmol/L)	ĐTĐ typ 1
0,7-1,8 µg/L (0,2-0,5 nmol/L)	Không tăng	Không đưa ra được kết luận nào

4.4.3. Các xét nghiệm theo dõi ĐTĐ

Glycohemoglobin

Hb người trưởng thành bình thường bao gồm HbA (95-97%), HbA_2 (<3%) và HbF (< 1%). Một lượng nhỏ HbA bị glycosyl hoá tạo thành glycohemoglobin. HbA_1 được tạo thành do sự glycosyl hoá nhóm amin tự do của valin ở đầu N tận của chuỗi beta với các carbohydrat khác nhau. Ngoài ra sự glycosyl hoá còn xảy ra ở các nhóm amin tự do khác trong phân tử Hb. Tất cả các loại Hb bị glycosyl hoá được gọi là glycohemoglobin.



Hình 2.4. Sự hình thành các sản phẩm glycosyl hoá

HbA_1 bình thường từ 5-7%, bao gồm: HbA_{1a}, HbA_{1b} và HbA_{1c}. HbA gắn với fructose 1,6-diphosphat tạo HbA_{1a1}, gắn với glucose-6-phosphat tạo thành HbA_{1a2}, gắn với fructose-6-phosphat tạo HbA_{1b}, gắn với glucose tạo HbA_{1c}. HbA_{1c} chiếm 75-80% lượng HbA_1 (4-6%). Bệnh nhân ĐTĐ có tỷ lệ HbA_1 cao hơn bình thường. Đời sống của hồng cầu bình thường là 120 ngày, phản ứng glycosyl hoá xảy ra tỷ lệ thuận với nồng độ glucose trong máu, vì vậy xét nghiệm tỷ lệ HbA_1 hay HbA_{1c} là chỉ điểm cho nồng độ glucose máu trung bình trong giai đoạn 2 tháng trước đó. Đây là xét nghiệm hữu ích cho việc theo dõi điều trị bệnh nhân ĐTĐ, dự báo nguy cơ biến chứng.

Bảng 2.7. Danh pháp của các loại glycohemoglobin

HbAo	90%	Phần HbA không bị glycosyl hoá
HbA_1	5-7%	HbA bị glycosyl hoá nhóm amin tự do của valin ở đầu N tận của chuỗi β
- HbA_{1a}		
HbA_{1a1}		glycosyl hoá với fructose 1,6-diphosphat
HbA_{1a2}		glycosyl hoá với glucose -6-phosphat
- HbA_{1b}		glycosyl hoá với fructose -6-phosphat
- HbA_{1c}		glycosyl hoá với glucose, chiếm 75-80% HbA1

Có rất nhiều phương pháp khác nhau dùng để đo tỷ lệ HbA_1: sắc ký ái lực, sắc ký trao đổi ion, điện di, miễn dịch. Giá trị quy chiếu phụ thuộc vào phương pháp xét nghiệm và hoá chất thuốc thử.

Các bệnh lý về Hb có thể làm cho các kết quả xét nghiệm về glycohemoglobin sai lệch vì các Hb bệnh lý có thể ảnh hưởng đến phương pháp xét nghiệm. Hơn nữa, các bệnh lý này thường gây giảm sinh hồng cầu hay tan huyết, dẫn đến khó có thể phân tích kết quả của xét nghiệm glycohemoglobin. Trong các trường hợp này, chúng ta có thể dùng xét nghiệm fructosamin để thay thế.

Fructosamin

Các protein huyết thanh gắn với glucose trong phản ứng glycosyl hoá tạo fructosamin. Vì albumin là protein có nhiều nhất trong huyết thanh nên sự đo lường fructosamin chủ yếu là đo lượng albumin bị glycosyl hoá. Thời gian bán huỷ của albumin là 2-3 tuần nên fructosamin là xét nghiệm đánh giá sự kiểm soát nồng độ glucose trong khoảng 3 tuần trước đó

Microalbumin niệu

ĐTĐ gây ra những biến đổi ở thận dẫn đến bệnh thận do ĐTĐ. Biến chứng này hình thành trong nhiều năm và có thể làm chậm sự tiến triển của nó bằng sự kiểm soát tốt nồng độ glucose máu. Dấu hiệu sớm của bệnh thận trong ĐTĐ là sự tăng bài tiết albumin trong nước tiểu. Sự định lượng microalbumin niệu cho phép chẩn đoán biến chứng thận giai đoạn sớm, trước khi xuất hiện protein niệu. Nồng độ albumin niệu vi lượng từ 20 đến 300 mg/24 giờ, protein niệu> 0,5 g/24 giờ.

Khuyến cáo sàng lọc ĐTĐ

– Người lớn không có triệu chứng, không mang thai: glucose máu khi đói được dùng hiều hơn là OGTT.

– Sàng lọc tất cả người lớn từ 45 tuổi trở lên ít nhất 3 năm 1 lần.

– Người lớn, không triệu chứng, không mang thai với ít nhất một trong các biểu hiện dưới đây phải xét nghiệm ở lứa tuổi trẻ hơn và tần số nhiều hơn:

+ Béo phì (BMI $\geq$27 kg/m^2).

+ Thế hệ thứ nhất của gia đình có người ĐTĐ.

+ Nhóm chủng người có nguy cơ cao.

+ Sinh con > 4 kg.

+ Có tiền sử ĐTĐ thai nghén.

+ Tăng huyết áp.

+ HDL $\leq$ 35 hoặc triglycerid $\geq$ 250 mg/dL.

+ IGT hay IFG ở lần xét nghiệm trước.

– Phụ nữ có thai: 50g OGTT với kết quả sau 1 giờ ở tuần thứ 24-28 của thai kỳ (nếu trước đó đã bị ĐTĐ thai nghén, nên xét nghiệm sớm hơn). Nếu sàng lọc sơ bộ dương tính, làm tiếp 100g OGTT 3 giờ.

5. HẠ GLUCOSE MÁU (HYPOGLYCEMIA)

Nồng độ glucose máu bình thường được điều hoà trong giới hạn rất hẹp, phản ánh sự phụ thuộc hoàn toàn của não vào glucose cho chuyển hoá cung cấp năng lượng. Người khỏe mạnh bình thường có nồng độ glucose huyết tương từ 60-90 mg/dL (3,3-5,0 mmol/L) sau một đêm nhịn đói, chỉ tăng nhẹ lên đến 120-130 mg/dL (6,7-7,2 mmol/L) sau một bữa ăn hỗn hợp. Có một hệ thống điều hoà để đảm bảo sự hằng định nội môi của glucose, rối loạn hệ thống này có thể dẫn đến giảm glucose máu, mức độ trầm trọng đủ gây ra thảm hoạ hoặc các biểu hiện nhẹ nhàng làm bỏ qua sự chú ý lâm sàng. Các triệu chứng không đặc hiệu của giảm glucose máu gây khó khăn cho chẩn đoán. Tuy nhiên, những tiến bộ trong hiểu biết về cơ chế điều hoà glucose ở mức độ sinh lý và mức độ phân tử cung cấp các phương tiện hữu ích giúp cho các nhà lâm sàng chẩn đoán được nguyên nhân của hạ glucose máu.

5.1. Định nghĩa

Nồng độ glucose huyết tương dưới 50 mg/dL (2,8 mmol/L) ở người lớn được xem như hạ glucose máu, tuy nhiên không xác lập được một giá trị tuyệt đối nào một cách tin cậy. Phụ nữ khoẻ mạnh có thể nồng độ glucose xuống tới 25-30 mg/dL (1,4-1,7 mmol/L) sau 72 giờ nhịn đói, nhiều khi trẻ sơ sinh glucose huyết tương thấp đến 30 mg/dl (1,7 mmol/L) vẫn bình thường. Tuy nhiên, phần lớn các tác giả nhất trí rằng trẻ em có nồng độ glucose huyết tương dưới 50 mg/dL nên được theo dõi cẩn thận, chẩn đoán và can thiệp điều trị nên bắt đầu ở nồng độ dưới 40 mg/dL (2,24 mmol/L).

Vì não không có khả năng dự trữ glucose cũng như khả năng tân tạo glucose, năng lượng cung cấp cho hoạt động của não phần lớn do glucose từ máu cung cấp. Tốc độ vận chuyển glucose qua hàng rào máu não bởi GLUT1 (Glucose Transporter 1) cao hơn tốc độ chuyển hoá glucose ở não trong điều kiện bình thường. Khi nồng độ glucose máu giảm xuống dưới mức độ báo động, tốc độ vận chuyển glucose vào não giảm. Sự giảm glucose máu làm não và có thể cả gan trở nên nhạy cảm, hoạt hoá dòng thác giải phóng các hormon làm tăng glucose máu. Ngưỡng glucose máu gây giải phóng các hormon gây tăng glucose máu ở người khoẻ mạnh là khoảng từ 60-70 mg/dL (3,3-3,9 mmol/L).

5.2. Các dấu hiệu và triệu chứng

Các triệu chứng không đặc hiệu, có thể nhầm lẫn với nhiều triệu chứng cơ năng khác gây khó khăn cho chẩn đoán. Các triệu chứng của hạ glucose máu chủ yếu là các dấu hiệu của hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh giao cảm.

Các triệu chứng thần kinh

Đau đầu, lú lẫn, ngủ lịm, mất ý thức, hôn mê. Các tổn thương não không hồi phục hoặc tử vong có thể xảy ra nếu hạ glucose máu và hôn mê kéo dài.

Các triệu chứng kích thích thần kinh giao cảm

Sự giảm nhanh glucose máu kích thích giải phóng adrenalin gây các triệu chứng như vã mồ hôi, yếu, run rẩy, nôn, đói, mạch nhanh, khó chịu ở vùng thượng vị.

Các dấu hiệu và triệu chứng khác

Bên cạnh các triệu chứng thần kinh trung ương và thần kinh giao cảm, hạ glucose máu cấp còn có các dấu hiệu khác. Thay đổi huyết động học bao gồm nhịp tim nhanh, tăng lưu lượng tim, thay đổi trên điện tim (T dẹt, khoảng Q-T kéo dài), có thể loạn nhịp tim.

Các thay đổi hoá sinh tuỳ thuộc nguyên nhân gây hạ glucose máu.

5.3. Phân loại

Hạ glucose máu không phải là một bệnh mà là một chỉ điểm cho sự rối loạn hằng định nội môi của glucose. Khi hạ glucose máu được xác định, nguyên nhân của nó phải được tìm ra. Hạ glucose máu có thể phân loại làm 3 nhóm sau: hạ glucose máu khi đói (fasting hypoglycemia), hạ glucose máu phản ứng (reactive hypoglycemia) và hạ glucose máu do kích thích (induced hypoglycemia).

Mặc dù các bệnh nhân hạ glucose máu khi đói có thể có triệu chứng sau ăn, những bệnh nhân hạ glucose máu phản ứng không bao giờ có triệu chứng khi đói. Một cách thức khác để phân biệt là các biểu hiện lâm sàng của hạ glucose máu khi đói hầu như không cải thiện nếu không có can thiệp, trong khi bệnh nhân hạ glucose máu phản ứng luôn khỏi không cần sử dụng thức ăn.

Hạ glucose máu khi đói là sự mất cân bằng hằng định nội môi glucose dẫn đến hạ glucose máu khi không ăn (đói). Hạ glucose máu khi đói luôn là bệnh lý.

Trong hạ glucose máu phản ứng, bệnh nhân có triệu chứng lâm sàng sau ăn và nồng độ glucose huyết tương lúc đó là dưới 45-50 mg/dL (2,5-2,8 mmol/L). Các bệnh nhân hạ glucose máu phản ứng hiếm khi có triệu chứng thần kinh, glucose huyết tương nói chung không dưới 40 mg/dL, giai đoạn hạ glucose máu thường ngắn.

Người bình thường khi đói, các hormon và cơ chất thay đổi để duy trì nồng độ glucose máu bình thường (ngăn chặn sự hạ glucose máu). Sự giảm nồng độ glucose máu một ít (giảm 5-10 mg/dL) hay lượng calo đưa vào giảm làm giảm nồng độ insulin huyết tương. Sự giảm nồng độ insulin huyết tương là thay đổi hormon chủ yếu dẫn đến tăng tạo glucose ở gan và giảm sử dụng glucose ở cơ, mô mỡ, kết quả là nồng độ glucose máu trở về bình thường.

Bảng 2.8. Phân loại hạ glucose máu

I. Hạ glucose máu khi đói:

A. Nội tiết: 1. Tăng bài tiết insulin hoặc insulin-like factor:
- a. khối u tiểu đảo tăng bài tiết insulin
- b. tăng sinh tiểu đảo (adenomatosis, ...)
- c. các khối u ngoài tụy

2. Suy giảm các hormon đối kháng với insulin:
- a. Suy tuyến yên
- b. Suy ACTH hay GH
- c. Bệnh Addison

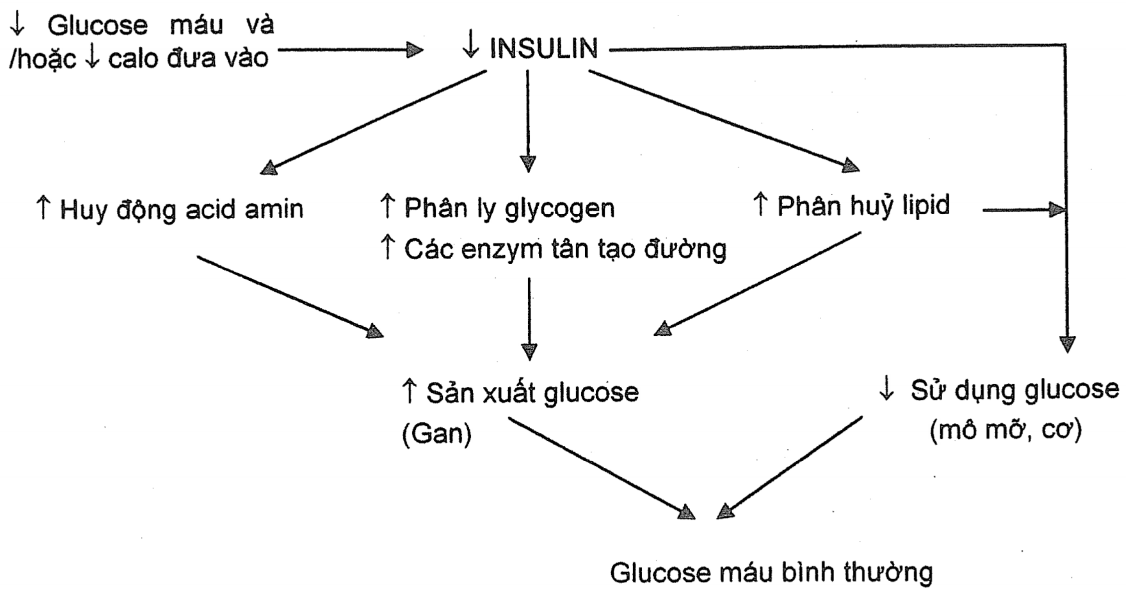
B. Gan:
1. Bệnh ứ glycogen
2. Bệnh bẩm sinh thiếu hụt enzym tân tạo glucose
3. Hoại tử gan cấp: do độc tố, viêm gan virus, hội chứng Reye
4. Suy tim sung huyết

C. Thiếu hụt cơ chất của sự tân tạo glucose:
1. Có thai, cho con bú
2. Giảm glucose máu nhiễm ceton ở trẻ em
3. Suy thận mạn tính
4. Suy dinh dưỡng nặng
5. Bệnh xirô niệu

D. Không rõ ràng:
1. Hội chứng tự miễn insulin
2. Suy giảm carnitin hệ thống
3. Tăng insulin hạ glucose máu ở trẻ em.

II. Hạ glucose máu phản ứng: A. Phản ứng chức năng
B. Thức ăn

III. Hạ glucose máu do kích thích: A. Insulin và sulfonylure
B. Do rượu C. Do thuốc



Hình 2.5. Sự điều hoà hằng định nội môi glucose khi đói

5.4. Các xét nghiệm đánh giá hạ glucose máu

5.4.1. Glucose huyết tương

Sự giảm nồng độ glucose huyết tương là tiêu chuẩn bắt buộc để chẩn đoán hạ glucose máu. Nồng độ glucose bình thường tại thời điểm xảy ra các triệu chứng loại trừ hạ glucose máu và cần phải tìm các nguyên nhân khác.

5.4.2. Insulin huyết tương

Xét nghiệm định lượng insulin giúp ích cho việc chẩn đoán tăng tiết quá mức insulin gây hạ glucose máu khi đói. Xét nghiệm này là đánh giá ban đầu với tất cả các bệnh nhân hạ glucose máu khi đói. Nồng độ insulin sau một đêm nhịn đói nhìn chung là dưới 10 μU/ml, nhưng ở người béo phì hay sau truyền glucose có thể cao hơn. Các phương pháp miễn dịch hoá phát quang (immunochemiluminometric assays-ICMA) đặc hiệu với insulin và không có phản ứng chéo với proinsulin, độ nhạy ở mức dưới 1 μU/ml, nên nồng độ insulin cao hơn bình thường từ 2-3 μU/ml có thể đủ nhạy để chẩn đoán chứng tăng tiết insulin.

Nên xét nghiệm đồng thời cả glucose huyết tương để có thể phân tích mối liên quan với nồngđộ insulin, tốt nhất là trong cùng một mẫu máu. Vì nồng độ glucose máu có tác dụng điều hoà sự bài tiết insulin, bình thường nồng độ glucose máu thấp phải tương ứng với nồng độ insulin thấp. Trước đây thường sử dụng tỷ số insulin/glucose để đánh giá chứng tăng tiết insulin (hyperinsulinism). Bình thường tỷ số này < 0,03 (insulin tính theo đơn vị μU/ml, glucose đơn vị mg/dL). Tuy nhiên giá trị chẩn đoán của chỉ số này có hạn, chỉ nên xem như một gợi ý. Khi cả glucose và insulin được định lượng đồng thời trong thử nghiệm nhịn đói thì khả năng chẩn đoán chứng tăng tiết insulin của tỷ số này tăng lên.

5.4.3. Peptid C

Xác định peptid C là xét nghiệm cơ bản để phân biệt tăng insulin nội sinh hay ngoại sinh. Vì insulin và peptid C được tế bào beta bài tiết với số phân tử tương đương nhau, hai peptid này có tính miễn dịch khác nhau, tốc độ thanh thải peptid C chậm hơn insulin; nên sự tăng nồng độ peptid C khi đói là chỉ điểm cho sự tăng bài tiết của tế bào beta.

5.4.4. Proinsulin

Bình thường proinsulin chiếm dưới 20% tổng lượng insulin có tính phản ứng miễn dịch trong huyết tương. Trong một vài trạng thái, bao gồm cả các khối u của tiểu đảo, proinsulin chiếm tới hơn 70% . Những bệnh nhân suy thận và những thành viên của gia đình mắc chứng tăng proinsulin lành tính, nồng độ proinsulin cũng tăng. Việc định lượng proinsulin không thể là xét nghiệm duy nhất chẩn đoán phân biệt các trạng thái bệnh lý này. Cần lưu ý là proinsulin có phản ứng chéo với peptid C trong hầu hết các phương pháp miễn dịch phóng xạ (RIA) định lượng peptid C, phương pháp xác định proinsulin bằng HPLC hay miễn dịch hóa phát quang (ICMA) đặc hiệu hơn.

5.4.5. Thử nghiệm nhịn đói kéo dài

Xét nghiệm đáng tin cậy nhất chẩn đoán nguyên nhân hạ glucose máu khi đói là thử nghiệm nhịn đói kéo dài có theo dõi và kiểm soát ở bệnh viện, có thể tới 72 giờ.

Nguyên lý: sự hằng định nội môi của glucose được duy trì bởi hệ thống hormon, trong đó có insulin và glucagon. Nếu hệ thống này rối loạn, ví dụ chứng tăng tiết insulin, nồng độ insulin máu tăng khi glucose máu giảm. Việc nhịn đói tới 72 giờ gây hạ glucose máu và nguyên nhân của hạ glucose máu có thể xác định được bằng cách xét nghiệm các mẫu máu trong khi bị hạ glucose máu.

Tiến hành:

– Bệnh nhân nhịn đói, ngừng dùng các thuốc.

– Được uống các đồ uống không có năng lượng và cafein.

– Bệnh nhân nên hoạt động thể lực bình thường khi thức.

– Định lượng glucose, peptid C, insulin và có thể cả proinsulin 6 giờ một lần tới khi glucose máu $\leq$ 60 mg/dL (3,3mmol/L) thì cứ 1-2 giờ lấy máu để xét nghiệm.

– Nếu bệnh nhân có triệu chứng của hạ glucose máu và glucose huyết tương $\leq$ 45 mg/dL thì ngừng nghiệm pháp.

– Kết thúc thử nghiệm, định lượng glucose, peptid C, insulin và có thể cả proinsulin, β-hydroxybutyrat trong cùng một mẫu, tiếp theo tiêm tĩnh mạch 1mg glucagon và định lượng glucose sau 10, 20 và 30 phút.

– Nếu nghi ngờ suy giảm cortisol, GH hay glucagon, các hormon này cần được định lượng khi bắt đầu và kết thúc thử nghiệm.

– Ở trẻ em, thời gian nhịn đói phụ thuộc tuổi. Tối đa là 12 giờ ở trẻ < 1 tuổi và không kéo dài hơn 24 giờ ở trẻ lớn hơn.

Đánh giá kết quả:

Bình thường khi glucose huyết tương < 60 mg/dL thì insulin < 6mU/L (36 pmol/L), peptid C < 0,7 µg/L (0,2 pmol/L) và proinsulin < 25ng/L (3 pmol/L). Nếu glucose máu giảm mà insulin và peptid C lớn hơn hoặc bằng các giá trị nói trên thì gợi ý có khối u tiểu đảo (insulinoma).

Nếu trong vòng 72 giờ mà glucose huyết tương không giảm xuống dưới 45 mg/dL (2,5mmol/L) và insulin < 6mU/L (36 pmol/L), peptid C < 0,7 µg/L (0,2 pmol/L) thì loại trừ insulinoma.

5.4.6. Các xét nghiệm khác

Các thử nghiệm uống arginin hay leucin, tiêm tĩnh mạch tolbutamid, glucagon hay canxi nhìn chung có ít giá trị trong chẩn đoán phân biệt.

Glucagon nồng độ cao là yếu tố kích thích bài tiết insulin trực tiếp. Các khối u tế bào tiểu đảo đặc biệt nhạy trong đáp ứng với glucagon in vitro. Bệnh nhân insulinoma có thể tăng bài tiết quá mức insulin sau tiêm tĩnh mạch 1mg glucagon. Nồng độ insulin tối đa sau tiêm 5 phút bình thường là dưới 150 µU/ml, một số bệnh nhân u tiểu đảo có thể có nồng độ lớn hơn giới hạn trên vài lần.

6. CÁC RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA CARBOHYDRAT BẨM SINH

6.1. Bệnh ứ glycogen (Glycogen storage diseases)

Bệnh ứ glycogen bao gồm một nhóm các rối loạn di truyền do thiếu hụt một hay nhiều enzym liên quan đến chuyển hóa glycogen. Các bất thường này có thể biểu hiện như các bệnh lý của gan, tim, cơ xương. Có hơn 10 typ bệnh, tuy nhiên một số typ rất hiếm gặp.

Typ I hay bệnh von Gierke là một trong các rối loạn hay hặp nhất. Nguyên nhân do thiếu hụt hoặc không có glucose -6-phosphatase ở gan. Trẻ mắc bệnh thấp bé, bụng rất to do gan to, giảm glucose máu nặng, tăng acid lactic máu, tăng lipid máu. Có thể chẩn đoán bằng thử nghiệm tiêm glucagon hoặc epinephrin.

Chẩn đoán xác định tất cả các typ bệnh phải dựa vào đo hoạt độ enzym của mô thiếu hụt và sinh thiết mô tổn thương.

Bảng 2.9. Các bệnh ứ glycogen

Typ bệnh	Enzym thiếu hụt	Biểu hiện lâm sàng
I (Bệnh von Gierke)	Glucose-6-phosphatase	Gan rất to, hạ glucose máu nặng, nhiễm toan acid lactic, tăng lipid máu, chậm lớn
II (Bệnh Pompe)	A-1,4-Glucosidase	Trẻ em: tim to, yếu cơ, chết sớm Người lớn: yếu cơ
III (Bệnh Cori)	Amylo-1,6-Glucosidase (enzyme cắt nhánh)	Gan to, yếu cơ, hạ glucose máu
IV (Bệnh Andersen)	α-1,4-Glucan: α-1,4-Glucan, 6-glucosyl transferase (enzym gắn nhánh)	Gan to, xơ gan, chậm lớn, chết sớm
V (Bệnh McArdle)	Phosphorylase cơ	Chuột rút sau tập thể dục, một nửa số bệnh nhân có myoglobin niệu
VI (Bệnh Hers)	Phosphorylase gan	Gan to, biểu hiện lâm sàng nhẹ
VII (Bệnh Tauri)	Phosphofructokinase cơ	Chuột rút sau tập thể dục, một số bệnh nhân có myoglobin niệu
VIII	Adenyl kinase	Co cứng, mất nước, catecholamin niệu cao, chết khi còn ấu thơ
IX	Phosphorylase b kinase	Gan to, nồng độ glycogen trong gan tăng
X	Kinase phụ thuộc AMP vòng	Gan to

6.2. Rối loạn chuyển hoá galactose

Rối loạn chuyển hóa galactose (galactosemia) là một bệnh di truyền hiếm gặp, bệnh nhân không chuyển hóa được galactose do thiếu hụt hoặc không có một trong ba enzym chuyển hóa galactose. Ba enzym đó là galactokinase, galactose-1-phosphat uridin tranferase và UDP galactose-4-epimerase. Bệnh galactosemia cổ điển là do thiếu hụt transferase.

Thiếu hụt galactose-1- phosphat uridyl transferase

Vì galactose có trong thành phần lactose của sữa, nên trẻ bị galactosemia cổ điển được chẩn đoán khi còn nhũ nhi. Sau khi ăn sữa, xuất hiện nôn, tiêu chảy, xơ gan, đục thủy tinh thể, chậm phát triển tinh thần. Trẻ chậm lớn và có thể tử vong nếu không được điều trị bằng sữa nhân tạo không chứa lactose.

Chẩn đoán galactosemia dựa vào sự phát hiện galactose trong nước tiểu hoặc huyết thanh, khẳng định chẩn đoán bằng đo hoạt độ glactose-1-phosphat uridyl transferase trong hồng cầu. Chương trình sàng lọc galactosemia dựa trên đo hoạt độ transferase trong hồng cầu.

Thiếu hụt UDP galactose-4-epimerase

Rối loạn rất hiếm gặp, biểu hiện lâm sàng tương tự như thiếu hụt transferase.

Thiếu hụt galactokinase

Biểu hiện chủ yếu của bệnh là đục thủy tinh thể do lắng đọng galactitol ở thể thủy tinh. Chẩn đoán xác định: không có galactokinase trong hồng cầu và hoạt độ transferase bình thường.

6.3. Rối loạn chuyển hoá fructose

Fructose có thể xuất hiện trong nước tiểu sau ăn hoa quả, mật ong, xi rô, trường hợp này không có ý nghĩa lâm sàng. Fructose có trong nước tiểu bệnh nhân rối loạn chuyển hóa fructose do thiếu hụt enzym cần thiết cho chuyển hóa fructose. Có ba nhóm rối loạn chuyển hóa fructose, tất cả đều di truyền lặn nhiễm sắc thể thường.

Không dung nạp fructose do di truyền do thiếu hụt enzym fructose 1-phosphat aldolase, gây ứ đọng fructose-1-phosphat trong tế bào. Khi ăn hoa quả hoặc sản phẩm chứa đường saccarose, trẻ xuất hiện nôn, giảm glucose máu, gan to, chậm lớn. Chẩn đoán dựa vào tìm thấy fructose trong nước tiểu, giảm glucose và phosphat máu sau khi làm thử nghiệm dung nạp fructose đường tĩnh mạch.

Thiếu hụt fructose-1,6-diphosphatase, enzym cần thiết cho chuyển pyruvat thành glucose, làm trẻ giảm glucose khi đói, nhiễm acid lactic, gan to, tiên lượng rất xấu.

Fructose niệu (Fructosuria) là bệnh lành tính do thiếu hụt fructokinase của gan, đặc trưng bởi sự tăng cao fructose máu và nước tiểu sau khi ăn fructose hoặc saccarose. Điều quan trọng là không được nhầm lẫn rối loạn này với đái đường. Định lượng glucose bằng các kỹ thuật đặc hiệu hoặc không đặc hiệu để xác định đó là fructose hay glucose có thể hữu ích.

6.4. Bệnh ứ mucopolysaccarid (Mucopolysaccharide storage diseases)

Mucopolysaccharid là thành phần cấu trúc của sụn, xương, da, các mô liên kết khác. Cấu tạo gồm rất nhiều các đơn vị là các disaccarid (hexosamin và acid uronic, hexosamin thường acetyl hóa và gắn nhóm sulfat). Chúng được thoái hóa bởi các enzym của lysosom.

Bệnh ứ mucopolysaccarid (Mucopolysaccharidoses) là các rối loạn di truyền do thiếu hụt một hoặc vài enzym thoái hóa của lysosom. Mucopolysaccarid (Glycosaminoglycan) tích tụ trong các mô khác nhau và bài tiết trong nước tiểu. Ba nhóm mucopolysaccarid có liên quan là dermatan sulfat, heparan sulfat và keratan sulfat.

Hội chứng Hurler là nguyên mẫu cho các bệnh mucopolysaccaridose. Bệnh tiến triển nặng nề với đặc điểm đục giác mạc, tử vong thường trước 10 tuổi. Trẻ bị bệnh có bộ mặt thô, bất thường xương, chậm phát triển và gan lách to. Xét nghiệm bao gồm sàng lọc mucopolysaccarid niệu, định lượng acid hexuronic, điện di xác định các thành phần mucopolysaccarid nước tiểu. Chẩn đoán xác định bằng trực tiếp đo hoạt độ enzym nghi nghờ trong bạch cầu hoặc nguyên bào sợi nuôi cấy.

7. CÁC KỸ THUẬT PHÂN TÍCH GLUCOSE

7.1. Phân tích glucose huyết tương và dịch não tủy

7.1.1. Mẫu bệnh phẩm

Trong quá khứ, định lượng glucose thường sử dụng mẫu máu toàn phần. Ngày nay, huyết thanh hoặc huyết tương là các loại mẫu được lựa chọn. Tuy nhiên, việc sử dụng máu toàn phần lại trở nên quan trọng vì các thiết bị đo đường huyết tại nhà dùng máu toàn phần. Glucose huyết thanh hoặc huyết tương cao hơn máu toàn phần 10 đến 15% vì sự khác nhau về hàm lượng nước giữa hai loại mẫu bệnh phẩm. Glucose phân bố đều giữa tế bào máu và huyết tương, nhưng máu toàn phần với hematocrit bình thường chỉ chứa khoảng 80% lượng nước khi so sánh với cùng một thể tích huyết tương.

Có một vài ưu thế của việc sử dụng huyết thanh hay huyết tương định lượng glucose so với máu toàn phần. Trước hết, huyết thanh và huyết tương thích hợp cho các kỹ thuật tự động. Tiếp nữa, hematocrit không ảnh hưởng đến glucose huyết thanh hay huyết tương, trong khi sự tăng hematocrit làm giảm glucose máu toàn phần do lượng nước trong máu giảm. Hồng cầu cũng chứa các chất khử không phải glucose khác, có thể ảnh hưởng đến việc định lượng glucose dùng phương pháp khử. Cuối cùng, sử dụng huyết tương hay huyết thanh không cần chất bảo quản.

Trong máu toàn phần, glucose bị chuyển hóa bởi hồng cầu, bạch cầu, tiểu cầu và bất cứ vi khuẩn nào nhiễm vào, vì vậy nồng độ glucose giảm với tốc độ 12%/giờ ở nhiệt độ phòng. Quá trình đường phân có thể bị ức chế bằng cách cho thêm sodium fluorid vào mẫu bệnh phẩm. Các ion fluorid ức chế enzym enolase và fructose-1,6-diphosphatase, ngăn chặn quá trình đường phân. Chúng còn ức chế đông máu bằng cách gắn canxi, nhưng đông máu có thể xảy ra sau vài giờ. Do vậy, hỗn hợp fluorid- oxalat thường được dùng. Iodoacetat cũng có thể được dùng như tác nhân chống phân hủy glucose. Nó ức chế phosphoglyceraldehyd dehydrogenase của quá trình đường phân. Với các chất bảo quản này, glucose ổn định 24 giờ trong máu toàn phần ở nhiệt độ phòng. Các chất bảo quản này có thể ức chế một số phản ứng enzym, làm cho mẫu bệnh phẩm không thể dùng cho một số xét nghiệm khác, ví dụ định lượng urê bằng phương pháp urease.

Khi không dùng chất bảo quản, huyết thanh hoặc huyết tương cần được tách khỏi tế bào trong vòng 1 giờ sau khi lấy máu. Sau khi tách, glucose trong huyết thanh hoặc huyết tương ổn định tới 8 giờ ở nhiệt độ 25°C và 72 h ở 4°C nếu mẫu không còn tế bào và không nhiễm vi khuẩn.

Huyết thanh hoặc huyết tương máu tĩnh mạch được sử dụng cho phân tích glucose. Khi đói, glucose trong máu mao mạch và động mạch cao hơn trong máu tĩnh mạch khoảng 0,2 mmol/L. Khi mẫu bệnh phẩm được lấy 15 đến 90 phút sau thử nghiệm carbohydrat, nồng độ glucose máu mao mạch cao hơn máu tĩnh mạch 1,8 mmol/L. Vì vậy, máu cần được thu thập từ một nguồn duy nhất trong thử nghiệm dung nạp glucose.

Vì DNT thường nhiễm khuẩn hoặc các tế bào khác, luôn phải định lượng glucose ngay hoặc phải bảo quản với chất chống phân hủy đường.

7.1.2. Các phương pháp

Có thể sử dụng cùng một phương pháp để định lượng glucose trong máu và DNT.

Các phương pháp định lượng có thể được xếp thành 2 loại: hóa học và enzym. Phương pháp enzym đặc hiệu hơn phương pháp hóa học. Phần lớn các phương pháp hóa học hiện không còn được sử dụng vì thiếu đặc hiệu, chậm và không hiệu quả, nhưng sẽ được trình bày tóm tắt để giới thiệu lịch sử.

Phương pháp hóa học

Oxy hóa khử: các phương pháp hóa học cũ dựa trên kỹ thuật oxy hóa khử. Trong môi trường kiềm, glucose khử ion đồng hai (Cu^{++}) thành ion đồng một (Cu^{+}). Trong môi trường kiềm, dạng enol của glucose chiếm ưu thế, liên kết đôi và điện tích âm có mặt trong anion enol làm glucose là chất khử. Vì glucose, fructose và mannose chỉ khác nhau ở nguyên tử carbon thứ hai, tất cả chúng đều tạo cùng dạng enendiol và đều được đo bằng các phương pháp dựa trên tính khử của glucose. Các chất khử không phải đường như acid uric, acid ascorbic và creatinin cũng sẽ được đo khi dùng phương pháp này. Sự khác nhau về độ đặc hiệu của phương pháp khử phụ thuộc vào chất nhiễu được loại bỏ hiệu quả như thế nào khi khử protein và màu sinh ra của phản ứng.

Trong phương pháp Somogyi-Nelson, protein được kết tủa bằng bari hydroxid và kẽm sulfat, chất sinh màu trong thuốc thử là arsenomolybdat bị khử thành hợp chất molybdat màu xanh da trời bởi ion Cu^{+}. Đây là kỹ thuật oxy hóa khử đặc hiệu nhất vì acid uric và creatinin đó được kết tủa với protein. Phương pháp Folin-Wu sử dụng dịch lọc acid tungstic và thuốc thử màu phosphomolybdat nhưng thiếu đặc hiệu vì các chất khử khác không phải đường có trong dịch lọc. Trong phương pháp ferricyanid kiềm, glucose khử ferricyanid màu vàng thành ferrocyanid không màu, được dùng định lượng glucose trong các máy tự động nhưng vẫn bị nhiễu bởi chất khử.

Δ-toluidin là phương pháp hóa học đặc hiệu nhất, tuy nhiên rất độc do Δ-toluidin hiện được xem là chất gây ung thư.

Phương pháp enzym

Các phương pháp enzym sử dụng các enzym làm thuốc thử để tăng tính đặc hiệu phản ứng với glucose. Các phương pháp này định lượng glucose thực chứ không phải các chất khử. Đây là các phương pháp phổ biến nhất đang được sử dụng hiện nay vì tiến hành nhanh và đơn giản, dễ dàng tự động hóa, sử dụng một lượng nhỏ mẫu và đặc hiệu cao. Ba phương pháp enzym là hexokinase, glucose oxidase và glucose dehydrogenase, trong đó hexokinase được xem là phương pháp quy chiếu.

Phương pháp Hexokinase:

Nguyên lí của phương pháp:

$$\text{Glucose} + \text{ATP} \xrightarrow{\text{Hexokinase}} \text{Glucose-6-phosphat} + \text{ADP}$$

$$\text{Glucose-6-phosphate} + NADP^+ \xrightarrow{\text{G6PD}} \text{6-Phosphogluconat} + \text{NADPH} + \text{H+}$$

Hexokinase (HK) xúc tác phản ứng phosphoryl hóa glucose bởi ATP tạo glucose-6- phosphat và ADP. Phản ứng thứ hai glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PDH) xúc tác sự oxy hóa glucose-6-phosphat bởi $NADP^+$ để tạo NADPH. Sự tăng mật độ quang NADPH được đo tại bước sóng 340 nm và tỷ lệ thuận với nồng độ glucose trong mẫu thử. Khi G6PDH của nấm thì coenzym sử dụng là $NADP^+$, khi G6PDH của vi khuẩn thì NAD^+ được sử dụng.

Phương pháp quy chiếu HK sử dụng dịch lọc không chứa protein làm mẫu thử, nhưng phương pháp này mất nhiều thời gian đối với công việc thường quy. Huyết thanh hoặc huyết tương có thể sử dụng trực tiếp với việc trắng mẫu tại bước sóng 340 nm để hiệu chỉnh các chất nhiễu hấp thụ ánh sáng tại 340 nm. Để tiết kiệm thời gian, nhiều phòng xét nghiệm không chạy mẫu trắng, vì vậy kết quả đạt được cao hơn so với phương pháp quy chiếu một chút.

Sự kết hợp tính đặc hiệu của HK và G6PDH hạn chế các yếu tố nhiễu carbohyrat khác. HK phosphoryl hóa cả fructose và mannose nhưng các đường này có trong máu với nồng độ không đủ cao để gây nhiễu.

Huyết tán ảnh hưởng đến phương pháp này vì hồng cầu có G6PDH và 6-phosphogluconat dehydrogenase, cả 2 enzym sử dụng $NADP^+$ làm cơ chất. Phần lớn các phương pháp hiện nay dùng enzym vi khuẩn để giảm nhiễu do huyết tán. Cả huyết tương và huyết thanh có thể sử dụng làm mẫu thử. Sodium fluorid và các chất chống đông như heparin, EDTA, oxalate không ảnh hưởng đến phương pháp. Việc trắng mẫu thường bị bỏ qua sẽ gây ảnh hưởng nhiều khi mẫu huyết tán rõ, vàng da, đục. Nhược điểm chính của phương pháp là giá thành cao.

Phương pháp HK cũng có thể sử dụng một chất chỉ thị như phenazine methosulfat (PMS) và iodonitrotetrazolium (INT) để mật độ quang có thể đo được ở vùng khả kiến. INT bị khử bởi NADPH để tạo sản phẩm màu có độ hấp thụ ánh sáng cực đại tại 520nm.

Phương pháp glucose oxidase

$$\beta\text{-glucose} + O2 \xrightarrow{\text{Glucose oxidase}} \text{D-Gluconic acid} + H_2O_2$$

Glucose oxidase (GOD) đặc hiệu cao với beta-glucose. Dung dịch glucose trong nước ở trạng thái cân bằng chứa 1/3 alpha D glucose và 2/3 beta D glucose. Vì vậy, điều quan trọng là dung dịch glucose chuẩn sử dụng trong phương pháp này cần ít nhất 2 giờ để đạt trạng thái cân bằng. Vì beta glucose bị oxy hóa bởi glucose oxidase, alpha glucose chuyển thành dạng beta bởi định luật khối lượng. Phương pháp glucose oxidase đôi khi chứa enzym mutarotase để làm nhanh tiến trình này. Nồng độ glucose tỷ lệ thuận với lượng oxy tiêu thụ hoặc H_2O_2 sinh ra, cả hai có thể đo được.

H_2O_2 có thể đo bằng cách kẹp đôi với phản ứng chỉ thị peroxidase.

H_2O_2 + Chất sinh màu dạng khử $\rightarrow$ Chất màu dạng oxy hóa + H_2O

Phản ứng này kém đặc hiệu so với phản ứng glucose oxidase. Nhiều chất khử trong huyết thanh như acid uric, acid ascorbic, bilirubin và glutathion ức chế phản ứng bởi cạnh tranh vơí chất sinh màu trong phản ứng với H_2O_2; do đó làm kết quả thấp giả tạo. Các chất nhuộm như 3-methyl-2-benzolinon hydrazon (MBTH) cùng với N,N-dimethylaniline (DMA) (phương pháp Gochman) hoặc 4-aminophenazon cùng với phenol (Phương pháp Trinder) là ít bị nhiễu bởi creatinin, acid uric, hoặc hemoglobin. Các kết quả thấp có thể gặp nếu phản ứng nhiễm catalase vì catalase phân hủy H_2O_2. Thuận lợi chính của phương pháp glucose oxidase là giá thành thấp.

H_2O_2 tạo thành từ phản ứng xúc tác bởi GOD có thể đo bằng nhiều kỹ thuật khác nhau. Trong phương pháp sử dụng hóa chất khô (Vitros 250, Ortho Clinical Diagnostic), H_2O_2 phản ứng với chất sinh màu tạo sản phẩm mầu. Cường độ màu được đo ở bước sóng 540 nm bằng ánh sáng phản xạ.

Nhiều thiết bị chăm sóc tại chỗ (POCT-point of care testing), bao gồm cả máy đo khí máu, sử dụng phương pháp GOD định lượng glucose. Trong các thiết bị này, cathod bạc và anod bạch kim được bao quanh bởi dung dịch điện ly và nhiều lớp màng tại đầu nhỏ. Màng này bao gồm một lớp ngoài thấm glucose, lớp giữa chứa GOD được cố định, lớp trong thấm với hydrogen peroxid. H_2O_2 được vận chuyển qua màng trong tới điện cực dương bạch kim và được oxy hóa. Dòng điện sinh ra tỷ lệ thuận với lượng H_2O_2, vì vậy tỷ lệ với lượng glucose trong mẫu thử. Để hoàn thành mạch điện, phản ứng ở cực âm chuyển hai Ag^+ (AgCl) thành Ag với mỗi phân tử H_2O_2 bị oxy hóa.

Phương pháp glucose dehydrogenase (GDH)

Nguyên lý:

$$\beta\text{-D-Glucose} + NAD^+ \xrightarrow{\text{GDH}} \text{D-Glucono-}\Delta\text{-lacton} + NADH + H^+$$

Mutarotase được cho vào hỗn hợp phản ứng để chuyển dạng alpha sang beta. Phản ứng được đo tại 340 nm dưới dạng động học hoặc đo điểm cuối. GDH được phân lập từ Bacillus cereus rất đặc hiệu với glucose, kết quả của phương pháp này tương đồng với phương pháp HK.

G niệu.

7.1.3. Glucose dịch não tuỷ

Nồng độ glucose dịch não tủy (DNT) khoảng 60-75% trong huyết tương (2,2-3,9 mmol/L). Glucose DNT cân bằng với huyết tương, tuy nhiên thấp hơn huyết tương vì glucose được sử dụng bởi hệ thần kinh trung ương và vì sự vận chuyển tăng cường qua màng nội mô bởi chất vận chuyển đặc hiệu không gian. Phải mất 2 đến 3 giờ sự thay đổi glucose huyết tương mới gây ra thay đổi glucose DNT.

Sự tăng nồng độ glucose DNT không có ý nghĩa lâm sàng nhiều, thường chỉ phản ánh sự tăng glucose máu. Sự gia tăng glucose DNT không tỷ lệ thuận với glucose máu. Với nồng độ glucose huyết tương 44,7 mmol/L hoặc cao hơn, glucose DNT chỉ khoảng 30-40% mức glucose huyết tương.

Giảm glucose DNT thường có ý nghĩa trong chẩn đoán viêm màng não do lao, vi khuẩn, nấm; giảm glucose máu, các u thần kinh trung ương. Sự giảm glucose trong các trường hợp này là do giảm vận chuyển glucose từ máu vào DNT, tăng sử dụng glucose bởi mô thần kinh, tăng sử dụng glucose bởi vi khuẩn, bạch cầu hoặc các tế bào mới sinh trong DNT nhiễm bệnh. Vì có thể có các vi khuẩn hay tế bào trong DNT, điều quan trọng là cần phải phân tích mẫu bệnh phẩm ngay lập tức hoặc bảo quản DNT bởi các chất ức chế phân hủy đường.

Nồng độ glucose huyết tương nên được định lượng cùng lúc với DNT để giúp phân tích kết quả glucose DNT. Cả glucose huyết tương và DNT được đo lường bằng cùng một phương pháp.

7.2. Phân tích glucose nước tiểu

Glucose xuất hiện trong nước tiểu trong một số trạng thái bệnh như đái tháo đường. Các đường khác có thể xuất hiện trong nước tiểu như galactose trong bệnh galactosemia.

Nước tiểu cần được phân tích glucose ngay lập tức vì nước tiểu chứa vi khuẩn và các tế bào khác có thể làm giảm glucose bởi quá trình đường phân. Glucose trong nước tiểu 24 giờ có thể được bảo quản bằng thêm acid acetic hoặc sodium benzoat vào dụng cụ chứa nước tiểu trước khi bắt đầu thu thập. Có thể định tính hoặc định lượng glucose niệu.

Để định tính glucose niệu, có thể dùng phương pháp Benedict phát hiện các đường có tính chất khử. Glucose và các chất khử khác có thể khử ion Cu^{++} thành Cu^{+}, tạo thành CuOH màu vàng hoặc Cu_2O đỏ gạch kết tủa. Viên Clinitest ứng dụng nguyên lí này. Phương pháp này không đặc hiệu với glucose vì tất cả các đường khử khác (galactose, fructose, maltose, lactose, xylose, ribose, arabinose) đều phản ứng. Các chất khử khác như acid ascorbic, acid uric, creatinin cũng đóng góp đáng kể vào tổng lượng các chất khử có mặt trong nước tiểu.

Phương pháp dùng que nhúng (dipstick) để sàng lọc glucose trong nước tiểu dựa trên phương pháp GOD với chất sinh màu. Phương pháp này đặc hiệu với glucose và nhạy hơn phương pháp khử. Kết quả âm tính giả có thể do acid uric hay ascorbic ức chế phản ứng. Dương tính giả khi nước tiểu nhiễm hydrogen peroxid hoặc các tác nhân oxy hóa mạnh như hypochlorit.

Định lượng glucose niệu có thể sử dụng kỹ thuật HK hoặc GOD đo tốc độ tiêu thụ oxy tiêu thụ tương tự như trong huyết thanh. Phương pháp GOD dùng phản ứng H_2O_2-peroxidase không thể sử dụng vì nồng độ cao của các chất như acid uric sẽ làm nhiễu phản ứng và gây kết quả thấp giả tạo. Nước tiểu thường được pha loãng với nước trước khi định lượng.

7.3. Thể ceton

Thể ceton bao gồm acid acetoacetic, beta hydroxybutyric, aceton. Chúng có trong máu với tỷ lệ tương ứng là 20%, 78% và 2%. Tạo thể ceton quá mức gây tăng nồng độ trong máu và tăng bài xuất trong nước tiểu, gặp trong nhịn đói kéo dài hoặc đái tháo đường không kiểm soát.

Không có phương pháp nào dùng xác định thể ceton trong máu hay nước tiểu phản ứng với cả ba chất. Các kỹ thuật sử dụng nitroprussid là thường dùng nhất để bán định lượng thể ceton trong máu và nước tiểu. Acetoacetat và aceton tạo sản phẩm màu tím khi phản ứng với nitroprussiat trong môi trường kiềm. Phản ứng của nitroprussiat với acetoacetat nhạy hơn với aceton từ 15-20 lần, không xảy ra với betahydroxybutyrat. Phải sử dụng các mẫu nước tiểu và huyết thanh, huyết tương tươi, không huyết tán.

Acetoacetat và betahydroxybutyrat trong máu có thể được định lượng bằng kỹ thuật enzym đặc hiệu: β- hydroxybutyrat dehydrogenase (β-HBD).

$$\text{NADH} + \text{H}^+ + \text{Acetoacetat} \leftrightarrow \text{Beta-hydroxybutyrat} + \text{NAD}^+$$

Tại pH 7, phản ứng xảy ra theo chiều từ trái sang phải, nồng độ acetoacetat được đo bởi sự giảm mật độ quang của NADH tại 340 nm. Tại pH 8,5 đến 9, phản ứng xảy ra theo chiều từ phải sang trái, nồng độ beta-hydroxybutyrat được đo bởi sự tăng mật độ quang của NADH tại 340 nm.

Bình thường nồng độ acetoacetat và beta-hydroxybutyrat dưới 3 mg/dl (0,3 mmol/L). Ở nồng độ này, các thử nghiệm định tính sàng lọc với nitroprussiat cho kết quả âm tính.

7.4. Hemoglobin glycosyl hóa (Glycosylated Hb hoặc Glycated Hb, Glycohemoglobin)

Mẫu bệnh phẩm: máu được chống đông bằng EDTA, heparin hay fluorid. Máu toàn phần có thể bảo quản 4-8°C trong 1 tuần, dịch hemolysat có thể ổn định 4-7 ngày ở 4°C và 30 ngày ở -70°C. Tuy nhiên, tính ổn định có thể còn đặc hiệu phương pháp. Máu toàn phần có thể ổn định 1 năm ở -70°C.

Hiện tại, các phương pháp định lượng HbA1c có thể chia làm 2 nhóm lớn dựa trên cách thức phân tách Hb glycosyl hóa và Hb không bị glycosyl hóa. Sự phân tách có thể dựa trên sự khác nhau về điện tích, tính phản ứng hóa học và cấu trúc.

Ceton

Các phương pháp dựa trên sự khác nhau về điện tích

Sắc kí trao đổi ion-sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC) phân tách các loại Hb dựa trên sự khác nhau về điện tích của chúng. Mẫu được bơm tự động hoặc bằng tay vào cột có chứa resin hoặc gel có các nhóm chức điện tích trái dấu với chất phân tích. Dung dịch đệm với lực ion tăng dần chảy qua cột, đẩy các loại Hb ra. Các phần Hb được phân tách lần lượt đi qua đầu dò, mật độ quang được đo bằng quang phổ kế. Phần mềm tích hợp sẽ xử lý số liệu và tính toán kết quả. Các thiết bị hiện nay sử dụng máu toàn phần và có cả bộ phận trộn lắc mẫu, pha loãng và bơm mẫu tự động. HPLC là phương pháp có độ chính xác cao và có khả năng phát hiện sự có mặt của các biến thể của Hb.

Điện di phân tách các loại Hb dựa trên sự khác nhau về điện tích, mẫu thử được đặt trên gel agarose, đặt trong một điện trường, các loại Hb di chuyển và được phân tách. Sau điện di, các băng được đọc bởi densitometer và so sánh với chuẩn để định lượng. Năm 2007, Hiệp hội các nhà bệnh học Mỹ (CAP) tổng kết không thấy phòng xét nghiệm nào định lượng GHb (hemoglobin glycosyl hoá) bằng phương pháp điện di.

Phương pháp dựa trên sự khác nhau về cấu trúc

Sắc ký ái lực: borat được gắn cố định trên một matrix trơ, không tan. Borat tương tác chọn lọc với các nhóm cis-diol có mặt trong các phân tử đường như glucose để tạo liên kết đồng hóa trị chặt nhưng thuận nghịch. GHb sẽ được giữ lại, trong khi Hb không glycosyl hóa sẽ bị rửa giải bằng đệm. Tác nhân hòa tan chứa diol như sorbital được dùng để đẩy GHb ra. Cả hai loại Hb được phát hiện bằng phương pháp quang phổ tại bước sóng 414 nm. Phương pháp này định lượng tổng lượng GHb.

Miễn dịch: sử dụng kháng thể nhận biết các nhóm tận amin được glycosyl hóa của chuỗi beta. Các phương pháp có trên thị trường hiện nay sử dụng ngưng kết latex-kháng thể hoặc miễn dịch đo độ đục.

Enzym: máu toàn phần được tạo dịch huyết tán, sau đó được thủy phân bởi protease. Valin glycosyl hóa là cơ chất của enzym fructosyl valin oxidase. Hydrogen peroxid được tạo thành từ phản ứng trên sẽ bị phân hủy bởi peroxidase với sự tham gia của chất sinh màu. Màu tạo thành sẽ tỷ lệ thuận với nồng độ GHb.

TÓM TẮT

Carbohydrat là các aldehyd hoặc ceton với hai hay nhiều nhóm hydroxyl. Chúng được phân thành ba loại: monosaccarid, oligosaccarid và polysaccarid. Monosacccarid quan trọng và phổ biến nhất trong tự nhiên là đường sáu carbon D-glucose.

D-glucose là đường lưu hành trong máu. Glucose máu có nguồn gốc từ glucid thức ăn, phân ly glycogen dự trữ ở gan, từ chuyển đổi các hexose khác thành glucose ở gan, tân tạo glucose từ acid amin, lactat. Glucose là nguồn nhiên liệu chính cho các mô trừ khi đói kéo dài. Nồng độ glucose máu được điều hòa chặt chẽ bởi các quá trình chuyển hóa và hormon.

Các rối loạn chuyển hóa carbonhydrat có thể làm nồng độ glucose máu tăng hoặc giảm. Đái tháo đường là nguyên nhân hay gặp nhất và trầm trọng nhất gây tăng glucose máu.

Phát hiện, định lượng glucose trong máu, nước tiểu là công cụ quan trọng trong chẩn đoán và theo dõi bệnh nhân đái tháo đường. Các kỹ thuật hay dùng nhất để định lượng glucose là kỹ thuật enzym (glucose oxidase và hexokinase) vì chúng đặc hiệu với glucose. Hb glycosyl hóa được tạo thành từ phản ứng liên hợp glucose với nhóm amin tận của Hb bằng phản ứng không enzym. Đây là một chỉ điểm quý trong đánh giá nồng độ glucose trong vòng hai tháng và do đó rất có ích trong quản lý bệnh nhân đái tháo đường.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày nguồn gốc, các yếu tố điều hòa nồng độ glucose máu.
2. Trình bày các xét nghiệm hoá sinh trong chẩn đoán đái tháo đường.
3. Trình bày các xét nghiệm hoá sinh dùng phân biệt đái tháo đường typ 1 và typ 2.
4. Trình bày các xét nghiệm hoá sinh trong theo dõi điều trị và tiên lượng đái tháo đường.
5. Trình bày các xét nghiệm hoá sinh sử dụng đánh giá hạ glucose máu.
6. Mô tả một số đặc điểm lâm sàng chính, đặc điểm xét nghiệm của một số bệnh rối loạn chuyển hóa carbohydrat bẩm sinh: galactosemia, không dung nạp fructose, ứ glycogen, rối loạn chuyển hóa mucopolysaccarid.
7. Trình bày các nguyên lý kỹ thuật, loại mẫu bệnh phẩm được lựa chọn, các ưu nhược điểm của các phương pháp phân tích glucose.
8. Trình bày các kỹ thuật phân tích thể ceton.
9. Kể tên các kỹ thuật sử dụng định lượng HbA1c.

Chương 3

CHUYỂN HÓA VÀ RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA LIPOPROTEIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được thành phần hóa học và cấu trúc của lipoprotein trong máu.*
2. *Trình bày được các dạng lipoprotein trong máu: đặc điểm và vai trò sinh học của từng loại.*
3. *Trình bày được con đường chuyển hóa của lipid ngoại sinh trong máu.*
4. *Trình bày được con đường chuyển hóa của lipid nội sinh trong máu.*
5. *Trình bày được các thể rối loạn lipid máu tiên phát.*

1. LIPID VÀ LIPOPROTEIN

1.1. Lipid máu

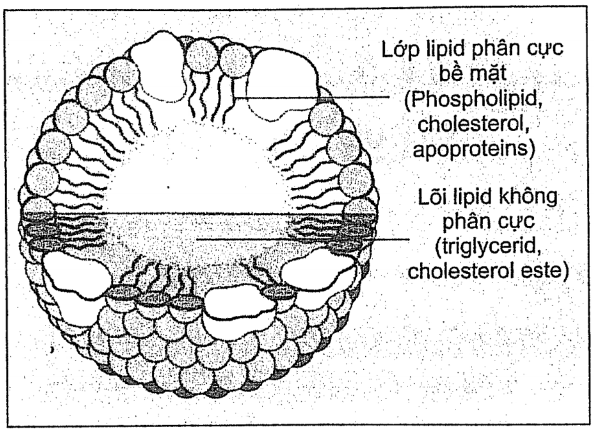
Lipid chính có mặt trong huyết tương là acid béo, triglycerid, cholesterol và phospholipid. Một số thành phần khác của lipid có khả năng hòa tan trong huyết tương và có mặt với số lượng ít hơn rất nhiều nhưng giữ vai trò sinh lý quan trọng, bao gồm các hormon steroid, các vitamin tan trong mỡ.

Những thành phần trên không tan trong nước, bởi vậy lipid được vận chuyển trong huyết tương bằng cách liên kết với protein. Albumin là chất vận chuyển chính của các acid béo tự do. Các thành phần lipid khác gắn với protein tạo thành phức hợp lipoprotein để lưu thông trong máu.

1.2. Thành phần và cấu trúc của lipoprotein

Lipoprotein là những phân tử hình cầu bao gồm phần lõi không phân cực là triglycerid và cholesterol este hóa, phần vỏ bao quanh là phospholipid, cholesterol và protein – apolipoprotein (hay apoprotein). Phần vỏ đảm bảo tính tan của lipoprotein trong huyết tương, vận chuyển các lipid không tan.

Apoprotein (apo): Là thành phần protein của lipoprotein. Theo danh pháp của Alaupovic, apoprotein được gọi tên bằng một chữ số cái của bảng chữ cái (A, B, C, D và E đối với các apo chính). Chữ cái này được thêm vào sau nó một số La mã (AI, AII,...) khi cùng một họ apo có sự thay đổi cấu trúc bậc 1. Apo cũng có những hình thái dưới cấu trúc này (AI.1, AI.2,...) được xác định bởi những thay đổi của sự di chuyển trên điện di, liên quan đến sự thay đổi phần acid sialic trong phân tử apo. Các apoprotein có nhiều chức năng quan trọng:



Hình 3.1. Mô hình cấu trúc của lipoprotein

– *Chức năng hòa tan:* nhờ sự có mặt của apo mà các lipoprotein hòa tan được trong nước và do vậy, nó được vận chuyển trong máu và bạch huyết. Như vậy, apo vừa có chức năng cấu trúc vừa có chức năng vận chuyển. Tỷ lệ protein trong thành phần cấu tạo càng cao thì tính tan trong nước của lipoprotein càng cao. Nếu tính tan bị rối loạn hoặc sự vận chuyển lipoprotein bị chậm trễ sẽ dẫn đến tình trạng ứ đọng các phân tử giàu lipid-một trong những yếu tố gây xơ vữa động mạch.

– *Chức năng nhận diện:* các phân tử protein trong cấu trúc của lipoprotein có chức năng nhận diện các receptor ở màng tế bào. Thông qua các receptor đặc hiệu, các lipoprotein mang những apo tương ứng mới có thể vào trong tế bào. Ví dụ: apoB của LDL được các receptor của màng nhận diện để đưa LDL vào trong tế bào.

– *Chức năng điều hòa:* các apo có chức năng hoạt hóa hoặc kìm hãm một số enzym chuyển hóa lipoprotein, ví dụ: apoAI hoạt hóa enzym LCAT (lecithin-cholesterol acyltransferase), apoCII hoạt hóa enzym lipoprotein lipase, apoCIII ức chế lipoprotein lipase.

Các apo có nhiều loại và được phân bố khác nhau trong các lipoprotein khác nhau.

1.3. Phân loại của lipoprotein

Lipoprotein được phân loại bằng 2 cách: điện di hoặc siêu ly tâm.

1.3.1. Phân loại bằng phương pháp điện di

Bằng điện di, lipoprotein huyết tương được tách thành 4 thành phần:

– α lipoprotein

– β lipoprotein

– Tiền β lipoprotein

– Chylomicron.

1.3.2. Phân loại bằng phương pháp siêu ly tâm

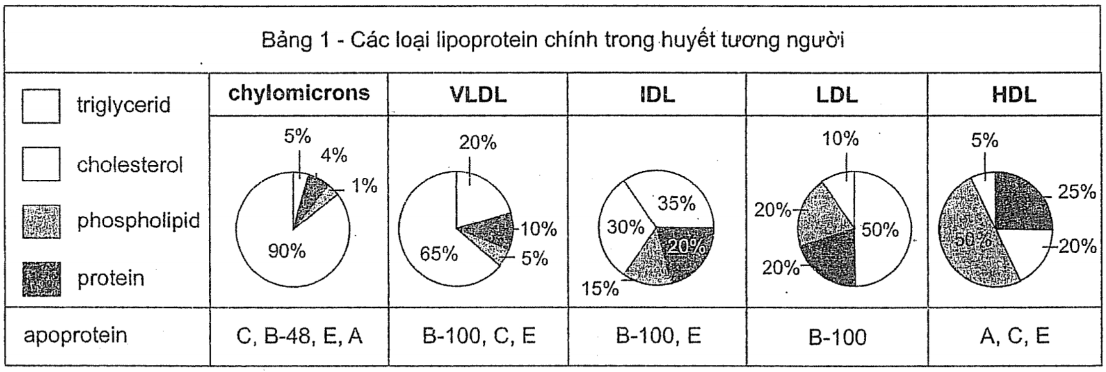
Bằng phương pháp này lipoprotein huyết tương được phân chia dựa trên tỷ trọng của chúng theo siêu ly tâm phân đoạn. Độ lắng của các loại lipoprotein khi siêu ly tâm tỷ lệ nghịch với trữ lượng lipid.

– *Chylomicron* (CM): có tỷ trọng ≤ 0,96, là những hạt mỡ nhũ tương hóa lơ lửng trong huyết tương và được tạo thành độc nhất bởi các tế bào màng ruột. Chylomicron chỉ có mặt trong thời gian ngắn ở huyết tương, sau bữa ăn giàu mỡ và làm cho huyết tương có màu đục, trắng như sữa. Chylomicron biến mất sau ăn vài giờ và bởi vậy, huyết tương của người bình thường khi đói phải trong. Chylomicron chứa chủ yếu là triglycerid. Chức năng chính của chylomicron là vận chuyển triglycerid và cholesterol ngoại sinh (từ thức ăn) tới gan.

– *Lipoprotein tỷ trọng rất thấp:* (very low density lipoprotein-VLDL) có tỷ trọng 0.96-1.006, được tạo thành ở tế bào gan và là dạng vận chuyển triglycerid nội sinh-được tổng hợp ở gan-vào hệ tuần hoàn. VLDL chứa nhiều triglycerid, vận chuyển hơn 90% triglycerid nội sinh.

– *Lipoprotein tỷ trọng thấp:* (low density lipoprotein-LDL) có tỷ trọng 1.006-1.063, là sản phẩm thoái hóa của VLDL trong máu, LDL chứa nhiều cholesterol. Chức năng chính của LDL là vận chuyển phần lớn cholesterol từ máu tới các mô để sử dụng. LDL được gắn vào receptor đặc hiệu ở màng tế bào, rồi được đưa vào trong tế bào. Nồng độ LDL trong huyết tương từ 3.38 đến 4.16 mmol/l.

– *Lipoprotein tỷ trọng trung gian:* (intermediate density lipoprotein-IDL) là loại lipoprotein có tỷ trọng ở giữa VLDL và LDL, còn gọi là VLDL tàn dư. IDL có trong máu tuần hoàn với số lượng nhỏ nhưng có thể tích lũy khi có rối loạn bệnh lý về chuyển hóa của lipoprotein.



Hình 3.2. Các loại lipoprotein trong huyết tương người

– *Lipoprotein tỷ trọng cao:* (high density lipoprotein-HDL) có tỷ trọng 1,063- 1,210, được tổng hợp ở gan, một phần được tổng hợp ở ruột và một phần do chuyển hóa của VLDL trong máu ngoại vi. HDL1 có tỷ trọng 1,063-1,085, HDL2 có tỷ trọng 1,085-1.120, HDL3 có tỷ trọng 1,120-1,210. HDL chứa nhiều protein, chức năng chính của HDL là vận chuyển ngược các phân tử cholesterol từ các mô ngoại vi về gan. Tại gan, cholesterol được thoái hóa thành acid mật và được đào thải qua đường mật. Ở người, HDL tăng dần theo tuổi. Sau tuổi dậy thì, HDL ở nữ cao hơn ở nam. Hàm lương

HDL tỷ lệ nghịch với trọng lượng cơ thể, với hàm lượng triglycerid máu. HDL tăng ở người tập luyện thể dục thể thao và năng hoạt động. Bình thường, HDL >1,17 mmol/l ở nam và >1,43 mmol/l ở nữ.

Điều quan trọng là các thành phần của lipoprotein lưu thông là không hằng định, chúng ở trạng thái năng động với sự thay đổi liên tiếp giữa các nồng độ với nhau của những thành phần này.

Lipoprotein (a) hay Lp(a) là lipoprotein không xếp loại với chức năng chưa biết rõ, Lp(a) có kích thước và số lượng lớn hơn LDL nhưng có thành phần cấu tạo tương tự LDL ngoại trừ có thêm một phân tử apoprotein (a) trong các phân tử apo B-100. Apo(a) gần giống như plasminogen. Nồng độ Lp(a) huyết tương thay đổi giữa các cá thể trong khoảng 0 ÷ 100 mg/dL. Sự tăng của Lp(a) như là yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành.

Bảng 3.1. Chức năng của các apoprotein chủ yếu

Apoprotein	Chức năng chính
A-i	Cofactor của lcat (trong HDL)
A-II	Chất hoạt hóa lipase của gan Tham gia cấu trúc HDL
B-100	Tham gia cấu trúc LDL và VLDL Liên kết với receptor
B-48	Tham gia cấu trúc cm
C-i	Cofactor của lcat?
C-II	Chất hoạt hóa lipoprotein lipase (LPL)
C-III	Ức chế sự thanh lọc CM và những phân tử tàn dư
E	Liên kết với receptor

Bảng 3.2. Phân loại và đặc tính của các lipoprotein

Lipoprotein	Tỷ trọng (g/ml)	Đường kính (mm)	Di chuyển điện di	Nguồn gốc	Chức năng chính
CM	< 0,96	500	Điểm xuất phát	Ruột	Vận chuyển triglycerid ngoại sinh
VLDL	0,960-1,006	43	Tiền beta	Gan	Vận chuyển triglycerid nội sinh
IDL	1,007-1,019	27		Sản phẩm chuyển hóa của VLDL	Chất tiền thân của LDL
LDL	1,020-1,063	22	Beta	Sản phẩm chuyển hóa của VLDL (qua IDL)	Vận chuyển cholesterol
HDL	1,064-1,210	8	Alpha	Gan, ruột Sản phẩm chuyển hóa của CM, VLDL	Vận chuyển cholesterol trở về

2. CHUYỂN HÓA CỦA LIPOPROTEIN

Chuyển hóa của lipid lưu hành đã được biết rất rõ. Bao gồm 2 con đường: chuyển hóa của lipid ngoại sinh và chuyển hóa của lipid nội sinh.

2.1. Chuyển hóa của lipid máu ngoại sinh

Con đường chuyển hóa này liên quan đến lipid thức ăn.

Sau khi ăn thức ăn chứa nhiều mỡ, CM được tổng hợp ở tế bào ruột nhằm vận chuyển triglycerid và cholesterol do thức ăn cung cấp đến các mô khác nhau của cơ thể. Tế bào biểu mô của niêm mạc ruột tái tổng hợp triglycerid từ glycerol, acid béo và monoglycerid được hấp thu sau quá trình tiêu hóa; đồng thời phân đoạn protein hoặc apoprotein được tổng hợp ở tế bào biểu mô niêm mạc ruột. Phức hợp của lipid và protein này tạo nên CM. CM được hấp thu qua màng đáy, vào mạch bạch huyết, qua ống ngực vào hệ tuần hoàn ở hợp lưu tĩnh mạch cảnh và tĩnh mạch dưới đòn để tới mô mỡ và cơ. Trong hệ tuần hoàn, CM đạt được cấu trúc ổn định. Mặt khác, một phần lipid thức ăn vào trực tiếp tĩnh mạch cửa để tới gan, đó là các acid béo chuỗi ngắn (gồm 10-12 nguyên tử carbon); chúng lưu hành trong máu dưới dạng các acid béo tự do và không tham gia thành phần của CM.

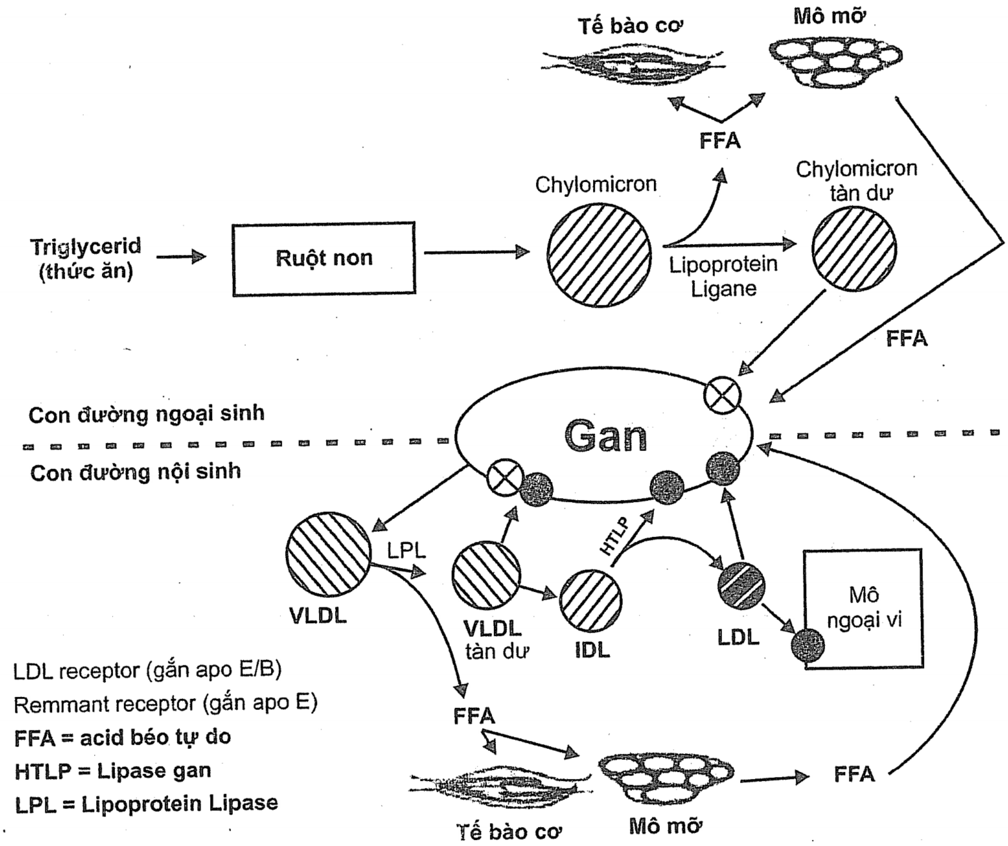
CM bao gồm gần 90% triglycerid, 5% phospholipid, 3% cholesterol, 2% protein (apoprotein chính được tổng hợp ở tế bào niêm mạc ruột là apoA và apoB-48; apoC-II và apoE có nồng độ rất thấp, được vận chuyển đến CM từ HDL). Trong máu tuần hoàn CM có thời gian bán hủy vài phút. Quá trình thanh lọc CM ra khỏi máu tuần hoàn diễn ra theo nhiều giai đoạn.

– Đường kính của CM không cho phép nó đi qua nội mạc của mạch máu, đó là lý do tại sao tăng CM máu không gây vữa xơ động mạch. Triglycerid chịu tác dụng của enzym lipoprotein lipase (LPL) có ở bề mặt tế bào nội mạc mao mạch của mô mỡ, cơ xương, cơ tim và tuyến vú để giải phóng các acid béo tự do vào những tổ chức này; hoặc được sử dụng như cơ chất sinh năng lượng, hoặc sau đó lại được este hóa thành triglycerid dự trữ tại các mô này. LPL được hoạt hóa bởi apoC-II.

– Bởi vì triglycerid được chuyển dời từ CM dưới tác dụng của LPL nên CM trở nên nhỏ hơn (gọi là CM tàn dư). Cholesterol, phospholipid, apoA và apoC-II được giải phóng và chuyển đến HDL; ngược lại cholesterol este hóa được vận chuyển đến CM tàn dư từ HDL. Như vậy, CM tàn dư có lượng triglycerid giảm nhưng được làm giàu cholesterol este, sự thay đổi này tạo điều kiện thuận lợi cho việc gắn bắt phân tử tàn dư vào tế bào gan nhờ receptor đặc hiệu của apoB-48 và apoE ở tế bào nhu mô gan và CM tàn dư được thanh lọc khỏi máu tuần hoàn.

– Tại gan, phân tử tàn dư được thoái hóa hoàn toàn tại lysosom. Cholesterol được giải phóng; một phần cholesterol được sử dụng để tổng hợp acid mật và đào thải theo đường mật xuống ruột non; một phần cholesterol cùng triglycerid tạo thành VLDL của gan, rồi vào hệ tuần hoàn để bắt đầu con đường vận chuyển hay chuyển hóa lipid nội sinh (còn gọi là chuyển hóa lipid ở mạch máu).

Một điều đáng chú ý là trong giai đoạn hấp thu, nếu lượng acid béo nhiều thì tế bào niêm mạc ruột tổng hợp CM; nhưng trong giai đoạn sau hấp thu, tế bào biểu mô niêm mạc ruột sẽ tổng hợp VLDL và HDL. Thành phần VLDL này gần giống VLDL của gan và chiếm khoảng 10% tổng số VLDL huyết tương.



Hình 3.3. Chuyển hóa của lipid máu ngoại sinh

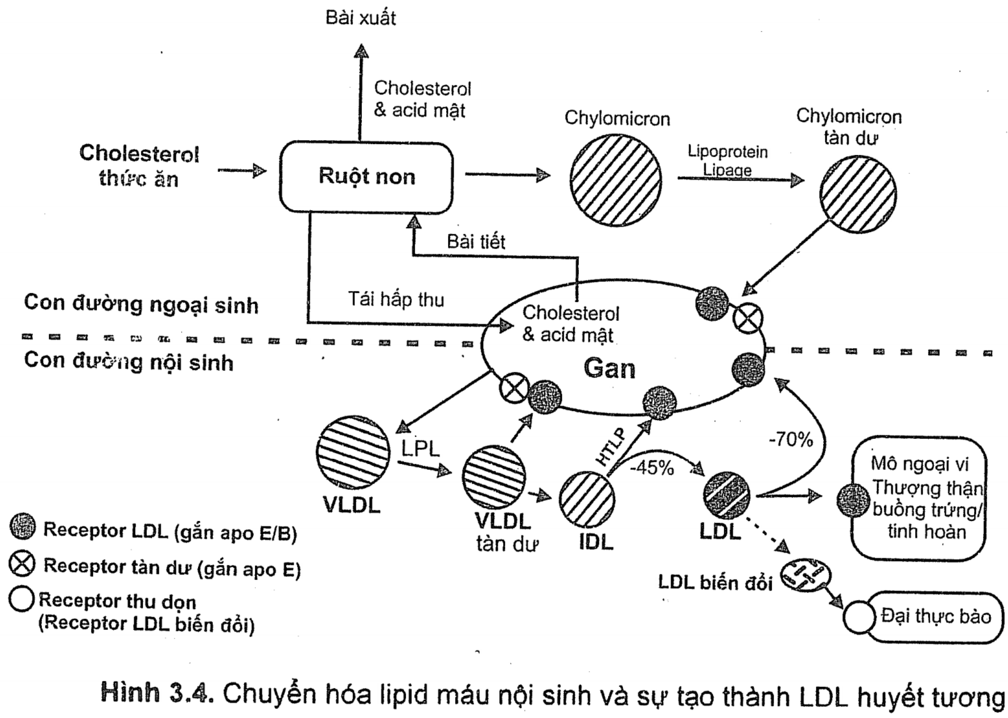
2.2. Chuyển hóa của lipid máu nội sinh

Con đường này liên quan đến lipid chủ yếu có nguồn gốc từ gan. VLDL giàu triglycerid được tạo thành ở gan (90%) và một phần từ ruột (10%) vào máu, đến các mô ngoại vi và tại đó, triglycerid tiếp tục bị thủy phân dưới tác dụng của LPL. Phospholipid, cholesterol tự do và apoprotein (apoC và một phần apoE) được giải phóng từ bề mặt của VLDL và chuyển đến HDL; chúng trở thành những phân tử IDL. Cholesterol được vận chuyển đến HDL và được este hóa, cholesterol este hóa được vận chuyển trở về IDL. Enzym LCAT (Lecithin-Cholesterol Acyltransferase) tạo ra 75%-90% cholesterol este trong huyết tương, phần cholesterol este còn lại trong huyết tương do gan hoặc ruột tạo nên nhờ enzym ACAT (Acyl-Cholesterol Acyltransferase) của tế bào gan và tế bào niêm mạc ruột. Do vậy, sự thiếu hụt LCAT sẽ gây rối loạn chuyển hóa của lipoprotein.

Một phần IDL trở lại gan, gắn vào receptor đặc hiệu của LDL (gọi là receptor B.E, có khả năng liên kết với apoB-100 và apoE) ở màng tế bào, nhưng hầu hết IDL bị lấy đi triglycerid do tác dụng của lipase gan và chuyển thành LDL với thành phần chính là cholesterol este, apoB-100. Như vậy, ở trạng thái bình thường, chỉ có một lượng rất nhỏ IDL trong huyết tương, bởi vì chúng đã chuyển thành LDL. Các LDL sẽ gắn vào receptor đặc hiệu ở màng tế bào gan (70% receptor của LDL ở gan) và ở màng tế bào của các mô khác. LDL sát nhập với receptor và chịu tác dụng của enzym protease để phân hủy thành các acid amin, cholesterol este,... Sau đó cholesterol este chuyển thành cholesterol tự do.

Cholesterol tự do có 3 tác dụng cơ bản là: (1) Giảm hoạt tính của HMG-CoA reductase (hydroxyl-methyl-glutaryl-CoA), ức chế sự tổng hợp cholesterol trong tế bào; (2) Hoạt hóa enzym ACAT để chuyển cholesterol tự do thành cholesterol este và cùng với các yếu tố khác, giúp sự tạo thành cholesterol este của màng và trong tế bào; (3) Làm giảm số lượng receptor của LDL ở màng tế bào qua con đường feedback âm tính. Với những tác dụng trên, quá trình điều hòa giữa sự tổng hợp cholesterol từ các acetyl-CoA trong tế bào và sự xuyên thấm (ẩm thực) của LDL vào trong tế bào được xác lập.

Bình thường, LDL được phân hủy trong tế bào nhờ các receptor của nó ở màng tế bào. Khi có sự sai sót về chất lượng của receptor LDL (khi ăn chế độ quá nhiều cholesterol và lipid bão hòa) hoặc sự sai sót về số lượng của receptor LDL (khi bị bệnh tăng cholesterol máu gia đình typ II), các LDL sẽ tồn tại lâu trong huyết tương, thời gian bán hủy của chúng kéo dài, chúng bị biến đổi (bị oxy hóa, bị acetyl hóa hoặc bị glycosyl hóa...) và được nhận biết bởi một loại receptor đặc hiệu ở đại thực bào. Tóm lại, LDL giữ vai trò chính trong sự vận chuyển cholesterol đến tế bào gan và tế bào mô ngoại vi.

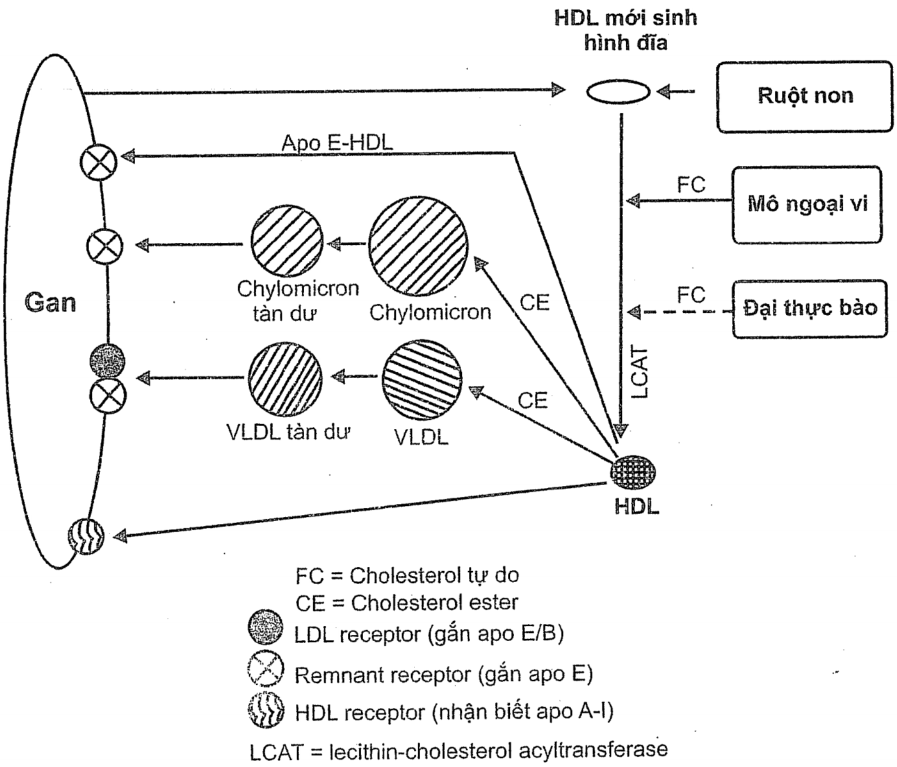


Hình 3.4. Chuyển hóa lipid máu nội sinh và sự tạo thành LDL huyết tương

Việc lấy đi LDL bởi đại thực bào trong thành động mạch là sự kiện quan trọng của quá trình bệnh lý vữa xơ động mạch. Đại thực bào bị ứ đọng cholesterol este sẽ trở thành "tế bào bọt" - một thành phần dẫn đến vữa xơ động mạch.

Ở trẻ sơ sinh, nồng độ LDL huyết tương thấp hơn nhiều so với người trưởng thành. Nồng độ LDL tăng trong thời kỳ niên thiếu và đạt tối đa sau dậy thì.

HDL được tổng hợp ban đầu ở gan và với số lượng ít hơn ở tế bào ruột non (HDL mới sinh) bao gồm phospholipid, cholesterol, apoE, và apoA. HDL mới sinh có hình đĩa. Trong máu toàn phần, HDL được làm giàu thêm apoC và apoA-I từ các lipoprotein khác và từ các tổ chức ngoài gan. Cholesterol được este hóa bởi LCAT trong HDL mới sinh. Cholesterol este xâm nhập vào bên trong HDL và các HDL lúc này trở nên có cấu trúc hình cầu, bao gồm một nhân giàu cholesterol este và một lớp vỏ chứa phospholipid có cực và các apoprotein; mặt khác, apoE được chuyển đến VLDL, hình thành HDL3 rồi đến HDL2. Cholesterol este được vận chuyển từ HDL3 đến các phần tử tàn dư (CM tàn dư và IDL) song song với việc nhận thêm triglycerid. Sau đó, cholesterol este trong CM tàn dư và IDL được tế bào gan lấy đi và bài tiết theo mật sau khi chuyển hóa thành acid mật.



Hình 3.5. Con đường vận chuyển cholsterol "trở về"

HDL2 giàu triglycerid được chuyển trở lại thành HDL3 bằng cách phân hủy triglycerid bởi enzym lipase gan và một số HDL2 được loại khỏi hệ tuần hoàn, gắn bắt vào gan bởi receptor đặc hiệu của apoA-I.

HDL có 2 vai trò thiết yếu: (1) Là nguồn cung cấp apoprotein cho CM và VLDL; (2) Vận chuyển cholesterol "trở về", lấy cholesterol từ các tế bào lão hóa và các lipoprotein khác, vận chuyển chúng đến các phần tử tàn dư, rồi được gắn bắt tại gan để bài tiết theo mật.

Tóm lại, những đặc tính cơ bản của chuyển hóa lipoprotein là:

– Triglycerid thức ăn được vận chuyển trong CM đến các mô. Tại các mô, triglycerid có thể được sử dụng như nguồn cung cấp năng lượng hoặc dự trữ.

– Triglycerid nội sinh được tổng hợp ở gan, rồi được vận chuyển trong VLDL đến các mô như nguồn sinh năng lượng hoặc dự trữ.

– Cholesterol do gan tổng hợp (nội sinh) được vận chuyển đến các mô trong LDL -sản phẩm thoái hóa của VLDL. Cholesterol từ thức ăn (ngoại sinh) được đưa đến gan trong CM tàn dư.

– HDL lấy cholesterol từ tế bào ngoại vi và từ các lipoprotein khác, rồi được este hóa bởi LCAT. Cholesterol este được vận chuyển đến các phần tử tàn dư và rồi được đưa đến gan. Tại gan, cholesterol được bài tiết theo mật sau khi chuyển hóa thành acid mật.

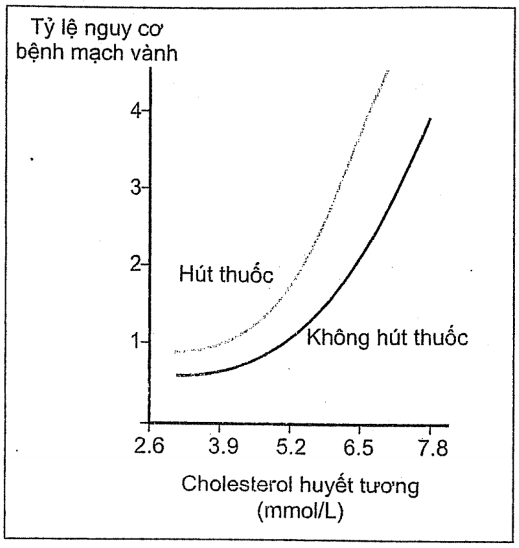
– Tính chất và chức năng của các lipoprotein được quyết định bởi các protein của chúng - đó là những apoprotein tham gia trong cấu trúc của các lipoprotein, chúng có vai trò vận chuyển lipid trong máu và có thể là ligand đối với receptor của một số lipoprotein hoặc là cofactor của một số enzym thủy phân lipid (LPL). Các receptor ở bề mặt tế bào cũng đóng góp vai trò quan trọng trong chuyển hóa lipoprotein huyết tương.

3. RỐI LOẠN LIPID MÁU

3.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến lipid máu

Khi mới sinh, nồng độ cholesterol huyết tương rất thấp (cholesterol toàn phần < 2,6 mmol/L, LDL-cholesterol <1,0 mmol/L). Năm đầu tiên của cuộc đời có một đỉnh tăng của cholesterol huyết tương, nhưng trong thời kỳ niên thiếu cholesterol huyết tương không vượt quá 4,1 mmol/L. Tại những nước có đời sống sung túc, nồng độ cholesterol trong quần thể dân cư tăng sớm trong giai đoạn đầu của tuổi thành niên. Nồng độ cholesterol huyết tương tăng là yếu tố nguy cơ chính của bệnh mạch vành. Mối liên quan giữa nồng độ cholesterol và tỷ lệ tử vong do bệnh mạch vành là đường cong đi lên, tỷ lệ tử vong tăng gấp đôi khi nồng độ cholesterol là 5,2 ÷ 6,5 mmol/L và tăng gấp 4 lần khi nồng độ cholesterol trong khoảng 5,2 ÷ 7,8 mmol/L, nếu nồng độ cholesterol < 5,2 mmol/L thì đường cong của tỷ lệ tử vong sẽ rất thấp tuy không bằng phẳng. Với những cá thể có thêm các yếu tố nguy cơ khác như hút thuốc, đường cong của tỷ lệ tử vong dốc hơn.

Sự liên quan giữa nồng độ cholesterol huyết tương (đặc biệt là LDL-cholesterol) và nguy cơ cao của bệnh mạch vành là chắc chắn; trái lại, có sự tồn tại mối liên quan nghịch đảo giữa HDL-cholesterol và nguy cơ bệnh mạch vành. Nhiều yếu tố ảnh hưởng đến hàm lượng của HDL và LDL-cholesterol trong huyết tương.



Hình 3.6. Mối liên quan giữa bệnh mạch vành và cholesterol huyết tương

Sự tăng triglycerid máu cũng là yếu tố nguy cơ của bệnh mạch vành (gặp nhiều ở nữ giới hơn ở nam giới), mặc dù ít quan trọng hơn. Sự tăng triglycerid máu tùy thuộc vào những phân tử LDL giàu triglycerid có mật độ dày đặc và nhỏ (LDL-III). LDL này liên quan mật thiết đến đái tháo đường typ 2 và có ý nghĩa đặc biệt vì những phân tử này xuất hiện nhiều ở màng vữa xơ động mạch hơn các typ LDL khác. Nồng độ triglycerid huyết tương >10 mmol/L dẫn đến nguy cơ gây viêm tụy. Triglycerid và HDL-cholesterol, cholesterol toàn phần trong huyết tương có thể đo lường dễ dàng ở các phòng xét nghiệm.

LDL-cholesterol có thể được tính toán theo công thức sau đây:

LDL-Chol. (mmol/L) = Chol.toàn phần-(HDL-Chol. + Triglycerid/2,2).

Công thức trên không có giá trị nếu triglycerid vượt quá 4,5 mmol/l

Bảng 3.3. Các yếu tố ảnh hưởng trên lipoprotein huyết tương

Các yếu tố	HDL-Chol	LDL-Chol	Triglycerid
Giới tính	Nam > nữ	Nữ = nam	Nữ < nam
Tuổi	Tăng nhẹ ở nữ	Tăng	Tăng
Thể dục	Tăng	Giảm	Giảm
Có thai	Giảm	-	Tăng
Nghiện rượu	Tăng	-	Tăng
Estrogen nội sinh	Tăng	Giảm	Tăng

3.2. Rối loạn lipid máu

Khi có rối loạn về lipid máu thì các thành phần lipoprotein huyết tương cũng thay đổi. Tăng lipid máu thường do tăng cholesterol và/hoặc tăng glycerid trong các loại lipoprotein. Các rối loạn lipoprotein có thể do di truyền hoặc do chế độ ăn không hợp lý.

Tăng lipid máu và rối loạn các thành phần lipoprotein huyết tương có thể là thứ phát do các quá trình bệnh lý dẫn đến như hội chứng thận hư, suy thận, đái tháo đường, viêm tụy, goutte hoặc do điều trị với một số thuốc kéo dài.

3.2.1. Rối loạn lipid máu thứ phát

Bệnh lý	**Rối loạn lipid**	**Rối loạn lipoprotein**
Đái tháo đường	TG	VLDL, HDL (Chylomicron)
Hội chứng thận hư	Chol. (TG)	LDL, (VLDL)
Tăng ure máu	TG	VLDL, HDL
Suy giáp trạng	Chol. (TG)	LDL, (VLDL)
Bệnh gan tắc nghẽn	Chol.	LpX
Nghiện rượu	TG	VLDL, (Chylomicron)
Dùng thuốc tránh thai	TG	VLDL, HDL
Thuốc ức chế beta – giao cảm	TG	VLDL, HDL
Isotreinion (13-cis-nicotinic acid)	TG	VLDL, (Chylomicron), HDL

LpX = lipoprotein giàu cholesterol bất thường

3.2.2. Rối loạn lipid máu tiên phát

Theo Fredrickson (1965) các biến đổi lipid máu và thành phần của nó được chia thành 5 typ trong đó typ II chia thành typ IIa và IIb .

Phân loại rối loạn lipid và lipoprotein máu theo Fredrickson						
Typ	I	IIa	IIb	III	IV	V
Cholesterol	↑	↑↑	↑↑	↑	BT/↑	↑
Triglycerid	↑↑↑	BT	↑↑	↑↑	↑↑	↑↑↑
Lipoprotein	↑CM	↑↑LDL	↑LDL ↑VLDL	↑IDL	↑VLDL	↑VLDL ↑CM

Tăng triglycerid máu nặng typ I và typ V

Triglycerid máu có thể >11mmol/L (bình thường <2,3 mmol/L), HDL thấp, có thể thấy vàng nhú - đó là các u nhú nhỏ (kích thước tính bằng mm), màu vàng bơ, thường thấy ở phần cao của thân mình và trừ ở mặt. Thể điển hình có kèm gan và lách to, bờ nhẫn, nhiễm mỡ. Biến chứng nặng là viêm tụy cấp tính. Trong thể này, huyết thanh trắng đục như sữa, nếu để yên một ống huyết thanh ở 4°C trong 24 giờ sẽ thấy một lớp kem nổi ở phần trên của ống, tương ứng với lớp CM.

Tăng triglycerid máu typ I rất nhạy cảm với mỡ ngoại sinh, bệnh di truyền lặn trên nhiễm sắc thể thường; do rối loạn hoạt tính của lipoprotein lipase, hoặc rối loạn enzym, hoặc rối loạn chất hoạt hóa sinh học của enzym-apoC II, dẫn đến hậu quả là chậm quá trình thoái hóa của CM và gây tích lũy CM, hoặc có thể do gan gắn bắt trực tiếp các VLDL. Cần lưu ý rằng có một thể tăng CM máu hiếm gặp do tồn tại một chất ức chế lipoprotein lipase lưu hành trong máu.

Phân biệt typ I và typ V: trong typ I, cholesterol bình thường hoặc thấp; trong typ V, cholesterol tăng cao do sự có mặt các VLDL chứa cholesterol.

Typ V tiên phát rất hiếm gặp, typ V thứ phát hay gặp trong cơn tăng lipid máu của typ IV (gây ra do rượu, điều trị corticoid, đái tháo đường nặng,...).

Tăng cholesterol đơn thuần typ IIa

Tăng cholesterol đơn thuần typ IIa có 2 thể: thể đa gen và thể di truyền trội nhiễm sắc thường.

Thể đa gen: do khuyết tật của receptor LDL; có 2 hình thái đồng hợp tử và dị hợp tử, với các kiểu lắng đọng cholesterol: vòng cung màu trắng quanh giác mạc, ban vàng ở phía góc trong của mi trên hoặc mi dưới, u vàng gân Achille và gân cơ duỗi các ngón tay, u vàng phẳng dưới da đặc hiệu cho thể tăng cholesterol máu đồng hợp tử. Tần suất của thể dị hợp tử là 1/500 trẻ sơ sinh, tần suất của thể đồng hợp tử là 1/1000.000 trẻ sơ sinh. Với thể đồng hợp tử, sống sót sau 20 tuổi là trường hợp ngoại lệ nếu không được điều trị, mảng vữa xơ rất lớn ở gốc động mạch chủ gây hẹp động mạch chủ và phải điều trị ngoại khoa, mảng vữa xơ này lan tỏa đến lỗ động mạch vành và điều này giải thích rằng: trong phần lớn các trường hợp, biểu hiện đầu tiên là chết đột ngột. Hình thái thể dị hợp tử có tiên lượng tốt hơn, các tai biến mạch máu xuất hiện sau 30 tuổi, nếu không được điều trị thì 50% số bệnh nhân sẽ chết vì bệnh tim thiếu máu cục bộ trước 60 tuổi.

Nồng độ cholesterol máu thường gặp trong thể dị hợp tử là 10,4mmol/L và trong thể đồng hợp tử là 15,6-36,4 mmol/L (bình thường là 3,9-5,2 mmol/L), triglycerid và HDL ở giới hạn bình thường (HDL-C >0,9mmol/L). Cholesterol máu tăng do LDL tăng (bình thường LDL <4,0mmol/L). Như vậy, apoA-I bình thường nhưng apoB-100 tăng nhiều song song với sự tăng LDL-C.

Nguyên nhân của bệnh là do đột biến gen mã hóa receptor của LDL nằm trên nhiễm sắc thể số 19. Hiện nay, người ta đã nhận biết được hơn 150 đột biến gen, trong đó có 71 đột biến gen đã được nhận biết ở mức phân tử. Người bình thường có 100% receptor của LDL ở màng tế bào (70% receptor có ở màng tế bào gan), người bị bệnh thể dị hợp tử có 50% receptor LDL (người bệnh này nhận từ cha hoặc mẹ một gen bệnh lý mã hóa receptor LDL), người bị bệnh thể đồng hợp tử không có receptor LDL (người bệnh này nhận hai gen bệnh lý mã hóa receptor LDL từ cha và mẹ).

Thể gia đình di truyền trội nhiễm sắc thể bình thường: thể này do đột biến apoB-100. ApoB-100 là một chuỗi polypeptid gồm 4536 acid amin, được mã hóa bởi một gen nằm trên nhiễm sắc thể số 2. Sự đột biến này ở vị trí 3500, gây sự giảm gắn bắt LDL vào tế bào với sự tăng cholesterol vừa phải và tăng LDL, bệnh động mạch vành xuất hiện sớm. Tần suất của bệnh lý này gần bằng tần suất của chứng tăng cholesterol máu do khuyết tật của receptor LDL.

Tăng lipid máu typ IIb

Là thể tăng lipid máu hỗn hợp, tăng glycerid và tăng cholesterol máu, có lắng đọng ở vòng xung quanh giác mạc và ban vàng. Tăng lipid máu typ IIb thường kèm theo rối loạn chuyển hóa glucid, tăng acid uric máu, tăng huyết áp. Thể này là di sản kép của 2 thể rối loạn lipid máu typ IIa và typ IV, người bệnh có cha hoặc mẹ bị bệnh tăng cholesterol đơn thuần typ IIa và tăng triglycerid đơn thuần. Các rối loạn về lipoprotein huyết tương rất thay đổi, huyết thanh khi đói thì đục với tăng cholesterol, tăng LDL, tăng apoB-100, tăng triglycecid của VLDL, giảm HDL và giảm apoA-I.

Tăng lipid máu typ III

Thể bệnh lý này hiếm gặp (1/10.000 người), bệnh thường được phát hiện sau tuổi 20, những thể ở trẻ em thì rất nặng. Người bệnh có huyết thanh đục, cholesterol toàn phần tăng, triglycerid máu tăng và tăng IDL-điểm này đặc trưng cho typ III.

Sinh bệnh học: dưới tác dụng của enzym LPL, các VLDL bị rút dần triglycerid và biến đổi thành IDL, các IDL gắn với receptor của apoE và apoB trên màng tế bào gan, sau đó enzym lipase gan đưa IDL trở lại hệ tuần hoàn dưới hình thái LDL, các LDL dưới dạng LDL này sẽ gắn vào receptor của apoE và apoB trên màng tế bào ngoại biên. Như vậy, apoE có vai trò trong sự thoái hóa IDL.

ApoE là polypeptid gồm 299 acid amin và tồn tại dưới 3 dạng apoE-II, apoE-III, apoE-IV với sự khác nhau bởi acid amin ở vị trí 112 và 158, các đồng phân này được xác định trên 3 allen ở cùng một vị trí tại nhiễm sắc thể.

Acid amin	ApoE-II	ApoE-III	ApoE-IV
Số 112	Cystein	Cystein	Arginin
Số 158	Cystein	Arginin	Arginin

ApoE có 6 phenotyp ở người, trong đó 3 phenotyp đồng hợp tử (E-II & E-II, E-III & E-III, E-IV & E-IV) và 3 phenotyp dị hợp tử (E-II & E-III, E-II & E-IV, E-III & E-IV). Ái lực của các đồng phân apoE với receptor apoB và apoE ở màng tế bào là khác nhau, ái lực của apoE-III và apoE-IV là bình thường, ái lực của apoE-II là thấp. Những người mắc chứng tăng lipid máu typ III thì luôn có một kiểu hình E-II/E-II, do vậy sự thoái hóa của IDL chậm, kiểu hình E-II/E-II không đủ gây tăng lipid máu (1% dân số có kiểu hình này và phần lớn những cá thể này lipid máu không tăng). Kiểu hình này gây bệnh lý khi có kèm theo sự tăng tổng hợp apoB-có thể do bất thường khác về gen hoặc có thể do béo phì hoặc do chế độ ăn uống không hợp lý.

Tăng triglycerid máu typ IV

Thể này thường không có triệu chứng lâm sàng, được phát hiện trong điều tra về di truyền. Sự tăng triglycerid máu typ IV nhạy cảm với rượu, các loại glucid, các chất béo và tình trạng béo phì. Triglycerid máu >11,0-16,5mmol/L, cholesterol máu thường bình thường hoặc tăng (cholesterol này trong thành phần của VLDL), mức tăng của cholesterol luôn thấp hơn rõ rệt so với mức tăng triglycerid máu, HDL thấp tương ứng với mức tăng triglycerid máu. Khác với tăng lipid máu typ IIb, tăng triglycerid máu nội sinh typ IV có đặc tính sinh vữa xơ yếu. Điều này được giải thích rằng: có sự phối hợp của triglycerid máu tăng cao với HDL thấp (hướng sinh vữa xơ) và LDL thấp (hướng bảo vệ chống vữa xơ).

Tăng lipid máu typ IV có thể là bệnh di truyền đơn gen trội (khoảng 10% số bệnh nhân) hoặc thiểu gen. Về bệnh sinh, người ta cho rằng có sự phối hợp của 2 cơ chế chính: (1) sự tăng sản xuất VLDL, nguyên nhân có thể do kháng insulin ở ngoại biên và cường insulin (ở người béo phì), cường insulin gây phân hủy lipid ở ngoại biên và acid béo đổ dồn về gan, cường insulin làm cho gan tổng hợp acid béo từ glucose, tăng tổng hợp triglycerid và tăng VLDL; (2) việc dùng quá nhiều rượu, sự thoái hóa rượu ở gan làm giảm tỷ lệ $NAD^+/NADH$, giảm thoái hóa acid béo và tăng tổng hợp triglycerid và VLDL, sự giảm thoái hóa acid béo thường đi kèm theo tổn thương hoạt tính của LPL.

Trong thể bệnh này, người ta đã hiểu rõ vai trò của các yếu tố môi trường nhưng vai trò của gen vẫn chưa được sáng tỏ.

3.2.3. Các rối loạn lipid máu khác

Tăng alpha-lipoprotein huyết tương

Nhiều nghiên cứu cho thấy rằng: tăng HDL huyết tương có tác dụng bảo vệ chống lại quá trình gây vữa xơ trong các bệnh tim mạch. Trong thực tế, một số trường hợp có HDL huyết tương tăng cao nhưng vẫn đi kèm vữa xơ động mạch. Nguyên nhân có thể do tắc nghẽn quá trình thoái hóa của HDL, gây tăng HDL ở trong huyết tương, ví dụ như khi có bệnh lý của enzym lipase gan; tăng HDL ở bệnh nhân suy giáp nhưng không hạn chế được sự phát triển của các tổn thương vữa xơ.

Hạ alpha-lipoprotein huyết tương

Bệnh Tangier là một bệnh hiếm gặp, di truyền theo kiểu đồng gen trội. Các bệnh nhân đồng hợp tử có triglycerid máu tăng vừa phải nhưng thiếu hụt trầm trọng HDL. Các bệnh nhân dị hợp có nồng độ HDL và apoA-I hạ thấp khoảng 50% so với giá trị bình thường. Bệnh lý này do tăng mạnh quá trình thoái hóa của HDL và apoA-I, không bất thường về cấu trúc của apoA-I.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Định nghĩa, thành phần và cấu trúc của lipoprotein huyết tương.
2. Trình bày danh pháp và các chức năng của apolipoprotein.
3. Trình bày phân loại lipoprotein huyết tương. Nêu đặc điểm sinh học và những chức năng chính của từng loại lipoprotein huyết tương.
4. Trình bày con đường chuyển hóa lipid ngoại sinh trong máu.
5. Trình bày con đường chuyển hóa lipid máu nội sinh trong máu.
6. Trình bày rối loạn lipid máu tiên phát typ I và V.
7. Trình bày rối loạn lipid máu tiên phát typ IIa và typ IIb.
8. Trình bày rối loạn lipid máu tiên phát typ III và typ IV.

Chương 4

ACID AMIN, PEPTID VÀ PROTEIN HUYẾT THANH

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Nắm được chuyển hóa, ứng dụng lâm sàng và các phương pháp định lượng acid amin.*
2. *Nắm được tính chất cơ bản của peptid, protein và ứng dụng của chúng.*
3. *Nắm được thành phần protein huyết thanh, chức năng và một số thay đổi bệnh lý và các xét nghiệm chẩn đoán.*

Acid amin, peptid và protein đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong mọi quá trình sinh học. Acid amin là đơn vị cấu trúc cơ bản của các phân tử protein. Nhiều đột biến gen làm thay đổi trình tự protein, qua đó làm thay đổi tốc độ sinh tổng hợp, bài tiết hoặc chuyển hóa protein cũng như chức năng của chúng. Có nhiều bệnh lý di truyền gây ra sự rối loạn chuyển hóa acid amin.

Con người có khoảng trên 50.000 loại protein khác nhau và số protein trong một tế bào khoảng 3000 đến 5000. Chỉ trong huyết thanh cũng có khoảng 1400 protein đã được xác định. Một số protein chỉ xuất hiện và lưu thông ở từng giai đoạn phát triển nhất định của cá thể hoặc chỉ trong tình trạng sinh lý hoặc bệnh lý nào đó. Nhiều protein là protein cấu trúc của tế bào hoặc là thành phần của tổ chức liên kết. Các protein này chỉ tăng cao khi các tế bào bị tách khỏi mô, nơi chúng cư trú. Một số protein khác tồn tại ở dạng hòa tan ở trong tế bào hoặc dịch ngoại bào. Một số protein hòa tan ở trong tế bào thoái ra dịch ngoại bào khi các tế bào bị tổn thương. Một số protein có thể thoát vào trong máu hoặc ra ngoài nước tiểu ở mức có thể phát hiện được. Số lượng các protein lớn hơn số lượng gen mã hóa chúng rất nhiều do quá trình biến đổi sau phiên mã. Sự biến đổi sau phiên mã có thể làm cho các phân tử protein hoặc có chức năng chuyên biệt, hoặc sẽ bị thoái hóa. Các phân tử protein không chỉ đa dạng về số lượng mà còn khác biệt về nồng độ, sự phân bố, chức năng, thành phần cũng như cấu trúc trong những điều kiện sinh lý bình thường hoặc tình trạng bệnh lý.

1. ACID AMIN

Acid amin là đơn vị cấu trúc cơ bản của protein. Việc xác định nồng độ các acid amin này trong các dịch sinh học là mục tiêu của các nghiên cứu cơ bản nhằm phục vụ chẩn đoán xác định các tình trạng bệnh lý cũng như bệnh lý di truyền.

1.1. Chuyển hóa

Ở trạng thái khỏe mạnh, nguồn cung cấp các acid amin cho quá trình sinh tổng hợp protein trong cơ thể là từ thức ăn. Mặc dù đa số các acid amin có thể được tổng hợp in vivo, 8 đến 10 trong số 22 các acid amin thường gặp không thể được tổng hợp ở động vật có vú. Do vậy các acid amin này được coi là acid amin cần thiết được cung cấp thông qua chế độ ăn để duy trì sức khỏe và phát triển. Ở hệ tiêu hóa, các enzym thủy phân protein thành các acid amin sau đó được hấp thu vào máu. Gan và một số cơ quan khác sử dụng nguồn acid amin để tổng hợp thành protein của huyết tương và protein nội bào. Gan và thận cũng đóng vai trò chuyển hóa acid amin bằng phản ứng chuyển amin và khử amin. Khử amin tạo ra NH_4^+ và chất này nhanh chóng được sử dụng để sinh tổng hợp ure để bài tiết ra ngoài nước tiểu. Acid amin trong máu được lọc qua màng cầu thận song bình thường lại được tái hấp thu ở ống thận nhờ hệ thống vận chuyển bão hòa (saturate transport systems). Chính vì vậy, nồng độ acid amin cao trong máu sẽ dẫn đến việc đào thải ra ngoài nước tiểu (aminoaciduria). Trong những trường hợp bình thường, acid amin niệu xuất hiện khi lượng protein đưa vào cơ thể vượt quá nhu cầu. Cơ chế tái hấp thu acid amin ở ống thận chưa được hiểu rõ hoàn toàn mặc dù đây là cơ chế vận chuyển tích cực phụ thuộc vào các chất vận chuyển ở màng và nồng độ Na^+. Có 4 hệ thống vận chuyển khác nhau đã được xác định cho 4 nhóm acid amin: nhóm acid amin trung tính, nhóm acid amin kiềm, nhóm prolin, hydroxyprolin, glycin và nhóm acid amin dicarboxylic. Một số acid amin có thể được vận chuyển bằng 2 hệ thống song thường bao giờ cũng có hệ có tính đặc hiệu cao hơn và hệ có tính đặc hiệu thấp hơn. Một số acid amin như cystathionin và homocystein không được tái hấp thu một cách hiệu quả ở ống thận do vậy chủ yếu là bị đào thải sau khi được lọc ở cầu thận.

Cơ chế tái hấp thu ở ống thận được hiểu rõ thông qua các nghiên cứu về hội chứng acid amin niệu. Có 3 nguyên nhân gây ra hội chứng này: (1) acid amin niệu xuất hiện khi nồng độ các acid amin ở huyết thanh quá ngưỡng thận (quá khả năng tái hấp thu của ống thận); (2) acid amin niệu xuất hiện khi nồng độ acid amin ở huyết thanh bình thường song hệ thống vận chuyển có tổn thương hoặc là bẩm sinh hoặc là mắc phải; (3) hội chứng acid amin niệu do không có ngưỡng thận. Bệnh gây ra do tổn thương di truyền, nồng độ acid amin trong máu bình thường và tất cả các acid amin đều xuất hiện ở ngoài nước tiểu. Ví dụ cho trường hợp này là hội chứng homocystein niệu: các acid amin xuất hiện ngoài nước tiểu không phải do các tổn thương bẩm sinh hay mắc phải mà do sự bão hòa các acid amin ở ống thận gây quá khả năng tái hấp thu của ống thận.

Nồng độ acid amin cao trong những ngày đầu tiên của cuộc đời, đặc biệt là ở trẻ sơ sinh non. Tuy nhiên, nồng độ acid amin lại thấp ở những trẻ có cân nặng thấp do dinh dưỡng không đủ khi còn ở trong tử cung người mẹ. Nồng độ acid amin ở người mẹ thấp trong nửa đầu của thai kỳ. Ở người trưởng thành, nồng độ homocytein liên quan đến nguy cơ bệnh lý tim mạch.

Nồng độ acid amin trong huyết thanh thay đổi khoảng 30% trong ngày. Do vậy mẫu xét nghiệm cần lấy vào một thời điểm cụ thể trong mỗi ngày. Giá trị acid amin huyết thanh cao nhất vào buổi trưa và thấp nhất và sáng sớm. Sự biến đổi này có giá trị khi phân tích để xác định các bệnh lý rối loạn chuyển hóa thể dị hợp tử.

Trong nước tiểu người trưởng thành, phân đoạn glycin là chủ yếu, và sau đó là alanin, serin, glutamin và histidin, còn 1-methylhistidin thì chiếm một lượng nhỏ hơn. Ở một số mẫu nước tiểu bình thường, taurin lại chiếm phần chủ yếu còn trong một số trường hợp khác thì acid β-aminoisobutyric lại là chủ yếu.

Trong dịch não tủy (CSF) nồng độ đa số các acid amin thấp hơn so với huyết thanh mặc dù tốc độ vận chuyển acid amin vào trong hệ thần kinh trung ương cao. Tỷ lệ mỗi acid amin giữa huyết thanh và dịch não tủy khác nhau do chúng có hệ thống vận chuyển khác nhau.

Các tế bào có nồng độ acid amin cao gấp 10 lần so với huyết thanh. Cơ chế để duy trì nồng độ khác biệt này hiện chưa được biết rõ song có lẽ nó liên quan đến vai trò của hệ thống enzym đặc hiệu của màng tế bào.

1.2. Ứng dụng lâm sàng

Hội chứng acid amin niệu có thể là tiên phát hoặc thứ phát. Bệnh tiên phát là do tổn thương hệ di truyền và được gọi là hội chứng rối loạn chuyển hóa bẩm sinh. Các sai sót này có thể tại một vị trí nào đó của con đường chuyển hóa acid amin hoặc ở chỗ nào đó của hệ thống tái hấp thu ở ống thận. Hội chứng acid amin niệu thứ phát có thể do bệnh lý tại các cơ quan như gan, nơi diễn ra quá trình chuyển hóa acid amin hoặc có thể tại thận, nơi xảy ra quá trình tái hấp thu acid amin ở các ống thận, hoặc cũng có thể do tình trạng suy dinh dưỡng.

1.3. Phân tích acid amin

Có nhiều quy trình xác định acid amin trong các mẫu sinh học. Có thể chia thành 3 nhóm các xét nghiệm phân tích acid amin dựa vào mục đích chẩn đoán tình trạng rối loạn acid amin bệnh lý:

– Xét nghiệm sàng lọc: sắc ký lớp mỏng (TLC), test lên màu nước tiểu, test vi sinh Guthrie.

– Xét nghiệm định lượng để theo dõi hiệu quả điều trị hoặc để chẩn đoán xác định: sắc ký lỏng hiệu năng cao (HPLC), sắc ký trao đổi ion. Với một số acid amin, có thể áp dụng kỹ thuật xét nghiệm định lượng theo nguyên tắc hóa học.

– Xét nghiệm định danh các acid amin hoặc chất chuyển hóa.

2. PEPTID VÀ PROTEIN

Liên kết peptid được hình thành giữa nhóm α-amin của acid amin này với nhóm α-carboxyl của acid amin bên cạnh. Chuỗi peotid ngắn gọi là tripeptid, tetrapeptid hoặc pentapeptid,...Glutathion là một ví dụ đối với tripeptid gồm glutamin (Glu), cystein (Cys) và glycin (Gly). Hormon oxytocin và vasopressin đều là nonapeptid. Chuỗi peptid có 5 acid amin được gọi là oligopeptid, và chuỗi dài hơn (6-30 acid amin) thì được gọi là polypeptid. Khi số acid amin quá 40 (MW khoảng 5000 Da) thì được gọi là protein.

Cụm từ proteose và pepton là những sản phẩm thủy phân của protein và gồm các polypeptid lớn và các protein này khác với các protein thực sự là chúng không bị tủa bởi nhiệt độ. Nhiều loại peptid được tạo ra trong quá trình thủy phân protein ở đường tiêu hóa hoặc trong phòng thí nghiệm.

Protein có 4 bậc cấu trúc: cấu trúc bậc 1, bậc 2, bậc 3 và cấu trúc bậc 4. Kỹ thuật nhiễu xạ tia X là kỹ thuật đầu tiên được sử dụng để xác định các bậc cấu trúc của protein. Gần đây, nhiều các kỹ thuật lý học, hóa học và sinh học đã được sử dụng để xây dựng cơ sở dữ liệu về cấu trúc protein. Các kỹ thuật genomic và proteomic chắc chắn sẽ đóng góp vai trò quan trọng trong việc xác định số lượng các chuỗi protein.

Một số protein có các thành phần phi protein (prosthetic group) trong cấu trúc phân tử. Các protein này thường được gọi là protein gắn kết (conjugated protein) và được phân loại theo đặc tính của nhóm phi protein như: metalloprotein, glycoprotein, hoặc mucoprotein, phosphoprotein,...Cả glycoprotein và mucoprotein đều liên kết với gốc phi protein là carbohydrat song tỷ lệ phần trăm của carbohydrat khác nhau: 15% đối với glycoprotein và 15%-75% đối với mucoprotein. Nhiều protein có chứa các chất gắn kết (ligand) có chức năng vận chuyển như lipid, hormon, ion kim loại,...Các protein gắn kết khi loại bỏ phần gắn kết thì được gọi là apoprotein (ví dụ lipoprotein khi loại bỏ lipid thì được gọi là apolipoprotein và ceruloplasmin khi không có đồng thì gọi là apoceruloplasmin).

Hầu hết các protein ứng dụng trong lĩnh vực hóa lâm sàng đều là các protein cầu như hemoglobin, enzym và các protein huyết thanh (trừ fibrinogen). Các protein hình cầu toàn vẹn có rất ít hoặc không có khoảng không gian dành cho các phân tử nước ở bên trong cấu trúc phân tử mà chủ yếu chỉ có các gốc R kị nước. Mặt khác, đa số các gốc R phân cực nằm ở bề mặt của phân tử protein, nơi xảy ra các hoạt động chức năng của phân tử protein này cũng như quyết định tính chất lý hóa của chúng (độ hòa tan, tính acid hoặc kiềm).

Đa số các protein cầu đều kém bền vững và duy trì hoạt tính sinh học của mình trong một giới hạn hẹp về nhiệt độ cũng như pH, ở điều kiện mà cấu trúc phân tử của chúng bền nhất. Chỉ cần ở khoảng nhiệt độ 65-70°C trong thời gian ngắn hoặc ở pH bất lợi thì các protein này sẽ bị biến tính, kết tủa và mất hoạt tính sinh học. Các protein bị biến tính mất cấu trúc bậc 4 trong khi cấu trúc bậc 1 vẫn được duy trì. Ở trạng thái biến tính nhẹ (thay đổi pH hoặc có mặt một số chất như ure thì đa số các protein trở nên kém bền vững song hoạt tính sinh học có thể được phục hồi nếu chúng đa đưa về điều kiện không biến tính ban đầu.

Nhiều đặc tính của protein được ứng dụng trong các kỹ thuật phân tách, định danh, xác định đặc tính sinh học như:

– Kích thước phân tử: ứng dụng trong các kỹ thuật thẩm tích, siêu lọc bằng màng với kích thước các lỗ lọc khác nhau, sắc ký lọc gel hoặc siêu ly tâm phân tách theo tỉ trọng.

– Khả năng hòa tan: phụ thuộc vào pH, lực ion, nhiệt độ và hằng số điện môi của dung môi. Các đặc tính này được ứng dụng để phân tách các protein trong một hỗn hợp.

– Điện tích: pH ảnh hưởng đến điện tích bề mặt của phân tử protein. Tính chất này được ứng dụng cho các kỹ thuật điện di phân tách hoặc điện di ở điểm đẳng điện hay sắc kí trao đổi ion.

Bảng 4.1. Đặc điểm của các protein huyết thanh

Vùng điện di	Protein	Thời gian bán hủy	pI	MW (daltons)	Kỹ thuật phân tích	Chức năng
	Protein gắn retinol (RBP)	12 giờ		21.000	IN, IT, RID	Vận chuyển retinol, tạo phức với TTR
	Transthyretin (TTR)	48 giờ	4,7	54.980	IN, IT, RID	Vận chuyển hormon giáp trạng, RBP
	Albumin	15-19 ngày	4-5,8	66.300	IN, IT, RID	Protein vận chuyển, duy trì áp lực thẩm thấu
α_1	α_1-antitrypsin (AAT)	4 ngày	4,8	51.000	IN, IT	Ứng chế protease
	α_1-acid glycoprotein (AAG)	5 ngày	2,7-4	40.000	IN, IT, RID	Gắn thuốc mang điện dương, hormon
	α_1-fetoprotein (AFP)			69.000	RIA, EIA, phân cực huỳnh quang	Protein bào thai
α_2	Haptoglobin (Hp, HAP)	2 ngày	4,1	85.000-840.000	IN, IT	Gắn hemoglobin
	α_2-Macroglobulin (AMG)	5 ngày	5,4	720.000	IN, IT, RID	Ức chế protease
	Ceruloplasmin (CER)	4,5 ngày	4,4	132.000	IN, IT, RID, phương pháp enzym	Chống oxy hóa
β_1	Transferrin (Tf)	7 ngày		79.600	IN, IT, RID	Vận chuyển sắt
	C_4			206.000	IN, IT, RID	Bổ thể
β_2	C_3			180.000	IN, IT, RID	Bổ thể
	β_2-microglobulin (BMG)			11.800	RIA, EIA	Dùng đánh giá chức năng ống thận
γ	IgG	24 ngày	6-7,3	144.000-150.000	IN, IT	Kháng thể
	IgA	6 ngày		160.000	IN, IT	Kháng thể
	IgM	5 ngày		900.000	Đo độ đục, cố định miễn dịch	Kháng thể
	Protein phản ứng C (CRP)		6,2	115.000	RID, RIA, IN, IT	Chống nhiễm khuẩn không đặc hiệu, loại bỏ mảnh vỡ tế bào

Chú thích: IN, đo độ đục miễn dịch; IT, khuếch tán miễn dịch; RID, khuếch tán miễn dịch hướng tâm; RIA, miễn dịch phóng xạ.

Protein ht / Abumin

– Độ hấp thụ với các vật liệu trơ: các vật liệu này có bề mặt rộng để tương tác với các protein như than hoạt tính, các chất không phân cực thông qua các tương tác kị nước. Tính chất này được ứng dụng trong các kỹ thuật sắc ký kị nước. Sự hấp phụ còn xảy ra đối với các chất phân cực như silica, alumina hoặc hydroxyapatid thông qua tương tác ion hoặc liên kết hydro. Đặc tính này cũng được ứng dụng trong các kỹ thuật sắc ký.

– Gắn đặc hiệu với kháng thể, coenzym hoặc receptor của hormon. Đặc tính duy nhất của protein là có khả năng gắn đặc hiệu với kháng thể. Đây là nguyên tắc của các kỹ thuật hóa miễn dịch. Protein cũng có thể phân tách ra khỏi hỗn hợp nhờ sắc ký ái lực trong đó kháng thể kháng protein đặc hiệu này được gắn với chất giá.

3. PROTEIN HUYẾT THANH

Đa số các protein trừ kháng thể và các protein hormon, đều được tổng hợp ở gan. Các protein này được tế bào gan tổng hợp và bài tiết vào máu qua tĩnh mạch cửa. Các protein này lưu thông trong máu, giữa máu và khoảng gian bào. Sự lưu thông của các protein này không chỉ nhờ khuếch tán thụ động tại các vị trí nối của tế bào nội mạc mà còn thông qua cơ chế vận chuyển tích cực, ẩm bào và bài tiết. Nhờ cơ chế vận chuyển này mà dịch ngoài lòng mạch thường chỉ chứa một lượng nhỏ các protein huyết thanh. Các dịch khác nhau thì khác nhau về số lượng, thành phần, tỷ lệ cũng như đặc tính sinh học của các protein. Mỗi trường hợp bệnh lý cụ thể thì sẽ có sự thay đổi protein huyết thanh đặc trưng của mình.

Tốc độ sinh tổng hợp protein huyết thanh ở tế bào gan bị ảnh hưởng bởi tình trạng nội tiết của bệnh nhân. Một số hormon steroid ảnh hưởng đến nồng độ một số protein huyết thanh. Chính vì vậy, nồng độ của một số protein huyết thanh trong một số trường hợp bệnh lý cụ thể có thể bị ảnh hưởng bởi tình trạng các hormon steroid của bệnh nhân cũng như tình trạng viêm cấp.

Một số protein thuộc chất phản ứng pha cấp (acute phase reactants: APR) như α_1-antitrypsin (AAT), α1-acid glycoprotein (AAG), haptoglobin (Hp), ceruloplasmin, C4, C3 procanxitonin (PCT), và amyloid huyết thanh A (SAA). Các protein này tăng ở hầu hết các trường hợp viêm và được gọi là APR dương tính. Một số protein khác như transthyretin (prealbumin), albumin, và transferrin thì lại giảm trong các trường hợp viêm và được gọi là phản ứng pha cấp âm tính. Phản ứng pha cấp là phản ứng không đặc hiệu với quá trình viêm, cũng tương tự như sốt hay tăng số lượng bạch cầu. Sự thay đổi trên là do giải phóng các cytokin từ vị trí tổn thương.

3.1. Protein toàn phần

Trong huyết thanh, protein toàn phần dao động trong khoảng từ $73{,}10 \pm 6{,}06$ g/L. Chức năng của protein là duy trì áp suất keo trong huyết thanh. Tác dụng của áp suất keo là ngăn chặn sự mất dịch từ mô. Lượng protein toàn phần trong huyết thanh bị ảnh hưởng bởi tình trạng dinh dưỡng, chức năng gan, thận, rối loạn chuyển hóa và một số tình trạng bệnh lý. Trị số protein toàn phần ít có giá trị trên lâm sàng song trị số của các phân đoạn protein đặc hiệu thì dao động nhiều và chính sự thay đổi này mới có giá trị chẩn đoán.

Khi mất nước thì tất cả các phân đoạn protein trong huyết thanh đều tăng gây ra hội chứng tăng protein. Sự mất nước có thể bị gây ra bởi giảm hấp thu hoặc là tăng sự mất nước trong một số bệnh như: Addison, đái tháo đường hoặc là tiêu chảy nặng. Trong giai đoạn khởi phát của bệnh u tủy xương có sự gia tăng của một phân đoạn protein gây ra sự tăng trị số protein toàn phần trong huyết thanh. Nguyên nhân gây ra giảm protein huyết thanh có thể do tăng sự mất protein hoặc so giảm cung cấp protein do đói hay giảm hấp thu. Trong hội chứng viêm thận, mất protein là do albumin bị thoát ra ngoài các ống thận bị tổn thương. Ngoài ra mất protein còn có thể do mất máu trong chấn thương, trong bỏng nặng hay do truyền dịch nhanh hơn so với việc bổ sung protein.

3.2. Albumin

Albumin có trọng lượng phân tử khoảng 66,3 kDa và chiếm khoảng hơn một nửa lượng protein toàn phần. Albumin có cấu trúc hình cầu và là thành phần chủ yếu trong các dịch ngoài lòng mạch như dịch não tủy, nước tiểu, nước ối, dịch kẽ.

Albumin chỉ là một chuỗi polypeptid, 580 acid amin với 17 cầu nối S-S nội phân tử tạo nên nhiều cấu trúc vòng. Chỉ có 1 nhóm SH tự do ở vị trí acid amin 34. Đây là một trong số ít protein huyết thanh không có gắn với carbohydrat. Albumin rất bền, có độ âm điện cao ở pH sinh lý và dễ tan trong nước.

Albumin được tổng hợp bởi các tế bào nhu mô gan trừ ở giai đoạn đầu của quá trình bào thai thì được tổng hợp bởi noãn hoàng. Tốc độ sinh tổng hợp albumin trước hết được điều hòa bởi áp suất keo và sau đó là tốc độ giáng hóa của protein. Các cytokin viêm làm giảm sinh tổng hợp albumin. Thời gian bán hủy (half life) của albumin huyết thanh là 15-19 ngày.

3.2.1. Chức năng

Chức năng của albumin là duy trì áp suất keo trong và ngoài lòng mạch. Sự có mặt của các gốc mang điện trên bề mặt phân tử cũng như các vị trí gắn đặc hiệu như các ion, gốc kị nước cho phép albumin có khả năng gắn và vận chuyển một số lượng lớn các hợp chất kém hòa tan như acid béo, bilirubin, các hormon, canxi, kim loại, thuốc và vitamin.

Albumin còn đóng vai trò cung cấp nguồn acid amin cho các mô ngoại vi. Albumin vận chuyển các acid amin từ hệ tiêu hóa đến các mô và cơ quan và chính bản thân albumin cũng là nguồn cung cấp acid amin cho các mô và cơ quan này.

Ngoài ra albumin còn có một số chức năng khá như: là thành phần quan trọng của hệ thống chống oxy hóa của huyết thanh; đóng vai trò như hệ đệm đặc biệt là trong điều kiện không sinh lý; khi gắn với glycoprotein ở màng tế bào nội mạc albumin làm tăng tính thấm của màng đối với các protein nhỏ mà các protein này đóng vai trò quan trọng đối với chuyển hóa ở ngoài lòng mạch; làm giảm đáp ứng viêm của tiểu cầu và bạch cầu trung tính.

3.2.2. Ý nghĩa lâm sàng

Albumin tăng trong các trường hợp mất nước cấp. Lưu ý rằng sự thay đổi áp suất keo sẽ điều chỉnh rất nhanh quá trình sinh tổng hợp albumin.

Albumin huyết thanh giảm trong các trường hợp giảm tổng hợp hoặc tăng giáng hóa hoặc kết hợp cả 2. Giảm tổng hợp có thể do bệnh lý di truyền (analbuminemia) hoặc do mắc phải (quá trình viêm). Hội chứng albumin huyết thanh thấp (analbuminemia) là bệnh lý di truyền trội liên quan đến nhiễm sắc thể thường. Gen mã hóa albumin nằm trên nhánh dài của nhiễm sắc thể số 4 gần vị trí của α-fetoprotein. Chỉ có khoảng 20 gia đình có hội chứng albumin huyết thanh thấp di truyền đã được công bố. Những thành viên trong gia đình này có nồng độ albumin huyết thanh chỉ 0,5 g/L (chỉ khoảng 1% so với bình thường). Triệu chứng lâm sàng của những bệnh nhân này hầu như bình thường ngoài biểu hiện phù (thường xuất hiện sau tuổi 40), và rối loạn chuyển hóa lipid. Một số triệu chứng của hội chứng này cũng đã được mô tả như: cao huyết áp, loãng xương, u sắc tố vàng,... Mặc dù có biểu hiện rối loạn chuyển hóa lipid nhưng các bệnh nhân này không có nguy cơ xơ vữa động mạch. Có khoảng hơn 80 alen liên quan đến sự thay đổi cấu trúc albumin song không làm thay đổi nồng độ albumin huyết thanh. Tất cả các trường hợp này đều là di truyền trội và được gọi là *bisalbuminemia* và được phát hiện nhờ điện di albumin huyết thanh. Tuy nhiên, khi phân tích kết quả điện di cho các bệnh nhân này hết sức thận trọng vì albumin huyết thanh thường gắn kết với thuốc, các chất chuyển hóa...nên dễ làm thay đổi điện tích và ảnh hưởng đến sự di chuyển trong điện trường. Thông thường là Alb A, ở người Châu Âu da trắng phổ biến là Alb B (1/1000-1/10000 tùy thuộc vào nguồn gốc). Alb B di chuyển nhanh hơn về cực âm do có sự thay thế Glu thành Lys. Đa số các isoform của albumin là bình thường mặc dù một số thể có sự bất thường trong việc gắn với thyroxin (T4). Một số thể albumin bị glycosyl hóa như Alb Redhill và Alb Casebrook thay đổi đặc tính liên kết với acid béo. Giảm albumin huyết thanh thường gặp trong bệnh gan (do giảm sản xuất), bệnh về thận (do tăng sự đào thải) và có thể gặp trong hội chứng giảm albumin do di truyền, do albumin không được sản xuất. Ngoài ra cũng thường gặp trong các trường hợp viêm cấp hay mạn tính, suy dinh dưỡng.

3.2.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Với các mẫu huyết thanh: sử dụng kỹ thuật tự động gắn với chất lên màu (bromcresol green hay purple) sau đó xác định độ hấp thụ quang học. Ái lực của các chất màu này với albumin cao hơn nhiều so với các protein khác nên tính đặc hiệu của xét nghiệm sẽ cao hơn hẳn nếu chúng ta chỉ chọn tốc độ gắn kết ban đầu (giai đoạn sớm nhất). Sử dụng kỹ thuật lên màu đơn có thể gây ra sai số thừa khi định lượng albumin vì fibrinogen và heparin cũng tham gia phản ứng màu này. Có thể khắc phục bằng kỹ thuật lên màu đôi. Các chất có khả năng liên kết với albumin như thuốc, các chất chuyển hóa nhưng ít ảnh hưởng đến phản ứng lên màu trừ khi nồng độ của chúng quá cao. Kỹ thuật điện di kết hợp với định lượng protein toàn phần là kỹ thuật định lượng albumin ít chính xác và không được khuyến cáo sử dụng. Các kỹ thuật hóa miễn dịch đặc biệt là kỹ thuật đo độ đục miễn dịch thì chính xác hơn nhiều so với các kỹ thuật đã liệt kê ở trên.

Với các mẫu nước tiểu: sử dụng kỹ thuật kết tủa hoặc bằng nhiệt độ trong môi trường acid hoặc tủa bằng acid (acid sulfosalicylic). Tuy nhiên, khi sàng lọc thì người ta thường dùng test thử nhanh (có ngưỡng phát hiện khoảng 200-300 mg/L). Ngày nay có loại test nhanh phát hiện microalbumin niệu. Các kỹ thuật hóa miễn dịch giúp phát hiện nhanh và chính xác nồng độ thấp albumin trong nước tiểu.

Với mẫu dịch não tủy: sử dụng kỹ thuật miễn dịch đo độ đục.

Albumin trong huyết thanh người lớn trong khoảng tuổi 20-60 là 35-52 g/L (3,5-5,2 g/dL). Khoảng thời gian 20-30 tuần của thời kỳ thai nghén, nồng độ albumin đạt tương đương với mức của người trưởng thành. Albumin huyết thanh giảm nhẹ ở cộng đồng dân cư sống ở vùng khí hậu cận nhiệt đới hoặc vùng nhiệt đới. Điều này có thể do tăng nồng độ immunoglobulin thứ phát sau nhiễm ký sinh trùng

3.3. Alpha-1-acid glycoprotein (Orosomucoid)

Alpha-1-acid glycoprotein (AAG) là glycoprotein huyết thanh đầu tiên được phân lập ở dạng tinh khiết để xác định đặc tính phân tử. AAG có trọng lượng phân tử vào khoảng 40 kDa, là một chuỗi polypeptid có 181 acid amin chứa một tỷ lệ cao carbohydrat (45%) và số lượng lớn các gốc acid sialic (11-12%). Đặc điểm này tạo cho AAG có độ điện tích âm rất lớn và khả năng tan trong nước cao và tính đa dạng phân tử rất lớn. AAG được tổng hợp ở gan, song bạch cầu hạt và bạch cầu đơn nhân cũng tham gia tổng hợp để bài tiết vào trong huyết thanh trong trường hợp nhiễm khuẩn huyết. Thời gian bán hủy của AAG huyết thanh là 3 ngày. Khi thoái hóa, AAG trước hết bị loại bỏ gốc acid sialic bởi receptor asialoglycoprotein. Khi bị loại bỏ gốc acid sialic thì thời gian bán hủy của AAG chỉ còn vài phút.

3.3.1. Chức năng

Nhiều chức năng của AAG đã được công bố song chức năng thật sự của protein này thì chưa được biết rõ. AAG thuộc nhóm *lipocalin* bao gồm các protein gắn với các chất tan trong lipid và có trình tự acic amin khá giống nhau. Thuộc nhóm này bao gồm: protein gắn retinol, β-lactoglobin, α_{2m}-globin, α-microglobulin, bikunin, chuỗi của bổ thể C_8 và inter-α-trypsin inhibitor. AAG có khả năng gắn và bất hoạt một số lượng lớn các hợp chất tan trong lipid trong đó phải kể đến progesteron và các hormon khác, gắn với chất đối kháng progesteron RU486. AAG còn gắn với nhiều loại thuốc như propranolol quinidin chlorpromazin, cocain và benzodiazepin. Đa số các xét nghiệm định lượng thuốc trong máu là định lượng thuốc toàn phần chứ không phải phần thuốc tự do. Ở những trường hợp AAG tăng thứ cấp như trong đáp ứng pha cấp hay khi điều trị bằng corticosteroid thì việc bổ sung thêm thuốc là quan trọng (nhằm tăng thêm nồng độ thuốc trong máu) để bù lại phần thuốc bị gắn với AAG.

Chức năng khác của AAG bao gồm: ức chế đáp ứng miễn dịch, giảm quá trình thực bào, ức chế kết tập tiểu cầu, ức chế phân bào, ức chế của virus và ký sinh trùng. Thêm vào đó AAG còn ức chế sự hình thành sợi collagen, là cofactor của lipoprotein lipase và tham gia điều hòa quá trình vận chuyển albumin và một số hợp chất đại phân tử qua mao mạch thông qua độ tích điện âm lớn của AAG.

3.3.2. Ý nghĩa lâm sàng

AAG tăng trong huyết thanh liên quan tới nhiều bệnh lý như trong viêm, tổn thương mô và hormon trị liệu. Đặc biệt ở đáp ứng pha cấp, AAG huyết thanh tăng 3-4 lần trong những trường hợp viêm hoặc hủy hoại mô và thường đạt trị số tối đa vào ngày thứ 3 đến ngày thứ 5. AAG tăng dưới sự ảnh hưởng của các hormon glucocorticoid hoặc là trị liệu (điều trị bằng prednison hay dexamethason) hoặc là ở các bệnh lý như hội chứng Cushing.

AAG giảm ở tất cả những trường hợp gây giảm protein trong huyết thanh (hội chứng thận hư hoặc hội chứng dạ dày ruột. Estrogen làm cho sự tổng hợp và nồng độ AAG huyết thanh giảm.

AAG có thể tồn tại trong huyết thanh ở dạng đa hình thái liên quan tới các dạng khác nhau của chuỗi polypeptid. Đây là thể di truyền trội liên quan đến nhiễm sắc thể thường. Có 3 gen mã hóa AAG ở vị trí 9q34.3 nằm gần các thành viên khác thuộc nhóm lipocain. Gen mã hóa ở vị trí ORM1 chiếm 2/3 của sinh tổng hợp AAG và chiếm đa số trong các thể AAG. Sản phẩm của ORM1 và ORM2 có thể được phân tách dễ dàng nhờ điện di đẳng điện AAG sau khi loại bỏ acid sialic với sự có mặt của ure. Sự tồn tại của các thể AAG không có ý nghĩa trên lâm sàng.

3.3.3. Kỹ thuật xét nghiệm

AAG luôn được xét nghiệm cùng haptoglobin vì phản ứng pha cấp và các tác động của hormon đều ảnh hưởng đến 2 protein này. Mặc dù AAG là một trong những protein có nồng độ cao nhất trong vùng α_1-globulin ở những kỹ thuật điện di thường quy song protein này thường không bắt màu thuốc nhuộm tốt vì có lượng lớn nhóm CHO. Protein này có thể dễ dàng quan sát nhờ periodic acid-Schiff hoặc các thuốc nhuộm carbohydrat. AAG có thể được định lượng bằng các kỹ thuật hóa miễn dịch trong đó có kỹ thuật miễn dịch đo độ đục.

Nồng độ AAG ở người thành niên và người lớn là 0,5-1,2 g/L (50-120 mg/dL). Nồng độ AAG khi trẻ mới sinh chỉ bằng 20-30% người trưởng thành và đạt chỉ số xấp xỉ người trưởng thành khi 6-12 tháng tuổi.

3.4. Alpha-1-antitrypsin

Alpha-1-antitrypsin (AAT) còn được gọi là alpha-1-anti protease thuộc nhóm chất ức chế serine protease và phần lớn được tổng hợp ở gan. AAT là một chuỗi polypeptid có 394 acid amin với trọng lượng phân tử khoảng 51 kDa.

3.4.1. Chức năng

AAT thuộc nhóm serpin (serine protease inhibitor), đóng vai trò là cơ chất và hình thành phức hợp tetrahedral với trung tâm hoạt động của serine protease và khóa trung tâm này lại. Một số thành viên khác thuộc nhóm này như: proteinase inhibitor α1-antichymotrypsin , α_2-antiplasmin, antithrombin III, heparin cofactor II và C_1 inhibitor, thyroxine-binding globulin và một số protein khác. AAT có nồng độ cao thứ 2 về mặt khối lượng trong số các chất ức chế proteinase ở trong huyết thanh (sau AMG). Tuy nhiên, AAT có khối lượng chỉ bằng 7% AMG nên AAT có nồng độ phân tử cao nhất trong số các chất ức chế proteinase huyết thanh. Vì có kích thước nhỏ nên AAT có khả năng đi đến mọi dịch trong cơ thể trong khi AMG chỉ ở trong lòng mạch. AAT là chất ức chế quan trọng nhất đối với elastase của tiểu cầu liên quan chặt chẽ tới quá trình thực bào. Enzym này phản ứng với elastin ở tế bào nội mạc của thành mạch, nhánh phế quản. AAT do vậy đóng vai trò quan trọng trong việc ngăn cản sự mất tính đàn hồi của phổi và phòng ngừa khí phế thũng. AAT còn ngăn cản sự phá hủy mô liên kết gây ra do elastase giải phóng từ bạch cầu ở vùng viêm.

AAT bất hoạt các protease của bạch cầu trung tính, kallikrein, renin, urokinase, plasmin và thrombin.

3.4.2. Ý nghĩa lâm sàng

AAT tăng trong phản ứng pha cấp, thường tăng sau 24h và đạt mức độ cao nhất ở ngày thứ 3 và ngày thứ 4. Các cytokin đặc biệt là IL6 kích thích sự tổng hợp AAT. Viêm gan cũng làm tăng AAT trong huyết thanh mà không làm tăng các hợp chất khác trong phản ứng pha cấp. Estrogen kích thích tổng hợp AAT do vậy AAT tăng ở giai đoạn cuối thai kỳ.

AAT giảm trong các trường hợp bệnh lý do tổn thương gen. Gen mã hóa AAT nằm ở 14q32.1 của nhiễm sắc thể, gần vị trí gen mã hóa chuỗi nặng của kháng thể và serpin α1-antichmotrypsin, protein C inhibitor và corticosteroid-binding globulin. Có tới 75 thể di truyền AAT khác nhau được gọi là Pi từ B đến Z theo thứ tự giảm dần tốc độ di chuyển trong điện trường. Trong đó B là gần cực dương nhất. Pi Z thường gặp ở cộng đồng dân cư Bắc Âu còn Pi S thì lại phổ biến ở người sống ở Tây Nam Âu. Thiếu hụt AAT do tổn thương gen (Pi Z hay thể không có AAT) dễ dẫn đến bệnh khí phế thũng. Bệnh thường khởi phát sớm (20-40 tuổi) ở những trường hợp Pi ZZ. Nguyên nhân của căn bệnh khí phế thũng này là do elastin bị tiêu hủy bởi elastase của bạch cầu. Bệnh tăng cường khi không khí bị ô nhiễm hoặc ở những bệnh nhân hút thuốc lá. Thiếu hụt AAT còn liên quan đến các bệnh lý của gan như viêm, xơ gan, ứ mật bẩm sinh, ung thư gan. Ứ mật bẩm sinh chiếm khoảng 11% các trường hợp trẻ Pi ZZ ở Thụy Điển. Bệnh thường xuất hiện ở trẻ vào tuần thứ 3 đến tuần thứ 8. AAT còn giảm trong những trường hợp do tăng sử dụng (hội chứng suy hô hấp sơ sinh, viêm gan sơ sinh, viêm tụy cấp) hay do mất qua đường nước tiểu (hội chứng thận hư) hoặc đường tiêu hóa.

3.4.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Việc định lượng AAT có thể được tiến hành bằng điện di bởi khoảng 90% vệt của α-1 globulin chính là protein này. Ngoài ra có 2 protein khác cũng ở vị trí tương tự là AAG và α-lipoprotein. Tuy nhiên, 2 protein này không bắt màu thuốc nhuộm tốt do có nhiều nhóm CHO và lipid. Một số thể AAT có thể được nhận biết nhờ kỹ thuật điện di do có tốc độ di chuyển khác nhau.

AAT còn có thể được định lượng sử dụng kỹ thuật hóa miễn dịch và kỹ thuật miễn dịch đo độ đục. Các dạng phân tử của AAT được xác định bởi điện di ở điểm đẳng điện.

Nồng độ AAT trong huyết thanh là 0,9-2,0 g/L (90-200 mg/dL) và ổn định trong suốt cuộc đời, từ khi sinh ra đến khi già. AAT ở nữ cao hơn nam một chút. Trẻ sơ sinh có AAT cao hơn người lớn một chút, có lẽ do ảnh hưởng của estrogen còn lại của mẹ.

3.5. Alpha-2-macroglobulin

Alpha-2-macroglobulin (AMG) là một trong những protein có khối lượng phân tử lớn nhất (725 kDa) và là chất ức chế nhiều nhóm protease như: serin, cystein, ion kim loại ở trung tâm thủy phân protein. AMG có 4 chuỗi popypeptid giống hệt nhau tạo thành 2 cặp dimer liên kết với nhau bằng cầu nối disulfid. Trong khi 2 chuỗi liên kết với nhau bằng cầu nối không cộng hóa trị. Cấu trúc dimer là thể hoạt động, do vậy phân tử AMG có khả năng liên kết với 2 phân tử protease. AMG được tổng hợp ở gan. Thời gian bán hủy của AMG là vài ngày trong khi của dimer chỉ vài phút.

3.5.1. Chức năng

AMG liên quan đến sự ức chế các enzym của hệ kinin, bổ thể, đông máu và phân hủy fibrin. Các chất oxy hóa làm hoạt tính AMG giảm do tác dụng phá hủy cấu trúc tetramer thành cấu trúc dimer mất hoạt tính.

AMG có chức năng vận chuyển nhiều loại peptid nhỏ như cytokin và các yếu tố phát triển (insulin và hormon phát triển), cation hóa trị 2, đặc biệt là kẽm.

AMG còn tham gia điều hòa đáp ứng miễn dịch và viêm.

3.5.2. Ý nghĩa lâm sàng

AMG huyết thanh tăng dưới sự tác động của hormon (estrogen) do vậy AMG ở nữ cao hơn so với nam giới cùng tuổi. AMG ở trẻ em cao gấp 3 lần người lớn. AMG tăng ở hội chứng thận hư do phản ứng tăng tổng hợp bù của cơ thể đối với các protein bị mất ra ngoài nước tiểu.

AMG giảm ở những trường hợp do bệnh lý của gen. Gen mã hóa AMG nằm ở vị trí 12p12-13 trên nhiễm sắc thể. Thường gặp các trường hợp thiếu AMG thể dị hợp tử, khi đó có một lượng bằng nhau AMG bình thường và đột biến cùng tồn tại trong huyết thanh bệnh nhân.

3.5.3. Kỹ thuật xét nghiệm

AMG là thành phần chủ yếu của vùng α_1-globulin khi điện di. Mặc dù thể của AMG không phân tách được ở kỹ thuật điện di thông thường song thể AMG bình thường gần cực âm hơn do nó đã phản ứng với hoặc là các protease hoặc là các chất ái nhân và bị mất liên kết thiol ester. Dựa vào đặc điểm này mà chúng ta có thể xác định mức độ bất hoạt của AMG in vitro hoặc in vivo (như trong bệnh của tuyến tụy).

AMG được định lượng dựa vào kỹ thuật miễn dịch khuếch tán hay đo độ tán xạ.

Việc định lượng AMG trong nước tiểu có thể dùng để phân biệt đái ra protein hay đái máu.

AMG ở người lớn là 1,3-3,0 g/L (130-300 mg/dL). Nồng độ AMG ở trẻ em cao gấp 2 người lớn (cao nhất ở trẻ 2-4 tuổi), nồng độ ở nữ cao hơn nam giới cùng tuổi khoảng 20-30% sau tuổi 40.

3.6. Alpha1-fetoprotein

Alpha1-Fetoprotein (AFP) là một glycoprotein có 1 chuỗi polypeptid và khoảng 4% carbohydrat với khối lượng phân tử là 70kDa.

3.6.1. Chức năng

AFP là một protein chính của huyết thanh bào thai, được tổng hợp ở gan bào thai, túi noãn hoàng và một số cơ quan khác của bào thai. Nồng độ AFP huyết thanh bào thai cao nhất ở trong 3 tháng đầu của thai kỳ sau đó giảm dần. Khi trẻ mới sinh, nồng độ AFP chỉ còn lại 1%, sau 18 tháng thì chỉ còn 2 ng/mL. Nồng độ AFP trong máu mẹ đạt cực đại ở tuần thứ 30 của thai kì. AFP có khả năng gắn và bất hoạt estrogen, có lẽ để bảo vệ thai khỏi nồng độ cao hormon này trong máu mẹ.

3.6.2. Ý nghĩa lâm sàng

Định lượng AFP trong dịch ối và trong máu mẹ giúp sàng lọc dị tật bẩm sinh và bất thường nhiễm sắc thể thai nhi. Tăng AFP máu mẹ có thể tăng trong những trường hợp có dị tật ở ống thần kinh hoặc thành bụng thai nhi, đa thai, thai nhi nhỏ, thai chết lưu, hay tính sai tuổi thai.

Trisomy 21 hay trisomy 18 liên quan đến AFP thấp ở máu mẹ. AFP còn được sử dụng làm dấu ấn đối với ung thư gan và ung thư nguyên bào nuôi.

AFP ở trẻ mới sinh < 5 mg/L và ở trẻ trên 18 tháng <2 μg/L.

3.7. Beta$_2$-microglobulin

Beta$_2$-microglobulin (BMG) là một protein có trọng lượng phân tử nhỏ (11,8 kDa) có trên bề mặt của các tế bào có nhân, đặc biệt là tế bào lympho B và một số tế bào ung thư.

BMG là chuỗi nhẹ của kháng nguyên bạch cầu người gồm 1 chuỗi polypeptid với 1 cầu disulfid nội phân tử. Do có kích thước nhỏ nên BMG dễ dàng được lọc qua cầu thận song chỉ dưới 1% được bài tiết ra ngoài nước tiểu. Thời gian bán hủy của BMG trong huyết thanh chỉ 107 phút.

Nồng độ BMG trong huyết thanh phản ánh tỷ lệ sản xuất và chức năng của cầu thận trong việc lọc và tái hấp thu protein. BMG còn được dùng như một dấu ấn ung thư đặc biệt là trong việc chuẩn đoán ung thư bạch cầu và là một test nhạy cho việc đánh giá chức năng thận.

BMG được định lượng nhờ kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA), miễn dịch khuếch tán. Lượng BMG trong huyết thanh dao động trong khoảng 0,7-3,4 mg/dL và trong nước tiểu là 0-300 µg/L.

3.8. C-reactive protein

C-reactive protein (CRP) được tổng hợp ở gan, gồm có 5 chuỗi polypeptid giống hệt nhau, không bị glycosyl hóa và liên kết với nhau bằng liên kết không cộng hóa trị. CRP gắn với không chỉ polysaccharid của vi khuẩn, nấm, ký sinh trùng mà còn cả với phosphorylcholin, phosphatidylcholin, các anion trong điều kiện không có Ca^{++}. Khi có mặt của Ca^{++}, CRP có khả năng gắn với polycation như histon.

3.8.1. Chức năng

CRP là một chất quan trọng của hệ thống bảo vệ không đặc hiệu của cơ thể đối với quá trình viêm, đặc biệt là bệnh truyền nhiễm. CRP gắn với các thành phần vỡ của tế bào để hoạt hóa con đường bổ thể kinh điển C1q, tăng quá trình thực bào thông qua receptor C3b. Tuy nhiên, phức hợp CRP gắn với yếu tố H, một yếu tố ức chế bổ thể, làm giảm sự hoạt hóa các thành phần muộn (C5 đến C9) và điều hòa ngược dương thông qua con đường thay thế khác.

Có tác giả công bố các thể DNA của CRP và biểu hiện thiếu hụt do di truyền song chưa có phát hiện bất thường về gen.

3.8.2. Ý nghĩa lâm sàng

CRP là một trong những protein tăng cao ở phản ứng pha cấp. Trong một số trường hợp như: nhồi máu cơ tim, tress, viêm nhiễm, chấn thương, phẫu thuật... nồng độ CRP có thể tăng tới 2000 lần. Khi nhiễm khuẩn CRP tăng cao hơn so với nhiễm virus. Khi viêm, CRP bắt đầu tăng sau 6-12h và tối đa khoảng 48 giờ. Mức độ tăng tỷ lệ thuận với mức độ tổn thương của mô.

Máu cuống rốn có CRP thấp (1-35 µg/dL), song khi nhiễm khuẩn thai nhi thì có thể tăng tới 26 mg/dL.

3.8.3. Kỹ thuật xét nghiệm

CRP được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch enzym (EIA) hay kỹ thuật đo độ tán xạ. Nồng độ CRP trong huyết thanh <5µg/dL

3.9. Ceruloplasmin

Ceruloplasmin (Cp) là α_2 globulin có chức năng vận chuyển đồng và được tổng hợp chủ yếu ở gan và một phần nhỏ ở đại thực bào và tế bào lympho. Cp có trọng lượng phân tử là 132 kDa, là 1 chuỗi polypeptid có 1046 acid amin với 3 gốc glucosamin kết nối với các chuỗi polysaccharid. Cp huyết thanh có tính đa dạng về kích thước và độ điện tích bởi chúng có mức độ glycosyl hóa khác nhau. Có 6 nguyên tử đồng gắn rất chặt với mỗi phân tử Cp cho phức hợp có màu xanh nhạt. Thời gian bán hủy của Cp bình thường (holoCp) là 4-5 ngày, trong khi đối với apoCp chỉ là một vài giờ còn với Cp đã bị loại bỏ acid sialic thì chỉ vài phút.

3.9.1. Chức năng

Cp vận chuyển khoảng 95% đồng của huyết thanh, 5% còn lại thì được gắn với albumin. Cp tham gia quá trình oxy hóa khử trong huyết thanh và có thể đóng vai trò như một chất oxy hóa hoặc chất chống oxy hóa tùy thuộc vào một số yếu tố khác như sự có mặt của ion sắt tự do và vị trí gắn ở ferritin. Cp điều hòa tình trạng ion hóa của sắt, oxy hóa Fe^{2+} thành Fe^{3+}. Chính vì vậy, sắt dễ dàng kết hợp với transferrin để tạo phức hợp sắt không độc.

Ở một số điều kiện khác, Cp còn điều hòa quá trình oxy hóa lipid màng thông qua việc oxy hóa trực tiếp các ion dương. Chính vì vậy mà tránh được quá trình peroxi hóa màng lipid. Với sự có mặt của superoxid (viêm tế bào nội mạc thành mạch), Cp góp phần làm giảm sự oxy hóa LDL. Cp còn có vai trò quan trọng với sự oxy hóa 6-hydroxydopamin, một quá trình quan trọng đối với chức năng của não bộ. Điều này lý giải cho những triệu chứng nặng nề của những trường hợp thiếu hụt Cp do di truyền.

Cp có khả năng vận chuyển một lượng nhỏ đồng đến các mô. Tuy nhiên, tầm quan trọng của Cp trong việc vận chuyển đồng vẫn còn là vấn đề bàn cãi vì quá trình đổi mới đồng diễn ra rất chậm và những bệnh nhân bị thiếu hụt Cp do tổn thương gen thì lại không có biểu hiện gì về sự vận chuyển đồng. Albumin và transcuprein là 2 protein vận chuyển đồng quan trọng ngay từ khi đồng được hấp thu từ ruột non đến các cơ quan đích.

3.9.2. Ý nghĩa lâm sàng

Cp thường được định lượng để sàng lọc bệnh Wilson. Một số yếu tố như chế độ ăn, nồng độ hormon và một số thương tổn gen đều ảnh hưởng đến nồng độ đồng trong huyết thanh. Các kỹ thuật hóa miễn dịch không thể phân biệt được Cp thể hoạt động với holoCp và apoCp, 2 thể này lại thường được lưu thông trong hệ tuần hoàn trong các trường hợp bệnh lý liên quan đến sự giảm Cp tổng số trong huyết thanh. Chính vì vậy, các xét nghiệm chức năng hết sức quan trọng trên lâm sàng, song các xét nghiệm này lại thường khó và không đặc hiệu.

Cp có thể tăng tiên phát (tổn thương gen) hoặc tăng thứ phát trong phản ứng pha cấp, trong viêm, xơ gan, ung thư bạch cầu cấp ở những bệnh nhân bị Hodgkin và hen phế quản. Nó cũng tăng ở những phụ nữ có thai hay dùng thuốc tránh thai bằng đường uống.

Cp có thể giảm tiên phát (do tổn thương gen) hoặc giảm thứ phát (thường gặp hơn) có thể do cung cấp Cu^{2+} không đầy đủ (thiếu năng hấp thu), tế bào biểu mô dạ dày ruột không có khả năng nhả Cu^{2+} vào hệ tuần hoàn. Trong tất cả các trường hợp trên, apoCp (Cp không mang đồng) đều vẫn được tổng hợp bởi các tế bào gan. Tuy nhiên, phần lớn apoCp bị chuyển hóa ở nội bào trước khi bài tiết vào huyết thanh và apoCp huyết thanh có thời gian bán hủy ngắn hơn holoCp. Cp có thể giảm do chế độ ăn thiếu đồng hoặc hấp thu đồng ở đường tiêu hóa kém như hội chứng Menkes, một bệnh lý di truyền liên quan đến nhiễm sắc thể X. Bệnh nhân mắc hội chứng này không có khả năng hấp thu đồng từ đường tiêu hóa qua thành mạch do không có ATPase trong tế bào. Do vậy, đồng không được vận chuyển đến gan để gắn với Cp. Trẻ em mắc bệnh này sẽ có bất thường về tóc (thưa thớt, dễ gãy và xoăn), chậm phát triển, thoái hóa thần kinh và chết trong vòng 5 năm đầu của cuộc đời. Tiêm dưới da phức hợp đồng-histidin có thể làm giảm tình trạng bệnh nếu như được điều trị sớm (với những trường hợp thiếu không hoàn toàn Menkes's ATPase). Gen của bệnh Menkes này nằm ở vị trí Xq13.3-21.2.

Bệnh Wilson là một bệnh di truyền mà người bệnh không bài tiết được đồng qua đường mật dẫn đến việc ứ đọng đồng ở các mô và cơ quan như gan, não, mắt. Các triệu chứng lâm sàng của Wilson thường được biểu hiện ở tuổi 20-30 song cũng có thể sớm hơn. Những trường hợp đột biến gen làm mất toàn bộ chức năng thì bệnh có thể biểu hiện rất sớm, khi bệnh nhân mới có 3 tuổi. Các biểu hiện lâm sàng thường gặp như viêm gan cấp hoặc mạn tính, các biểu hiện về thần kinh (loạn ngôn, rối loạn điều hòa thần kinh, vụng về, run), tổn thương thận hoặc có thể có biểu hiện về máu như tan huyết. Đa số các bệnh nhân Wilson có Cp huyết tương dưới 0,1 g/L (10 mg/dL). Nồng độ Cp ở những trường hợp tổn thương gen dị hợp tử thì thấp hơn từ 10-12% so với bình thường. Chẩn đoán Wilson dựa vào các triệu chứng lâm sàng kinh điển, các biểu hiện ứ đọng đồng, kiểm tra vòng Kayser-Fleischer, xét nghiệm đồng nước tiểu, sinh thiết mô để định lượng đồng giúp cho chẩn đoán xác định và cuối cùng là phân tích DNA để có chẩn đoán xác định cuối cùng kể cả cho những trường hợp không có triệu chứng lâm sàng điển hình. Có nhiều kiểu gen khác nhau của Cp (CpA, CpB và CpC) song chỉ những trường hợp đột biến gen này mới gây bệnh. Gen của bệnh Wilson nằm ở vị trí 3q25 của nhiễm sắc thể.

3.9.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Cp được định lượng bởi kỹ thuật hóa miễn dịch hay kỹ thuật miễn dịch đo độ đục.

Cp không thể phát hiện được trước tuần thứ 20 của thai kỳ nhưng sau đó thì tăng dần 25-40% mức của người lớn đến 6 tháng tuổi thì đạt mức như người bình thường. Nồng độ Cp lúc mới sinh không phải ánh tình trạng cân nặng hay sự bổ sung đồng trong thời kỳ thai nghén. Nồng độ Cp thấp thường do gan thai nhi chưa trưởng thành. Nồng độ trung bình khoảng 0,19-0,67 g/L.

Cp huyết thanh đạt mức cao nhất khi 2-3 tuổi sau đó giảm dần đến tuổi trưởng thành. Cp cao hơn ở nữ và thay đổi theo chu kỳ kinh nguyệt. Nồng độ Cp ở nam và nữ trưởng thành trong khoảng 0,2-0,6 g/L (20-60 mg/dL).

3.10. Haptoglobin

Haptoglobin (Hp) là α_2-glycoprotein gắn không thuận nghịch với hemoglobin. Hp được tổng hợp ở gan, gồm có 4 chuỗi peptid liên kết với nhau bằng cầu disulfid giữa mỗi cặp. Hp có cấu trúc $(\alpha\beta)_2$ giống như hemoglobin. 2 chuỗi được tổng hợp cùng với nhau sau đó tách riêng nhờ cắt đi gốc arginin. Chuỗi α của Hp có 2 dạng phân tử: dạng monomer α^1và dạng dimer α^2. Chuỗi α^1có 83 acid amin, chuỗi β có 245 acid amin và chuỗi carbohydrat nhánh. Trọng lượng phân tử của $(\alpha^1\beta)_2$ khoảng 85 kDa.

Khi huyết tán, hemoglobin giải phóng từ hồng cầu ở dạng tetramer sẽ bị chuyển thành cấu trúc dimer αβ. Hemoglobin dimer tự do sẽ gắn với Hp. Mỗi Hp monomer sẽ gắn với 2 hemoglobin dimer αβ. Thời gian bán hủy của Hp khoảng 5,5 ngày.

3.10.1. Chức năng

Chức năng của Hp là lưu giữ sắt và bảo bệnh ống thận khỏi sự tổn thương do quá trình đào thải hemoglobin vì Hp vận chuyển hemoglobin tự do trong huyết thanh đến hệ thống tế bào lưới nội mạc nơi mà hemoglobin sẽ bị thoái hóa. Hemoglobin không gắn với haptoglobin sẽ được lọc qua màng cầu thận, lắng đọng ở ống thận và gây tổn thương. Điều này giải thích tại sao haptoglobin thường giảm khi bệnh nhân bị tan máu. Thêm vào đó, phức hợp Hp-hemoglobin và Hp tự do còn đóng vai trò quan trọng trong các quá trình viêm ở mô, ức chế nitric oxid và quá trình sinh tổng hợp prostaglandin cũng như quá trình tăng sinh mạch.

3.10.2. Ý nghĩa lâm sàng

Ở điều kiện bình thường, khoảng 1% hồng cầu lưu hành trong máu bị loại ra khỏi hệ thống tuần hoàn và tiêu hủy hàng ngày. Chỉ cần tăng đến 2% số hồng cầu bị phá hủy mỗi ngày là đã làm thiếu hụt hoàn toàn Hp trong huyết thanh như trong các trường hợp viêm cấp hoặc điều trị bằng corticosteroid. Một số bệnh lý của hồng cầu hoặc hồng cầu bất thường đều làm tăng quá trình huyết tán và giảm Hp trong huyết thanh. Trong những trường hợp huyết tán, αβ dimer được lọc qua cầu thận vào nước tiểu. Thông thường thì dimer này được tái hấp thu và chuyển hóa ở ống lượn gần cùng với sắt trong phức hợp với ferritin và hemosiderin. Nếu sự tái hấp thu quá ngưỡng thì sẽ gây tổn thương thận, hemoglobin tự do xuất hiện ngoài nước tiểu.

Chính vì vậy, giảm Hp là chỉ dấu quan trọng nhất đối với các trường hợp huyết tán kết tiếp đến sự giảm hemopexin và cuối cùng là xuất hiện methemalbumin, hemoglobin ở nước tiểu. Tuy nhiên, nồng độ Hp trong huyết thanh bị ảnh hưởng bởi một số yếu tố, do vậy các nhà khoa học khuyến cáo khi xét nghiệm Hp thì cần làm song song với xét nghiệm AAG (orosomucoid). Nếu bệnh nhân có nồng độ Hp bình thường nhưng AAG cao thì thường do tan huyết kết hợp với corticosteroid trị liệu hoặc cũng có thể là phản ứng pha cấp.

Hp huyết thanh tăng trong: phản ứng pha cấp tăng vào ngày 4-6 và giảm sau 2 tuần thì về bình thường nếu tác nhân bị loại bỏ. HP còn tăng ở hội chứng mất protein (hội chứng thận hư) và chịu ảnh hưởng của corticosteroid như cortisol, dexamethason, androgen.

Hp huyết thanh giảm trong một số bệnh lý gen, huyết tán, bệnh tế bào gan ở trẻ sơ sinh và tác động của estrogen.

Gen mã hóa Hp nằm trên nhiễm sắc thể 16 ở vị trí q22. Cả 2 chuỗi đều có tính đa hình nhưng chuỗi α được cho là có nhiều thể phổ biến nhất. Bệnh lý di truyền không có Hp (anhaptoglobinemia hay HpO) xuất hiện ở khá nhiều cộng đồng ở Châu Phi. Tuy nhiên, các báo cáo chỉ ra rằng bệnh hay xuất hiện ở cộng đồng thường có hiện tượng huyết tán hay bệnh lý di truyền như bệnh của hemoglobin, thiếu hụt G6PD, sốt rét.

3.10.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Hp và AMG di chuyển cùng với phức hợp Hb-hemoglobin về phía gần cực âm. Thường Hp được định lượng nhờ kỹ thuật sử dụng peroxidase sau khi trộn huyết thanh với một lượng dư hemoglobin và được gọi là xác định khả năng gắn với hemoglobin (BC). Trung bình, [Hp] = [Hp BC] × 1,5; thường 1 mg hemoglobin gắn với 1,5 mg Hp (tùy thuộc vào từng kiểu hình).

Kỹ thuật hóa miễn dịch được sử dụng trên lâm sàng vì ưu điểm nhanh và dễ dàng tự động hóa. Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ khuếch tán (RID) để xác định các kiểu hình thường tốn nhiều thời gian và bất tiện. Các kỹ thuật miễn dịch như kỹ thuật miễn dịch đo độ đục hay miễn dịch khuếch tán cũng được sử dụng.

Hp huyết thanh người lớn khoảng 0,3-2,0 g/L (30-200 mg/dL), thấp hoặc không có ở giai đoạn bào thai, thấp ở phụ nữ có thai hoặc phụ nữ đang điều trị estrogen. Hp ở trẻ em trong khoảng 0,2-1,6 g/L.

3.11. Transferrin

Transferrin (Tf) là một chuỗi polypeptid, có trọng lượng phân tử khoảng 79,6 kDa trong đó có 5,5 % carbohydrat. Tf có 2 vị trí tương đồng để gắng Fe^{3+}. Tf được tổng hợp chủ yếu ở gan, một phần nhỏ ở đám rối mạch của não. Tf trong huyết thanh được điều hòa trước hết bởi nồng độ sắt. Khi thiếu sắt, Tf tăng cao và khi điều trị bổ sung đầy đủ sắt thì nồng độ Tf lại trở về bình thường. Thời gian bán hủy của Tf là 8-10 ngày. Nơi thoái hóa Tf hiện chưa rõ ràng song Tf có thể thoát ra khỏi cơ thể qua các tế bào bài tiết chất nhày ở ruột non. Tương tự như albumin, một nửa Tf tồn tại ở ngoài lòng mạch như ở dịch lympho, dịch não tủy.

Tf có khả năng gắn với nhiều polycation như sắt, đồng, kẽm, coban và canxi, mặc dù chỉ phức hợp Tf-sắt mới có ý nghĩa sinh lý. 1 phân tử Tf có khả năng gắn với 2 phân tử sắt và có thể liên kết với anion khác, thường là bicarbonat. 2 vị trí gắn sắt của Tf có ái lực khác nhau với ion này song cả 2 đều có ái lực cao ở pH sinh lý và giảm dần khi pH giảm. Phức hợp Tf-sắt có độ hấp thụ mật độ quang ở 470 nm. Celluloplasmin cần thiết cho sự oxy hóa Fe^{2+} thành Fe^{3+}, một điều kiện cần trước khi gắn Fe^{3+} với Tf.

3.11.1. Chức năng

Apotransferin gắn với sắt được hấp thu từ ruột non hoặc được giải phóng từ quá trình chuyển hóa hemoglobin. Sắt sau đó được chuyển đến nơi dự trữ như gan hay hệ thống tế bào lưới nội mạc hoặc đến nơi tổng hợp nên các phức hợp chứa sắt đặc biệt là ở mô tạo hồng cầu (để tổng hợp nên hemoglobin). Tuy nhiên, các dòng tế bào đều có receptor trên bề mặt cho Tf. Các receptor này có ái lực cao đối với Tf-Fe3^{+} hơn là đối với apotransferin (Tf không có sắt). Sau khi gắn với receptor, phức hợp Tf-Fe^{3+}-receptor sẽ vào hạt nội bào, nơi có pH thấp hơn và giải phóng sắt ra khỏi Tf. Sắt tự do là tác nhân gây độc tế bào nên sẽ được gắn với ferritin và hemosiderin để tạo nên các chất như hemoglobin, myoglobin hay cytochrom. Phức hợp receptor-apoTf sẽ được trở lại bề mặt tế bào, tại đó apoTf được giải phóng và receptor lại tiếp tục một chu kỳ vận chuyển mới.

3.11.2. Ý nghĩa lâm sàng

Việc định lượng Tf hết sức quan trọng cho việc chẩn đoán phân biệt bệnh lý thiếu máu tăng sắc hồng cầu bé và theo dõi điều trị. Khi thiếu sắt, Tf tăng nhưng protein này lại kém bão hòa với sắt. Mặt khác, nếu thiếu máu do sắt không gắn được với hồng cầu (ở những trường hợp viêm mạn tính), Tf có thể bình thường hoặc giảm nhưng protein này lại luôn ở tình trạng bão hòa với sắt. Những trường hợp nhiều sắt (bệnh rối loạn tạo sắc tố di truyền), Tf bình thường song độ bão hòa (bình thường là 30-38%) quá 55% song cũng có thể là 100%. Xét nghiệm receptor transferrin hòa tan (sTfR) có ý nghĩa quan trọng để xác định nguyên nhân thiếu máu hồng cầu bé. Nếu thiếu sắt ở mô thì các tế bào sẽ tăng cường tổng hợp receptor. Việc định lượng phần receptor được giải phóng trong huyết thanh phản ánh gián tiếp mức độ sinh tổng hợp receptor của tế bào. Do vậy số lượng receptor tăng trong trường hợp thiếu sắt nhưng bình thường ở các trường hợp bệnh lý khác liên quan đến thiếu máu hồng cầu bé (ví dụ như α-thalassemia và viêm). Tf còn tăng cao trong thai nghén và trong quá trình điều trị bằng estrogen.

Transferrin giảm trong phản ứng pha cấp, trong các phản ứng viêm hoặc ung thư. Giảm tổng hợp Tf thường gặp trong viêm gan mạn tính hoặc suy dinh dưỡng, trong các trường hợp mất protein ra ngoài nước tiểu hoặc qua phân. Tf cũng giảm trong bệnh lý di truyền thiếu Tf kèm theo tăng sắt trong huyết thanh. Tf giảm trong hội chứng thiếu hụt Tf do glycosyl hóa (Carbohydrate-deficiency transferrin: CDT). Trong hội chứng này, Tf giảm do rối loạn quá trình glycosyl hóa các protein trong đó có Tf. Bệnh gây ra do tổn thương một trong số 9 gen, gây ra những biểu hiện tổn thương trầm trọng nhiều cơ quan, đặc biệt là não.

Gen mã hóa Tf nằm ở vị trí 3q21-25 của nhiễm sắc thể. Có ít nhất 22 biến thể khác nhau của gen này đã được xác định (Pi: 5,5-5,9) với thể dị hợp tử chiếm tới 25% trong một số cộng đồng. Thể Tf hoang dã là Tf C, thể Tf B (cực dương) và Tf C (cực âm). Tuy nhiên, tất cả các thể đều có ái lực giống nhau với sắt.

3.11.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Tính nồng độ Tf dựa trên khả năng gắn của tổng số sắt (TIBC):

$$Tf\ (mg/dL) = 0,7 \times TIBC\ (\mu g/dL)$$

$$TIBC = 1,43 \times Tf$$

Công thức này ước lượng Tf quá mức so với nồng độ thật tới 16-20% dựa trên giả định 100% sắt huyết thanh gắn với Tf. Trên thực tế, khi hơn 50% Tf bão hòa với sắt thì sắt bắt đầu gắn với protein khác của huyết thanh như albumin.

Tf thường được định lượng bằng kỹ thuật hóa miễn dịch như kỹ thuật miễn dịch đo độ đục hay kỹ thuật miễn dịch khuếch tán.

Tf huyết thanh ở trẻ mới sinh trong khoảng 1,17-2,5 g/L (117-250 mg/dL); ở người lớn là 2,0-3,6 g/L (200-360 mg/dL) và ở người trên 60 tuổi trong khoảng 1,6-3,4 g/L (160-340 mg/dL).

3.12. Transthyretin (Prealbumin) và protein gắn retinol (Retinol-binding protein)

Transthyretin (TTR) và protein gắn retinol (RBP) đều là protein vận chuyển, di chuyển cùng nhau theo tỷ lệ 1:1. Transthyretin còn được gọi là prealbumin do vị trí của nó di chuyển trong khi điện di. Ngày nay người ta gọi là transthretin tức là gọi theo chức năng gắn và vận chuyển hormon thyroid (thyroxin và triiodothyronin) và cả RBP.

3.12.1. Chức năng

Transthyretin là protein không glycosyl hóa có trọng lượng phân tử là 34,98 kDa gồm có 4 tiểu đơn vị giống hệt nhau liên kết không đồng hóa trị với nhau tạo nên cấu trúc lõm có vị trí gắn T3 và T4. TTR gắn và vận chuyển khoảng 10% lượng hormon T3 và T4 song có ái lực cao hơn với T3. Globulin vận chuyển thyroxin vận chuyển ước tính 70% còn albumin thì gắn phần còn lại với ái lực thấp. TTR được tổng hợp ở gan. Các hormon glucocorticosteroid, androgen và nhiều thuốc chống viêm không phải steroid có tác dụng kích thích sinh tổng hợp protein này.

Protein gắn retinol (RBP) có trọng lượng phân tử nhỏ (21 kDa), cấu trúc chuỗi đơn và có chức năng vận chuyển tất cả retinol dạng *trans*. RBP được tổng hợp ở gan và Zn cần thiết cho quá trình tổng hợp này còn retinol thì cần cho sự vận chuyển nhờ thể Golgi. Khi lưu thông trong máu, RBP tạo thành phức hợp theo tỷ lệ 1:1 với transthyretin để ngăn cản không cho RBP bị lọc ra khỏi cầu thận. Sự tiêu thụ retinol của tế bào đích trước hết do quá trình phân tách của phức hợp transthyretin-RBP và sau đó là thanh thải apoRBP (RBP không gắn với retinol) bởi thận. apoRBP được tái hấp thu bởi các tế bào ống lượng gần sau đó được chuyển hóa thành các acid amin để tái sử dụng.

3.12.2. Ý nghĩa lâm sàng

Nếu sự bổ sung vitamin A đầy đủ và chức năng thận bình thường thì nồng độ TTR và RBP biến đổi đều đặn.

RBP huyết thanh tăng trong các bệnh thận mạn tính. Nồng độ RBP tăng dưới tác động của các corticosteroid hay các thuốc chống viêm không phải steroid (NSAID) và trong bệnh Hodgkin.

RBP giảm trong bệnh lý gan, suy dinh dưỡng và trong phản ứng pha cấp. Thiếu hụt kẽm gây giảm cả RBP và vitamin A.

Nồng độ transthyretin thường được dùng như một chỉ dấu đối với tình trạng protein bởi nó có thời gian bán hủy ngắn và thành phần tryptophan cao cũng như chứa đựng nhiều acid amin cần thiết và không cần thiết. Đây là chất âm tính của phản ứng pha cấp. TTR giảm trong phản ứng viêm, ung thư, xơ gan và trong các bệnh lý gây mất protein.

Gen mã hóa TTR nằm ở vị trí 18q của nhiễm sắc thể, có hơn 50 biến thể khác nhau của kiểu gen này đã được mô tả và chỉ có một số kiểu có thay đổi khả năng gắn hormon. Thay thế threonin thành alanin ở vị trí 109 làm tăng ái lực của transthyretin đối với thyroxin. Thể này liên quan đến hội chứng thiếu hormon tuyến giáp giả suy giáp (Euthyroid hypothyroxinemia) với biểu hiện là thiếu hụt globulin gắn thyroxin (TBG). Gen mã hóa TBG nằm trên nhiễm sắc thể X còn gen mã hóa RBP nằm ở vị trí 10q của nhiễm sắc thể.

3.12.3. Kỹ thuật xét nghiệm

TTR di chuyển về cực dương nhanh hơn albumin ở kỹ thuật điện di huyết thanh thông thường. Sự xuất hiện vạch TTR thường được coi là kỹ thuật điện di có chất lượng tốt. Tuy nhiên, nồng độ TTR chỉ có thể dựa trên kỹ thuật bán định lượng qua việc xác định đậm độ của vạch điện di. RBP bị phân tách trong quá trình điện di và di chuyển về cực dương so với transferrin song vạch thường mảnh và khó quan sát. Cả 2 protein đều được định lượng bởi kỹ thuật khuyếch tán miễn dịch.

RBP ở người lớn trong khoảng 3,0-6,0 mg/dL. Nồng độ RBP lúc mới sinh là 1,1-3,4 mg/dL và 6 tháng tuổi thì tăng lên 1,8-5,0 mg/dL. Nồng độ TTR trong huyết thanh là 20-40 mg/dL (0,2-0,4 g/L). Nồng độ TTR ở trẻ sơ sinh khỏe mạnh bằng một nửa nồng độ ở người lớn. Sau tuổi 50 thì TTR giảm ở cả 2 giới.

3.13. Một số chất ức chế proteinase (Proteinase inhibitor)

Trong huyết thanh và các dịch khác của cơ thể có một lượng lớn các chất ức chế proteinase.

Bảng 4.2. Đặc điểm một số chất ức chế proteinase huyết thanh

Chất ức chế	Trọng lượng phân tử kDa	Proteinase	Giảm ở bệnh lý
α_1-antichymotrypsin	68	Cathepsin G, chymase, kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt	Xơ gan, hen, khí phế thũng
α_2-antiplasmin	70	Plasmin	Xuất huyết
Antithrombin III	65	Thrombin	Nghẽn mạch huyết khối
Chất ức chế C_1	104	C1r, C1s	Phù bạch huyết di truyền
Inter-α-trypsin	160	Chưa rõ	Chưa rõ

4. PROTEIN CỦA HỆ THỐNG BỔ THỂ

Hệ bổ thể có ít nhất 20 loại protein khác nhau và có thể được chia thành 5 nhóm dựa vào chức năng của chúng.

– Nhóm 1: gồm các protein thuộc con đường kinh điển, gồm có C_1,C_4, C_2 và C_3 được sắp xếp theo trình tự hoạt hóa;

– Nhóm 2: gồm các protein thuộc con đường thay thế, gồm C_3, yếu tố B và D, properdin;

– Nhóm 3: gồm nhóm các phức hợp kết hợp với màng, từ C_5 đến C_9;

– Nhóm 4: gồm các chất ức chế và các chất bất hoạt của tất cả con đường trên gồm chất ức chế C_1, yếu tố H và I, protein gắn C_4 và C_{4bp};

– Nhóm 5: gồm các receptor màng tham gia hoạt hóa hoặc các thành phần gắn với tế bào.

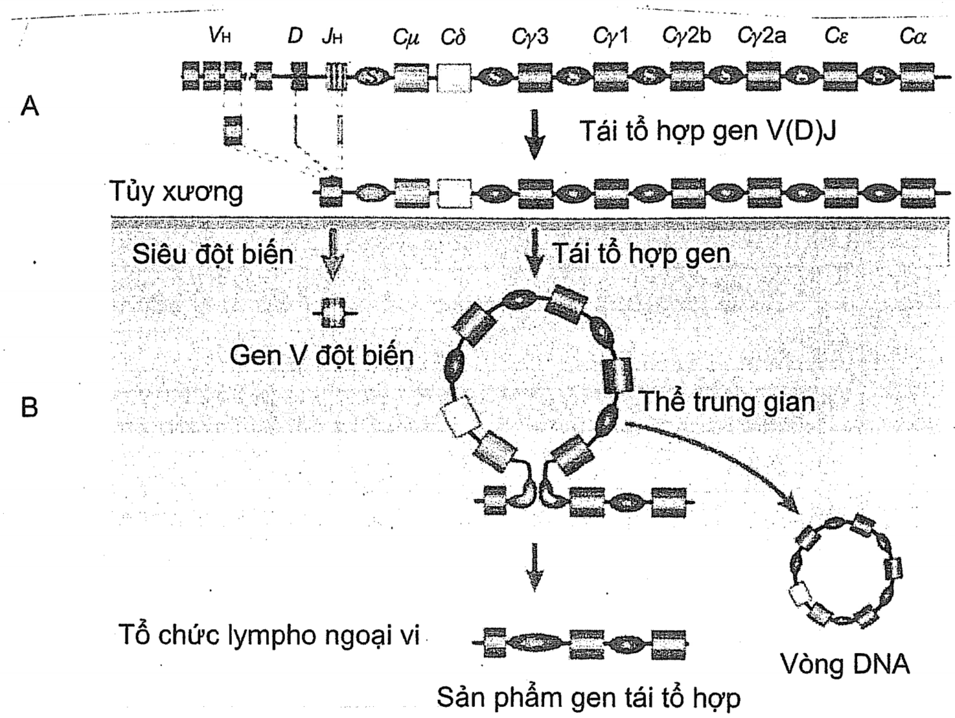
Bảng 4.3. Rối loạn lâm sàng liên quan đến thiếu hụt các thành phần bổ thể do di truyền

Bổ thể	Tỷ lệ gen thương tổn	Bệnh lý liên quan
C_{1q}	Hiếm	SLE, DLE, GN
C_{1r}, C_{1s}	Hiếm	SLE, DLE,nhiễm khuẩn
C_2	≥0,0032	Tái nhiễm khuẩn, SLE, DLE, viêm mạch
C_3	Hiếm	Tái nhiễm khuẩn nặng đặc biệt là có các nang, ổ mủ
C_{4A}	0,126	SLE, DLE
C_{4B}	0,132	Viêm thận IgA, nhiễm khuẩn
C_4 kết hợp	35% không có 1, 8-10% không có 2, 1% không có 3 và <0,1% không có tất cả	Thiếu hụt hoàn toàn: SLE, GN, DLE
C_5-C_9	Khá phổ biến	Tái nhiễm khuẩn nặng với *Neisseria sp.*
Properdin	Hiếm	Liên kết NST X, nhiễm *Neisseria sp.*
Yếu tố D	Hiếm	Tái nhiễm khuẩn
Yếu tố H và I	Hiếm	Tăng chuyển hóa C3 với thiếu hụt thứ cấp, tái nhiễm khuẩn nặng, viêm màng cầu thận
Chất ức chế C_1	1/150.000	Hội chứng phù mạch di truyền (di truyền trội trên NST thường)

Ý nghĩa lâm sàng quan trọng của hệ bổ thể thể hiện qua những bệnh lý di truyền hoặc thiếu hụt thứ cấp các thành phần của bổ thể. Hầu hết gen mã hóa các thành phần của bổ thể đều có tính đa hình cao.

5. KHÁNG THỂ

Kháng thể (immunoglobulin) còn được gọi là hệ thống miễn dịch dịch thể có chức năng nhận biết các kháng nguyên để khởi động các quá trình phá hủy chúng. Tất cả các kháng thể đều bao gồm 2 chuỗi nặng (H) giống hệt nhau và 2 chuỗi nhẹ (L) giống hệt nhau. Mỗi chuỗi đều có vùng biến đổi (V) và vùng hằng định (C). Trong đó vùng biến đổi có chức năng nhận biết và gắn với kháng nguyên. Cấu trúc tetramer được duy trì bởi các cầu nối disulfide. Có 5 loại kháng thể khác nhau: IgG, IgA, IgM, IgD và IgE.



Hình 4.1. Các giai đoạn biến đổi gen trong quá trình trưởng thành của tế bào lympho B. (A), Giai đoạn sắp xếp gen V, D, J là giai đoạn không phụ thuộc kháng nguyên và tế bào lympho T xảy ra ở tủy xương. (B), Giai đoạn phụ thuộc kháng nguyên và tế bào lympho T gồm hai quá trình siêu đột biến và tái tổ hợp gen xảy ra ở tổ chức lympho ngoại vi. Sản phẩm của quá trình này là các dạng Ig khác nhau được tổng hợp với tính đặc hiệu kháng nguyên cao gấp nhiều lần và đoạn ADN ngắn ở dạng vòng (chỉ tồn tại trong thời gian ngắn).

Tại hệ miễn dịch, sự biến đổi về thông tin di truyền diễn ra trong suốt quá trình biệt hóa của tế bào lympho ở tủy xương và tổ chức lympho ngoại vi. Quá trình tạo kháng thể gồm hai giai đoạn kế tiếp nhau: *i)* Giai đoạn không phụ thuộc kháng nguyên và tế bào lympho T. Giai đoạn này xảy ra ở gan bào thai và tủy xương, được lập trình và điều hòa nghiêm ngặt bởi các cytokin. Trong giai đoạn này, tế bào lympho B non sắp xếp các gen kháng thể gồm gen V (variable gene), gen D (diversity gene), gen J (joining gene) để tạo ra tổ hợp gen V(D)J liên kết với vùng gen không biến đổi Cμ. Sau giai đoạn này, tổ hợp gen mã hóa sinh tổng hợp IgM được thiết lập; *ii)* Giai đoạn phụ thuộc kháng nguyên và tế bào lympho T xảy ra ở tổ chức lympho ngoại vi. Sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, tế bào lympho B phân chia để hình thành cấu trúc lympho mầm trung tâm (germinal center). Tại siêu cấu trúc này hai quá trình biến đổi của gen kháng thể đã xảy ra bao gồm: *1)* Quá trình tái tổ hợp gen (class switch recombination viết tắt là CSR) và *2)* Quá trình siêu đột biến (somatic hypermutation viết tắt là SHM). Tái tổ hợp gen thay thế gen C_H của kháng thể IgM (Cμ) bằng các gen Cγ, Cε hoặc Cα (là các gen quy định tổng hợp IgG, IgE và IgA) để chuyển quá trình tổng hợp IgM sang tổng hợp

IgG, IgE hoặc IgA mà không thay đổi tính đặc hiệu kháng nguyên, (hình 1). Siêu đột biến xảy ra trên gen V của chuỗi nặng (H chain) và chuỗi nhẹ (L chain). Quá trình này tạo ra các đột biến điểm với số lượng cao đến hàng triệu lần so với bình thường. Sự đột biến một cách chọn lọc này đã tạo ra một thế hệ kháng thể mới có ái lực cao với kháng nguyên nhiều lần.

Sự đáp ứng miễn dịch bao gồm một số quá trình: sản sinh kháng thể, các tế bào trung gian miễn dịch (lympho T), đại thực bào, và bổ thể.

Lượng kháng thể giảm trong các bệnh suy giảm miễn dịch do di truyền. Sự tăng kháng thể được phân thành 2 loại: tăng lượng kháng thể đơn dòng (từ một dòng tế bào) hay kháng thể đa dòng (từ nhiều dòng tế bào). Sự tăng kháng thể có thể phát hiện được bằng kỹ thuật điện di.

5.1. Các loại kháng thể

IgG

IgG: là loại kháng thể có nồng độ cao nhất ở người trưởng thành, chiếm 70-75% tổng số kháng thể. 65% IgG ở khu vực ngoài thành mạch còn lại thì ở trọng huyết thanh. IgG có thể khuếch tán ra ngoài thành mạch hay vượt qua hàng rào rau thai, có chức năng trung hòa chất độc, gắn với kháng nguyên, và hoạt hóa bổ thể. IgG có trọng lượng phân tử vào khoảng 144-150 kDa trong đó dưới 3% là carbohydrat. IgG có 4 phân nhóm IgG_1, IgG_2, IgG_3 và IgG_4 khác nhau ở vùng kết nối (hinge region).

Ở người trưởng thành nồng độ IgG khoảng 13,68 ± 0,93 g/L. Trẻ sơ sinh không có khả năng sản xuất ngay IgG nên lượng IgG ở trẻ là do mẹ truyền sang qua rau thai. Trẻ 3 tháng tuổi có hàm lượng IgG: 350-400 mg/dL. Trẻ 1 tuổi hàm lượng khoảng 700-800 mg/dL và nồng độ này tăng dần đến năm 16 tuổi. IgG đa dòng liên quan đến các bệnh gan, bệnh collagen tự miễn, lao, nhiễm khuẩn,...

Điện di trên gel cellulose acetate hoặc gel agarose, IgG di chuyển rộng ở vùng γ- và di chuyển chậm ở vùng β do tính đa dạng phân tử của phân tử IgG.

IgA

IgA chiếm 10-15% tổng lượng kháng thể, có trọng lượng phân tử khoảng 160 kDa với 10% carbohydrat. IgA có trong nước bọt, nước mắt, dịch mũi và dịch ruột....Ở trong các dịch này, IgA được gọi là "thể IgA bài tiết". Thể IgA này có trọng lượng phân tử 380 kDa, gồm 2 phân tử IgA trong đó phần bài tiết (MW 70 kDa) và chuỗi J (15,6 kDa). Vai trò của IgA là bảo vệ bề mặt cơ thể khỏi sự nhiễm khuẩn. IgA có cấu trúc dimer trong các dịch trên và bền vững với các protease nhờ các thành phần phụ trợ gọi là protein bài tiết. Trong huyết thanh, IgA tồn tại ở dạng monomer. Ở dạng này, IgA có cấu trúc giống IgG. Tuy nhiên, 10-15% IgA trong máu tồn tại ở dạng dimer, đặc biệt là IgA_2. Thời gian bán hủy của IgA là 6 ngày. Ở người trưởng thành nồng độ IgA từ 3,26

±0,11 g/L. Ở trẻ sơ sinh, hàm lượng thường vào khoảng 25% của người lớn và đạt 50% vào tuổi thứ 3 và đạt 100% vào tuổi thứ 16. IgA không vượt qua hàng rào rau thai do vậy máu cuống rốn có hàm lượng IgA ít hơn 1 mg/dl. IgA đa dòng tăng trong sơ gan, viêm gan mạn, hen phế quản và lao phổi.

Trên băng điện di, IgA di chuyển ở vùng β-γ về phía cực dương so với IgG.

IgM

IgM có trọng lượng phân tử khoảng 970 kDa với khoảng 10% là carbohydrat. IgM chiếm khoảng 5-10% tổng số kháng thể và là kháng thể đầu tiên được sản xuất trong quá trình đáp ứng miễn dịch. Đây cũng là kháng thể đầu tiên được sản xuất ở bào thai trong quá trình phát triển. Phần lớn IgM trong huyết thanh có cấu trúc pentamer và chỉ có ở trong máu do nó có trọng lượng phân tử quá lớn để có thể vượt ra ngoài thành mạch. Cấu trúc monomer của IgM giống cấu trúc của IgG. Ở người trưởng thành lượng IgM vào khoảng 0,93 ± 0,17 g/L. Trẻ em 4 tháng, hàm lượng IgM chỉ vào khoảng 50% so với người lớn và đến 8 tuổi thì hàm lượng IgM bằng người lớn. Ở máu cuống rốn, IgM<20 mg/dL. IgM đa dòng tăng cao trong xơ gan, sốt rét, nhiễm khuẩn,...

IgD và IgE

IgD (184 kDa) và IgE (188 kDa) chỉ chiếm khoảng dưới 1% tổng số kháng thể trong huyết thanh. IgD có khoảng 12% carbohydrate còn IgE có khoảng 15%. Chức năng của IgD hiện nay chưa rõ ràng. IgE được được gắn với dưỡng bào và liên quan chặt chẽ với phản ứng dị ứng như hen, sốt, eczema,... (bình thường 0,44 ± 0,17 mg/L).

5.2. Một số bệnh lý của hệ miễn dịch thường gặp

– Suy giảm miễn dịch: hệ miễn dịch bao gồm 4 cấu phần: miễn dịch tế bào (tế bào T), miễn dịch dịch thể (kháng thể), thực bào và hệ thống bổ thể. 2 hệ thống sau (thực bào và bổ thể) là đáp ứng miễn dịch không đặc hiệu, không có trí nhớ miễn dịch đối với kháng nguyên. Chỉ có cấu phần 2 và 4 liên quan đến các protein huyết thanh. Suy giảm miễn dịch được biểu hiện trên lâm sàng với tình trạng nhiễm khuẩn tái phát do suy giảm 1 hoặc hơn trong tổng số 4 quá trình đáp ứng miễn dịch trên. Có thể chia bệnh lý suy giảm miễn dịch thành 3 nhóm theo nguyên nhân:

+ Nguyên nhân mắc phải: ung thư lympho, đa u tủy, bệnh bạch cầu kinh dòng lympho, suy thận, đái tháo đường, những trường hợp bệnh nhân dùng thuốc (phenytoin, penicillamin) và những trường hợp trẻ sinh thiếu tháng.

+ Nguyên nhân di truyền do giảm sản xuất kháng thể: hội chứng Bruton, hội chứng tăng IgM bẩm sinh,...

+ Nguyên nhân do giảm sản xuất kháng thể kết hợp với giảm đáp ứng miễn dịch tế bào: hội chứng Swiss thể liên quan với giới tính, nhiễm nấm hoặc virus nặng, hội chứng Wiskott-Aldrich.

– Tăng kháng thể đa dòng (Polyclonal hyperimmunoglobulinemia): tăng kháng thể đa dòng trong huyết thanh đối với nhiễm khuẩn là đáp ứng bình thường của hệ miễn dịch. IgG tăng trong hầu hết các trường hợp tự miễn, IgA tăng trong nhiễm khuẩn ở da, ruột, đường hô hấp và đường tiết niệu. IgM tăng ở giai đoạn đầu tiên của nhiễm virus, ký sinh trùng. IgE thì tăng trong các bệnh dị ứng như hen, eczema...

– Rối loạn tổng hợp kháng thể đơn dòng (Paraprotein): kháng thể đơn dòng do 1 dòng tương bào sản xuất. Các phân tử kháng thể này giống hệt nhau, có thể có cấu trúc polymer, monomer hoặc một phân đoạn của chuỗi polymer. 60% trường hợp các paraprotein này liên quan tới các tương bào ác tính (đa u tủy, u tương bào) còn trường hợp 15% là do các tế bào lympho B sản xuất quá mức ở các hạch lympho (ung thư lympho, bạch cầu kinh dòng lympho, hội chứng Walderstrom và bệnh của chuỗi nặng). Khoảng 25% trường hợp paraprotein là bình thường trong đó đa phần là chưa rõ nguyên nhân.

5.3. Kỹ thuật xét nghiệm

Kháng thể thường được định lượng bằng kỹ thuật đo độ đục miễn dịch hoặc đo độ khuếch tán miễn dịch. Kỹ thuật hóa miễn dịch sử dụng kháng thể đa dòng thường được dùng để xác định nồng độ hỗn hợp các kháng thể có kích thước khác nhau mà có vùng hằng định giống nhau nhưng khác nhau ở vùng biến đổi. Kháng thể đơn dòng được định lượng nhờ kỹ thuật điện di và đo tỷ trọng.

Bảng 4.4. Nồng độ các kháng thể trong máu người theo tuổi

	IgG (mg/dL)	IgA (mg/dL)	IgM (mg/dL)	IgD (mg/dL)	IgE (mg/dL)
Trẻ sơ sinh (4 ngày)	700-1480	0-2,2	5-30		
20-60 tuổi	700-1600	70-400	40-230	0-8	0-380
>60 tuổi	600-1560	90-410	30-360		

CÂU HỎI ÔN TẬP

6. Trình bày chuyển hóa, ứng dụng lâm sàng và các phương pháp định lượng acid amin.
7. Phân biệt khái niệm peptid và protein, trình bày phương pháp định lượng peptid và protein.
8. Liệt kê các protein trong huyết thanh người, nguyên tắc chung của các phương pháp định lượng.
9. Trình bày chức năng, ý nghĩa lâm sàng và kỹ thuật xét nghiệm các protein huyết thanh.
10. Trình bày chức năng, ý nghĩa lâm sàng và kỹ thuật xét nghiệm các bổ thể.
11. Trình bày chức năng, ý nghĩa lâm sàng và kỹ thuật xét nghiệm các kháng thể.

Chương 5

CHUYỂN HÓA CHẤT KHOÁNG VÀ XƯƠNG

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Cấu tạo và chuyển hóa chất trong xương*
2. *Chuyển hóa canxi, phương pháp định lượng canxi và ý nghĩa lâm sàng*
3. *Chuyển hóa magie, phương pháp định lượng magie và ý nghĩa lâm sàng*
4. *Chuyển hóa phospho, phương pháp định lượng phospho và ý nghĩa lâm sàng*
5. *Các hormon điều hòa chuyển hóa xương*

1. TỔNG QUAN VỀ CHẤT KHOÁNG VÀ XƯƠNG

Chức năng chính của xương bao gồm (1) vận động, (2) khung (giá) đỡ và bảo vệ cho các cơ quan, (3) chuyển hóa và cung cấp các chất khoáng, đặc biệt là canxi và phospho. (4) Xương còn có một chức năng quan trọng khác là nơi cung cấp tế bào gốc từ tủy xương phục vụ cho sự tăng trưởng của nhiều loại tế bào.

Cấu tạo của xương gồm hai phần: vỏ xương và tủy xương. Vỏ xương (xương đặc) chiếm 80% khối lượng xương, thường hay gặp ở phần giữa các xương dài như xương chày, xương mác, xương đùi, xương quay, xương trụ, và xương cánh tay. Ngoài việc cung cấp lực, xương đặc còn là nơi gân và cơ bám vào. Xương đặc thường bao quanh xương xốp và có mật độ khoáng cao, khoảng 80-90%. Tủy xương (xương xốp) chiếm 20% khối lượng xương, chứa 15-25% chất khoáng. Xương xốp thường ở hai đầu của xương dài như đùi và xương tay, xương dẹt như xương ức, xương chậu, xương đốt sống. Xương xốp được cấu tạo bởi một mạng lưới tế bào rất phức tạp với tốc độ chuyển hóa cao.

Cấu tạo hóa học gồm hai thành phần: hữu cơ và vô cơ. Thành phần hữu cơ chiếm 30%, chủ yếu là collagen typ 1 (90%), phần còn lại là các loại protein không collagen: glucoprotein, phosphoprotein, mucopolysaccharid hoặc glycosaminoglycan (GAG) và lipid. Chất nền hữu cơ được khoáng hóa bởi sự lắng đọng của thành phần vô cơ: 70% là canxi và phosphat trong tinh thể hydroxyapatit bất toàn ($Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$), carbonat, Mg^{2+}, Na^+, K^+... chiếm 30%.

2. CHUYỂN HÓA XƯƠNG

2.1. Các tế bào xương

Xương được cấu thành từ 4 loại tế bào chính: tế bào tạo xương (osteoblast), tế bào hủy xương (osteoclast), cốt bào (osteocyte), và tế bào liên kết (lining cells). Những tế bào này tương tác với các chất khoáng, protein, hormon và các phân tử khác tham gia vào quá trình nuôi dưỡng xương cũng như quá trình tạo xương mới.

Tế bào tạo xương (và cả cốt bào) có nguồn gốc từ các tế bào gốc được gọi là tế bào mầm trung mô (mesenchymal stem cell - MSC). Tùy vào từng điều kiện, tế bào MSC có thể biệt hóa thành tế bào xương hoặc thành tế bào cơ, mỡ và sụn. Điều kiện để MSC biệt hóa thành tế bào tạo xương là sự có mặt của hai yếu tố: Runx2 và osterix. Tế bào tạo xương có thời gian sống ngắn, khoảng 3 tháng. Trong quá trình tái tạo xương, tế bào tạo xương tạo ra những lớp xương mới và góp phần hình thành khả năng chịu lực của xương.

Cốt bào: Một số tế bào tạo xương được vùi trong các lớp xương, sau này trở thành cốt bào. Cốt bào rất phổ biến, chiếm đến 95% tổng số tế bào xương. Cốt bào có tuổi thọ trung bình là 25 năm.

Tế bào liên kết: Những tế bào tạo xương còn lại nằm trên bề mặt của xương, và chúng được gọi là tế bào liên kết. Các cốt bào liên kết với nhau, và liên kết với các tế bào tạo xương, hình thành một mạng tế bào có chức năng trao đổi tín hiệu và các chất dinh dưỡng trong xương.

Tế bào hủy xương: Có nguồn gốc từ tế bào tạo máu. Đây là những tế bào đa nhân khổng lồ với chức năng bào mòn xương cũ bằng quá trình phân hủy chất khoáng. Tế bào hủy xương tạo ra H^+ phân hủy chất khoáng và các enzym phân cắt chất nền hữu cơ. Ở điều kiện bình thường, tế bào hủy xương và tế bào tạo xương hoạt động song song với mức độ tương đương, tín hiệu của loại tế bào này ảnh hưởng đến loại tế bào kia. Khi đó lượng xương mất đi bằng lượng xương mới được tạo thành.

Sự chuyển hóa của xương được kiểm soát bởi nhiều yếu tố. Quá trình kiểm soát này bao gồm sự tương tác của các loại tế bào xương với nhau, tương tác của chúng với các tế bào tạo máu và tế bào mầm trong tủy xương. Sự tương tác này có vai trò đặc biệt quan trọng trong việc duy trì khối lượng xương và nuôi dưỡng xương.

2.2. Quá trình chu chuyển xương

Xương trải qua hai quá trình: tạo hình xương (modelling) và đổi mới xương (remodelling). Hai quá trình này có những cơ chế khác nhau nhằm biệt hóa các nhóm tế bào xương đảm bảo chức năng tạo xương và/hoặc làm mới xương. Hai quá trình này phối hợp nhau trong quá trình phát triển xương để định hình xương, duy trì nồng độ các ion trong huyết thanh ổn định và sửa chữa các vùng cấu trúc xương tổn thương.

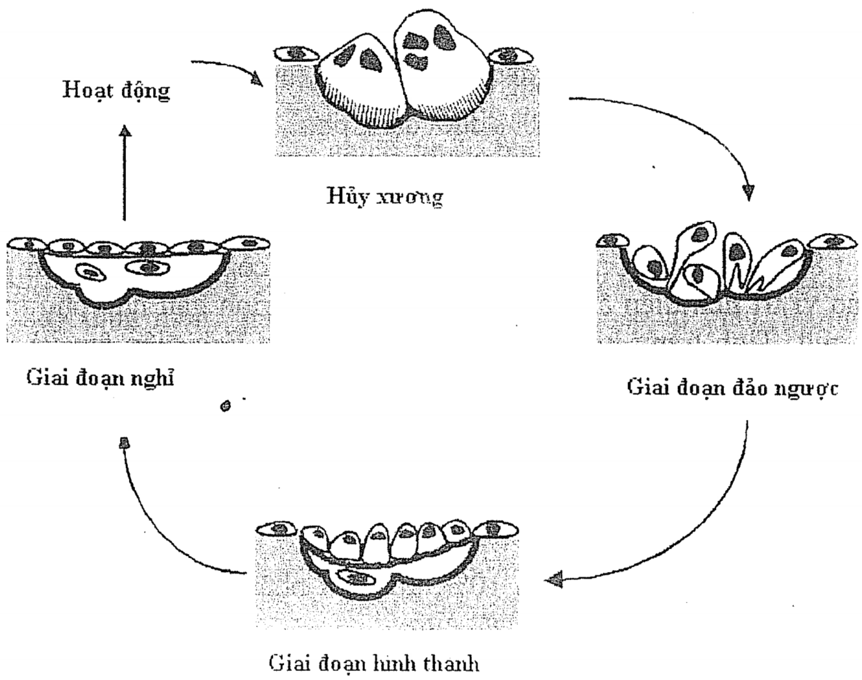
Đặc điểm	Tạo hình xương	Tái cấu trúc xương
Địa phương hóa	- Quá trình hủy xương (thực hiện bởi các tế bào hủy xương) diễn ra một cách độc lập với quá trình tạo xương (các tế bào tạo xương)	- Quá trình phân hủy và tạo xương xảy ra song song nhau
Kết quả	- Định hình kích thước và hình dạng của xương	- Ảnh hưởng đến mật độ, mức độ khoáng hóa, và vi cấu trúc của mô xương
Thời gian	- Kéo dài (khoảng 18 năm), và hàn gắn xương (khoảng 1 năm)	- Xảy ra trong một thời gian ngắn: phân hủy xương cần khoảng 3 tuần, nhưng tạo xương cần đến 13 tuần
Giai đoạn	- Quá trình tạo hình xương dừng lại ở độ tuổi 18-20 (trước khi trưởng thành)	- Diễn ra một cách liên tục, suốt đời, nhưng tốc độ tái cấu trúc xương giảm dần cùng với tuổi.

Quá trình tạo hình xương (modeling) là quá trình chu chuyển xương diễn ra lúc còn nhỏ (tuổi vị thành niên). Mục đích của quá trình này là tạo chiều dài và hình dạng cho xương. Trong giai đoạn này, mật độ xương gia tăng đến mức tối đa. Quá trình này xảy ra trên bề mặt xương, trong đó sự tạo và phân hủy xương xảy ra một cách độc lập. Một khi xương đạt tới mức trưởng thành, quá trình tạo hình xương này sẽ giảm rất nhiều.

Quá trình tái cấu trúc xương (remodeling)

Bộ xương liên tục sửa chữa và tự làm mới trong một quá trình có tên là tái cấu trúc xương (Hình 1). Quá trình này có chức năng duy trì mật độ xương ở mức tối ưu và sửa chữa những xương bị tổn hại, kể cả những xương bị "vi tổn thương" (microcrack) hay gãy xương. Quá trình tái cấu trúc xương xảy ra tại những vị trí gần trên bề mặt của xương, và ngay phía dưới các tế bào liên kết (Hình 2). Việc phân hủy xương cũ và thay thế xương mới trong quá trình tái cấu trúc xương xảy ra theo trình tự 4 bước: khởi động, phân hủy, tạm ngừng, và tạo xương (Hình 2). Trong giai đoạn khởi động, các dòng tế bào tạo xương tương tác với các tế bào tạo máu để sản sinh ra các tế bào hủy xương, bắt đầu bằng sự kích thích tế bào xương từ những vi tổn thương của mô xương, làm tế bào này tiết ra các chất hóa học được dẫn truyền tới tế bào liên kết, và tế bào liên kết trình diện yếu tố RANKL trên bề mặt của nó và kích hoạt sự tạo thành tế bào hủy xương từ tế bào tạo máu. Đến giai đoạn phân hủy, một "đội quân" tế bào hủy xương loại bỏ những xương cũ bị tổn thương bằng cách phân hủy các chất khoáng và để lại những lỗ hổng trên bề mặt xương. Sau đó là một giai đoạn trung gian ngắn được gọi là giai đọan "tạm ngưng" để các tế bào đơn nhân giống đại thực bào thu dọn các mảnh vụn được thải ra trong quá trình phân hủy xương. Các tế bào tạo xương xuất hiện và bắt đầu sửa chữa những vùng xương bị tổn thương, thay thế bằng xương mới. Trong quá trình này, một số tế bào tạo xương còn lưu lại trong mô xương và được chuyển hóa thành các tế bào xương thật sự (osteocyte). Một khi xương mới được khoáng hóa, quá trình tái cấu trúc xương coi như hoàn tất trong một vùng xương nào đó, quá trình tạo xương chấm dứt, tiếp theo đó là khoảng thời gian "nghỉ ngơi" cho tới khi bắt đầu một quá trình tái mô xương mới. Thời gian phân hủy xương ngắn hơn thời gian tạo xương. Giai đoạn phân hủy chỉ kéo dài vài tuần nhưng giai đoạn tạo xương có thể kéo dài đến vài tháng. Quá trình tái cấu trúc xương diễn ra suốt cuộc đời và theo chu kỳ. Một chu kỳ này kéo dài từ 6 đến 9 tháng. Thời kỳ trưởng thành (trên 30 tuổi) xương được thay thế theo chu kỳ khoảng 10 năm/lần. Tái cấu trúc là quá trình cần thiết để duy trì khả năng chịu lực của xương. Quá trình này có thể diễn ra trên bề mặt của xương. Trước khi bước vào giai đoạn trưởng thành, quá trình tạo xương diễn ra ở mức độ cao hơn quá trình hủy xương, do đó mật độ xương tăng nhanh trong thời kỳ này. Mật độ xương đạt mức độ cao nhất trong độ tuổi 20 – 30, các yếu tố di truyền cũng đóng vai trò quan trọng trong giai đoạn này. Sau khi mật độ xương đạt mức tối đa, xương bắt đầu suy giảm với các tốc độ khác nhau tùy theo độ tuổi. Sau thời kỳ mãn kinh vài năm (ở nữ) và sau độ tuổi 50 (ở nam), các tế bào hủy xương hoạt động mạnh hơn tế bào tạo xương, dẫn đến tình trạng suy giảm mật độ xương và gia tăng nguy cơ gãy xương.

Xương cần những chất dinh dưỡng như canxi, phospho, magie và vitamin D để xây dựng mô xương. Một hệ thống phức tạp gồm các hormon đảm bảo sự cung cấp các chất khoáng cần thiết trong nhiều trường hợp khác nhau. Những hormon này hoạt động không chỉ trên xương mà còn trên các mô khác (như ruột, thận) để cung cấp các yếu tố cần thiết cho cơ thể



Hình 5.1: Tái cấu trúc xương

Sự thay cũ đổi mới và phát triển xương bị ảnh hưởng bởi chuyển hóa của canxi, phosphat, magie và một số hormon – mà đứng đầu là parathyroid hormon (PTH) và 1,25-dihydroxyvitamin D (vitamin D3). Ngoài ra còn 1 lượng lớn các hormon khác và các yếu tố giúp điều hòa quá trình hình thành và tái hấp thu canxi như các hormon tuyến giáp, estrogen, androgen, cortisol, insulin, hormon tăng trưởng, yếu tố tăng trưởng giống insulin (IGF-I và IGF-II), yếu tố tăng trưởng chuyển dạng β (TGF-β), yếu tố phát triển nguyên bào sợi (FGF) và yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (PDGF). 1 lượng lớn cytokin, bao gồm IL-1, -4, -6, -11; đại thực bào và yếu tố kích thích biệt hóa đại thực bào; yếu tố hoại tử u (TNFα) đóng vai trò trong quá trình tái cấu trúc xương.

Bảng 5.1: Sự phân bố của canxi, phosphat và magie trong cơ thể

Mô	Canxi	Phosphat	Magie
Xương	99%	85%	55%
Mô mềm	1%	15%	45%
Dịch ngoại bào	<0,2%	<0,1%	1%
Tổng	1000g (25mol)	600g (19,4mol)	25g (1,0mol)

3. CANXI

Canxi là cation phổ biến nhất trong cơ thể. Tổng lượng canxi của cơ thể người khoảng 1kg. Canxi được tìm thấy trong 3 khoang chính: xương, mô mềm và dịch ngoại bào. Bộ xương chứa 99% canxi của cơ thể dưới dạng hợp chất hydroxyapatit. Mô mềm và dịch ngoại bào chứa 1% canxi của cơ thể.

3.1. Phân loại và chức năng của canxi trong cơ thể

Canxi huyết bình thường có nồng độ 2,1-2,6 mmol/L, trong đó 40% gắn với protein, 50% dưới dạng ion hóa (tự do) và 5-10% dưới dạng phức hợp với các anion nhỏ.

Canxi tự do là dạng hoạt động sinh lý của canxi. Nồng độ canxi trong máu được điều hòa chặt chẽ bởi PTH và Vitamin D3.

Khoảng 80% canxi gắn protein là albumin, 20% còn lại là gắn với globulin. Do canxi gắn vào vị trí tích điện âm của protein nên quá trình gắn này phụ thuộc vào pH của huyết tương. Tình trạng kiềm hóa làm protein tăng tích điện âm và canxi sẽ gắn nhiều hơn nên làm giảm canxi tự do trong máu. Nếu máu bị nhiễm acid sẽ gây ra hậu quả ngược lại. Nghiên cứu trên *in vitro* khẳng định, pH cứ thay đổi 0,1 đơn vị thì xấp xỉ sẽ có sự thay đổi đảo ngược 0,05 mmol/L của nồng độ canxi tự do trong huyết thanh. Ở 1 số bệnh nhân đa u tủy, nồng độ globin tăng cao gây ra nồng độ canxi toàn phần trong huyết thanh cũng tăng.

Canxi phức hợp, chiếm khoảng 10%, gắn với những chất anion vô cơ hoặc hữu cơ, bao gồm: bicarbonat, lactat, phosphat, citrat.

Canxi có thể tái phân bố giữa 3 vùng của huyết thanh, cấp tính hoặc mãn tính, phụ thuộc vào sự thay đổi của nồng độ protein và các anion, thay đổi pH hoặc thay đổi số lượng của canxi tự do và canxi toàn phần huyết thanh.

Bảng 5.2: Trạng thái lý hóa của canxi, phosphat và magie trong huyết tương

Trạng thái	**Tỷ lệ phần trăm của tổng số**		
	Canxi	**Phosphat**	**Magie**
Tự do (ion hóa)	50	55	55
Gắn protein	40	10	30
Phức hợp	10	35	15
Tổng (mg/dL)	8,6-10,3	2,5-4,5	1,7-2,4
mmol/L	2,15-2,57	0,81-1,45	0,7-0,99

Về sinh lý, canxi được chia ra ở cả khu vực ngoại bào và nội bào. Bộ xương là nguồn cung cấp chính canxi cho cả khu vực nội bào và ngoại bào. Canxi nội bào có vai trò quyết định trong nhiều chức năng sinh lý, bao gồm: co cơ, bài tiết hormon, chuyển hóa glycogen và phân chia tế bào. Nồng độ canxi nội bào trong bào tương của tế bào không được kích thích là < 10^{-6}-10^{-7} mol/L, trong khi canxi ngoại bào là 10^{-3} mol/L. Canxi ngoại bào duy trì tính ổn định của canxi nội bào, quá trình khoáng hóa xương, đông máu, và điện thế màng tế bào. Canxi giúp ổn định màng bào tương, ảnh hưởng đến tính thấm và tính kích thích màng. Giảm nồng độ canxi tự do gây ra tăng kích thích thần kinh cơ và co giật.

3.2. Ý nghĩa lâm sàng

Những rối loạn của chuyển hóa canxi được chia ra thành: tăng canxi máu và hạ canxi máu.

3.2.1. Hạ canxi máu

Nồng độ canxi máu thấp có thể do giảm canxi gắn albumin, canxi tự do hoặc cả hai. Giảm albumin máu là nguyên nhân thường gặp nhất của giảm canxi máu giả tạo (giảm lượng canxi máu toàn phần, canxi tự do bình thường) bởi vì 1g/dL albumin gắn với xấp xỉ 0,8 mg/dL canxi. Trên lâm sàng, hạ albumin máu thường gặp trong các bệnh như: bệnh gan mạn tính, hội chứng suy thận, bệnh tim bẩm sinh và suy dinh dưỡng.

Nguyên nhân thường gặp của hạ canxi máu là suy thận mạn và giảm magie máu. Trong bệnh suy thận mạn, giảm protein máu, tăng phosphat máu, lượng vitamin D3 giảm và /hoặc có sự đề kháng của xương với hormon PTH.

Một nguyên nhân gây hạ canxi máu ít gặp hơn là suy tuyến cận giáp. Suy tuyến cận giáp thường do phá hủy tuyến cận giáp trong các phẫu thuật vùng cổ (90%) hoặc là bệnh lý tự miễn. Những bệnh nhân này có sự đề kháng với PTH và định lượng nồng độ PTH huyết thanh tăng.

Hạ canxi có triệu chứng cấp tính, gặp ở những bệnh nhân nội trú do nhiều nguyên nhân. Sự bù khoáng nhanh của xương sau phẫu thuật, cường năng tuyến cận giáp nguyên phát (hội chứng xương đói), điều trị cường giáp hoặc điều trị u máu có thể gây ra hạ canxi máu. Tan máu cấp và viêm tụy cấp thể phù thường kết hợp với hạ canxi.

Đặc điểm lâm sàng: Canxi huyết giảm gây ra tăng sự kích thích thần kinh cơ. Trên lâm sàng bệnh nhân có thể có co giật, tetani; nặng có thể dẫn đến rối loạn nhịp tim, ngừng tim, suy tim.

Sau bước đầu phân tích kết quả xét nghiệm, tiếp theo phải tiến hành đánh giá chức năng thận, định lượng nồng độ albumin máu và nồng độ magie. Nồng độ PTH thấp hoặc có thể bình thường trong suy tuyến cận giáp ngược lại PTH sẽ tăng trong suy cận giáp giả. Thiếu hụt vitamin D được xác định bởi lượng 25(OH)D, PTH tăng cao (cường cận giáp thứ phát) và nồng độ alkalin phosphat tăng cao.

Chẩn đoán phân biệt của hạ canxi máu
Hạ albumin máu Suy thận mạn Thiếu hụt magie máu Suy tuyến thượng thận Suy tuyến thượng thận giả Tạo xương bất toàn và bệnh loãng xương do thiếu đề kháng vitamin D Tan máu cấp và viêm tụy thể phù

3.2.2. Tăng canxi máu

Tăng canxi máu rất hay gặp trên lâm sàng. Nguyên nhân do lượng canxi đầu vào trong khu vực dịch ngoại bào từ xương, ruột hoặc thận nhiều hơn lượng canxi đào thải ra ngoài. Ví dụ hấp thu chất khoáng xương quá mức xảy ra trong các bệnh lý ác tính sẽ gây ra tăng canxi máu. Tăng canxi máu do các nguyên nhân: tăng hấp thu ở thận (ngộ độc vitamin D), tăng giữ canxi ở thận (lợi tiểu thiazide), tăng hấp thu của xương hoặc kết hợp nhiều cơ chế (cường cận giáp nguyên phát).

Cường cận giáp nguyên phát được xác định bằng sự tăng tiết quá mức hormon PTH gây ra tăng canxi máu. Nguyên nhân thường gặp là u tuyến đơn độc (80-85%). Trên 80% bệnh nhân cường cận giáp không có triệu chứng bệnh, mà được phát hiện sớm các bất thường bởi áp dụng định lượng canxi máu rộng rãi trên bệnh nhân. Triệu chứng thường gặp nhất của tăng canxi máu không đặc hiệu và liên quan tới hệ thống thần kinh cơ, bao gồm: mệt mỏi, yếu cơ với tăng canxi máu nhẹ; mất tập trung, trầm cảm khi mức độ tăng canxi máu cao hơn.

Chẩn đoán phân biệt của tăng canxi máu

– Cường tuyến thượng thận nguyên phát

+ U tuyến, tăng sản, ung thư biểu mô

+ Mang tính chất gia đình

+ U đa tuyến nội tiết typ I với u tuyến yên và tuyến tụy

+ U đa tuyến nội tiết typ II với ung thư biểu mô tủy tuyến giáp và u tế bào ưa chrom

– U ác tính

+ Ảnh hưởng đến xương: u trực tiếp ăn mòn xương, u tại chỗ sinh ra tác nhân tái hấp thu xương

+ Không ảnh hưởng đến xương: protein có liên quan đến hormon tuyến giáp, yếu tố tăng trưởng

– Bệnh lý máu ác tính:

+ Cytokin

+ Vitamin D3 (u lympho)

– Cường tuyến cận giáp cùng tồn tại

– Những rối loạn nội tiết khác:

Cường giáp

– Suy giáp

– Bệnh to đầu chi

– Suy thượng thận cấp

U tế bào ưa chrom

– Tăng canxi máu, hạ canxi niệu có tính chất gia đình

– Tăng canxi máu tự phát của trẻ sơ sinh

– Quá liều vitamin: vitamin D, A

– Bệnh u hạt: sarcoidose, bệnh lao…

– Suy thận:

Suy thận mạn

Suy thận cấp: giai đoạn lợi niệu

Sau ghép thận

– Thuốc lợi niệu chlorothiazide

- Liệu pháp lithium
- Hội chứng kiềm sữa
- Bội thực
- Bất động
- Tăng protein máu: cô đặc máu, tăng globulin máu do đa u tủy xương

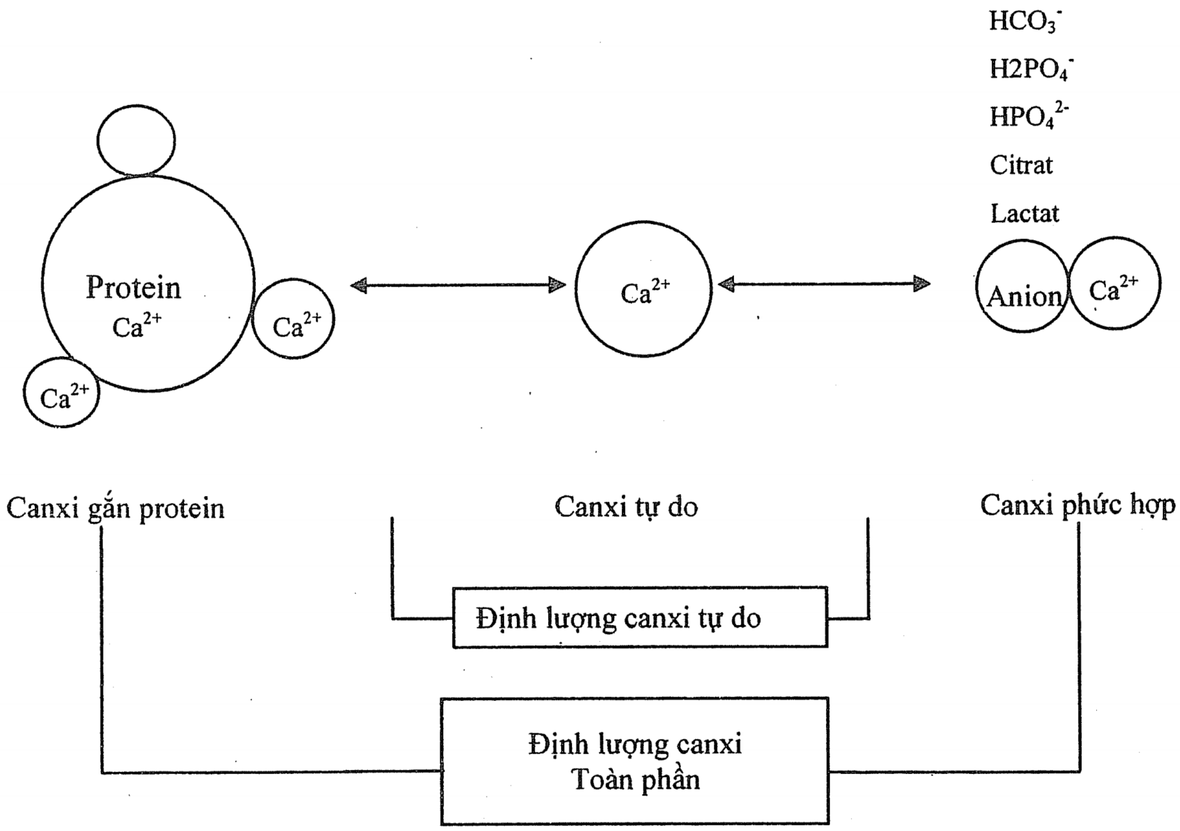
3.3. Định lượng canxi máu

3.3.1. Phương pháp định lượng

Nhiều phương pháp được sử dụng rộng rãi để định lượng cả canxi toàn phần và canxi tự do. Sử dụng thuật ngữ canxi ion hóa là dùng sai vì tất cả canxi máu đều là ion. Vì vậy ta nên thống nhất gọi là canxi tự do. Canxi tự do được coi là chất chỉ điểm tốt nhất của tình trạng canxi của cơ thể, bởi vì nó là dạng hoạt động sinh lý và được điều hòa chặt chẽ bởi PTH và $1,25(OH)_2D$. Mặc dù định lượng canxi tự do rất hữu ích trên lâm sàng nhưng nó cũng không thể thay thế hoàn toàn cho định lượng canxi toàn phần.

Định lượng canxi toàn phần: Hiện nay sử dụng các phương pháp: đo mật độ quang, ISE (phương pháp điện cực chọn lọc ion), phương pháp hấp thụ nguyên tử.

Định lượng canxi tự do: phương pháp ISE



Hình 5.2: Các thành phần canxi và định lượng canxi huyết thanh

3.3.2. Giá trị tham chiếu của canxi toàn phần và canxi tự do huyết thanh

– Canxi toàn phần huyết thanh

Khoảng tham chiếu của nồng độ canxi toàn phần huyết thanh ở người trưởng thành là: 2,15-2,55 mmol/L

– Canxi tự do huyết thanh

Người lớn 1,15-1,33 mmol/L

Nồng độ canxi tự do phụ thuộc vào pH, vì vậy nên xác định pH cùng với kết quả định lượng canxi tự do. Chú ý nồng độ canxi trong huyết thanh khác trong máu toàn phần, máu tĩnh mạch vì pH khác nhau. Do đó khoảng tham chiếu nên được xác định bởi mỗi một phòng xét nghiệm với việc sử dụng các phương pháp định lượng, loại mẫu, phương pháp lấy mẫu bệnh nhân nhất định.

Các yếu tố ảnh hưởng đến sự phân bố của các thành phần canxi
Yếu tố thay đổi protein gắn với canxi:
Thay đổi nồng độ albumin hoặc globulin
Protein bất thường
Heparin
Acid béo tự do
Thuốc
Nhiệt độ
Những yếu tố ảnh hưởng đến sự hình thành phức hợp protein – anion
Citrat
Bicarbonat
Lactat
Phosphat
Pyruvat và β-hydroxybutyrat
Sulfat
Khoảng trống anion

3.3.3. Đánh giá kết quả nồng độ canxi tự do và toàn phần

Tình trạng canxi được đánh giá chính xác nhất bằng cách định lượng canxi tự do. Phân tích giá trị canxi toàn phần huyết thanh rất phức tạp do nó liên quan đến protein, các anion vô cơ và hữu cơ. Đánh giá nồng độ canxi tự do ít phức tạp hơn nếu được cung cấp đầy đủ về phương pháp lấy mẫu, xử lý mẫu và phân tích mẫu. Sự bất tương xứng giữa giá trị canxi toàn phần và canxi tự do (canxi toàn phần thì bất thường, canxi tự do bình thường, hoặc ngược lại) xảy ra với tỷ lệ cao.

Canxi tự do được sử dụng nhiều hơn là canxi toàn phần để theo dõi bệnh nhân nội trú, đặc biệt là những bệnh nhân trải qua những phẫu thuật lớn, được truyền máu hoặc tiểu cầu, heparin, bicarbonat, hoặc canxi tĩnh mạch. Sự thay đổi pH và nhiệt độ làm giảm tính hữu dụng của xét nghiệm canxi toàn phần ở những bệnh nhân này. Kết quả định lượng canxi tự do, khí máu và kali nhanh chóng cho phép duy trì chức năng tim tốt trong các cuộc mổ ghép gan và nhiều cuộc đại phẫu khác như sử dụng tim phổi nhân tạo. Canxi tự do có ích hơn canxi toàn phần trong đánh giá những bệnh nhân được chăm sóc đặc biệt bởi vì nồng độ protein bất thường và những yếu tố khác ảnh hưởng đến việc gắn của canxi với albumin. Nồng độ canxi tự do thấp do bệnh lý thường gặp ở bệnh nhân nặng. Những bất thường của chuyển hóa xương và chất khoáng thường gặp ở bệnh nhân bị bệnh thận. Phương pháp điều trị và đánh giá chuyển hóa canxi ở những bệnh nhân này tốt nhất là định lượng canxi tự do để xác định nguyên nhân là do sự thay đổi về protein, pH, protein gắn canxi, phức hợp canxi với các anion vô cơ và hữu cơ.

4. PHOSPHAT

Người trưởng thành có xấp xỉ 600g (19,4 mol) phospho tồn tại trong các hợp chất phosphat vô cơ và hữu cơ, trong đó 85% phosphat tồn tại trong bộ xương, phần còn lại có ở mô mềm.

4.1. Phân loại và chức năng của phosphat trong cơ thể

Huyết tương bao gồm cả phosphat vô cơ và hữu cơ, nhưng trên lâm sàng ta chỉ định lượng phosphat vô cơ. Phosphat vô cơ tồn tại ở dạng $H_2PO_4^-$ và HPO_4^{2-}. Tỷ lệ giữa $H_2PO_4^-$ và $H_2PO_4^{2-}$ phụ thuộc vào pH và thay đổi từ 1:1 ở pH acid và 1:4 ở pH kiềm. Xấp xỉ 10% phosphat huyết thanh liên kết với protein, 35% liên kết với kali, canxi và magie; phần còn lại khoảng 55% là dạng tự do. Este phosphat hữu cơ tồn tại trong các thành phần tế bào máu.

Phosphat vô cơ là thành phần chính của hydroxyapatit của xương, do đó đóng vai trò quan trọng trong nâng đỡ cơ thể và cung cấp phosphat cho các khoang nội bào và ngoại bào.

Ở mô mềm, phần lớn phosphat thuộc tế bào. Mặc dù cả phosphat vô cơ và hữu cơ đều có mặt trong tế bào, nhưng phần lớn là hữu cơ và liên kết chặt chẽ với acid nucleic, phospholipid, phosphoprotein và trong những liên kết giàu năng lượng. ATP và các loại phosphat khác như creatin phosphat có vai trò sinh lý trong đáp ứng co cơ, chức năng thần kinh và vận chuyển điện tử. Phosphat cũng là thành phần cần thiết của nucleotid vòng (AMP vòng) và nicotinamid adenin dinucleotid phosphat (NADP). Những hợp chất này quan trọng trong hoạt động của một vài enzym như adenyl cyclase, hydroxylase. Do đó phosphat nội bào liên quan đến việc điều hòa chuyển hóa trung gian của protein, chất béo, carbohydrat, sao chép gen và sự phát triển của tế bào.

4.2. Ý nghĩa lâm sàng

4.2.1. Hạ phosphat máu

Hạ phosphat máu được định nghĩa là nồng độ phosphat vô cơ trong huyết thanh thấp hơn giá trị tham chiếu bình thường, thông thường thấp hơn 0,81 mmol/l, thường gặp ở những bệnh nhân nội trú. Hạ phosphat máu không liên quan mật thiết đối với sự cạn kiệt phosphat nội bào. Hạ phosphat máu có thể gặp khi mà nồng độ tế bào bình thường, cạn kiệt phosphat tế bào có thể tồn tại khi mà nồng độ phosphat máu bình thường hoặc thậm chí cao hơn bình thường.

Nguyên nhân hạ phosphat máu: (1)sự di chuyển của phosphat từ khu vực ngoại bào sang khu vực nội bào, (2)đào thải phosphat qua đường thận, (3)giảm tái hấp thu ở ruột và (4)mất phosphat nội bào.

Sự dịch chuyển phosphat từ dịch ngoại bào sang dịch nội bào là nguyên nhân thường gặp nhất của hạ phosphat máu. Nguyên nhân chính của hạ phosphat máu là sử dụng insulin và đường, điều này gây ra tăng sự vận chuyển phosphat và glucose vào tế bào nhạy cảm với insulin-nơi mà nó được liên kết chặt chẽ thành đường phosphat và ATP. Dùng carbohydrat đường uống hoặc đường tĩnh mạch và tiêm insulin làm hạ phosphat máu. Việc ăn uống trở lại của những người đói tạo ra tình trạng rối loạn chuyển hóa, gây ra sự chuyển dịch phosphat nội bào. Kiềm hô hấp dẫn tới tăng pH nội bào, điều này hoạt hóa phosphofructokinase và thủy phân glycogen, gây ra chuyển dịch phosphat vào trong tế bào.

Mất phosphat qua thận có thể gây ra hạ phosphat máu. Bất kỳ nguyên nhân nào làm tăng tiết quá mức PTH (cường cận giáp nguyên phát và thứ phát) làm giảm hấp thu phosphat ở thận và do đó gây ra hạ phosphat máu và cạn kiệt phosphat.

Hạ phosphat và cạn kiệt phosphat có thể do thiếu hụt hấp thu phosphat ở ruột. Bệnh nhân uống những thuốc làm giảm acid dạ dày có chứa nhôm hoặc magie có thể gây ra hạ phosphat máu, bởi vì những thuốc giảm acid này gắn phosphat ở ruột và khiến nó không thể hấp thu. Hạ phosphat máu thường do cường tuyến cận giáp hơn là do bất thường hấp thu phosphat. Bởi vì phosphat có rất nhiều trong thức ăn, sự thiếu hụt trong chế độ ăn không phải là nguyên nhân gây ra cạn kiệt phosphat ở những bệnh nhân với chức năng hấp thu bình thường và chế độ ăn đầy đủ.

Những nguyên nhân chính gây hạ phosphat máu và cạn kiệt nguồn phosphate
- Dịch chuyển vào trong tế bào: Glucose: đường uống hoặc đường truyền tĩnh mạch, bội thực Insulin Kiềm hô hấp - Ngưỡng phosphat của thận thấp: Cường tuyến cận giáp nguyên phát hoặc thứ phát Dị tật ống thận: hạ phosphat máu có tính chất gia đình, hội chứng Fanconi - Giảm hấp thu phosphat ở ruột: Mất quá nhiều: nôn, ỉa chảy, phosphat gắn với chất giảm acid dạ dày Giảm hấp thu: hội chứng giảm hấp thu, thiếu hụt vitamin D - Mất phosphat trong tế bào: Nhiễm toan: toan aceton, toan acid lactic

Biểu hiện lâm sàng của hạ phosphat máu phụ thuộc vào mức độ thiếu hụt phosphat. Hạ phosphat mức độ trung bình (0,48-0,77 mmol/L) thường không có biểu hiện lâm sàng. Khi nồng độ thấp hơn 0,48 mmol/L có thể có biểu hiện lâm sàng. Bởi vì phosphat cần để hình thành ATP, thủy phân glucose và chức năng tế bào bị ảnh hưởng bởi nồng độ phosphat thấp. Nhược cơ, suy hô hấp cấp và giảm cung lượng tim có thể xảy ra trong tình trạng hạ phosphat máu. Ở mức độ phosphat máu rất thấp, dưới 0,32 mmol/L, globin niệu kịch phát có thể xảy ra. Thiếu hụt phosphat trong hồng cầu làm giảm 2,3 diphosphoglycerat (2,3 DPG), gây ra thiếu oxy mô do tăng ái lực của Hb với oxy. Hạ phosphat máu nặng < 0,16 mmol/L có thể gây ra tan máu. Rối loạn tinh thần và hôn mê có thể đến sau thiếu ATP và thiếu oxy mô. Nếu hạ phosphat máu mạn tính, quá trình khoáng hóa của xương bị suy giảm dẫn tới bệnh còi xương ở trẻ em và loãng xương ở người trưởng thành.

Điều trị hạ phosphat máu phụ thuộc vào mức độ hạ phosphat máu và sự có mặt của các triệu chứng lâm sàng. Phosphat có thể bù đắp theo đường uống hoặc đường tiêm tùy từng trường hợp cụ thể của bệnh nhân.

4.2.2. Tăng phosphat máu

Phosphat máu thường tăng thứ phát sau bất thường của thận đối với việc bài tiết phosphat. Trong suy thận cấp hoặc mạn tính, giảm mức lọc cầu thận dẫn tới giảm bài tiết phosphat qua thận, kết quả là tăng phosphat máu.

Tăng nguồn vào hoặc dịch chuyển phosphat vào trong máu làm tăng phosphat máu. Quá liều phosphat chỉ định qua đường uống, đường hậu môn hoặc truyền tĩnh mạch để điều trị việc thiếu hụt phosphat máu là những nguyên nhân thường gặp gây tăng phosphat máu. Giải phóng phosphat do vỡ tế bào trong các trường hợp myoglobin niệu kịch phát, tan máu trong mạch hoặc hóa trị liệu 1 số bệnh lý ác tính nhất định có thể gây ra tăng phosphat máu. Tăng phosphat máu cũng liên quan đến nhiễm acid chuyển hóa, là do sự phân hủy các hợp chât phosphat hữu cơ trong tế bào với sự giải phóng phosphat ra huyết tương.

Biểu hiện lâm sàng của tăng phosphat máu phụ thuộc vào tốc độ tăng. Tăng phosphat huyết thanh nhanh chóng có thể liên quan tới tình trạng hạ canxi máu. Do đó triệu chứng đầu tiên là các cơn tetany, cơn động kinh và tụt huyết áp. Tăng phosphat máu kéo dài có thể liên quan tới cường tuyến cận giáp thứ phát, viêm xương và sự vôi hóa mô mềm của thận, mạch máu, giác mạc, da và mô mạch ngoại vi.

Những nguyên nhân chính gây tăng phosphat máu
- Bài tiết phosphat ở thận giảm: Giảm mức lọc cầu thận: suy thận cấp và mạn Tăng tái hấp thu ở ống thận: suy cận giáp, suy cận giáp giả tạo, bệnh to đầu chi - Tăng phosphat đầu vào: Chỉ định uống hoặc truyền tĩnh mạch Thuốc nhuận tràng và thuốc thụt tháo có chứa phosphat - Vận chuyển phosphat ra ngoài tế bào tăng: Dịch chuyển qua màng tế bào: toan acid lactic, toan hô hấp, toan aceton trong đái tháo đường không được điều trị - Phân hủy tế bào: Thoái hóa cơ vân Tan máu nội mạch Liệu pháp gây độc tế bào Leucemi U lympho

Điều trị tăng phosphat máu cần phải hướng đến việc điều trị nguyên nhân chính gây ra tăng phosphat huyết thanh. Trong bệnh suy thận và suy cận giáp, hạn chế phosphat từ thức ăn và sử dụng các thuốc giúp gắn phosphat ở ruột-là những phương pháp hữu ích cho việc hạ nồng độ phosphat huyết thanh.

4.3. Định lượng phosphat

Tất cả các phương pháp định lượng phosphat sử dụng rộng rãi hiện nay đều dựa trên nguyên tắc phản ứng của ion phosphat với ammonium molybdat để hình thành một phức hợp phosphomolybdat không màu.

$$7H_3PO_4 + 12(NH_4)_6Mo_7O_{24}.4H_20 \rightarrow 7(NH_4)^3[PO_4(MoO_3)_{12}] + 51NH^{+4} + 51\ OH^- + 33H_2O$$

Phức hợp phosphomolypdat không màu được đo trực tiếp ở dải bước sóng tử ngoại (340nm), hoặc đo độ giảm đậm độ màu xanh molypden ở bước sóng 600-700nm. pH acid là môi trường cần thiết để hình thành phức hợp này nhưng cần được điều chỉnh bởi vì cả sự hình thành phức hợp và sự giảm của molypdat đều phụ thuộc vào pH. pH ít acid hơn có thể gây ra sự giảm nhất thời của molypdat. Tốc độ của việc hình thành phức hợp cũng chịu ảnh hưởng của nồng độ protein. Chất hòa tan được dùng để ngăn chặn kết tủa protein. Phương pháp đo độ hấp thụ quang của phức hợp có một vài ưu điểm: đơn giản, nhanh và bền vững. Nhược điểm bao gồm: bị ảnh hưởng của tan máu, hội chứng vàng da, tăng lipid máu ở 340nm.

4.4. Giá trị tham chiếu của phosphat máu

Trên lâm sàng phosphat thường được coi là phospho là không chính xác và làm cho mọi người nhầm lẫn bởi vì chỉ phosphat chứ không phải phospho cơ bản lưu hành trong máu và được định lượng. Điều này là do kết quả đưa ra thường lấy đơn vị là mg/dL phospho. Khi kết quả này lấy đơn vị là mol/L thì kết quả về mặt con số và khoảng tham chiếu là như nhau cho cả phosphat và phospho, nhưng sự nhầm lẫn vẫn xảy ra khi kết quả lấy đơn vị là mg/dL.

Ở người lớn, khoảng tham chiếu của phosphat huyết thanh là 0,81-1,45 mmol/L.

Ở trẻ em là 1,29-2,26 mmol/L.

Nồng độ phosphat huyết thanh ở trẻ em thường cao gấp hai lần người lớn và giảm đi trong suốt quá trình phát triển. Đó là do hormon phát triển (GH) làm tăng ngưỡng phosphat của thận. Phosphat huyết thanh không thay đổi ở phụ nữ lớn tuổi nhưng giảm ở nam giới lớn tuổi. Trong suốt thời kỳ thai nghén, nồng độ phosphat giảm.

Nồng độ phosphat máu bị ảnh hưởng bởi chế độ ăn và chế độ luyện tập.

Phosphat niệu thay đổi theo tuổi, khối lượng cơ, chức năng thận, PTH, thời gian trong ngày và nhiều yếu tố khác. Sự bài tiết phosphat qua thận thay đổi rất lớn theo chế độ ăn uống. Ở chế độ ăn bình thường, phosphat niệu là 12,9-42,0 mmol/ngày.

5. MAGIE

Magie là cation nhiều thứ tư trong cơ thể và nhiều thứ hai trong tế bào. Tổng lượng magie trong cơ thể khoảng 1,03 mol, trong đó 55% tồn tại trong bộ xương. 1/3 lượng magie trong xương có thể trao đổi, giúp duy trì nồng độ magie ngoại bào. Khoảng 45% magie nằm trong tế bào.

5.1. Chức năng magie trong cơ thể

Nồng độ magie trong tế bào xấp xỉ 1-3 mmol/L. Ở những tế bào có hoạt động chuyển hóa cao thì nồng độ magie cũng cao hơn. Trong tế bào, phần lớn magie liên kết với protein và những phân tử tích điện âm; 80% magie nằm ở bào tương liên kết với ATP, và MgATP là cơ chất của nhiều enzym. Trong nhân, ty thể và lưới nội sinh chất có hạt cũng chứa magie. Khoảng 0,5-0,6% tổng lượng magie trong tế bào ở dạng tự do. Sự vận chuyển magie qua màng tế bào được thực hiện bởi kênh vận chuyển magie đặc hiệu.

Magie ngoại bào chiếm 1% lượng magie của cả cơ thể. Khoảng 55% magie ở dạng tự do, 30% ở dạng liên kết với protein (hầu hết là albumin) và 15% là phức hợp với phosphat, citrat và những anion khác.

Magie là một cofactor của hơn 300 loại enzym trong cơ thể. Nó có vai trò trong việc hình thành phức hợp enzym-cơ chất (ví dụ: MgATP). Bên cạnh đó magie là chất hoạt hóa dị lập thể của nhiều hệ thống enzym. Một số enzym cần magie cho hoạt động xúc tác như adenyl cyclase, ATPase, phosphofructokinase, creatin kinase. Magie là yếu tố quan trọng trong quá trình phosphoryl oxy hóa, thoái hoá glucose, nhân bản tế bào, chuyển hóa nucleotid và sinh tổng hợp protein.

Giảm nồng độ magie huyết thanh sẽ làm giảm sự kích thích sợi trục và làm tăng tốc độ dẫn truyền thần kinh. Magie cũng ảnh hưởng tới sự giải phóng chất dẫn truyền thần kinh ở khớp nối thần kinh-cơ bởi sự ức chế cạnh tranh với canxi ở đầu tận thần kinh tiền synap. Giảm nồng độ magie gây ra kích thích thần kinh cơ.

5.2. Ý nghĩa lâm sàng

5.2.1. Hạ magie máu/ thiếu hụt magie

Hạ magie máu thường gặp ở những bệnh nhân nội trú. Thiếu hụt magie mức độ trung bình hoặc nặng thường do mất magie qua đường tiêu hóa hoặc tăng bài tiết qua thận.

Nôn, hút dịch dạ dày qua đường mũi có thể làm cạn kiện kho dự trữ magie của cơ thể do dịch dạ dày ruột chứa xấp xỉ 0,5 mmol/L magie. Thông thường hạ magie máu do mất magie qua đường tiêu hóa ít gặp. Ỉa chảy có thể gây ra mất magie đáng kể; do đó, tình trạng ỉa chảy cấp, viêm ruột và viêm loét đại trực tràng thường kết hợp với thiếu magie. Do magie được hấp thụ phần lớn ở đầu xa ruột non, rối loạn hấp thu và phẫu thuật điều trị béo phì thường liên quan tới bất thường hấp thu magie.

Bài tiết magie quá nhiều qua thận là nguyên nhân quan trọng gây thiếu hụt magie. Bệnh cảnh lâm sàng thường gặp là do rượu, đái tháo đường (lợi tiểu thẩm thấu), lợi niệu quai (furosemid) và kháng sinh aminoglycosid. Tăng bài tiết magie và tăng bài tiết canxi cũng gây ra tăng đào thải magie qua thận.

Chẩn đoán phân biệt thiếu hụt magie
- Rối loạn do đường tiêu hóa:
Hút dịch dạ dày quá lâu
Hội chứng bất thường hấp thu
Ỉa chảy cấp và mạn tính
Rò mật – ruột
Suy dinh dưỡng protein năng lượng
Viêm tụy cấp thể chảy máu
Hạ magie máu nguyên phát (ở trẻ sơ sinh)
- Mất qua thận
- Lợi niệu thẩm thấu: glucose (đái tháo đường), manitol, ure
- Tăng canxi máu
- Rượu
- Thuốc: lợi tiểu (furosemid...), aminoglycosid, cisplatin, cyclosporin...
- Toan chuyển hóa (chết đói, toan aceton, hội chứng rượu)
- Bệnh lý thận: viêm thận-bể thận, viêm thận kẽ, viêm tiểu cầu thận, hoại tử ống thận cấp, toan ống thận, sau ghép thận
- Giảm magie nguyên phát
- Thiếu hụt phosphate

Do thiếu hụt magie thường xuất hiện thứ phát sau một quá trình bệnh hoặc sau quá trình điều trị nên những đặc điểm của bệnh nguyên phát có thể làm phức tạp hoặc gây nhiễu tình trạng thiếu hụt magie. Tăng kích thích thần kinh cơ với cơn tetany và động kinh có thể xuất hiện. Những triệu chứng này có thể do hạ canxi và thiếu hụt magie thường do hạ canxi máu. Thiếu hụt magie gây ra giảm tiết PTH và gây ra sự đề kháng của PTH ở thận và xương.

Một trong những biến chứng nguy hiểm nhất của thiếu hụt magie là gây rối loạn nhịp tim. Tăng nhịp nhĩ, thất hoặc rung nhĩ, rung thất có thể liên quan đến thiếu hụt magie. Những ảnh hưởng này có thể gây ra một phần bởi hạ kali máu, tăng đào thải qua thận và cạn kiệt kali trong tế bào.

Mặc dù lượng magie ngoài tế bào chỉ chiếm 1% tổng lượng magie của toàn cơ thể và nồng độ magie huyết tương ít liên quan với magie của cơ thể, định lượng nồng độ magie huyết thanh vẫn là xét nghiệm được sử dụng rộng rãi để đánh giá tình trạng thiếu hụt magie.

5.2.2. Tăng magie máu

Ngộ độc magie ít gặp trên lâm sàng. Tăng magie máu có triệu chứng thường do ăn uống quá nhiều, do dùng các thuốc làm giảm acid dạ dày, thụt tháo và dịch chứa magie. Phần lớn những bệnh nhân này có suy thận kết hợp, do đó làm giảm khả năng bài tiết magie của thận. Magie là phương pháp điều trị thông thường đối với những sản phụ tiền sản giật và điều này có thể gây ngộ độc magie ở mẹ và trẻ mới sinh.

Giảm đáp ứng của hệ thần kinh cơ là biểu hiện thường thấy của ngộ độc magie. Phản xạ gân xương mất khi nồng độ magie vượt quá 2,06-3,7 mmol/L. Ức chế hô hấp, ngừng thở do liệt cơ có thể xảy ra khi nồng độ magie trên 4,11-4,94 mmol/L. Nồng độ magie cao hơn có thể gây ngừng tim. Tăng magie máu có thể gây giảm nồng độ canxi.

Những nguyên nhân gây tăng magie máu
- Tăng đầu vào quá nhiều:
Đường uống: chất giảm acid dạ dày, thuốc tẩy
Tẩy ruột
Ngoài ruột: điều trị tiền sản giật, điều trị thiếu hụt magie
- Suy thận: mạn với chỉ định dùng magie: thuốc giảm toan dạ dày, thuốc tẩy, thụt tháo, truyền dịch, thẩm tách; cấp với thoái hóa cơ vân
- Tăng canxi máu-hạ canxi niệu có tính chất gia đình
- Uống lithidium

5.3. Định lượng magie

5.3.1. Định lượng magie toàn phần

Magie toàn phần được định lượng bằng nhiều phương pháp bao gồm: phương pháp huỳnh quang, phương pháp quang phổ tán xạ và phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử (AAS). Ngày nay phương pháp đo quang được sử dụng rộng rãi ở nhiều phòng thí nghiệm còn AAS vẫn còn được sử dụng ở một vài phòng thí nghiệm.

– Phương pháp đo quang:

Một vài chất chỉ thị có chứa Crom hoặc thuốc nhuộm chuyển màu khi gắn với magie và được dùng để định lượng nó trong các mẫu bệnh phẩm. Calmagit và xanh methylthymol được sử dụng nhiều nhất ở các phòng xét nghiệm để định lượng magie. Calmagit, một chất chỉ thị gồm crom gắn với magie tạo thành một phức hợp có màu trong môi trường kiềm, phức hợp này được đo ở bước sóng 530-550nm. Chất tẩy đặc hiệu với canxi được thêm vào để giảm yếu tố nhiễu của canxi. Thuốc thử có thể bao gồm cả NaCN (ngăn ngừa sự hình thành phức hợp kim loại nặng) và polyvinylpyrolidon và chất hoạt động bề mặt để giảm yếu tố nhiễu của protein và lipid máu.

Methylthymol màu xanh tạo thành một phức hợp màu xanh với magie, phức hợp này được đo ở bước sóng 600nm.

– Phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử:

Cũng như với canxi, định lượng magie bằng phương pháp AAS thì chính xác hơn phương pháp đo quang, tuy nhiên chúng lại không được sử dụng thường quy ở các phòng xét nghiệm. AAS được dùng như một phương pháp tham chiếu trong việc định lượng magie.

Magie được định lượng bởi AAS sau khi pha loãng mẫu tỷ lệ 1:50 với dung dịch lanthanum-HCl để giảm yếu tố nhiễu của các anion, bao gồm phosphat, protein và oxit kim loại. Sự pha loãng này cũng giảm độ nhớt để đảm bảo thể tích được sử dụng giữa bộ chuẩn, nước và mẫu bằng nhau. Mẫu được hút vào tới vùng ngọn lửa khí acetylen, ở đó ion Mg ở trạng thái nền hấp thụ ánh sáng từ Magie ở lỗ hổng của đèn catot (285,2nm). Sự hấp thụ ở bước sóng 285,2nm tỷ lệ trực tiếp với số nguyên tử Magie ở trạng thái nền ở ngọn lửa.

5.3.2. Định lượng magie tự do

Trang thiết bị dùng để định lượng magie tự do có rất nhiều dưới các dạng được thương mại hóa. Những thiết bị sử dụng phương pháp ISE (điện cực đặc hiệu ion) với thể mang ion. Thể mang ion hoặc điện cực thiếu hụt magie hơn là canxi. Canxi tự do được định lượng tức thì và được dùng phương pháp hóa học với tín hiệu từ điện cực magie để tính toán nồng độ magie tự do.

Sự không tương xứng giữa magie toàn phần và magie tự do được báo cáo ở nhiều bệnh nhân, bao gồm những bệnh nhân có rối loạn tim mạch, đái tháo đường, hội chứng rượu, hen, ghép thận, và phụ nữ có thai. Việc định lượng magie tự do có ích cho những rối loạn ở những bệnh nhân nguy kịch hoặc trong suốt cuộc mổ có tim phổi nhân tạo, tiền sản giật…

5.3.3. Giá trị tham chiếu của magie

Ở người lớn, giá trị tham chiếu của magie huyết thanh là 0,66-1,07 mmol/L. Nồng độ magie trong hồng cầu gấp gần 3 lần so với trong huyết thanh.

Giá trị tham chiếu của magie tự do phụ thuộc vào thiết bị; giới hạn của hãng Nova Biomedical CRT là 0,45-0,6 mmol/L/

6. CÁC HORMON ĐIỀU HÒA CHUYỂN HÓA CHẤT KHOÁNG

PTH và 1,25 dihydroxyvitamin D là những hormon chủ yếu điều hòa chuyển hóa xương và chất khoáng. Calcitonin có hoạt động dược lý, nhưng vai trò sinh lý thì chưa được phát hiện ở người trưởng thành.

6.1. Hormon tuyến cận giáp PTH (parathyroid hormon)

PTH được tổng hợp và bài tiết bởi tuyến cận giáp; thường bao gồm 2 tuyến trên và 2 tuyến dưới nằm ở 2 bên hoặc gần với vỏ tuyến giáp. Tuyến này được cấu tạo bởi các tế bào chính và tế bào ưa acid; tế bào chính tổng hợp, dự trữ và bài tiết PTH.

6.1.1. Cấu trúc và chức năng

Nồng độ PTH huyết tương được xác định bởi sự tổng hợp và bài tiết của tuyến cận giáp cùng với sự chuyển hóa và thanh thải ở gan, thận. PTH hoạt động trực tiếp trên xương và thận; hoạt động gián tiếp ở ruột giúp điều hòa nồng độ canxi và phosphat máu.

– Tổng hợp và bài tiết

PTH được tổng hợp ở dạng tiền chất, pre-pro-PTH gồm 115 acid amin. Đoạn pre N-tận (ưa nước) gồm 25 aa có chức năng vận chuyển PTH qua màng lưới nội sinh chất vào bên trong. Cả đoạn pre và N-tận pro (gồm 6aa) được tách đôi dưới tác động của enzym trong suốt quá trình vận chuyển vào bên trong tế bào và trước khi đóng gói tới thể Golgi. Sau đó, đoạn PTH hoàn chỉnh (84aa) được bài tiết, dự trữ hoặc thoái hóa bên trong tế bào. Không giống như pro-insulin, pro-PTH không được bài tiết hoặc lưu hành trong máu.

Hoạt động sinh lý tập trung ở 1/3 hoặc đầu N- tận của PTH hoàn chỉnh. Phần giữa của phân tử có tính miễn dịch do tính ưa nước của nó và tính đặc hiệu loài.

Nồng độ canxi tự do trong máu hoặc trong dịch ngoại bào điều hòa quá trình tổng hợp, bài tiết, chuyển hóa PTH. Nồng độ canxi tự do được nhận biết bởi receptor nhạy cảm với canxi ở màng bào tương của tế bào tuyến giáp; receptor này hoạt hóa một loạt quá trình nội bào dẫn tới việc giải phóng canxi tự do từ kho dự trữ bên trong tế bào và mở kênh canxi ở màng tế bào. Tăng canxi từ ngoài tế bào ức chế tổng hợp và bài tiết PTH, tăng cường chuyển hóa PTH. Mối quan hệ nghịch đảo giữa PTH và nồng độ canxi tự do luôn tồn tại. Khi nồng độ canxi máu hạ sẽ kích thích bài tiết PTH. Khi nồng độ canxi còn bằng ½ nồng độ canxi tối đa thì PTH sẽ được kích thích bài tiết.

Vitamin D3, phosphat và magie cũng ảnh hưởng tới tổng hợp và bài tiết PTH. Vitamin D3 cùng với receptor vitamin D ở tuyến cận giáp làm giảm sự tổng hợp PTH bằng cách giảm sao chép gen PTH và do đó giảm bài tiết. Tăng phosphat và hạ phosphat máu lần lượt làm tăng và giảm tổng hợp, bài tiết PTH.

– Chức năng sinh lý

PTH tác động thông qua receptor PTH/PTHrP có ở màng bào tương của tế bào đích. Tác động này sẽ khởi đầu cho một loạt quá trình xảy ra bên trong tế bào: tạo ra AMP vòng, hoạt hóa các enzym kinase, phosphoyl hóa protein, kích thích kênh canxi làm tăng canxi nội bào, kích thích hoạt động của phospholipase C để tạo ra diacyglycerol và enzym hoạt hóa phosphoinositid cũng hệ thống vận chuyển, và bài tiết các enzym thủy phân.

Ở thận, PTH kích thích 25-hydroxyvitamin D-1αhydroxylase (1), tăng tạo sản phẩm vitamin D3-kích thích hấp thu canxi và phosphat ở ruột, (2) tăng tái hấp thu canxi ở ống lượn xa, (3) giảm tái hấp thu phosphat ở ống thận, và (4) ức chế hoạt động của kênh Na^+-H^+.

Ảnh hưởng của PTH trên xương rất phức tạp, sự kích thích của nó đối với sự hình thành xương hoặc tiêu xương phụ thuộc vào nồng độ PTH và thời gian tiếp xúc. Nồng độ PTH tăng cao kéo dài làm tăng tiêu xương. PTH hoạt động trực tiếp bằng cách thay đổi hoạt động trên tạo cốt bào hoặc hủy cốt bào. Sự tiêu xương mặc dù là tác dụng phụ, nhưng rất quan trọng trong việc duy trì sự hằng định canxi.

Tác động trực tiếp của PTH trên xương, thận và tác dụng gián tiếp trên ruột thông qua Vitamin D3 gây ra sự thay đổi nồng độ canxi và phosphat trong máu cũng như nước tiểu. Trong huyết thanh, canxi toàn phần và tự do tăng nhưng nồng độ phosphat giảm.

Định lượng nồng độ PTH rất cần thiết cho việc chẩn đoán phân biệt cả tăng canxi máu và hạ canxi máu, đánh giá chức năng của tuyến cận giáp trong suy thận và đánh giá chức năng tuyến cận giáp trong các bệnh lý chuyển hóa xương, chất khoáng.

6.1.2. Định lượng PTH

Định lượng bằng phương pháp miễn dịch không cạnh tranh được sử dụng rộng rãi để định lượng PTH hoàn chỉnh. Nồng độ thấp của PTH hoàn chỉnh và nồng độ cao của mảnh C-tận là thách thức đối với phương pháp miễn dịch cạnh tranh.

Trong cơ thể PTH bị phá hủy thành 3 dạng phân tử: phân tử PTH hoàn chỉnh, và một vài mảnh nhỏ hơn bao gồm 1 amino acid hoặc đầu tận N, 1 phân tử trung gian và 1 phân tử carboxyl hoặc đầu C tận. 2 loại xét nghiệm thường được dùng để định lượng PTH hoàn chỉnh và các mảnh tận của nó. Xét nghiệm PTH đầu C tận được dùng để chẩn đoán những rối loạn đang xảy ra trong chuyển hóa PTH (gặp trong cường cận giáp thứ phát). Xét nghiệm định lượng PTH hoàn chỉnh và mảnh tận N, được định lượng tại cùng 1 thời điểm, chính xác hơn trong việc xác định sự thay đổi nhanh của nồng độ PTH. Vì vậy, xét nghiệm PTH đầu N tận được dùng để theo dõi đáp ứng điều trị của bệnh nhân.

PTH hoàn chỉnh tăng gặp phần lớn ở những bệnh nhân cường cận giáp nguyên phát và dưới mức bình thường hoặc chỉ bằng 1 nửa so với khoảng tham chiếu ở những bệnh nhân tăng canxi máu không do tuyến cận giáp bao gồm tăng canxi máu liên quan đến bệnh lý ác tính.

PTH thấp gặp ở phần lớn bệnh nhân suy tuyến cận giáp; và những bệnh nhân này có nồng độ canxi máu thấp.

Ở cường cận giáp thứ phát, PTH tăng trước khi canxi máu toàn phần và tự do trở nên thấp bất thường, do cơ chế duy trì sự hằng định của canxi. Do đó, PTH nhạy hơn canxi trong việc xác định cường cận giáp thứ phát.

Giá trị tham chiếu của PTH hoàn chỉnh: 1,1-6,8pmol/L đối với thế hệ hóa chất thứ nhất và 0,6-4,2pmol/L đối với thế hệ hóa chất thứ hai.

6.2. Vitamin D

Vitamin D được tạo ra từ sự tiếp xúc của da với ánh nắng mặt trời, và được hấp thu từ thức ăn có chứa hoặc bổ sung vitamin D. Vitamin D được chuyển hóa thành dạng hoạt động 1,25-$(OH)_2$ Vitamin D – một hormon điều hòa chuyển hóa canxi và phosphat. Thiếu hụt vitamin D gây ra giảm tạo xương, thiếu hụt sự tạo khoáng, ở trẻ em gây còi xương, ở người lớn gây loãng xương.

6.2.1. Cấu trúc và chức năng

Vitamin D và chuyển hóa của nó có thể chia thành 2 loại: vitamin D2 (ergocanxiferol) và vitamin D3 (cholecalciferol). Vitamin D3 được tạo ra ở da từ 7-dehydrocholesterol dưới sự tiếp xúc của tia tử ngoại B của ánh nắng mặt trời. Vitamin D2 được tạo ra bởi sự chiếu xạ tia X tới ergosterol được tạo ra bởi nấm men.

Vitamin D3 giúp cho sự duy trì nồng độ canxi và phosphat máu bởi tác động trên ruột, xương, thận và tuyến cận giáp.

Ở ruột non, vitamin D3 kích thích sự hấp thu canxi, chủ yếu ở tá tràng và hấp thu phosphat. Ở nồng độ cao, vitamin D3 làm tăng sự tiêu xương bởi sự kích thích hủy cốt bào và ức chế tạo cốt bào.

Ở thận, vitamin D3 ức chế sự tổng hợp và kích thích chuyển hóa của nó. Vitamin D3 tác động trực tiếp lên tuyến cận giáp để ức chế quá trình tổng hợp và bài tiết PTH.

6.2.2. Chuyển hóa, điều hòa và vận chuyển

Vitamin D2 và D3 được chuyển hóa thành 25(OH)D bởi 25-hydroxylase, một enzym của cytochrom P450 tồn tại trong gan. Nồng độ của 25(OH)D ở huyết thanh xấp xỉ 25-162nmol/L với thời gian bán hủy 2-3 tuần. Ở nồng độ sinh lý, 25(OH)D là dạng không hoạt động.

25(OH)D2 và 25(OH)D3 được chuyển hóa thành 1,25(OH)2D, là hormon có hoạt tính sinh học, bởi enzym 25(OH)D-1αhydroxylase, là enzym thuộc cytochrom P450, có ở gan và nhau thai. Nồng độ lưu hành trong máu trung bình 36-144pmol/L.

Nồng độ 1,25$(OH)_2$D được điều hòa chặt chẽ chủ yếu bởi PTH, phosphat, canxi. PTH và tình trạng hạ phosphat máu làm tăng tổng hợp 1,25$(OH)_2$D bởi sự tăng tổng hợp 25(OH)D-1αhydroxylase. Tăng canxi máu, phosphat máu và 1,25$(OH)_2$D làm giảm 25(OH)D-1αhydroxylase.

Vitamin D, 25(OH)D và 1,25$(OH)_2$D lưu hành trong máu dưới dạng gắn với protein gắn vitamin D, một protein vận chuyển đặc hiệu (DBP). DBP được tổng hợp ở gan và lưu hành trong máu với nồng độ lớn (400mg/L), thường chỉ có dưới 5% là gắn với vitamin D.

6.2.3. Hoạt động chức năng của 1,25 dihydroxyvitamin D

1,25$(OH)_2$D giúp duy trì nồng độ canxi và phosphat huyết thanh bởi hoạt động của nó ở ruột, xương thận và tuyến cận giáp. Ở ruột non, 1,25$(OH)_2$D kích thích hấp thu canxi, chủ yếu là ở tá tràng và hấp thu phosphat. Ở nồng độ cao, 1,25$(OH)_2$D tăng hủy xưởng bởi kích thích biệt hóa tế bào mầm ở tủy xương thành hủy cốt bào để sản xuất ra cytokin và những yếu tố khác ảnh hưởng tới hoạt động của hủy cốt bào. Với sự kích thích tạo cốt bào, nó cũng tăng nồng độ ALP lưu hành trong máu. Ở thận, 1,25$(OH)_2$D ức chế sự tổng hợp và kích thích sự chuyển hóa. 1,25$(OH)_2$D tác động trực tiếp lên tuyến cận giáp để ức chế tổng hợp và bài tiết PTH. 1,25$(OH)_2$D hoạt động như vậy là nhờ có những receptor vitamin D đặc hiệu ở nhân tế bào.

6.2.4. Ý nghĩa lâm sàng

Định lượng vitamin D rất hữu ích cho các chẩn đoán phân biệt của hạ canxi máu, tăng canxi máu hoặc tăng canxi niệu và đánh giá tình trạng vitamin D ở người khỏe mạnh cũng như trong các rối loạn chuyển hóa xương và chất khoáng. Thông thường định lượng 25(OH)D và 1,25$(OH)_2$D là có giá trị lâm sàng.

Tình trạng dinh dưỡng của vitamin D được xác định tốt nhất bằng định lượng 25(OH)D hơn là vitamin D bởi vì 25(OH)D là dạng chính của vitamin D lưu hành trong máu. 25(OH)D thay đổi ít qua ngày do thời gian bán hủy của nó dài và việc định lượng 25(OH)D dễ dàng hơn là định lượng vitamin D. Nhóm có nguy cơ cao thiếu hụt vitamin D bao gồm: trẻ bú mẹ, người ăn chay, người già, người da màu.

25(OH)D thường được trong đánh giá hạ canxi máu, tình trạng vitamin D, bệnh xương và các rối loạn chuyển hóa chất khoáng. Nồng độ 25(OH)D có thể giảm do: giảm vitamin D, thiếu hụt sự chuyển đổi từ vitamin D sang 25(OH)D, rối loạn chuyển hóa 25(OH)D và mất quá nhiều qua nước tiểu với protein vận chuyển.

Định lượng $1,25(OH)_2D$ được dùng để phát hiện sự sản xuất thiếu hụt hoặc quá mức của hormon trong đánh giá tăng canxi máu, tăng canxi niệu, hạ canxi máu, và các rối loạn chuyển hóa xương và chất khoáng.

Calcitonin

Calcitonin được bài tiết bởi tế bào C của tuyến giáp. Sự giải phóng của calcitonin được kích thích bởi nồng độ canxi tăng. Tác dụng sinh lý của calcitonin chưa được hiểu biết đầy đủ tuy nhiên tăng canxi máu làm tăng bài tiết calcitonin. Calcitonin có vai trò ở xương ức chế hoạt động của hủy cốt bào, ở thận calcitonin làm giảm tái hấp thu canxi và phosphat do đó làm giảm canxi và phosphat máu.

Calcitonin là một peptid gồm 32 aa có trọng lượng phân tử 3454.93 Dalton. Cấu trúc gồm một chuỗi đơn xoắn alpha. Vai trò của calcitonin tham gia vào quá trình chuyển hóa canxi và phospho. Calcitonin receptor, tìm thấy trên hủy cốt bào, là một receptor gắn với tiểu đơn vị alpha của protein G. Phức hợp này bị thủy phân bởi adenylate cyclase và tạo ra cAMP vòng, gây ra tác dụng của calcitonin trên tế bào đích (xương, buồng trứng và tinh hoàn).

Trên lâm sàng người ta sử dụng calcitonin của cá hồi để điều trị loãng xương ở phụ nữ tiền mãn kinh, canxi máu cao, bệnh paget, ung thư xương di căn

Calcitonin có thể được sử dụng như một dấu ấn ung thư cho chẩn đoán ung thư tuyến giáp thể tủy. Nồng độ cao calcitonin có thể xuất hiện sau mổ ung thư tuyến giáp thể tủy có thể là yếu tố chỉ điểm cho sự tái phát của tế bào ung thư.

Giá trị ngưỡng của calcitonin để phân biệt các trường hợp nghi ngờ ung thư tuyến giáp thể tủy khi có nồng độ cao hơn: 5 ng/L hoặc pg/mL (ở phụ nữ), 12 ng/L hoặc pg/mL (ở nam), 40 ng/L hoặc pg/mL (ở trẻ dưới 6 tháng) , 15 ng/L hoặc pg/mL (ở trẻ từ 6 tháng đến 3 năm). Sau 3 năm có thể dùng giá trị ngưỡng của người trưởng thành.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày chuyển hóa canxi: hấp thu, chuyển hóa và thải trừ
2. Trình bày phương pháp định lượng canxi và ý nghĩa lâm sàng
3. Trình bày chuyển hóa magie: hấp thu. chuyển hóa và thải trừ
4. Trình bày phương pháp định lượng magie và ý nghĩa lâm sàng
5. Trình bày chuyển hóa phospho: hấp thu, chuyển hóa và thải trừ
6. Trình bày phương pháp định lượng phospho và ý nghĩa lâm sàng
7. Trình bày cấu trúc, nguồn gốc và vai trò điều hòa chuyển hóa xương và chất khoáng của hormone PTH, Canxitonin, Vitamin D3

Chương 6

CHUYỂN HÓA SẮT VÀ PORPHYRIN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được các phương tiện vận chuyển và dự trữ sắt.*
2. *Trình bày được xét nghiệm chẩn đoán thừa, thiếu sắt.*
3. *Trình bày được chuyển hóa porphyrin.*
4. *Trình bày được bệnh lý rối loạn chuyển hóa porphyrin.*

Hemoglobin được cấu tạo từ 4 chuỗi globin, 4 nhân hem và 4 ion sắt. Chuyển hóa hemoglobin sẽ bao gồm chuyển hóa của riêng những thành phần trên. Trong đó, chuyển hóa globin chính là chuyển hóa acid amin và protein. Vì vậy, trong bài này sẽ giới thiệu phần chuyển hóa sắt và chuyển hóa hem mà chủ yếu là tổng hợp nhân porphyrin và bệnh lý rối loạn liên quan

1. CHUYỂN HOÁ SẮT

Sắt là thành phần quan trọng trong cấu tạo hemoglobin, liên quan trực tiếp đến khả năng gắn và vận chuyển oxy của hồng cầu. Đặc tính của sắt cho phép tham gia vào nhiều quá trình oxy hóa của cơ thể.

Các trạng thái tồn tại hay gặp của sắt là sắt hai (Fe^{+2}) và sắt ba (Fe^{+3}). Ở pH kiềm hoặc trung tính sắt tồn tại chủ yếu dưới dạng sắt ba (Fe^{+3}), ở pH acid, cân bằng dịch chuyển về dạng sắt hai (Fe^{+2}). Ở dạng sắt ba (Fe^{+3}), sắt tạo phức lớn với các ion âm, OH^-, và H_2O làm giảm khả năng hòa tan, dẫn đến có thể bị ngưng kết và kết tủa gây hậu quả bệnh lý

Sắt có thể gắn với rất nhiều các đại phân tử khác nhau làm ảnh hưởng đến cấu trúc, chức năng của chúng gây hại cho cơ thể. Cơ thể tổng hợp một số loại protein gắn sắt đảm nhiệm chức năng vận chuyển và dự trữ sắt, chỉ có một lượng sắt rất nhỏ ở trạng thái tự do trong tế bào, huyết thanh và các dịch sinh vật khác.

1.1. Các protein chứa sắt

Sắt gắn với các protein dưới 2 dạng:

– Liên kết với protein thông qua protoporphyrin IX: nếu liên kết dưới dạng sắt ba (Fe^{+3}) thì gọi là hematin, nếu liên kết dưới dạng sắt hai (Fe^{+2}) thì gọi là hem. Các protein chứa hem gồm các protein vận chuyển và dự trữ oxy (hemoglobin, myoglobin), enzym, phức hợp oxy hóa khử (catalase, reductase, cytocrom,...).

– Liên kết trực tiếp với protein: protein vận chuyển và dự trữ sắt, enzym oxy hóa khử chứa sắt tại vị trí hoạt động và các protein sắt-lưu huỳnh.

Protein vận chuyển và dự trữ sắt gồm transferrin, lactoferin, ferritin. Đặc điểm của chúng là: có ái lực cao với sắt và ở trạng thái sinh lý bình thường không bao giờ bão hòa sắt

1.1.1. Transferrin

Transferrin là protein vận chuyển sắt trong huyết thanh. Bản chất là một glycoprotein được tổng hợp ở gan, có một chuỗi polypeptide trọng lượng phân tử 78.000 dalton với 2 vị trí gắn sắt. Hai vị trí gắn sắt này tương tự nhau nhưng không hoàn toàn giống nhau, chúng khác nhau về acid amin cũng như ái lực với một số kim loại khác.

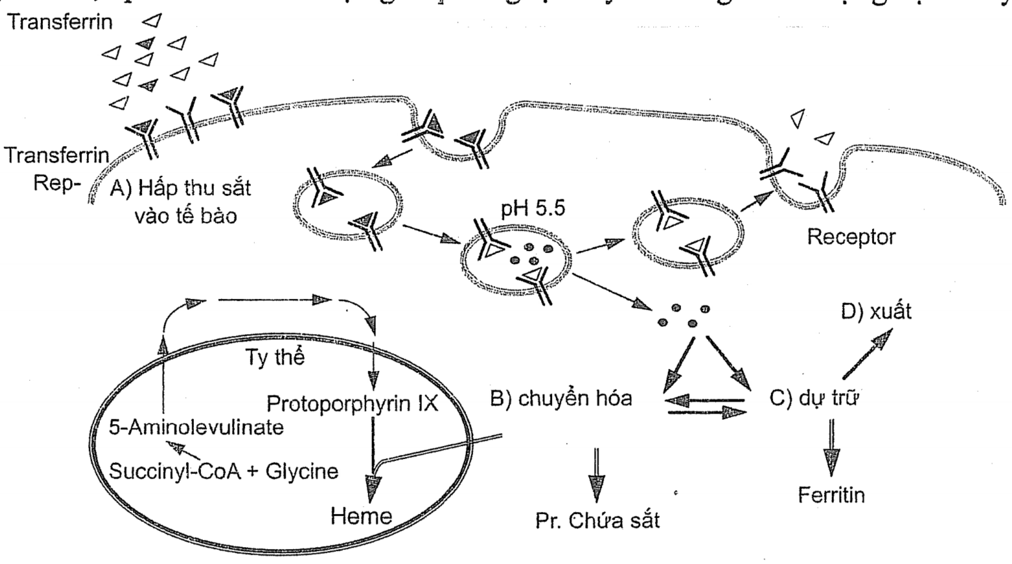
Transferrin có ái lực gắn cao nhất với sắt ba (Fe^{+3}) và phụ thuộc tuyệt đối vào sự gắn phối hợp với một anion, cụ thể là carbonat. Ngoài ra, nó có thể gắn với một số kim loại khác, nhưng không gắn với sắt hai (Fe^{+2}).

$$Transferrin + Fe^{+3} + CO_2^{2-} \longrightarrow Transferrin\text{-}Fe^{+3}\text{-}CO_2^{2-}$$

$$Transferrin\text{-} Fe^{+3}\text{-} CO_2^{2-} + Fe^{+3} + CO_2^{2-} \longrightarrow Transferrin\,(Fe^{+3} + CO_2^{2-})_2$$

Hằng số gắn Fe^{+3} với transferrin ở các loài khác nhau từ $10^{19} - 10^{31}M^{-1}$. Không có bằng chứng về sự hợp tác trong việc gắn sắt ở hai vị trí. Ở trạng thái sinh lý, khoảng 1/9 số phân tử transferrin bão hòa sắt ở cả 2 vị trí, 4/9 gắn sắt một vị trí, 4/9 không gắn sắt.

Transferrin gắn với receptor đặc hiệu trên bề mặt tế bào (tế bào sinh hồng cầu trong tủy xương, tế bào cần sắt khác,...) giúp đưa chúng vào trong. Receptor của transferrin là protein xuyên màng gồm 2 tiểu đơn vị, mỗi tiểu đơn vị 90.000 dalton, nối với nhau bởi cầu disulfur. Mỗi tiểu đơn vị có thể gắn với một phân tử transferrin. Phức hợp transferrin-receptor được đưa vào tế bào nhờ sự phosphoryl hóa receptor bởi phức hợp Ca^{2+} - calmodulin – protein kinase C. Khi vào trong tế bào, sắt được giải phóng ra trong môi trường acid của lysosom, còn phức hợp receptor – apotransferrin quay lại màng tế bào, apotransferrin được giải phóng lại huyết tương tái sử dụng vận chuyển sắt.



Hình 6.1. Sự vận chuyển sắt vào tế bào của transferrin

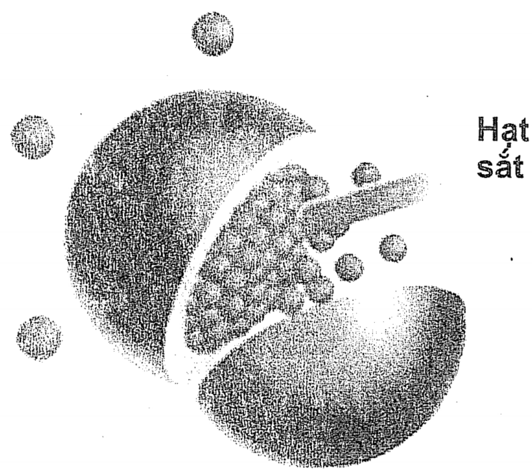
1.1.2. Lactoferrin

Lactoferrin là dạng vận chuyển sắt trong sữa, gần giống như transferrin, cũng có 2 vị trí gắn sắt và mang đặc tính của protein vận chuyển sắt

Vai trò của lactoferrin là làm dễ dàng vận chuyển sắt đến receptor ở TB ruột trẻ em. Ngoài ra, người ta đang nghiên cứu về chức năng kháng khuẩn, bảo vệ trẻ sơ sinh khỏi nhiễm trùng dạ dày – ruột của lactoferrin. Các vi sinh vật cần sắt để tái bản và hoạt động. Sự có mặt của lactoferrin không bão hòa hoàn toàn dẫn đến gắn sắt tự do nhanh chóng, cạnh tranh sắt, ngăn cản cung cấp sắt cho vi sinh vật làm ức chế sự sinh trưởng của chúng. Một số vi khuẩn có khả năng kháng lại sự thiếu hụt sắt do cơ chế trên như *E.coli* có chất tạo phức với sắt, chất này có khả năng gắn cạnh tranh sắt với lactoferrin và vận chuyển sắt đặc hiệu cho vi khuẩn

1.1.3. Ferritin

Ferritin là protein dự trữ sắt, bao gồm một lớp vỏ polypeptid bên ngoài đường kính 130A^0, lõi chứa hydroxyd-Fe^{+3}- phosphate đường kính 60A^0. Apoferritin gồm 24 tiểu đơn vị chia làm 2 loại chuỗi H (21.000 dalton) và chuỗi L (19.000 dalton), với tỷ lệ chuỗi khác nhau tạo ra các dạng isoferritin. Trên bề mặt ferritin có các kênh cho phép tích lũy và giải phóng sắt.



Hình 6.2. Ferritin

Tỷ lệ sắt trong ferritin không hằng định, chúng có khả năng bắt giữ và giải phóng sắt theo nhu cầu sinh lý. Một phân tử ferritin có khả năng gắn 4500 nguyên tử sắt, nhưng thường chứa ít hơn 3000. Khi thừa sắt vượt quá khả năng chứa của ferritin, sắt sẽ lắng đọng quanh các phân tử ferritin hình cầu. Các cặn lắng đọng sắt không hình thù này được gọi là hemosiderin, không có khả năng tan trong nước do chứa rất ít protein. Sắt trong hemosiderin khó giải phóng ra ngoài do bề mặt của nó có ít kênh hơn ferritin, tỷ lệ diện tích bề mặt/thể tích thấp.

Ferritin và hemosiderin có mặt ở tổ chức dự trữ sắt như gan, lách, tủy xương, một phần nhỏ được giải phóng ra huyết thanh. Khi có tổn thương gan, lách, một lượng lớn ferritin sẽ được giải phóng ra huyết thanh

1.1.4. Các protein chứa sắt không hem khác

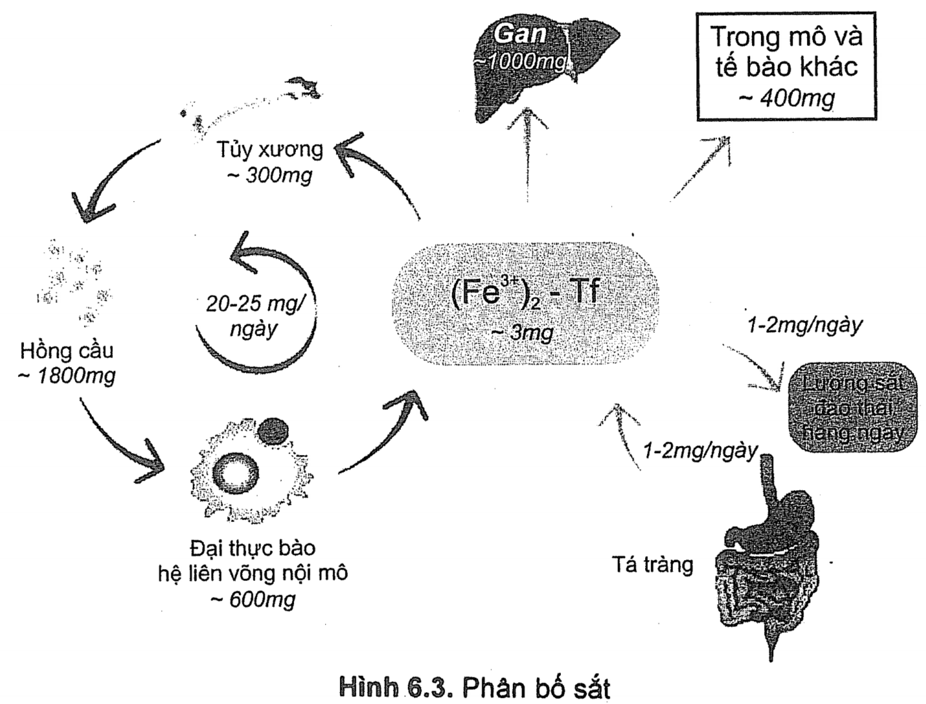
Nhiều protein chứa sắt không hem khác có liên quan đến các quá trình chuyển hóa như enzym, phần lớn là các phản ứng oxy hóa. Các đặc điểm cấu trúc của các phối tử gắn sắt chưa được biết đầy đủ, trừ một số thành phần của chuỗi vận chuyển điện tử trong ty thể. Các protein chứa sắt tham gia vận chuyển điện tử gọi là các ferredoxin.

1.2. Chuyển hóa sắt

1.2.1. Nhu cầu sắt, phân bố sắt

Trung bình một người có khoảng 3-4 g sắt, trong đó chỉ 0,1% (3-4 mg) trong huyết thanh dưới dạng gắn với transferrin. Phần lớn sắt (khoảng 1,8-2 g) ở trong hemoglobin; 0,5 g sắt ở dạng hoạt động trong các protein, các mô, các enzym; 1g sắt dự trữ dưới dạng ferritin trong các cơ quan như gan, lách, tủy xương. Ở trẻ em, thiếu niên và phụ nữ trong độ tuổi sinh sản hầu như không có sắt dự trữ.

Nhu cầu sắt bình thường khoảng 1mg/ngày. tuy nhiên, trong trường hợp thiếu sắt, nhu cầu sắt có thể lên tới 5mg/ngày.

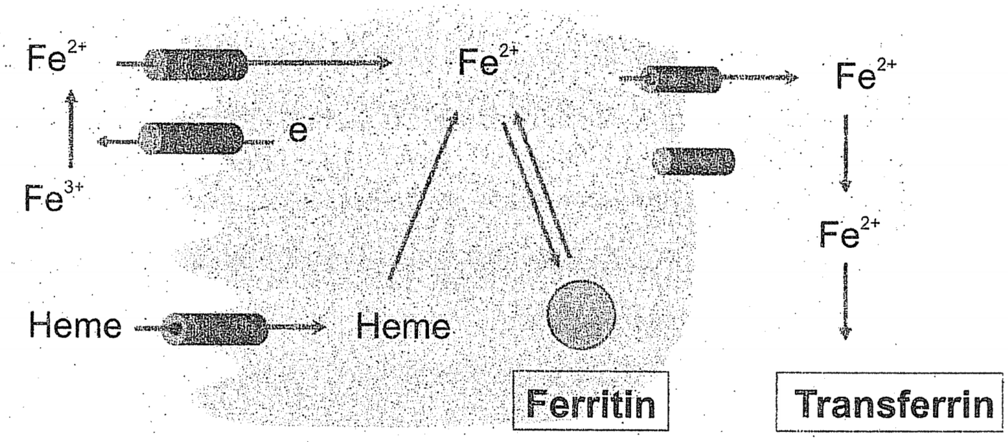


Hình 6.3. Phân bố sắt

So với lượng sắt dự trữ và có chức năng, lượng sắt trong transferrin (3mg), hấp thu và bài tiết hàng ngày rất nhỏ (1mg). Trong khi đó nhu cầu sắt để tổng hợp mới Hb là 25mg. Do đó, việc dự trữ sắt và tái sử dụng sắt là vô cùng quan trọng đảm bảo sự cân bằng sắt

1.2.2. Hấp thu sắt

Sắt được hấp thu ở tá tràng và phần trên hỗng tràng dưới dạng sắt hai. Tuy nhiên, sắt trong thức ăn chủ yếu dưới dạng sắt ba (trừ sắt gắn với hem được hấp thu trực tiếp), nên đầu tiên nó cần được khử thành sắt hai nhờ pepsin (tách sắt ra khỏi protein) và HCl, vitamin C (chuyển thành sắt hai). Thường chỉ khoảng 10% sắt trong thức ăn được hấp thu, tức khoảng 1mg/ngày.



Hình 6.4. Hấp thu sắt

Nguồn cung cấp sắt: thịt, cá, trứng, sữa, thực vật (10-15mg/ngày)

Sự hấp thụ sắt phụ thuộc vào nhiều yếu tố:

- Thói quen ăn uống: ăn nhiều thịt, nấu chín thức ăn làm tăng hấp thu; ăn chay, thiếu vit làm giảm hấp thu.
- Chất làm tăng hấp thu sắt: vitamin C, các acid có tính khử trong rau quả.
- Chất làm ức chế hấp thu sắt: cà phê, chè, nước ngọt có ga.
- Bệnh lý dạ dày làm giảm hấp thu sắt: giảm tiết HCl, các cofactor protein từ dạ dày.

1.2.3. Vận chuyển sắt

Sắt được vận chuyển từ đường tiêu hóa (vị trí hấp thu) tới các cơ quan dự trữ như gan, lách, tủy xương và tất cả cơ quan tiêu thụ khác nhờ transferrin. Transferrin vận chuyển sắt thường bão hòa 15-45%. Người ta đo độ bão hòa transferrin để đánh giá tình trạng rối loạn thừa hoặc thiếu sắt. Nếu độ bão hòa transferrin giảm chứng tỏ có thiếu sắt hoặc rối loạn phân bố sắt. Nếu độ bão hòa transferrin tăng chứng tỏ thừa sắt thực sự. Chỉ số này hiện này được sử dụng nhiều hơn so với xác định nồng độ sắt huyết thanh do loại trừ được nhiều nguyên nhân gây nhiễu như do kỹ thuật lấy máu, tình trạng nước và điện giải của bệnh nhân, sự dao động không do sắt do nồng độ transferrin. Tuy nhiên độ bão hòa sắt cũng như nồng độ sắt huyết thanh không phản ánh được lượng sắt dự trữ của toàn bộ cơ thể vì độ dao động lớn tùy điều kiện sinh lý.

1.2.4. Dự trữ sắt

Sắt được dự trữ trong cơ thể nhờ ferritin, nằm trong các tổ chức dự trữ như gan, lách, tủy xương. Bình thường, dự trữ sắt ở nam khoảng 800 mg, nữ khoảng 200 mg. Một lượng nhỏ ferritin được giải phóng vào trong tuần hoàn, tuy nhiên ferritin ở tuần hoàn khác so với ở mô là được glycosyl hóa, chứa nhiều chuỗi L, và chứa ít sắt hơn, chủ yếu là thành phần apoferritin. Định lượng ferritin huyết thanh giúp đánh giá lượng sắt dự trữ toàn bộ cơ thể trong những trường hợp sau:

- Chuyển hóa sắt bình thường.
- Tất cả các giai đoạn thiếu sắt.
- Tất cả các giai đoạn quá tải sắt thực sự, trừ giai đoạn muộn có tổn thương gan thứ phát.
- Điều trị sắt đường uống.
- Sử dụng nồng độ ferritin đánh giá lượng sắt dự trữ không còn đúng khi:
- Dùng sắt đường tiêm tĩnh mạch.
- Các rối loạn phân bố sử dụng sắt như trong viêm mãn tính hoặc các khối u.

Theo kinh nghiệm, nồng độ ferritin huyết thanh là 1µg/L tương đương với lượng sắt dự trữ là 10mg. Quy tắc này đúng với nồng độ ferritin tới 200µg/L.

1.2.5. Bài tiết sắt

Do sắt có ái lực cao với các đại phân tử đặc hiệu và không đặc hiệu dẫn tới có rất ít lượng muối sắt tự do, vì vậy sắt không mất đi qua những con đường bài tiết thông thường. Sự bài tiết sắt thông qua sự bong đi của các tế bào da và niêm mạc mà không được tái sử dụng lại. Lượng sắt mất đi này khoảng 1mg/ngày. Phụ nữ có kinh mất trung bình từ 15-30mg sắt/tháng. Lượng sắt mất đi này có thể được bù trừ bằng tăng hấp thu sắt nếu không có nguyên nhân thiếu sắt khác đi kèm như chế độ ăn uống không đầy đủ, người thường xuyên cho máu.

2. RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ SẮT

2.1. Thiếu sắt

Thiếu sắt là rối loạn hay gặp nhất, dễ bị bỏ qua hoặc không được xác định đúng nguyên nhân. Thiếu sắt là tình trạng suy dinh dưỡng phổ biến nhất. Trên thế giới người mắc thiếu sắt rất cao khoảng 1 tỷ người. Ở các nước phát triển các dạng thiếu hụt sắt nặng rất hiếm gặp trong vài thập kỷ trở lại đây. Tuy nhiên, ở những nước này ít nhất 50% phụ nữ trong độ tuổi sinh đẻ có thiếu sắt tiềm tàng hoặc tiền tiềm tàng. Phụ nữ có thai hầu hết có thiếu sắt, và ít nhất khoảng 10% có biểu hiện rõ rệt trên lâm sàng. Thiếu sắt thường do nguyên nhân ăn uống không đầy đủ hơn là các lý do kinh tế, đặc biệt những người có nguy cơ, làm cho thiếu sắt trở thành vấn đề sức khỏe ngay cả ở những nước phát triển.

Thiếu sắt được chia làm 3 giai đoạn:

– Thiếu sắt tiền tiềm tàng: là sự thiếu hụt lượng sắt dự trữ. Phát hiện nhờ xác định nồng độ ferritin huyết thanh giảm, xét nghiệm mô bệnh học thấy giảm sắt ở cơ quan dự trữ. Các chỉ số khác như sắt huyết thanh, độ bão hòa transferrin, số lượng và kích thước hồng cầu, hemoglobin hoàn toàn bình thường.

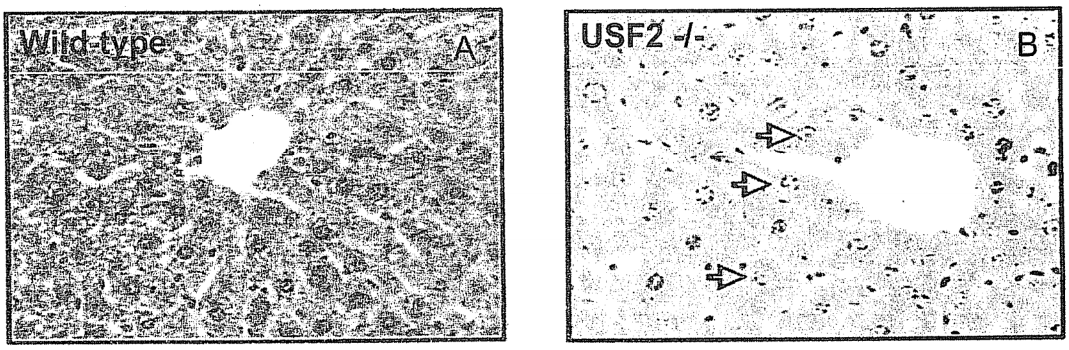
– Thiếu sắt tiềm tàng: biểu hiện bằng nồng độ ferritin giảm cùng với sắt vận chuyển hay độ bão hòa transferrin cũng giảm. Chưa có dấu hiệu thiếu máu hay hồng cầu nhỏ, nhưng bệnh nhân có thể có dấu hiệu mệt mỏi, giảm sinh năng lượng và các dấu hiệu thần kinh, tâm thần khác do thiếu sắt cung cấp cho các cơ quan liên quan và các enzym chứa sắt.

– Thiếu sắt lâm sàng: ở giai đoạn này sắt không còn đủ để tạo sinh hồng cầu bình thường và bắt đầu có dấu hiệu thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ. Thiếu máu biểu hiện rõ có thể kèm theo các dấu hiệu khác do thiếu sắt nghiêm trọng. Thiếu hụt sắt nặng gặp ở những bệnh lý toàn thân nặng như ung thư chảy máu, rối loạn dạ dày, ruột kém hấp thu. Với những trường hợp này cần xác định rõ ràng nguyên nhân để điều trị phối hợp. Thiếu hụt sắt nhẹ hay gặp ở người trẻ, thiếu niên đang lớn, phụ nữ có thai, vận động viên điền kinh, người ăn chay, người cho máu.

Các giai đoạn thiếu sắt hoàn toàn có thể xác định bằng nồng độ ferritin huyết thanh với độ đặc hiệu và độ nhạy cao, không cần thiết phải làm mô bệnh học mô dự trữ.

2.2. Thừa sắt

Thừa sắt thực sự biểu hiện bằng nồng độ ferritin huyết thanh tăng, độ bão hòa transferrin tăng, mô bệnh học mô dự trữ có lắng cặn sắt



Bình thường　　　　Tế bào gan nhiễm sắc tố sắt

Hình 6.5. Sự lắng đọng sắt ở gan khi thừa sắt

Thừa sắt chủ yếu do 3 nhóm nguyên nhân chính sau:

– Nhiễm sắc tố sắt tiên phát do di truyền gây tăng hấp thu sắt một cách không thích đáng mặc dù sắt dự trữ đã đủ hoặc dư thừa.

– Thiếu máu mạn tính do sinh hồng cầu không hiệu quả hoặc huyết tán làm tăng hấp thu sắt do hậu quả thiếu máu và oxy.

– Thừa sắt trong trường hợp bệnh mạn tính có liên quan đến thiếu máu dẫn đến phải truyền máu lặp lại nhiều lần hoặc chỉ định điều trị sắt không đúng.

Cần phân biệt thừa sắt và rối loạn phân bố sắt. Cả 2 trường hợp đều có nồng độ ferritin tăng, tuy nhiên, thừa sắt thực sự nồng độ ferritin tăng đi kèm với tăng độ bão hòa transferrin, còn rối loạn phân bố sắt thì độ bão hòa transferrin không tăng thậm chí còn giảm.

2.3. Các xét nghiệm đánh giá rối loạn chuyển hóa sắt

2.3.1. Sắt huyết thanh, TIBC (Total Iron Binding Capacity) và độ bão hòa transferrin

a. Định lượng sắt huyết thanh:

Định lượng sắt huyết thanh là xét nghiệm xác định lượng sắt gắn với transferrin trong huyết thanh. Phương pháp định lượng dựa trên nguyên tắc ly giải sắt từ transferrin, khử sắt ba thành sắt hai, sắt hai sẽ tạo phức với chất tạo màu có thể đo ở bước sóng nhất định. Có nhiều chất tạo màu khác nhau có thể sử dụng định lượng sắt huyết thanh.

Nồng độ sắt huyết thanh giảm trong phần lớn trường hợp thiếu máu thiếu sắt và rối loạn viêm mạn tính như nhồi máu cơ tim, viêm nhiễm, phản ứng miễn dịch. Nồng độ sắt huyết thành đặc biệt giảm trong những trường hợp thiếu máu do nhiễm độc cyanocobalamin. Mất máu cấp tính, kể cả cho máu, kinh nguyệt cũng làm sắt huyết thanh giảm.

Nồng độ sắt huyết thanh tăng khi sử dụng thuốc tránh thai, nhưng giảm khoảng 30% khi ngừng thuốc; bệnh lý di truyền hiếm gặp rối loạn hấp thu sắt như nhiễm sắc tố sắt; ngộ độc sắt cấp ở trẻ em, sử dụng thừa sắt đường uống hoặc viêm gan cấp. Ước tính cứ uống 1 viên sắt 0,3g sẽ làm tăng nồng độ sắt huyết thanh lên từ 300 – 500 μg/dL.

b. Khả năng gắn sắt toàn phần, TIBC:

Như đã biết, transferrin gắn sắt không bao giờ bão hòa ở điều kiện bình thường. Người ta xác định khả năng gắn sắt bằng xét nghiệm TIBC. Nguyên lý của xét nghiệm là cho dư thừa sắt ba vào huyết thanh để gắn bão hòa với transferrin, lượng sắt ba dư thừa được loại bỏ bằng tạo tủa với bột $MgCO_3$, huyết thanh còn lại sẽ định lượng sắt như nguyên tắc định lượng sắt ở trên. TIBC thường tăng khi thiếu sắt, giảm khi có rối loạn phân bố như viêm mãn tính, khối u ác tính… hoặc nhiễm sắc tố sắt.

c. Độ bão hòa transferrin:

Từ kết quả định lượng sắt huyết thanh và TIBC có thể tính ra được độ bão hòa transferrin:

$$\boxed{\text{Độ bão hòa transferrin (\%)} = \frac{100 \times \text{sắt } HT}{TIBC}}$$

Độ bão hòa transferrin bình thường từ 25-35%. Độ bão hòa transferrin giảm khi có thiếu sắt tiềm tàng, đặc biệt khi có dấu hiệu lâm sàng rõ, hoặc trong trường hợp rối loạn phân bố sắt như viêm mãn tính, khối u... Độ bão hòa transferrin tăng khi thừa sắt thực sự, tan huyết, truyền máu kéo dài, tạo hồng cầu không hiệu quả, hoặc trong bệnh lý di truyền rối loạn hấp thu sắt.

2.3.2. Transferrin

Transferrin có thể được định lượng trực tiếp nhờ phương pháp miễn dịch-đo độ đục hoặc gián tiếp nhờ công thức từ kết quả TIBC. Định lượng trực tiếp có thể thực hiện được trên các máy sinh hóa thông thường nhưng đường cong chuẩn phải làm với nhiều điểm hơn các xét nghiệm sử dụng phương pháp đo quang. Cách thứ hai là tính gián tiếp từ kết quả xét nghiệm TIBC tính nồng độ transferrin theo công thức sau:

Transferrin huyết thanh (g/l) = 0,007 x TIBC (µg/dL)

Tuy nhiên, nếu sử dụng công thức này cần lưu ý sẽ không tuyến tính tuyệt đối do sắt có thể gắn vào protein khác không phải transferrin. Vì vậy giá trị tính theo công thức sẽ cao hơn một chút so với lượng transferrin đo trực tiếp

Bình thường transferrin huyết thanh có nồng độ từ 2-3,6 g/L. Xét nghiệm transferrin được sử dụng cùng với xét nghiệm TIBC, sắt huyết thanh để đánh giá tình trạng rối loạn chuyển hóa sắt. Transferrin tăng khi cơ thể tăng nhu cầu sử dụng sắt như có thai, phụ nữ độ tuổi sinh đẻ,...hoặc khi thiếu sắt (chế độ ăn thiếu sắt). Thiếu sắt tiền tiềm tàng transferrin tăng 3,6-3,8 g/L; thiếu sắt tiềm tàng tăng > 3,8 g/l, thiếu sắt lâm sàng thì nồng độ transferrin còn tăng cao hơn nữa. Ngược lại, transferrin giảm khi thừa sắt hoặc rối loạn phân bố sắt (viêm mạn tính, khối u). Tuy nhiên, xét nghiệm này phụ thuộc vào nhiều yếu tố khác nhau như có thể giảm khi suy dinh dưỡng, chế độ ăn nghèo protein, xơ gan, hội chứng thận hư. Do đó, sử dụng riêng xét nghiệm transferrin để đánh giá tình trạng rối loạn chuyển hóa sắt không thực sự chính xác

2.3.3. Ferritin

Ferritin là chỉ số được sử dụng khá tin cậy để đánh giá tổng lượng dự trữ sắt toàn cơ thể, tình trạng thiếu sắt hoặc thừa sắt thực sự. Phương pháp định lượng có thể sử dụng phương pháp miễn dịch enzym, miễn dịch huỳnh quang...Bình thường ferritin huyết thanh ở nam 20-250 µg/L, ở nữ là 20-200 µg/L. Khi thiếu sắt tiền tiềm tàng ferritin giảm dưới 20 µg/L, thiếu sắt tiềm tàng và có triệu chứng giảm dưới 12 µg/L. Khi thừa sắt ferritin tăng > 200 µg/L với nữ, > 400 µg/L với nam. Tuy nhiên để phát hiện sớm tình trạng thừa sắt thì định lượng ferritin kém nhạy hơn các xét nghiệm TIBC, sắt huyết thanh và độ bão hòa transferrin

2.3.4. Receptor transferrin

Trên màng tế bào tiền thân hồng cầu trong tủy xương có rất nhiều receptor transferrin để kết hợp với transferrin trước khi vận chuyển sắt vào tế bào. Một phần nhỏ receptor này xuất hiện trong huyết thanh phản ánh tình trạng sinh máu trong tủy xương.

Nồng độ receptor transferrin tăng khi thiếu sắt và ngược lại giảm khi thừa sắt. Do đó người ta định lượng chất này giúp đánh giá đúng hoạt động sinh máu tại tủy xương bất kể tình trạng thừa hay thiếu sắt. Tuy nhiên, xét nghiệm này hiện nay vẫn chưa phổ biến

2.3.5. Các xét nghiệm huyết học

Các xét nghiệm huyết học thông thường hay được sử dụng sàng lọc trước khi chỉ định xét nghiệm đánh giá rối loạn chuyển hóa sắt. Các chỉ số hay sử dụng phản ánh tình trạng thừa hoặc thiếu sắt là số lượng hồng cầu RBC, hemoglobin HGB, hematocrit HCT, thể tích trung bình hồng cầu MCV (bình thường > 100fL), huyết sắc tố trung bình hồng cầu MCHC. Nếu thiếu máu thiếu sắt thì tất cả các chỉ số này đều giảm.

Bảng 6.1. Kết quả xét nghiệm trong rối loạn chuyển hóa sắt

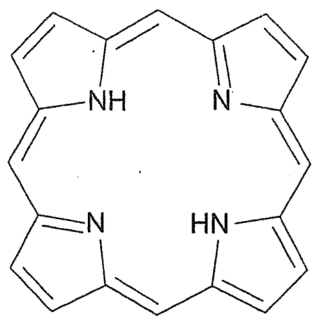
Rối loạn		**Xét nghiệm**				
		Ferritin (µg/L)	Transferrin (g/L)	Sắt HT	Độ bão hòa transferrin	XN huyết học
Thiếu sắt	Tiền tiềm tàng	↓ <20	↑ 3,6 – 3,8	⊥	↓	Hb: ♀>12 g/dL, ♂>15 g/dL
	Tiềm tàng	↓ <12	↑ > 3,8	↓	↓↓	Hb: ♀>12 g/dL, ♂>15 g/dL
	Lâm sàng	↓↓ <12	↑↑ >3,8	↓	↓↓↓	Thiếu máu nhược sắc hồng cầu nhỏ Hb: ♀<12 g/dL, ♂<15 g/dL
Rối loạn phân bố		↑	⊥ hoặc ↓	⊥↓	⊥↓	Thiếu máu nhược sắc hồng cầu bình thường
Thừa sắt	Tan huyết	↑	⊥ hoặc ↓	⊥↑	⊥↑	Hồng cầu lưới, có dấu hiệu huyết tán
	TạoHC không hiệu quả	↑	⊥ hoặc ↓	⊥↑	⊥↑	Hồng cầu lưới
	Thừa sắt do truyền máu	↑	↓	↑	↑	Tổn thương cơ quan thứ phát
	Nhiễm sắc tố sắt	↑	↓	↑	↑	Tổn thương cơ quan thứ phát

3. CHUYỂN HÓA PORPHYRIN

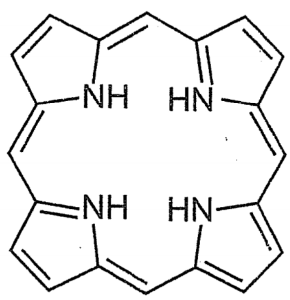
Chuyển hóa porphyrin liên quan đến bệnh lý gọi là porphyria. Đây là tình trạng thiếu hụt enzym chuyển hóa trong quá trình tổng hợp nhân hem dẫn đến dư thừa, ứ đọng các sản phẩm chuyển hóa trung gian hay tiền chất của hem. Những sản phẩm trung gian này sẽ được đào thải qua phân, nước tiểu hoặc cả hai. Hậu quả bệnh lý tùy thuộc vào đặc điểm của mỗi chất. Ví dụ trong bệnh lý porphyria cấp, tiền chất porphyria tăng cao là 5-aminolevulinic (ALA) và porphobilinogen sẽ có triệu chứng tổn thương thần kinh và cơ quan nội tạng của thai nhi, rất giống với nguyên nhân hay gặp hơn như do sử dụng thuốc, hormon, rượu, suy dinh dưỡng, stress hoặc nhiễm khuẩn. Trong bệnh porphyria không cấp tính và cả cấp tính, đều có thể biểu hiện triệu chứng trên da do có sự tích tụ các tiền chất và làm da tăng nhạy cảm với ánh sáng dẫn đến bị tổn thương. Chẩn đoán bệnh lý porphyria phụ thuộc vào khả năng mỗi phòng xét nghiệm chứng minh được sự tích tụ các chất trung gian với mỗi trường hợp khác nhau bằng việc sử dụng thích hợp loại bệnh phẩm, phương pháp định lượng đặc hiệu và độ nhạy cao. Trong đó các phương pháp sinh học phân tử rất có triển vọng để xác định nguyên nhân chính của bệnh mặc dù những phương pháp này không cần thiết trong chẩn đoán xác định

3.1. Cấu tạo porphyrin, danh pháp

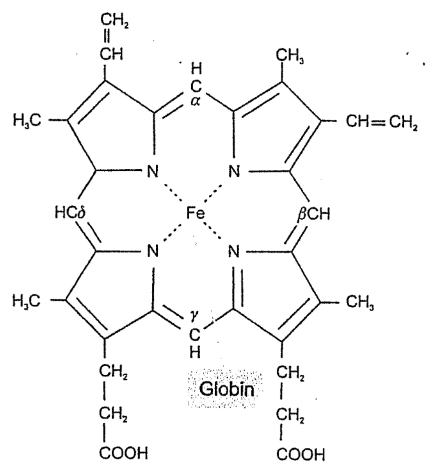
Vòng porphyrin gồm 4 nhân pyrol nối với nhau nhờ cầu nối methylen. Tại 8 đỉnh của mỗi nhân pyrol được thế bởi các nhóm thế khác nhau. Sự khác nhau ở các nhóm thế này tạo nên các dạng khác nhau của porphyrin. Trong đó, dạng protoporphyrin tạo hem gồm 4 nhóm metyl, 2 nhóm propionat và 2 nhóm vinyl. Dạng khử của porphyrin gọi là porphyrinogen khác nhau ở chỗ porphyrinogen mất liên kết đôi ở 4 cầu nối methylen và 2 liên kết đôi trong nhân pyrol. Porphyrinogen không bền, dễ tự oxy hóa thành porphyrin tương ứng. Khi áp suất oxy trong tế bào giảm, porphyrinogen sẽ duy trì trạng thái tạo thành dạng trung gian tiền chất của hem, và tạo thành protoporphyrin ở bước cuối cùng nhờ enzym xúc tác tương ứng.



Porphyrin



Porphyrinogen



Hem

Hình 6.6. Cấu trúc Porphyrin và hem

Nhờ đặc điểm cấu trúc với 4 nhóm nitơ nằm trung tâm cho phép porphyrin có khả năng gắn với ion kim loại. Trong đó như ta đã biết, protoporphyrin gắn sắt tạo thành hem, cấu trúc của hemoglobin.

3.2. Đặc điểm

Porphyrin có tên gốc tiếng Hy Lạp có nghĩa là màu tía "purple" (porphyra) và đó là màu thực của chúng khi cấu trúc có liên kết đôi ở vị trí nối vòng 4 nhân pyrol (cầu methylen). Porphyrinogen không có liên kết đôi ở những cầu methyl nên không có màu. Porphyrin có bước sóng hấp thụ cực đại ở 400 nm, thường gọi là dải ánh sáng tím (Soret band). Khi hấp thụ ánh sáng vùng bước sóng 400 nm, porphyrin bắt màu tạo ánh sáng huỳnh quang bước sóng 550-650 nm. Sự hấp thụ và tạo huỳnh quang biến đổi bởi sự thay thế xung quanh vòng porphyrin và vị trí gắn kim loại. Nếu gắn kẽm vào vị trí này sẽ làm thay đổi đỉnh huỳnh quang của protoporphyrin thành bước sóng ngắn hơn và làm giảm cường độ huỳnh quang. Nếu gắn với sắt, protoporphyrin sẽ liên kết chặt tạo thành hem, đồng thời biến đổi hoàn toàn tính chất, mất khả năng phát huỳnh quang.

3.3. Tổng hợp hem

Tất cả các tế bào chứa hem đều có thể tổng hợp được hem nhưng xảy ra mạnh nhất ở gan và tủy xương. Quá trình này xảy ra ở cả ty thể và bào tương tế bào. Sự vận chuyển các chất qua màng ty thể là một quá trình phức tạp cũng là điểm gây ra gián đoạn trong sự tổng hợp hem. Sự tổng hợp hem gồm 8 bước sau đây:

– Bước 1: diễn ra tại ty thể, tạo thành amino levulinic acid (ALA) từ succinylCoA và glycin bằng cách loại đi CO_2 và CoA. Enzym xúc tác là □ *amino levulinat synthase*. ALA sau hình thành sẽ ra bào tương tiếp tục bước 2.

– Bước 2: tạo thành porphobilinogen (PGB) từ 2 phân tử ALA nhờ enzym *ALA dehydratase* và loại đi 1 phân tử nước. thiếu hụt enzym bước này gây nên bệnh porphyria (PP).

– Bước 3: tạo thành hydroxymethybilan nhờ enzym PGB deaminase. Thiếu hụt enzym này gây nên bệnh porphyria (AIP).

– Bước 4: tạo thành uroporphyrinogen III nhờ enzym uroporphyrinogen III synthase. Thiếu hụt enzym này gây nên bệnh porphyria (CEP).

– Bước 5: tạo thành coproporphyrinogen III nhờ enzym coproporphyrinogen III decarboxylase. Coproporphyrinogen III sẽ đi vào ty thể tiếp tục bước 6. Thiếu hụt enzym này gây nên bệnh porphyria (PCT hoặc HEP).

– Bước 6: tạo thành protoporphyrinogen IX nhờ enzym coproporphyrinogen oxydase làm oxy hóa coproporphyrinogen III loại đi 2 phân tử CO_2 và 2 hidro. Thiếu hụt enzym này gây nên bệnh porphyria (HCP).

– Bước 7: tạo thành protoporphyrinogen IX nhờ enzym protoporphyrinogen oxydase. Thiếu hụt enzym này gây nên bệnh porphyria (VP).

– Bước 8: protoporphyrinogen IX gắn Fe^{+2} tạo thành hem nhờ enzym *ferrochelatase*. Thiếu hụt enzym này gây nên bệnh porphyria (EP).

3.4. Đào thải tiền chất hem

Bình thường có một lượng nhỏ tiền chất hem dư thừa và được đào thải ra ngoài theo con đường tùy thuộc vào khả năng tan trong nước của mỗi chất. Tiền chất ALA và PBG tan trong nước phần lớn đào thải qua nước tiểu. Uroporphyrinogen với 8 nhóm carboxyl cũng tan trong nước nên được đào thải qua thận. Chất chuyển hóa trung gian cuối cùng protoporphyrin cũng như protoporphyrinogen chỉ có 2 nhóm carboxyl không tan trong nước nên đào thải ra phân qua đường mật. Các chất chuyển hóa trung gian khác có khả năng tan ít trong nước thì được đào thải qua cả 2 con đường nước tiểu và phân. Coproporphyrinogen-I được đào thải qua gan xuống phân ưu tiên hơn đồng phân Coproporphyrinogen-III được đào thải qua nước tiểu. Tất cả porphyrinogen trong nước tiểu hoặc phân đều oxy hóa chậm thành porphyrin tương ứng. Nồng độ bình thường của các chất trung gian trong phân được ghi lại trong bảng 6.2.

Bảng 6.2. Nồng độ bình thường của tiền chất porphyrin

Mẫu bệnh phẩm	Chất định lượng	Nồng độ bình thường
Nước tiểu	Porphobilinogen	<10μmol/L <1,5μmol/mmol creatinin**
	Porphyrin tổng số	20-320nmol/L <35nmol/mmol creatinin
	Uroporphyrin	0,8-3,1μmol/mmol creatinin
	Heptacarboxylat porphyrin	< 0,9 μmol/mmol creatinin
	Coproporphyrin I	1,2 - 5,7 μmol/mmol creatinin
	Coproporphyrin III	4,8 – 23,8 μmol/mmol creatinin
	% Coproporphyrin III*	68 – 86%
Phân	Porphyrin tổng số	10-200 nmol/g phân khô
	Coproporphyrin I	1,1-5,5 nmol/g
	Coproporphyrin III	0,2-2,5 nmol/g
	% Coproporphyrin III	16-35%
	Porphyrin dicarboxylat tổng số	0,5-12,8 nmol/g
Hồng cầu	Porphyrin tổng số	0,4-1,7 μmol/L

* % Coproporphyrin III=% Coproporphyrin III/(% Coproporphyrin III+I)x100%

** Porphyrin trong nước tiểu: tỷ lệ so với creatinin cao hơn ở trẻ nhẹ hơn 30kg hoặc nhỏ hơn 9 tuổi

Porphyrin còn được chuyển hóa một lần nữa ở ruột. 2 nhóm vinyl của protoporphyrin bị khử thành nhóm ethyl, được hydrat hóa chuyển thành hydoxyethyl, hoặc bị loại bỏ trở thành nhiều loại dẫn xuất porphyrin khác nhau. Ruột cũng có thể chuyển hóa được hem (trong thức ăn, trong các tế bào niêm mạc ruột bong ra hoặc xuất huyết tiêu hóa) thành dẫn xuất porphyrin dicarboxylic. Ngoài ra, một số vi khuẩn có thể tổng hợp được porphyrin từ các chất vô cơ.

3.5. Điều hòa chuyển hóa porphyrin

Hem được cung cấp cho các mô chịu sự điều hòa bởi hoạt động của enzym ALAS trong ty thể (enzym đầu tiên trong chu trình tổng hợp hem). ALAS có 2 loại isoform. Loại thứ nhất ALAS1 chứa ubiquitin được mã hóa bởi gen nằm ở NST số 3 vị trí 3p21 và biểu hiện gen ở tất cả các mô. Thời gian bán hủy ngắn khoảng 1 giờ vì vậy nó có thể thay đổi tốc độ tổng hợp hem nhanh chóng bằng cách thay đổi nồng độ enzym và hoạt độ ALAS trong tế bào. Tổng hợp ALAS1 được điều hòa ngược âm tính bởi hem. Trong gan, khác phần lớn trong các mô khác, ALAS1 được kích thích bởi rất nhiều loại thuốc và hóa chất khác nhau nếu chất đó có khả năng tác động lên hệ thống oxy hóa trong tế bào phụ thuộc cytocrom P-450 (CYPs). Các yếu tố này tác động trực tiếp lên receptor ở nhân tế bào làm tăng cường quá trình sao mã, hoặc tác động gián tiếp bằng tăng cường sử dụng hem trong tế bào phục vụ hệ thống CYP. Tổng hợp ALAS1bị ức chế bởi hem nhờ cơ chế làm mất sự ổn định của mRNA tương ứng, chặn đường vào ty thể của pre-ALAS1 đồng thời ức chế cả quá trình sao mã

Loại isoform hồng cầu ALAS2 được mã hóa bởi gen nằm trên NST X vị trí Xq21-22 và chỉ biểu hiện ở tế bào hồng cầu. ALAS2 được điều hòa bởi 2 cơ chế riêng biệt. Một tác động vào quá trình sao mã, quá trình này được kích thích trong suốt giai đoạn biệt hóa hồng cầu bởi yếu tố đặc hiệu. Hai là tác động vào quá trình dịch mã, quá trình này bị bị ức chế khi thiếu sắt nhờ gắn một loại protein điều hòa đặc hiệu vào vị trí cảm ứng sắt ở đầu 5' (UTR) của mRNA ALAS2.

4. RỐI LOẠN CHUYỂN HÓA PORPHYRIN

Rối loạn chuyển hóa porphyrin gây nên do giảm biểu hiện gen mã hóa enzym tổng hợp nhân hem dẫn đến tình trạng nhiễm độc các tiền chất trung gian. Bệnh lý này được gọi chung là porphyria. Mỗi loại enzym thiếu hụt sẽ gây nên ứ đọng chất tương ứng và triệu chứng biểu hiện khác nhau

Bệnh lý porphyria đặc trưng bởi 2 dấu hiệu lâm sàng: tổn thương da vùng bị tiếp xúc ánh nắng và tổn thương thần kinh nội tạng đặc trưng bởi triệu chứng đau bụng, bệnh lý thần kinh ngoại vi và rối loạn tâm thần. Cơ chế tổn thương da chính là do ánh sáng làm xúc tác quá trình oxygen hóa porphyrin tích tụ trong da. Triệu chứng trở nên cấp tính khi bệnh nhân sử dụng thuốc hoặc hóa chất kích thích sử dụng hệ thống oxy hóa trong gan Cytocrom P450. Tuy nhiên không thấy có sự biến đổi đáng chú ý nào về triệu chứng thần kinh tâm thần khi sử dụng các thuốc này. Cơ chế gây bệnh có thể là do

1) ALA giống như một chất gây độc thần kinh, 2) thiếu hụt hem trong gan có thể gây cản trở tổng hợp chất dẫn truyền thần kinh, 3) hoạt động của các enzym phụ thuộc hem trong hệ thống thần kinh có thể bị ảnh hưởng. Cả 3 cơ chế trên có thể tác động riêng lẻ hoặc đồng thời gây nên triệu chứng của bệnh

Bệnh porphyria được chia thành 2 loại chính: cấp tính và không cấp tính. Trong đó, porphyria cấp tính là những trường hợp có tổn thương thần kinh nội tạng biểu hiện thiếu hụt những enzym sau:

- ALA dehydratase (ADP): bước 2

- Hydoxy methylbilan synthase (HMBS)-bước 3: biểu hiện cấp tính liên tục (AIP acute intermittent porphyria).

- Coprophyrinogen oxydase (CPO)-bước 6: bệnh lý coproporphyria di truyền (HCP – hereditary coproporphyria).

- Protoporphyrinogen oxydasse (PPOX)-bước 7 : bệnh lý porphyria hỗn hợp (VP – variegate porphyria).

Porphyria không cấp tính là những trường hợp không có tổn thương thần kinh nội tạng bao gồm:

- Thiếu hụt enzym *uroporphyrinogen III synthase* (UROS)-bước 4: bệnh lý porphyria tủy xương bẩm sinh (CEP-congenital erythropoietic porphyria).

- Thiếu hụt enzym *uroporphyrinogen decarboxylase* (UROD)-bước 5: hay gặp nhất với biểu hiện ngoài da điển hình (porphyria cutanea tarda-PCT).

- Thiếu hụt enzym *ferrochelatase* (FECH)-bước 8: bệnh lý protoporphyria tủy xương (EP-erythropoietic protoporphyria).

Lưu ý chẩn đoán phân biệt với một số bệnh lý ảnh hưởng đến hoạt động chuyển hóa hem có thể gây nên triệu chứng tương tự như rối loạn chuyển hóa porphyrin. Ví dụ thiếu sắt, suy dinh dưỡng làm tăng ZPP, tăng protoporphyrin trong hồng cầu; suy thận làm chậm đào thải nhiều tiền chất hem; ngộ độc rượu, asen, kim loại nặng làm tăng coproporphyrin thứ phát; xuất huyết tiêu hóa làm tăng chuyển hóa hem tại ruột nhờ bản thân enzym tại ruột và vi khuẩn làm dương tính giả do làm tăng nồng độ porphyrin dicarboxylic. Trường hợp đặc biệt cần phân biệt với bệnh lý porphyria ngoài da điển hình PCT được gọi là "giả porphyria". Triệu chứng giả porphyria thường do nguyên nhân sử dụng các loại thuốc làm tăng kích ứng da hoặc rối loạn chức năng đào thải (suy thận, bệnh lý gan). Tuy nhiên nồng độ tiền chất hem dù có thể cao hơn người bình thường nhưng không bao giờ đạt tới mức độ như bệnh nhân porphyria thực sự.

Hiện nay, để chẩn đoán xác định bệnh porphyria người ta sử dụng một số xét nghiệm định lượng tiền chất hem (porphobilinogen PGB, 5 aminolevulinic acid ALA, porphyrin...) trong máu, nước tiểu; bán định lượng porphyrin tổng số trong nước tiểu, phân; sắc ký tìm phân đoạn từng loại porphyrin; đo hoạt độ enzym trong chuyển hóa hem (ít dùng, có ích trong trường hợp không phân tích được gen); phân tích gen tìm đột biến.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày các phương tiện vận chuyển và dự trữ sắt
2. Trình bày chuyển hóa sắt: hấp thu, vận chuyển, dự trữ và thải trừ.
3. Trình bày các xét nghiệm đánh giá thừa hoặc thiếu sắt, sắt HT, TIBC, độ não hòa transferin, Ferinfin, Transferin/// transferring
4. Thế nào là bệnh lý porphyria. Phân biệt bệnh lý porphyria cấp ///không cấp tính, cho ví dụ cụ thể.
5. Trình bày quá trình tổng hợp porphyrin

Chương 7

RỐI LOẠN CHUYỂN HOÁ NƯỚC VÀ CHẤT ĐIỆN GIẢI

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được khái niệm áp lực thẩm thấu, tác động áp lực thẩm thấu trên các dịch cơ thể. Tính toán khoảng trống áp lực thẩm thấu, giải thích ý nghĩa lâm sàng của sự tăng khoảng trống áp lực thẩm thấu.*
2. *Định nghĩa, liệt kê được các chất điện giải chính ở khu vực trong và ngoài tế bào, khái niệm trung hòa điện tích.*
3. *Trình bày được phân bố, chức năng sinh lý chính, giá trị bình thường và cơ chế điều hòa hằng định nội môi của các chất điện giải: Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++}.*
4. *Trình bày các nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng của các rối loạn điện giải sau: hạ Na máu, tăng Na^+ máu, hạ K^+, tăng K^+ máu, hạ clo và tăng clo máu, hạ Mg^{++} và tăng Mg^{++} máu.*
5. *Trình bày được khái niệm khoảng trống anion, tính toán khoảng trống anion và các nguyên nhân gây tăng hay giảm khoảng trống anion.*
6. *Trình bày được nguyên lý kỹ thuật phân tích các chất điện giải: Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++}, đo ALTT, mẫu bệnh phẩm và các nguyên nhân gây sai số.*

Ở người khoẻ mạnh, môi trường bên trong cơ thể luôn được duy trì trong trạng thái hằng định: các đặc tính vật lý và hoá học của dịch sinh vật tồn tại ở trạng thái hằng định tương đối. Các cơ chế điều hoà kiểm soát sự hằng định nội môi một cách chặt chẽ, ngăn cản sự biến đổi quá lớn các chất điện giải hoà tan trong nước. Vì cơ chế kiểm soát chặt chẽ này nên sự thay đổi nước hay thành phần chất điện giải phản ánh hay dẫn đến sự thay đổi các thành phần khác. Chương này viết về nước và các chất điện giải, các chức năng của các chất điện giải, các cơ chế điều hoà sự hằng định nội môi của nước và chất điện giải và các rối loạn nước-điện giải.

1. NƯỚC

Nước chiếm 50% đến 60% trọng lượng cơ thể ở nam giới và 45% đến 50% ở nữ giới (do tỷ lệ mô mỡ ở nữ lớn hơn mà mô mỡ chứa ít nước). Nước trong cơ thể có trong hai khu vực chính: dịch trong tế bào (intracellular fluid-ICF) và dịch ngoài tế bào (extracellular fluid-ECF). ICF chiếm 66% tổng lượng nước toàn cơ thể, phần còn lại 33% ở ECF. Khoang ngoài tế bào gồm dịch kẽ và dịch trong lòng mạch. Dịch kẽ bao quanh các tế bào, ngăn cách với ICF bởi màng tế bào. Thành mạch ngăn cách dịch kẽ với dịch trong lòng mạch.

Nước có thể di chuyển tự do qua màng. Tuy nhiên sự có mặt của các chất hoà tan, chủ yếu là chất điện giải, tạo áp lực thẩm thấu giữ nước lại trong khoang đó. Áp lực thẩm thấu là yếu tố chính quyết định sự phân bố nước giữa các khu vực. K^+ là chất điện giải chính ở trong tế bào, Na^+ là chất điện giải chính ở ngoài tế bào. Sự thay đổi nồng độ của các chất hoà tan dẫn đến sự thay đổi phân bố nước giữa các khoang.

Áp lực thẩm thấu (ALTT) là sự đo lường số lượng các phần tử (phân tử hay ion) hoà tan trong một dung dịch. Áp lực thẩm thấu bình thường của huyết tương là từ 275 đến 295 mOsm/kg (miliosmole/kg). Thành phần chính tạo áp lực thẩm thấu của huyết tương là Na^+ và Cl^-. Áp lực thẩm thấu có vai trò giữ nước ở khoang mà nó chiếm đóng. Dung dịch có áp lực thẩm thấu cao hơn sẽ có nhiều phần tử hòa tan hơn và ít nước hơn trên một đơn vị thể tích so với dung dịch có áp lực thẩm thấu thấp hơn.

Sự thay đổi áp lực thẩm thấu huyết tương ở mức nhỏ từ 1% đến 2% kích thích các cơ chế kiểm soát để thiết lập lại áp lực thẩm thấu bình thường. Sự tăng áp lực thẩm thấu huyết tương kích thích các receptor thẩm thấu ở vùng dưới đồi, gây cảm giác khát và uống nước. Tuyến yên sau cũng bài tiết ADH (antidiuretic hormone) dưới kích thích của vùng dưới đồi. ADH tác động lên ống lượn xa và ống góp ở các nephron của thận làm tăng tái hấp thu nước ở thận. Kết quả là cơ chế kiểm soát này ngăn cản tất cả các thay đổi nhỏ hàm lượng nước trong cơ thể.

Cùng với Na^+ và Cl^-, nồng độ các chất hữu cơ phân tử nhỏ như glucose và urê cũng đóng góp vào áp lực thẩm thấu của huyết tương cho dù đóng góp nhỏ so với các chất điện giải. Một số công thức tính toán áp lực thẩm thấu dựa trên nồng độ các chất này đã được đưa ra. Công thức hay sử dụng là:

$$\text{ALTT} = 2\,[Na^+] + [\text{glucose}] + [\text{Ure}]$$

trong đó nồng độ tất cả được tính bằng mmol/L

Khoảng trống áp lực thẩm thấu = ALTT đo được-ALTT tính toán. Bình thường giá trị của nó dưới 10 mOsm/kg. Khoảng trống ALTT tăng chỉ điểm cho sự có mặt của các phần tử không được tính trong công thức, tạo ALTT trong huyết tương. Khoảng trống ALTT > 10 mOsm/kg thường do ngộ độc ethanol, isopropanol, ethylene glycol và có thể do nồng độ triglycerid hay protein cao. Sự tăng khoảng trống ALTT cảnh báo các bác sĩ cần nghi ngờ sự có mặt của các chất trên, đặc biệt do uống nhiều rượu. Khoảng trống ALTT > 30 mOsm/kg chỉ điểm cho sự có mặt của các chất tạo ALTT với lượng đủ lớn để tiên lượng nặng. Do vậy, tính toán khoảng trống ALTT là một công cụ phân tích hữu ích.

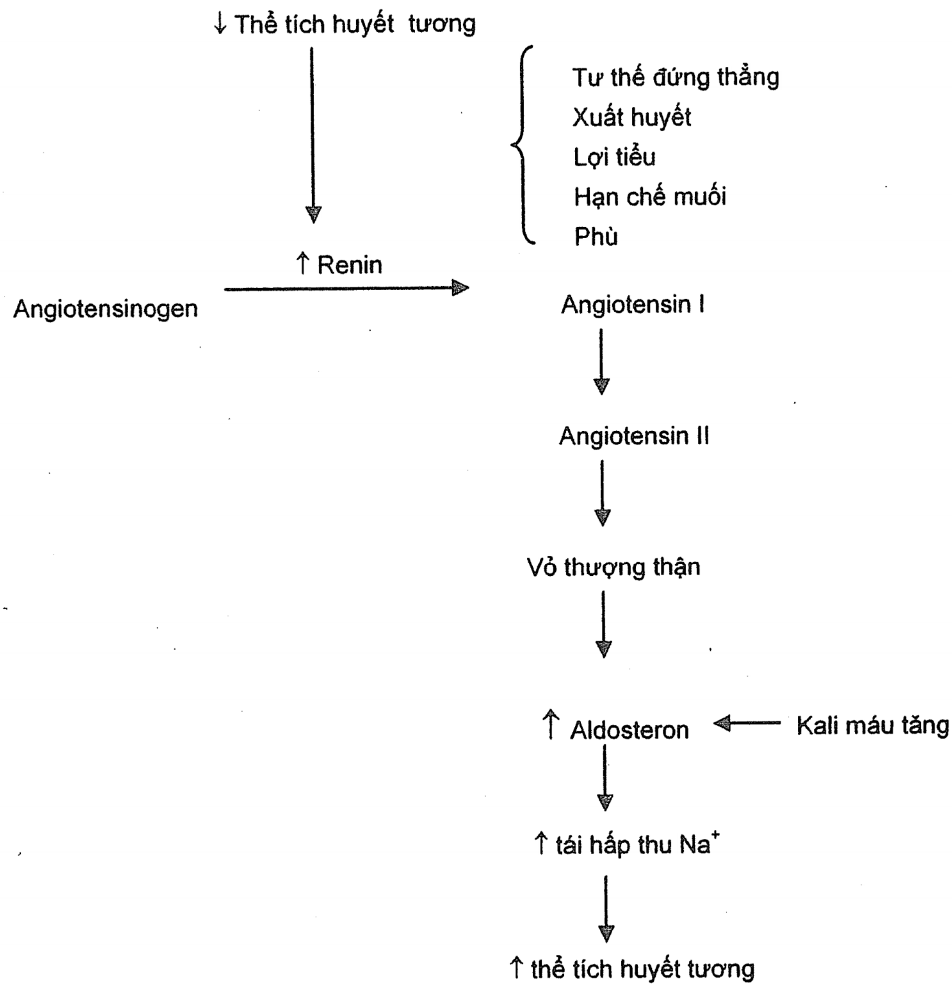
2. NATRI (Sodium)

Natri là cation chủ yếu của khu vực ngoài tế bào. Nồng độ Na^+ máu bình thường từ 136- 145 mmol/L. Vai trò chính của natri là duy trì sự phân bố nước và áp lực thẩm thấu bình thường ở huyết tương. Các vai trò khác của natri bao gồm duy trì thăng bằng acid- base (bởi cơ chế trao đổi Na^+-H^+ ở nephron) và tính kích thích thần kinh, cơ.

2.1. Điều hoà

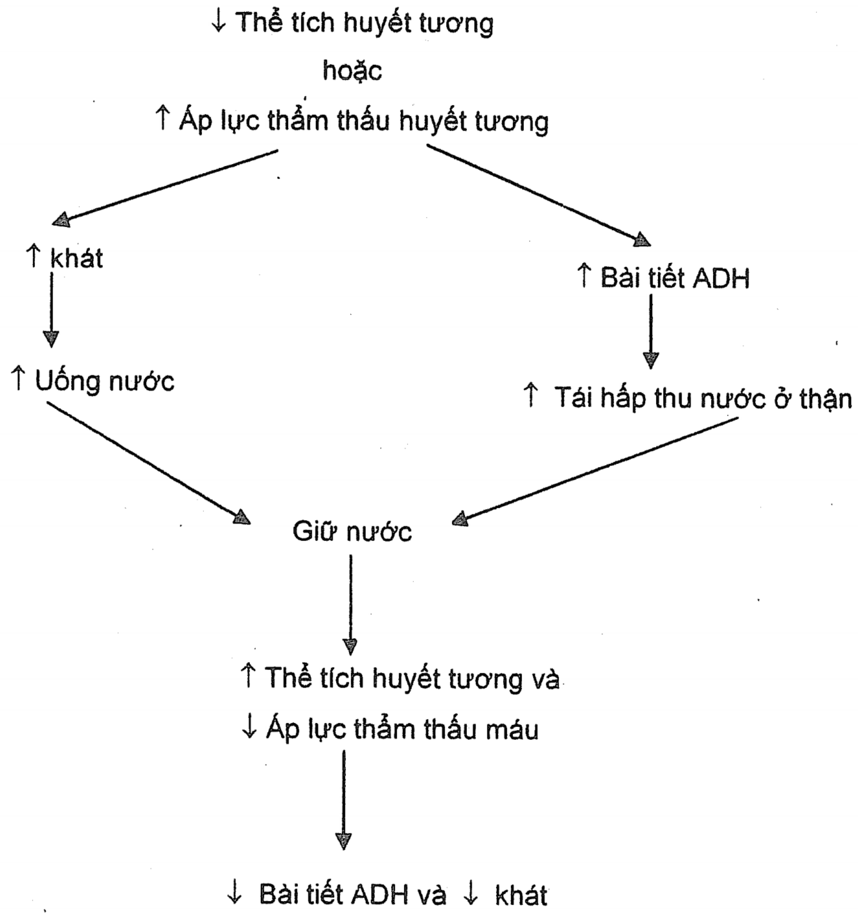
Lượng natri vào cơ thể qua thức ăn, đồ uống hàng ngày từ 100-200 mmol/ngày. Natri được hấp thu tích cực ở ruột non, tuy nhiên thận là cơ quan điều hoà hàm lượng natri trong cơ thể. Natri lọc qua cầu thận được tái hấp thu 70% ở ống lượn gần bằng cơ chế vận chuyển tích cực, phần tái hấp thu ở quai Henle và ống lượn xa được thực hiện dưới sự điều hoà của các hormon. Thận có khả năng tái hấp thu tới 99% natri khi cần thiết.

Điều hoà bài tiết Na^+ ở ống lượn xa chủ yếu dưới sự kiểm soát của aldosteron, hormon chuyển hoá muối nước của vỏ thượng thận. Aldosteron có tác dụng tăng tái hấp thu Na^+ và nước ở ống lượn xa. Để duy trì cân bằng điện giải, sự tái hấp thu Na^+ đi cùng với bài tiết K^+ và H^+. Sự bài tiết aldosteron lại chịu sự điều hoà của hệ thống renin- angiotensin.



Hình 7.1. Hệ thống renin- angiotensin- aldosteron.

Một cơ chế quan trọng khác duy trì cân bằng nước bình thường là tác dụng của ADH (Antidiuretic hormone). ADH là hormon của vùng dưới đồi, được dự trữ ở thuỳ sau tuyến yên. Tác dụng của ADH là tăng tính thấm của ống góp với nước, làm tăng tái hấp thu nước ở thận và cô đặc nước tiểu.



Hình 7.2. Kiểm soát bài tiết ADH

Yếu tố bài niệu tâm nhĩ (Atrial natriuretic peptide-ANP) là một hormon peptid do cơ tâm nhĩ sản suất, có vai trò tăng bài tiết Na^+ và nước ở thận bằng cách tăng mức lọc ở cầu thận và giảm tái hấp thu Na^+ ở ống lượn gần.

2.2. Giảm natri máu (Hyponatremia)

Khi nồng độ Na^+ máu < 135 mmol/L được gọi là giảm natri máu. Sự giảm này chỉ phản ánh tỷ lệ giữa Na^+ và thể tích huyết tương chứ không cho ta biết về hàm lượng Na^+ của cơ thể. Vì vậy, Na^+ máu giảm có thể xảy ra với lượng Na^+ của toàn cơ thể thấp, bình thường hoặc cao và có thể với thể tích dịch ngoài tế bào giảm, bình thường hoặc tăng.

Natri máu giảm có thể do các cơ chế khác nhau:

– Giảm Na^+ máu do thiếu hụt natri (depletional): giảm natri máu do thiếu hụt là các trạng thái có sự thiếu hụt thực sự tổng lượng natri của toàn cơ thể.

– Giảm Na^+ máu do pha loãng (Dilutional) do tác động của thừa nước.

– Giảm Na^+ máu giả tạo (pseudohyponatremia): sai số do kỹ thuật xét nghiệm.

Giảm natri máu do thiếu hụt có thể do nguyên nhân tại thận hay ngoài thận. Các nguyên nhân tại thận như dùng lợi tiểu hay chứng suy giảm aldosteron (hypoaldosteronism). Các thuốc lợi tiểu ngăn cản tái hấp thu Na^+ và Cl^- ở nephron, làm tăng bài tiết Na^+ và nước. Chứng suy giảm aldosteron là sự suy giảm hệ thống renin – angiotensin - aldosteron do thiếu hụt aldosteron hay giảm tiết renin. Chứng suy giảm aldosteron tiên phát là sự thiếu hụt aldosteron do giảm tổng hợp ở vỏ thượng thận. Chứng suy giảm aldosteron thứ phát là do suy giảm bài tiết renin do tổn thương bộ máy cạnh cầu thận, dẫn đến không kích thích tổng hợp aldosteron một cách thích đáng.Thiếu hụt aldosteron làm giảm tái hấp thu natri gây mất natri và các anion theo nước tiểu. Bệnh Addison là bệnh suy giảm tuyến thượng thận do phá huỷ mô thượng thận, phần lớn là sự phá huỷ tự miễn. Bệnh này có sự suy giảm cả glucocorticoid và mineralocorrticoid.

Natri còn bị mất qua đường dạ dày-ruột trong tiêu chảy hay nôn, mất qua da khi tổn thương da do bỏng nặng hay chấn thương.

Giảm natri máu do pha loãng là hậu quả của các tình trạng bệnh lý trong đó tỷ lệ nước/ natri lớn hơn bình thường. Một nguyên nhân của giảm natri máu do pha loãng là hội chứng bài tiết ADH không thích đáng (syndrome of inappropriate ADH- SIADH). ADH được bài tiết một lượng quá mức ngay cả khi áp lực thẩm thấu huyết tương bình thường và nhu cầu nước cho cơ thể đã thỏa mãn đầy đủ. SIADH thường do nhiều rối loạn khác nhau, đặc biệt là các khối u ác tính gây bài tiết ADH lạc chỗ, các rối loạn hệ thần kinh trung ương, chấn thương sọ não làm tổn thương receptor cảm áp ở vùng dưới đồi.

Phù toàn thân xảy ra khi bệnh nhân có tăng đáng kể tổng lượng natri trong cơ thể. Các bệnh nhân này còn có rối loạn bài tiết nước dẫn đến tỷ lệ nước/natri lớn hơn bình thường gây hạ natri máu. Đây là giai đoạn cuối của suy tim, xơ gan và hội chứng thận hư.

Khi glucose máu tăng cao gây tăng áp lực thẩm thấu làm di chuyển nước từ trong ra ngoài tế bào để thiết lập lại cân bằng áp lực thẩm thấu. Sự tăng lượng nước ở ECF làm giảm nồng độ natri: glucose máu cứ tăng mỗi 100mg/dL gây giảm Na^+ huyết tương 1,6 mmol/L.

Giảm natri máu giả tạo (artifactual hay pseudohyponatremia) xảy ra khi protein hay triglycerid tăng cao trong máu. Protein hay triglycerid ở nồng độ cao sẽ thay thế một lượng nước đáng kể, vì natri tan trong nước nên nồng độ khi định lượng sẽ bị thấp nhưng thực ra thì hoàn toàn bình thường. Tuy nhiên, triglycerid phải $\geq$ 1500 mg/dL mới gây ra sự thay đổi đáng kể lượng nước. Tăng triglycerid máu trong đái tháo đường, hội chứng thận hư, một số thể xơ gan có thể gây giảm natri máu. Tăng protein máu trong đa u tuỷ hay các rối loạn protein máu khác hiếm khi gây giảm natri máu.

Giảm natri máu hiếm khi có triệu chứng lâm sàng khi nồng độ > 125 mmol/L. Khi Na^+ máu giảm làm nước từ khu vực ngoài tế bào đi vào trong tế bào để cân bằng áp lực thẩm thấu giữa hai khu vực. Các triệu chứng lâm sàng thường là các rối loạn chức năng thần kinh do phù não. Nhìn chung, khi nồng độ Na^+ huyết tương < 125 mmol/L có biểu hiện nôn, mệt mỏi. Nồng độ Na^+ từ 110-120 mmol/L thường có biểu hiện đau đầu, ngủ lịm, mất tri giác. Hôn mê gặp khi nồng độ Na^+ < 110 mmol/L. Mức độ trầm trọng của các triệu chứng thần kinh liên quan trực tiếp đến tốc độ giảm Na^+ và áp lực thẩm thấu. Có thể gặp yếu cơ do ảnh hưởng tới quá trình khử cực.

Bảng 7.1. Các nguyên nhân gây giảm Natri máu

Do thiếu hụt	Mất qua thận	Lợi tiểu Suy giảm aldosteron: tiên phát, thứ phát, bệnh Addison
	Mất không qua thận	Đường tiêu hoá: nôn, tiêu chảy Da: Bỏng, chấn thương
Pha loãng	Hội chứng bài tiết ADH không thích đáng Phù toàn thân Glucose máu tăng	Suy tim sung huyết Xơ gan Hội chứng thận hư
Giả tạo		Tăng lipid máu Tăng protein máu

2.3. Tăng natri máu (Hypernatremia)

Tăng Na^+ máu xảy ra khi nồng độ Na^+ huyết tương lớn hơn 145 mmol/L. Tăng Na^+ máu có thể do mất nước hoặc thừa Na.

Tăng natri máu thường hay gặp do mất nước nhiều hơn mất natri do nôn, tiêu chảy, ra mồ hôi nhiều trong sốt hay luyện tập thể thao.

Trong đái tháo nhạt, thiếu hụt ADH tuyệt đối hay tương đối đều dẫn đến không thể tái hấp thu nước tại thận một cách thích đáng, gây đái nhiều. Vì mất nước, áp lực thẩm thấu huyết tương tăng, kích thích trung tâm khát gây uống nước. Tuy lượng nước thích đáng được bổ sung nhưng vẫn tăng áp lực thẩm thấu và tăng natri máu. Đái tháo nhạt có thể do tổn thương vùng dưới đồi hay tổn thương thận. Tổn thương vùng dưới đồi do tổn thương receptor cảm áp gây giảm giải phóng ADH, còn đái nhạt do thận là do tổn thương thận, sự đáp ứng của thận với ADH không thích đáng.

Tăng natri máu do đưa vào quá nhiều có thể gặp khi ăn hay truyền các dung dịch ưu trương NaCl hay $NaHCO_3$.

Chứng cường aldosteron tiên phát (hội chứng Cohn) gây tăng sản xuất aldosteron, làm tăng tái hấp thu natri và bài tiết kali.

Bảng 7.2. Các nguyên nhân gây tăng natri máu.

Mất nước	Qua đường tiêu hoá	Nôn, tiêu chảy
	Ra mồ hôi nhiều	Sốt, thể thao
	Đái tháo nhạt	Tổn thương vùng dưới đồi, Tổn thương thận
Thừa natri	Ăn nhiều, tiêm truyền	
	Cường aldosteron	Tiên phát (hội chứng Cohn), Thứ phát

Các triệu chứng của tăng Na^+ máu chủ yếu là các rối loạn thần kinh do sự di chuyển của nước từ tế bào ra huyết tương. Các triệu chứng có thể là ngủ lịm, yếu cơ hây trầm trọng hơn là hôn mê, tử vong. Mức độ trầm trọng của bệnh tuỳ thuộc vào tốc độ và mức độ tăng Na và áp lực thẩm thấu của huyết tương.

3. KALI (POTASSIUM)

Kali là cation chủ yếu trong tế bào. 98% lượng kali của cơ thể ở trong tế bào, còn 2% ở dịch ngoại bào. Nồng độ K^+ ngoại bào là 3,5-5 mmol/L, trong khi trong tế bào là 150 mmol/L. Bơm Na^+-K^+ ATPase thực hiện việc bơm Na^+ ra ngoài và kali vào trong tế bào để duy trì sự chênh lệch nồng độ này.

Kali có hai chức năng sinh lý chính. Kali đóng vai trò quan trọng trong chuyển hoá tế bào bằng cách tham gia điều hoà nhiều quá trình của tế bào. Khi mất cân bằng kali xảy ra, nhiều chức năng tế bào bị ảnh hưởng. Kali còn đóng vai trò quan trọng trong sự kích thích thần kinh cơ. Tỷ lệ K^+ trong và ngoài tế bào là yếu tố chính xác định điện thế nghỉ của màng. Điện thế nghỉ của màng cho phép sự sinh điện thế hoạt động cần thiết cho việc dẫn truyền thần kinh và chức năng bình thường của cơ.

3.1. Điều hoà

Cân bằng kali được duy trì chính bởi thận. Bình thường lượng kali trong thức ăn nước uống là 80-100 mmol/ngày. Kali được hấp thu ở ruột non, được lọc qua cầu thận. Lượng kali được lọc qua cầu thận hầu hết được tái hấp thu ở ống lượn gần. Như đã nói ở trên, sự tái hấp thu Na^+ ở ống lượn xa phải cân bằng với sự bài tiết một cation khác là K^+ hoặc H^+. Vì vậy, lượng kali bài tiết trong nước tiểu một phần phụ thuộc vào lượng natri tái hấp thu và nồng độ aldosteron trong máu. Khả năng giữ kali của thận kém hiệu quả hơn natri. Ngay cả khi thiếu hụt kali, thận vẫn tiếp tục bài tiết một lượng nhỏ kali. Nồng độ kali máu cao có thể kích thích trực tiếp sự sản xuất aldosteron không qua hệ thống renin- angiotensin. Tác dụng của aldosteron là tăng bài xuất kali niệu để duy trì nồng độ kali máu bình thường.

3.2. Giảm kali máu (Hypokalemia)

Khi nồng độ kali máu < 3,5 mmol/L là giảm kali máu. Các nguyên nhân của giảm kali máu được trình bày ở bảng 7.3.

Bảng 7.3. Các nguyên nhân gây giảm kali máu.

Tăng hấp thu kali vào tế bào	Thừa insulin Nhiễm kiềm
Mất kali qua thận	Cường aldosteron (tiên phát, thứ phát) Lợi tiểu Dùng cam thảo nhiều, thường xuyên
Mất kali qua đường tiêu hoá	Nôn Tiêu chảy Lạm dụng thuốc nhuận tràng

Sự chuyển kali vào tế bào cơ xương và gan một phần phụ thuộc insulin. Sự bài tiết quá mức insulin có thể xảy ra với chế độ ăn nhiều carbohydrat, đặc biệt khi dinh dưỡng theo đường tĩnh mạch, gây giảm kali máu tạm thời. Trong nhiễm kiềm, H^+ di chuyển từ trong ra ngoài tế bào còn kali di chuyển từ ngoài vào trong tế bào để duy trì cân bằng cation, dẫn đến giảm kali máu. Người ta ước tính nồng độ kali máu giảm 0,6 mmol/L đối với mỗi sự tăng 0,1 đơn vị pH trong nhiễm kiềm.

Cường aldosteron tiên phát (hội chứng Cohn) thường do khối u của tuyến thượng thận, làm tăng sản xuất aldosteron quá mức. Aldosteron làm tăng bài tiết kali ở thận gây giảm kali máu.

Các trạng thái phù trong xơ gan và thận hư là do giảm thể tích huyết tương, gây kích thích tổ chức cạnh cầu thận bài tiết renin, hoạt hoá hệ thống renin- angiotensin dẫn đến cường aldosteron thứ phát.

Các thuốc lợi tiểu tác động trên ống lượn gần làm tăng dòng chảy qua ống thận bằng cách ức chế tái hấp thu NaCl. Sự bài tiết kali tăng cường bởi sự tăng tốc độ dòng chảy này.

Cam thảo chứa acid glycyrrhizic, có tác động trên ống thận tương tự như aldosteron.

Giảm kali máu thường gặp ở các bệnh nhân bị nôn hay hút dạ dày do mất kali qua chất nôn. Tiêu chảy hay lạm dụng thuốc tẩy tràng làm tăng mất kali qua phân.

Các triệu chứng của giảm kali máu là do tác động của giảm kali trên cơ, chức năng thận và dẫn truyền ở cơ tim. Kali giảm gây tăng điện thế nghỉ của màng, làm giảm tính kích thích của cơ gây yếu cơ và liệt. Các triệu chứng của yếu cơ như chuột rút, liệt nhẹ, co cứng cơ thường xuất hiện khi kali huyết tương dưới 2,5 mmol/L. Tuy nhiên, sự xuất hiện các triệu chứng còn phụ thuộc các yếu tố khác như nồng độ canxi, pH và tốc độ giảm kali máu. Trong trường hợp nặng có thể dẫn đến tử vong do suy hô hấp. Giảm kali máu còn làm đảo lộn chức năng thận, gây đa niệu.

3.3. Tăng kali máu (Hyperkalemia)

Tăng kali máu xảy ra khi nồng độ kali huyết tương trên 5 mmol/L.

Bảng 7.4. Các nguyên nhân của tăng kali máu

Chế độ ăn có nhiều kali	Hiếm khi gây tăng kali máu trừ khi có suy thận kèm theo
Tăng phá huỷ tế bào	Tổn thương mô do chấn thương, phẫu thuật
Giảm hấp thu kali vào tế bào	Nhiễm acid Thiếu hụt insulin
Suy giảm bài tiết ở thận	Suy thận Giảm aldosteron
Tăng kali máu giả tạo	Chứng tăng bạch cầu Chứng tăng tiểu cầu Huyết tán

Trong nhiễm acid, H^+ di chuyển vào trong tế bào để làm tăng pH máu, đổi lại kali sẽ đi ra. Cứ giảm 0,1 đơn vị pH sẽ gây tăng 0,6 mmol/L kali. Insulin làm tăng vận chuyển kali vào cơ và gan nên thiếu hụt insulin gây tăng kali máu.

Suy thận cấp là nguyên nhân chính gây tăng kali máu vì con đường đào thải kali có ý nghĩa nhất là thận. Suy thận mạn hiếm khi gây tăng kali máu có ý nghĩa trừ khi mức lọc cầu thận nhỏ hơn 15 - 20 ml/phút. Trong suy thận mạn, cơ thể tìm cách thích ứng bằng cơ chế ngoài thận để ngăn ngừa tăng kali máu.

Bình thường kali huyết thanh cao hơn kali huyết tương từ 0,2 - 0,3 mmol/L do quá trình đông máu bình thường. Khi sự khác biệt lớn hơn là tăng kali máu giả tạo. Kali máu tăng giả tạo do sự giải phóng kali từ hồng cầu, bạch cầu hay tiểu cầu trong quá trình đông máu hoặc do huyết tán; thường gặp khi bạch cầu > 100.000/ mm^3 hoặc tiểu cầu > 500.000/ mm^3.

Triệu chứng của tăng kali máu là yếu cơ, bất thường dẫn truyền ở tim do kali tăng gây giảm điện thế nghỉ ở màng tế bào. Kali máu tăng trên 7 mmol/L là cấp cứu y khoa. Kali máu tăng tác động trầm trọng trên chức năng tim, có thể gây ngừng tim.

4. CLO (CHLORIDE)

Clo là anion chủ yếu ở ngoài tế bào. Nồng độ Cl^- bình thường từ 99- 109 mmol/L. Trừ một số ngoại lệ, chuyển hoá bình thường của Cl^- liên quan chặt chẽ với Na^+. Vì liên quan với natri, chức năng chính của Cl^- là duy trì cân bằng thể dịch và áp lực thẩm thấu của thể dịch. Cl^- thường thay đổi tỷ lệ thuận với natri cho mỗi một sự thay đổi hàm lượng nước của cơ thể. Sự thay đổi hàm lượng Cl^- không cân xứng với Na^+ thường do sự rối oạn thăng bằng acid-base của cơ thể. Cl^- còn đóng vai trò quan trọng trong cân bằng cation-anion bình thường (xem sự chuyển dịch của clo trong chương vận chuyển khí).

Lượng Clo trung bình trong chế độ ăn khoảng 70-200 mmol/ ngày dưới dạng muối natri hoặc kali. Clo được hấp thu ở ruột non. Sự điều hoà nồng độ clo có liên quan với sự tái hấp thu Na^+ ở ống lượn gần và quai Henle.

4.1. Giảm clo máu (Hypochloremia)

Khi nồng độ clo huyết tương < 99 mmol/L gọi là giảm clo máu.

Bảng 7.5. Các nguyên nhân gây giảm clo máu

Mất qua đường tiêu hoá	Nôn kéo dài Hút dạ dày
Mất qua da	Bỏng
Mất qua thận	Lợi tiểu Nhiễm kiềm chuyển hoá

Bình thường sự mất Clo qua đường dạ dày ruột không đáng kể. Tuy nhiên nôn kéo dài và hút dạ dày có thể gây giảm clo máu vì dịch dạ dày chứa HCl.

Sự sử dụng thuốc lợi tiểu làm tăng bài tiết natri sẽ kèm theo tăng bài tiết clo. Trong nhiễm kiềm chuyển hoá, HCO_3^- tăng cao, để bù lại sự tích luỹ điện tích âm do gia tăng bicarbonat, thận tăng bài tiết clo gây giảm clo máu.

4.2. Tăng clo máu (Hyperchloremia)

Khi nồng độ clo máu > 109 mmol/L gọi là tăng clo máu.

Bảng 7.6. Nguyên nhân gây tăng clo máu

Mất nước	
Nhiễm acid ống thận	
Nhiễm acid chuyển hoá	Tiêu chảy kéo dài Nhiễm độc salicylat

Thường thì những trạng thái gây tăng natri máu cũng thường kéo theo tăng clo máu. Tuy nhiên trong nhiễm acid chuyển hoá, do nồng độ bicarbonat giảm, để duy trì nồng độ anion bình thường Cl^- được giữ lại dẫn đến tăng clo máu trong khi natri máu bình thường.

5. KHOẢNG TRỐNG ANION (ANION GAP)

Trong cơ thể, các chất điện giải luôn ở trạng thái trung hoà về điện, có nghĩa là tổng điện tích các cation bằng với tổng điện tích các anion. Tuy nhiên, sự định lượng các chất điện giải thường làm chủ yếu là Na^+, K^+, Cl^-, HCO_3^-. Sự khác biệt giữa các cation và anion đo được gọi là khoảng trống anion. Có hai công thức tính khoảng trống anion:

$$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-) = 8\text{-}16 \text{ mml/L}$$

$$(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-) = 12\text{-}20 \text{ mmol/L}$$

Vì kali là cation chủ yếu trong tế bào, nồng độ của kali ngoài tế bào nhỏ nên công thức thứ hai ít dùng hơn. Giá trị 8-16 mmol/L là do sự đóng góp của các anion không được định lượng như protein, sulphat, phosphat và acid hữu cơ. Trừ trường hợp sai số do xét nghiệm, sự thay đổi khoảng trống anion phản ánh sự thay đổi các anion hay cation không được đo lường. Sự tính toán khoảng trống anion có ý nghĩa lâm sàng nhất trong rối loạn thăng bằng acid-base. Sự tính toán khoảng trống anion còn là một cách thức hữu ích mà không tốn kém trong kiểm tra chất lượng xét nghiệm, thường được nhiều máy tự động phân tích điện giải tính toán.

Giảm khoảng trống anion không có ý nghĩa nhiều như tăng khoảng trống anion. Sự tăng kali máu, tăng canxi máu hay tăng magiê máu gây giảm khoảng trống anion hiếm khi gặp vì sự tăng các cation này đến mức độ cao như vậy là giới hạn nguy hiểm cho sự sống.

Giảm khoảng trống anion do giảm albumin máu là nguyên nhân hay gặp nhất. Sự giảm anion protein phải được bù lại bằng cách tăng các anion được đo lường.

Bảng 7.7. Các nguyên nhân gây tăng khoảng trống anion.

Giảm các cation không được định lượng (Ca^{++}, Mg^{+}, K^{+})	Hiếm gặp trên lâm sàng vì nồng độ các cation này thấp hơn nhiều so với natri
Tăng các anion không được định lượng	Tăng ure máu (phosphat, sulphat) Nhiễm acid lactic Nhiễm thể ceton Ngộ độc: methanol, ethylen glycol, salicylat Kháng sinh liều cao
Sai số xét nghiệm	Tăng natri Giảm clo hoặc bicarbonat

Bảng 7.8. Các nguyên nhân gây giảm khoảng trống anion

Tăng các cation không được đo lường	Ca^{++}, Mg^{+}, K^{+} Paraprotein
Giảm các cation không được đo lường	Giảm albumin máu
Sai số xét nghiệm	Giảm natri Tăng clo hoặc bicarbonat

Điện giải niệu

Việc đo lường các chất điện giải trong nước tiểu có ít giá trị chẩn đoán vì rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự bài tiết điện giải niệu. Các biến thiên như chế độ ăn, tình trạng nước, huyết động học, tư thế đứng, cân bằng acid-base, các thuốc, tình trạng bệnh lý đều là các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ các chất điện giải trong nước tiểu.

6. MAGIE

Magie là ion dương (cation) phổ biến thứ hai trong tế bào. Khoảng 31% magie của toàn cơ thể ở khu vực trong tế bào, 67% ở xương, chỉ khoảng 1% đến 2% có trong huyết tương với nồng độ từ 1,5 đến 2,5 mEq/L (0,75 đến 0,96 mmol/L). Khoảng 35% magiê huyết thanh gắn với protein, phần còn lại ở dạng tự do hoặc tạo phức với các phân tử trọng lượng thấp. Magie có nhiều chức năng trong cơ thể. Magie trong tế bào đóng vai trò quan trọng trong các hoạt động sinh lý tế bào, là chất cộng tác của nhiều enzym liên quan đến vận chuyển, dự trữ và sử dụng năng lượng. Các phản ứng có sự tham gia của ATP được hoạt hóa bởi magie. Magie còn đóng vai trò quan trọng trong chuyển hóa carbohydrat, chất béo, acid nucleic, protein.

Chế độ ăn bình thường hàng ngày cung cấp khoảng 25 mEq magie, cao hơn một chút so với nhu cầu hàng ngày. Nhiều yếu tố điều hòa chuyển hóa magie vẫn chưa được biết. Thận giữ lại magie khi thiếu hụt magie. Bài tiết magie qua thận được cho là do aldosteron kiểm soát theo cơ chế tương tự như với kali.

6.1. Giảm magie máu

Giảm magie máu khi nồng độ magie dưới 0,75 mmol/L. Triệu chứng của giảm magie máu thường chỉ xuất hiện khi magie máu dưới 0,5 mmol/L. Các nguyên nhân của giảm magie máu được trình bày ở bảng 7.9.

Bảng 7.9. Các nguyên nhân gây giảm magie máu

Giảm trong chế độ ăn hoặc hấp thu ở ruột	Suy dinh dưỡng Hội chứng kém hấp thu Tiêu chảy Nghiện rượu
Mất qua thận quá mức	Lợi tiểu Cường aldosteron Cường cận giáp tiên phát

Rất khó có thể gây giảm magie máu bởi hạn chế một mình magie trong chế độ ăn. Tuy nhiên, kém dinh dưỡng kéo dài hoặc truyền dịch tĩnh mạch không có magie có thể dẫn tới giảm magie máu. Thiếu hụt magie tương đối hay gặp ở bệnh nhân nằm viện. Trong hội chứng kém hấp thu, magie được bài tiết trong phân dưới dạng muối xà phòng. Tiêu chảy có thể gây mất magie qua đường ruột. Nghiện rượu là một nguyên nhân hay gặp khác gây giảm magie máu do thường xuyên tiêu thụ thức ăn không đủ magie.

Lợi tiểu làm mất hàng loạt magie qua thận. Mất magie qua thận còn xảy ra do kết quả của sản xuất quá nhiều aldosteron hoặc trong cường cận giáp sự tăng tiết PTH ức chế hấp thu magie ở ống thận.

Các triệu chứng của giảm magie máu bao gồm các biểu hiện tâm thần và thần kinh như trầm cảm, lú lẫn, ảo giác, co giật, yếu cơ với dấu hiệu tetany. Các biểu hiện tim mạch của thiếu hụt magie là rất quan trọng về lâm sàng vì nhịp tim không đều trầm trọng có thể xảy ra. Thiếu hụt magie mạn tính trầm trọng có thể liên quan đến vữa xơ động mạch và rối loạn lipid máu. Các bằng chứng còn gợi ý rằng thiếu hụt magie liên quan đến các bất thường tim mạch khác như thiếu máu tạm thời cơ tim hay nhồi máu cơ tim. Tầm quan trọng của magie trong dự phòng và điều trị các bệnh tim mạch càng ngày càng tăng, do đó nhu cầu định lượng magie trong phòng xét nghiệm cũng tăng cao. Điều trị bao gồm chỉ định muối magie như magie sulfat. Giảm magie có thể ngăn ngừa tác dụng của PTH trên xương, gây ra giảm đồng thời cả canxi máu. Nếu cả canxi máu giảm, cần bổ sung cả canxi để điều trị.

6.2. Tăng magie máu

Tăng magie máu có thể xảy ra khi magie huyết thanh trên 1,25 mmol/L, mặc dù các triệu chứng thường chỉ xuất hiện khi magie máu trên 2 mmol/L. Các nguyên nhân gây tăng magie máu được trình bày ở bảng 7.10.

Bảng 7.10. Các nguyên nhân gây tăng magie máu

Suy thận	
Nhiễm độc magie	Kháng acid Sữa có chứa magie

Nguyên nhân hay gặp nhất của magie máu tăng là suy thận. Nhiễm độc magie có thể xảy ra do tiêu hóa một trong nhiều sản phẩm kháng acid thương mại chứa muối magie hoặc tiêu thụ sữa có nhiều magie, thuốc tẩy.

Các triệu chứng của tăng magie máu do tác dụng độc của magie trên hệ thần kinh trung ương và chức năng tim mạch. Nồng độ magie từ 2,5 đến 3,5 mmol/L gây ngủ gà ngủ gật, ức chế trung tâm hô hấp và hôn mê có thể xảy ra ở nồng độ cao 5 đến 7,5 mmol/L. Ngừng tim xảy ra khi nồng độ magie từ 7,5 đến 10 mmol/L. Tăng nồng độ magie ức chế giải phóng acetylcholin và ức chế dẫn truyền thần kinh ở bản vận động thần kinh cơ. Ngộ độc magie có thể điều trị bằng lợi tiểu và cải thiện chức năng thận.

7. KỸ THUẬT PHÂN TÍCH CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI

7.1. Natri và Kali

Phương pháp tham chiếu để định lượng Na^+ và K^+ là phương pháp quang phổ hấp thụ nguyên tử. Tuy nhiên, phần lớn các phòng xét nghiệm sử dụng phương pháp quang phổ ngọn lửa (flame emission spectrophotometry) hoặc điện cực chọn lọc ion (ion-selective electrode) để định lượng hai ion này, trong đó phương pháp điện cực chọn lọc ion là phương pháp thông dụng nhất hiện nay. Các phương pháp quang phổ dựa trên thể mang ion sinh màu gần đây được đưa vào sử dụng trong các thiết bị phân tích sử dụng cho các phòng khám của bác sĩ. Phương pháp enzym cũng được đề cập và được dùng trong một số thiết bị chăm sóc tại chỗ.

Phương pháp quang kế ngọn lửa thường pha loãng mẫu 1/100 hoặc 1/200 với dung dịch pha loãng có chứa chất chuẩn nội. Chuẩn nội hay dùng nhất là lithium 15 mmol/L, nhưng censium nồng độ 1,5 mmol/L cũng được sử dụng. Nhiệt độ cao của ngọn lửa propan (khoảng 1925°C) làm bay hơi muối, muối lấy được điện tử từ chất khí có tính khử tạo dạng nguyên tử Na^0 và K^0 ở trạng thái nền. Các nguyên tử này bị đốt nóng bởi nhiệt độ, chuyển sang dạng kích thích Na^+ và K^+. Các nguyên tử kích thích này sẽ phân rã trở về trạng thái nền và phát sáng. Sự phát sáng của Na được đo ở 589 nm, của K được đo ở 766 nm, Li ở 671 nm và Ce ở 852 nm. Lượng ánh sáng phát ra tỷ lệ trực tiếp với nồng độ Na^+ và K^+. Mặc dù chỉ 1 đến 5% các nguyên tử trong ngọn lửa phát sáng, nhưng vẫn đủ cho phép đo chính xác và xác thực.

Phương pháp điện cực chọn lọc ion dựa trên nguyên lí của kỹ thuật đo điện thế (potentiometry), sự chênh lệch điện thế giữa điện cực chuẩn và điện cực chỉ thị tỷ lệ thuận với nồng độ của ion được đo lường. Màng thủy tinh được chế tạo có tính chọn lọc với Na^+ và loại bỏ các cation khác. Màng valinomycin được dùng cho đo lường K^+ có thể loại bỏ hiệu quả Na^+ và các ion nhiễu khác.

Phương pháp điện cực chọn lọc ion có thể trực tiếp hoặc gián tiếp. Phương pháp trực tiếp không đòi hỏi pha loãng mẫu, đo lường ion trong nước huyết tương chứ không phải trong tổng thể tích. Vì vậy, các chất hòa tan như lipid, protein khi tăng cao sẽ không ảnh hưởng đến phép đo. Phương pháp gián tiếp chỉ cần một lượng mẫu nhỏ. Khi pha loãng sẽ dựa trên thể tích toàn phần, vì vậy khi lipid máu cao hoặc protein máu cao sẽ ảnh hưởng đến kết quả. Nước trong huyết tương chiếm 93% thể tích toàn phần. Khoảng quy chiếu bằng phương pháp trực tiếp cao hơn phương pháp gián tiếp và quang kế ngọn lửa khoảng 7%.

Huyết tương, huyết thanh, máu toàn phần, nước tiểu, các dịch thể khác đều có thể dùng làm mẫu bệnh phẩm để đo Na^+ và K^+. Nếu là huyết tương, chất chống đông phải là lithium heparin vì sodium heparin làm việc định lượng Na^+ không còn ý nghĩa. Huyết tương và huyết thanh cần tách tế bào trong vòng 3 giờ để tránh sự thoát K^+ từ tế bào ra. Huyết tán bất kể mức độ nào cũng có thể gây tăng giả tạo K^+. Cần phải loại bỏ các mẫu huyết tán hoặc ghi chú trên phiếu trả kết quả nếu không thể lấy được mẫu bệnh phẩm mới. Huyết tương và huyết thanh ổn định ít nhất một tuần ở nhiệt độ phòng hoặc tủ lạnh.

7.2. Clo

Clo có thể được định lượng trong huyết thanh, huyết tương, dịch não tủy, nước tiểu, mồ hôi và đôi khi trong các dịch sinh học khác. Phương pháp hay sử dụng nhất hiện nay là phương pháp điện cực chọn lọc ion. Phương pháp chuẩn độ ampe/đo màu và phương pháp nitrat thủy ngân/ thyocianat là các phương pháp không phải điện cực chọn lọc ion.

Phương pháp điện cực chọn lọc ion được dùng trong phần lớn các máy hóa sinh tự động. Nguyên lí kỹ thuật cũng như các hạn chế của phương pháp này tương tự như với Na^+, K^+. Thành phần đặc trưng của phương pháp là điện cực bạc-clorua bạc hoặc sulfide bạc. Điện cực chọn lọc ion có thể sử dụng mẫu không pha loãng (trực tiếp) hoặc mẫu pha loãng (gián tiếp).

Phương pháp chuẩn độ đo màu được sử dụng trong một vài máy phân tích và là cơ sở cho phương pháp quy chiếu của clo. Ion bạc được tạo ra từ điện cực bạc dưới một điện thế không đổi sẽ phản ứng với ion Cl để tạo Clorua bạc kết tủa. Điểm cuối được phát hiện bằng đo ampe bởi đôi điện cực thứ hai, điện cực này đo ion bạc tự do một cách đặc hiệu khi mà tất cả các ion Cl đã tiêu thụ hết. Trên nguyên tắc, ta có thể tính được lượng ion bạc sinh ra từ số coulomb và hằng số Faraday. Trong thực hành, thời gian cần để chuẩn độ ion clo của dung dịch chuẩn và dung dịch chưa biết với một dòng điện hằng định sẽ được đo. Nồng độ dung dịch chưa biết sẽ được tính theo công thức sau:

Nồng độ Cl dung dịch chưa biết/ Thời gian chuẩn độ dung dịch chưa biết = Nồng độ Cl của dung dịch chuẩn/ Thời gian chuẩn độ dung dịch chuẩn

Điện cực bẩn làm giảm độ chính xác của kết quả, vì vậy cần định kỳ vệ sinh điện cực.

Phương pháp thủy ngân thiocyanat

$2Cl^- + Hg(SCN)_2 \rightarrow HgCl_2 + 2(SCN^-)$

$3(SCN^-) + Fe^{3+} \rightarrow Fe(SCN)_3$

Thyocianat bị đẩy ra từ phản ứng 1 sẽ phản ứng với sắt ba để tạo thyocianat sắt, phức hợp màu đỏ có thể định lượng ở 525 nm. Phản ứng tạo thyocianat sắt rất nhạy với sự thay đổi nhiệt độ, vì vậy nhiệt độ cần giữ ổn định để đạt được kết quả chính xác.

Phương pháp phân tích clo bằng khối phổ-đồng vị pha loãng sử dụng ^{37}Cl là phương pháp dùng trong nghiên cứu và các phòng xét nghiệm quy chiếu.

Mẫu bệnh phẩm: huyết thanh, huyết tương, nước tiểu hoặc các dịch sinh học khác đều có thể dùng định lượng Cl^-. Cần phải nhanh chóng tách dịch khỏi các tế bào để tránh sự dịch chuyển cân bằng ion do chuyển hóa và thay đổi pH. Cl ổn định ít nhất một tuần ở nhiệt độ phòng, tủ lạnh. Một số máy có thể định lượng clo trong máu toàn phần, việc sử dụng mẫu máu toàn phần cần thực hiện trong vòng 2 giờ để tránh sự dịch chuyển các ion.

Mồ hôi cần được thu thập sau khi kích thích bằng pilocarpin. Vùng da kích thích phụ thuộc vào thể tích mồ hôi cần có cho phân tích. Trẻ em dưới 2-3 tuần tuổi có thể bài tiết mồ hôi không ổn định, vì vậy thử nghiệm định lượng clo trong mồ hôi nên tiến hành sau giai đoạn này.

7.3. Magiê

Phương pháp ưa thích để phân tích Mg là hấp thụ nguyên tử. Lathan và stronti có trong dung dịch pha loãng sẽ gắn với phosphat để ngăn cản việc tạo thành hợp chất Mg-phosphat không được đo. Mg có thể định lượng bằng phương pháp quang phổ và huỳnh quang.

Vì nồng độ Mg trong hồng cầu cao hơn huyết thanh nên các mẫu huyết tán làm nồng độ Mg cao giả tạo. Huyết thanh cần được tách sớm để tránh sự thoát Mg từ tế bào ra.

7.4. Áp lực thẩm thấu

Một số đặc điểm của dung dịch liên quan đến tổng số các phần tử hòa tan trong dung dịch. Khi áp lực thẩm thấu của dung dịch thay đổi, các đặc điểm phụ thuộc số lượng phần tử cũng thay đổi theo. Ví dụ, sự tăng ALTT làm tăng áp suất thẩm thấu, tăng điểm sôi của dung dịch, giảm điểm đóng băng và giảm áp suất hơi của dung dịch.

Một mol của chất không phân ly như glucose sẽ hạ điểm đông của 1 kg nước 1.858°C. Áp suất hơi của nó cũng sẽ giảm 0,3 mmHg, trong khi điểm sôi tăng 0,52°C. Lượng 1 mol chất không phân ly trong dung dịch trên tạo 1 osmol. Trong khi đó, 1 mol chất điện ly như NaCl sẽ phân ly thành hai mol ion trong 1 kg nước. Do vậy, 1 mol NaCl trong dung dịch 1 kg nước sẽ tạo ra 2 osmol. Đơn vị thường dùng đo ALTT là mOsmol (mOsm/kg) vì các dịch sinh lý có ALTT tương đối thấp.

ALTT thường được đo bằng áp lực thẩm thấu kế với phương pháp hạ điểm đông của dung dịch (freezing point depression). Nước tiểu hay huyết tương được đặt vào trong buồng làm lạnh được kiểm soát. Đầu dò nhiệt nhạy cảm sẽ đo nhiệt giải phóng bởi chất lỏng khi đông lại và liên kết nhiệt giải phóng với điểm đông của chất lỏng. Mức độ hạ điểm đông của mẫu so với nước tinh khiết là tỷ lệ thuận với tổng phần tử hòa tan trong dung dịch hay áp lực thẩm thấu.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày khái niệm áp lực thẩm thấu, cách tính toán khoảng trống áp lực thẩm thấu, giải thích ý nghĩa lâm sàng của sự tăng khoảng trống áp lực thẩm thấu.
2. Định nghĩa, liệt kê các chất điện giải chính ở khu vực trong và ngoài tế bào, khái niệm trung hòa điện tích.
3. Trình bày phân bố, chức năng sinh lý chính, giá trị bình thường và cơ chế điều hòa hằng định nội môi của các chất điện giải: Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++}.
4. Trình bày các nguyên nhân, biểu hiện lâm sàng của các rối loạn điện giải sau: hạ Na^+ máu, tăng Na^+ máu, hạ K^+, tăng K^+ máu, hạ clo và tăng clo máu, hạ Mg^{++} và tăng Mg^{++} máu.
5. Trình bày khái niệm khoảng trống anion, cách tính toán khoảng trống anion và các nguyên nhân gây tăng hay giảm khoảng trống anion.
6. Trình bày nguyên lí kỹ thuật phân tích các chất điện giải: Na^+, K^+, Cl^-, Mg^{++}, đo ALTT, mẫu bệnh phẩm và các nguyên nhân gây sai số.

Chương 8

KHÍ MÁU VÀ THĂNG BẰNG ACID-BASE

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được các khái niệm cơ bản về acid, base, base liên hợp, pH, dung dịch đệm, vai trò của dung dịch đệm, cơ chế đệm của hệ đệm bicarbonat/acid carbonic, Hb, phosphat, protein*
2. *Trình bày được phương trình Henderson-Haselbalch, ý nghĩa của nó trong phân tích tác dụng đệm của hệ đệm bicarbonat*
3. *Trình bày được vai trò của phổi, thận trong điều hòa thăng bằng acid-base.*
4. *Trình bày được sự trao đổi khí ở phổi, ở mô, các yếu tố ảnh hưởng đến vận chuyển oxy, sự phân ly oxy*
5. *Trình bày được định nghĩa, nguyên nhân, các biến đổi xét nghiệm, cơ chế bù trừ của các rối loạn thăng bằng acid-base sau đây:*
   - *Nhiễm acid chuyển hóa*
   - *Nhiễm kiềm chuyển hóa*
   - *Nhiễm acid hô hấp*
   - *Nhiễm kiềm hô hấp*
   - *Các rối loạn hỗn hợp*
6. *Trình bày được quy trình thu thập mẫu bệnh phẩm và vận chuyển, bảo quản mẫu bệnh phẩm cho xét nghiệm khí máu và thăng bằng acid-base, các lưu ý để tránh sai số xét nghiệm.*
7. *Trình bày được nguyên lí, quy trình, các thành phần của các phép đo lường: pH bằng phép đo điện thế, pCO2 bằng điện cực, pO2 bằng ampe kế*

Duy trì sự hằng định nội môi trong cơ thể là hoạt động sinh lý quan trọng nhất của con người. Thăng bằng acid base giúp đảm bảo pH sinh lý. Chỉ tại pH này các phản ứng hóa học cung cấp năng lượng cho cơ thể sống mới có thể xảy ra. Một trong các vấn đề quan trọng của hóa sinh lâm sàng là thăng bằng acid-base và sự hằng định nội môi của khí máu. Các thông số này dùng đánh giá các bệnh nhân có tình trạng nguy kịch. Các thông số này có sự liên quan chặt chẽ, các thông số đo lường được bổ sung thêm bởi các thông số tính toán. Vì vậy, chỉ tập trung trên kết quả xét nghiệm có thể dẫn đến sai lầm khi đánh giá bệnh nhân.

Chương này bàn luận về trao đổi khí (oxy và carbonic), cùng với các cơ chế duy trì thăng bằng acid base của cơ thể, diễn giải các kết quả phân tích khí máu và thăng bằng acid-base, các kỹ thuật và thiết bị sử dụng để đo lường các thông số này.

1. CÁC KHÁI NIỆM CƠ BẢN

1.1. Acid và base

Acid là chất có khả năng phân ly thành H^+ trong dung dịch, vì vậy acid còn gọi là chất cho proton. Acid được ký hiệu là HA.

Base là chất có khả năng nhận H^+ hoặc là chất có khả năng sinh OH^-.

Khi hòa tan trong nước, acid phân ly thành H^+ và A^-, A^- được gọi là base liên hợp vì có khả năng nhận H^+.

Khả năng phân ly trong nước của các acid- base được mô tả bởi hằng số phân ly K. pK = - logK. Tại pH bằng pK, dạng acid phân ly và không phân ly có nồng độ tương đương. Acid mạnh có pK dưới 3 trong khi base mạnh có pK trên 9. Với các acid, khi tăng pH lên trên pK sẽ gây phân ly H^+.Với các base, giảm pH xuống dưới pK làm base giải phóng OH^-. Nhiều acid hoặc base có nhiều pK, nghĩa là chúng có thể nhận hoặc cho hơn một H^+.

1.2. Nước và pH

Nước tinh khiết phân ly một phần nhỏ thành H^+ và OH^-. Nồng độ H^+ trong dung dịch xác định tính acid của dung dịch. Ở trạng thái cân bằng, nồng độ $H^+ = OH^- = 10^{-7}$ mol/L. pH của nước tinh khiết = $-\log[H^+] = 7$.

Dung dịch acid có ngồng độ $H^+ > 10^{-7}$ mol/L, nên pH<7. Ngược lại, dung dịch base có pH >7.

1.3. Dung dịch đệm

Dung dịch đệm là dung dịch có khả năng chống lại sự thay đổi pH của một dung dịch khi ta thêm acid hay base vào. Dung dịch đệm bao gồm acid yếu hoặc base yếu và muối của nó. Hiệu quả hoạt động của một dung dịch đệm phụ thuộc vào pK của hệ thống đệm và pH của môi trường. Trong huyết tương, hệ đệm acid carbonic- bicarbonat có pK là 6.1, là một trong những hệ đệm chính.

$$H_2CO_3 \leftrightarrow HCO_3^- + H^+$$

Phương trình tính pH của dung dịch đệm là:

$$pH = pK + \log [A^-]/[HA]$$

Đây là phương trình Henderson-Hasselbach. Khả năng đệm tối đa của dung dịch có được khi $[A^-] = [HA]$, tức pH= pK. Dung dịch đệm hoạt động hiệu quả nhất chống lại sự thay đổi pH khi pH trong vòng ± 2 đơn vị pH của pK. Trong cơ thể người, các hệ đệm hoạt động hiệu quả nhất là Hb với pK 7,2, phosphat với pK= 6,8 và bicarbonat với pK=6,1. Hệ đệm bicarbonat rất quan trọng vì hoạt động của nó liên quan với điều hòa của phổi và thận.

pH máu bình thường là 7,4. Weisberg lấy ví dụ về hiệu quả của hệ thống đệm trong máu: Nếu 100 ml nước cất có pH 7,35 và thêm vào 1 giọt HCl 0,05 mol/L thì pH sẽ giảm xuống còn 7. Trong khi đó 100 ml máu có pH 7,35 muốn giảm xuống bằng 7 thì cần thêm vào khoảng 25 ml HCl 0,05 mol/L. Với 5,5 L máu thì cần khoảng 1300 mL HCl để làm pH giảm xuống 7.

2. ĐIỀU HÒA THĂNG BẰNG ACID-BASE

Nồng độ H^+ bình thường trong dịch ngoài tế bào là 36- 44 nmol/L (pH 7,34 – 7,44). Tuy nhiên, trong quá trình chuyển hóa cơ thể tạo ra một lượng H^+ lớn hơn nhiều. Bằng các cơ chế điều hòa tinh vi của cơ thể, cơ thể kiểm soát và bài tiết H^+ để duy trì sự hằng định nội môi của pH. Bất cứ sự thay đổi H^+ nào nằm ngoài khoảng này đều gây ra sự thay đổi tốc độ các phản ứng hóa học trong tế bào và ảnh hưởng đến nhiều quá trình chuyển hóa của cơ thể và có thể gây mất ý thức, kích thích thần kinh cơ, co giật, hôn mê và tử vong.

2.1. Hệ thống đệm

Hệ thống đệm có trong tất cả các dịch cơ thể là cơ chế bảo vệ đầu tiên chống lại sự thay đổi nồng độ H^+. Hệ đệm bao gồm acid yếu và muối của nó hoặc base liên hợp. Hệ đệm bicarbonat gồm H_2CO_3 và HCO_3^-. H_2CO_3 là acid yếu vì nó không phân ly hoàn toàn thành H^+ và HCO_3^-. Khi một acid thêm vào, HCO_3^- sẽ phản ứng với H^+ tạo H_2CO_3. Khi một base thêm vào, H_2CO_3 sẽ kết hợp với OH^- tạo nước và HCO_3^-. Trong cả hai trường hợp, pH chỉ thay đổi rất ít khi so với việc thay đổi pH của dung dịch không có khả năng đệm khi thêm acid hay base vào.

Mặc dù hệ đệm bicarbonat khả năng đệm thấp, đây vẫn là một hệ đệm quan trọng vì ba lý do: (1) H_2CO_3 phân ly thành CO_2 và H_2O, CO_2 sau đó được thải ra ngoài qua phổi và H^+ dưới dạng nước; (2) thay đổi CO_2 làm thay đổi tốc độ thông khí và (3) HCO_3^- có thể được kiểm soát bởi thận. Hơn nữa, hệ đệm này ngay lập tức chống lại tác dụng của các acid cố định không bay hơi (H^+A^-) bằng cách gắn với H^+. Sau đó H_2CO_3 phân ly và H^+ sẽ được trung hòa bởi khả năng đệm của hemoglobin.

Các hệ đệm khác cũng đóng vai trò quan trọng. Hệ đệm phosphat (HPO_4^{-2}/ $H_2PO_4^-$) đóng vai trò quan trọng trong huyết tương và tế bào hồng cầu và tham gia vào trao đổi Na^+ với H^+ trong dịch lọc nước tiểu. Protein huyết tương, đặc biệt là nhóm imidazol của histidin cũng là hệ đệm quan trọng trong huyết tương. Phần lớn các protein trong máu tích điện âm và có khả năng nhận H^+.

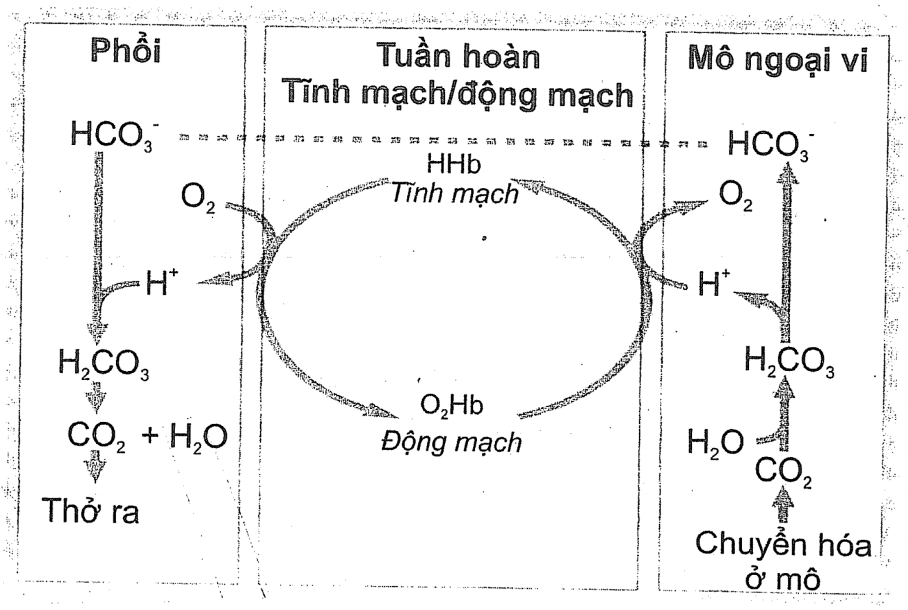
2.2. Điều hòa thăng bằng acid-base bởi phổi và thận

Phổi và thận đóng vai trò quan trọng trong điều hòa pH máu. Mối liên quan giữa phổi và thận trong duy trì thăng bằng acid-base được mô tả bởi phương trình Henderson- Hasselbach. Tử số là HCO_3^- biểu thị chức năng thận, trong khi mẫu số là

pCO_2 đại diện cho chức năng phổi. Phổi điều hòa pH thông qua giữ lại hay đào thải CO_2 bằng cách thay đổi tốc độ và thể tích thông khí. Thận điều hòa pH bằng bài tiết acid, chủ yếu dưới dạng ion amon và giữ lại HCO_3^- trong dịch lọc qua cầu thận.

CO_2, sản phẩm chuyển hóa cuối cùng của phần lớn các chuyển hóa ái khí, dễ dàng khuyếch tán ra khỏi mô nơi chúng được tạo ra và đi vào trong huyết tương, hồng cầu ở các mao mạch bao quanh mô. Trong huyết tương, một lượng nhỏ carbonic hòa tan trực tiếp hoặc kết hợp với protein để tạo dạng carbamin. Phần lớn CO_2 kết hợp với H_2O tạo H_2CO_3, sau đó H_2CO_3 nhanh chóng phân ly thành HCO_3^- và H^+. Phản ứng này do enzym carbonic anhydrase trong hồng cầu xúc tác. Sự phân ly acid carbonic làm nồng độ bicarbonat tăng trong hồng cầu và khuyếch tán ra ngoài huyết tương. Để đảm bảo sự cân bằng điện tích ở mỗi phía của màng hồng cầu, Cl^- sẽ khuyếch tán vào trong hồng cầu. Protein huyết tương và các hệ đệm huyết tương sẽ kết hợp với H^+ để đảm bảo duy trì pH ổn định.

Ở phổi, tiến trình ngược lại xảy ra. Khí O_2 hít vào khuyếch tán từ phế nang vào trong máu và gắn với Hb, tạo thành HbO_2. H^+ được giải phóng từ HHb trong máu tĩnh mạch sẽ kết hợp với HCO_3^- để tạo thành H_2CO_3. Acid carbonic phân ly thành nước và CO_2. CO_2 khuyếch tán vào phế nang và được thải ra ngoài qua động tác thở ra. Hiệu quả tương tác của phổi và hệ đệm bicarbonat làm cho nồng độ H^+ máu chỉ thay đổi rất ít giữa máu động mạch và tĩnh mạch.



Hình 8.1. Liên quan giữa hệ đệm bicarbonat và hệ đệm hemoglobin √

Thận đóng vai trò quan trọng trong điều hòa thăng bằng acid- base. Nồng độ bicarbonat trong dịch lọc tương tự như huyết tương. Thận tái hấp thu bicarbonat trong dịch lọc, chủ yếu ở ống lượn gần. Quá trình này không phải là vận chuyển trực tiếp bicarbonat qua màng tế bào ống lượn vào máu. Trước tiên, Na^+ trong dịch lọc trao đổi với H^+ của tế bào ống thận. H^+ kết hợp với HCO_3^- để tạo H_2CO_3, sau đó acid carbonic phân ly thành nước và CO_2 nhờ carbonic anhydrase. CO_2 dễ dàng khuyếch tán vào trong tế bào ống thận, tại đây nó kết hợp với nước tạo thành H_2CO_3 và phân ly giải phóng HCO_3^-. HCO_3^- sẽ được tái hấp thu vào máu cùng với Na^+. Khi nhiễm kiềm, thận sẽ bài tiết bicarbonat.

Trong điều kiện bình thường, một ngày cơ thể tạo ra 20 mol carbonic được đào thải qua phổi và 50 - 100 mmol acid không bay hơi (chủ yếu là acid sulfuric và phosphoric) đào thải qua thận. Do pH tối thiểu của nước tiểu là 4,5 nên chỉ một lượng nhỏ H^+ được bài tiết dưới dạng tự do, phần lớn H^+ trong nước tiểu kết hợp với phosphat dibasic (HPO_4^{2-}) và ammoniac tạo thành $H_2PO_4^-$ và amon (NH_4^+). Lượng HPO_4^{2-} có khả năng kết hợp với H^+ là khá hằng định, do vậy lượng H^+ bài tiết hàng ngày trong nước tiểu phụ thuộc phần lớn vào lượng amon được tạo thành. Vì tế bào ống thận có khả năng sinh NH_3 từ glutamin và các acid amin khác, nồng độ NH_3 sẽ tăng khi pH máu giảm.

3. OXY VÀ SỰ TRAO ĐỔI KHÍ

3.1. Oxy và carbonic (dioxid carbon)

Vai trò của oxy trong chuyển hóa là thiết yếu cho sự sống. Trong ty thể tế bào, điện tử từ sự oxy hóa NADH và $FADH_2$ được vận chuyển cho oxy phân tử, làm giải phóng năng lượng dùng cho tổng hợp ATP từ ADP. Mặc dù hiện nay việc đo lường oxy trong tế bào chưa thể thực hiện được, đánh giá tình trạng oxy của bệnh nhân là hoàn toàn có thể thực hiện được nhờ đo áp lực riêng phần của oxy (pO_2) cùng với pH và pCO_2 khi phân tích khí máu.

Để đảm bảo cung cấp đầy đủ oxy cho mô, đòi hỏi bảy điều kiện sau: (1) áp lực oxy khí quyển thích hợp, (2) thông khí thích đáng, (3) trao đổi khí giữa phổi và máu động mạch, (4) vận chuyển oxy bởi Hb, (5) lượng Hb thích hợp, (6) vận chuyển thích đáng (cung lượng tim) và (7) giải phóng oxy vào mô. Bất cứ sự rối loạn nào trong bảy yếu tố trên đều có thể dẫn đến cung cấp oxy cho mô kém.

Lượng oxy có trong không khí phụ thuộc vào khí áp. Ở mực nước biển, khí áp là 760 mmHg (Hệ thống đơn vị quốc tế 1 mmHg = 0,133 kPa). Theo định luật Dalton, áp lực toàn phần của khí quyển là tổng các áp lực riêng phần của các chất khí trong đó. Khí quyển với áp lực 760 mmHg chứa 20,93% oxy, 0,03% CO_2 và 78,1% nitơ và khoảng 1% các khí trơ. Phần trăm của các chất khí là như nhau ở tất cả các độ cao, áp lực riêng phần của mỗi chất khí trong khí quyển là bằng phần trăm của khí đó nhân với khí áp tại độ cao đó. Áp lực hơi nước tại 37°C là 47 mmHg phải được tính như áp lực riêng của một khí. Trong cơ thể, tất cả các chất khí luôn bão hòa hơi nước. Ví dụ, áp lực riêng phần của O_2 trong cơ thể ở mực nước biển là: (760- 47) x 20,93% = 149 mmHg (37°C). Áp lực riêng phần của CO_2 trong cơ thể ở mực nước biển là: (760- 47) x 0,03% = 2 mmHg (ở 37°C).

Không khí đi vào phổi nhờ sự giãn nở của khoang ngực, tạo một áp lực âm tạm thời, làm không khí đi vào các nhánh phế quản và phế nang. Bắt đầu thì hít vào, các khí này sẽ trộn lẫn với khí giữ lại ở khoảng chết của lần thở ra trước đó. Khí hít vào bị pha loãng ra và làm ấm lên tới $37^{o}C$ và bão hòa hoàn toàn hơi nước. pO_2 trung bình trong phế nang là khoảng 110 mm Hg. Có 3 yếu tố ảnh hưởng đến áp lực của pO_2 trong phế nang: (1) Tỷ lệ phần trăm của oxy trong khí hít vào hay FiO_2 (fraction of inspired oxygen), FiO_2 có thể tăng lên khi thở hỗn hợp khí 100% oxy, (2) lượng CO_2 trong khí thở ra pha loãng khí hít vào, bệnh nhân tăng chuyển hóa (ví dụ sốt) có thể tạo ra nhiều CO_2 hơn khả năng đào thải, làm tăng pCO_2 trong máu và khí thở ra; và (3) tỷ lệ thể tích của khí hít vào với thể tích của khí ở khoảng chết. Thể tích của khoảng chết (trên đường dẫn khí) thường không đổi vì nó được khống chế bởi giải phẫu cơ thể. Người thở nông sẽ có ít không khí trong lành đi vào phổi hơn người thở sâu.

Có rất nhiều yếu tố ảnh hưởng đến lượng oxy di chuyển từ phế nang vào máu và từ máu vào mô. Trong số đó hay gặp nhất là:

– Phá hủy phế nang: diện tích bề mặt phế nang bình thường lớn bằng sân tennis. Khi diện tích bề mặt bị giảm nhiều do bệnh lý như khí phế thũng, lượng oxy vào máu sẽ giảm.

– Phù phổi: khí khuyếch tán từ phế nang vào mao mạch qua một khoảng nhỏ. Trong phù phổi, lượng dịch thoát vào khoang này, làm tăng khoảng cách giữa phế nang và thành mao mạch, tạo rào chắn cản trở khuếch tán khí.

– Tắc đường dẫn khí: đường dẫn khí có thể bị tắc, ngăn cản khí từ không khí tới phế nang. Hen và viêm phế quản là những nguyên nhân hay gặp của loại này.

– Cung cấp máu không đủ: Khi máu tới phổi không đủ, O_2 đi vào máu nhưng không đủ máu để vận chuyển tới mô. Đây có thể là hậu quả của nghẽn mạch phổi, tăng áp mạch phổi hoặc suy tim.

– Khuyếch tán của oxy và CO_2: vì khuếch tán O_2 chậm hơn CO_2 20 lần, các thay đổi về cấu trúc và sinh lý của giường phế nang- mao mạch làm giảm hấp thu O_2 trong khi chỉ thay đổi nhỏ sự đào thải CO_2. Dạng thiếu oxy này có thể điều trị bổ sung oxy. Tỷ lệ oxy có thể tăng lên tạm thời khi cần, tuy nhiên O_2 bằng hoặc trên 60% chỉ được sử dụng thận trọng vì O_2 có thể độc với phổi.

3.2. Vận chuyển oxy

Phần lớn oxy trong máu động mạch được vận chuyển tới mô bởi Hb. Mỗi phân tử HbA có thể gắn thuận nghịch với bốn phân tử oxy. Lượng oxy thực tế gắn trên Hb phụ thuộc vào lượng oxy, nồng độ và loại Hb có mặt, sự có mặt của các chất ảnh hưởng như CO, pH, nhiệt độ của máu, pCO_2 và 2,3 diphosphoglycerat (2,3 DPG). Với khí áp thích hợp và lượng oxy phế nang đầy đủ, với sự khuyếch tán oxy vào máu động mạch bình thường, hơn 95% Hb chức năng (Hb có khả năng gắn thuận nghịch với oxy) gắn với oxy. Tăng FiO_2 làm tăng bão hòa oxy của Hb. Tuy nhiên, khi Hb bão hòa 100% oxy thì sự tăng oxy phế nang chỉ làm tăng lượng oxy hòa tan trong máu động mạch. Điều này chỉ cải thiện sự cung cấp oxy rất ít. Chỉ định dùng oxy dài có thể gây ngộ độc oxy, trong một vài trường hợp dẫn đến giảm thông khí gây tăng CO_2 máu. Khả năng vận chuyển oxy của Hb có thể bị ảnh hưởng có ý nghĩa bởi nhiều phân tử khác. Bình thường, Hb máu tồn tại dưới một trong bốn dạng:

1. Oxyhemoglobin (HbO_2) là dạng Hb gắn thuận nghịch với oxy.

2. Deoxyhemoglobin (HHb, Hb dạng khử) là dạng Hb không gắn oxy nhưng có khả năng gắn oxy khi oxy có mặt.

3. Carboxyhemoglobin (HbCO) là Hb gắn với CO. Liên kết giữa CO với Hb là thuận nghịch nhưng mạnh hơn liên kết giữa Hb với oxy 200 lần.

4. Methemoglobin (MetHb) là Hb không có khả năng gắn oxy vì sắt ở dạng oxy hóa (sắt ba). Enzym methemoglobin reductase khử sắt ba thành sắt hai.

Máy quang phổ chuyên biệt (cooximeter) có thể xác định nồng độ tương đối của các loại Hb nói trên.

3.3. Các thông số định lượng đánh giá tình trạng oxy của bệnh nhân

Bốn thông số thường dùng đánh giá tình trạng oxy của bệnh nhân là độ bão hòa oxy (sO_2: oxygen saturation), phần trăm oxyhemoglobin (FHb: fractional (percent) oxyhemoglobin), sO_2 độ bão hòa oxy được đánh giá bằng máy đo oxy qua da (transcutaneous, pulse oximetry), và lượng oxy hòa tan trong huyết tương (pO_2).

Độ bão hòa oxy: sO_2 là tỷ số giữa HbO_2 với Hb toàn phần có khả năng gắn oxy.

$sO_2 = cHbO_2/(cHbO_2 + cHHb) \times 100$

Các phần mềm trong máy khí máu có thể tính toán sO_2 từ pO_2, pH và nhiệt độ của mẫu. Tuy nhiên, kết quả tính toán được có thể khác biệt có ý nghĩa với kết quả định lượng được bằng máy cooximeter do giả định là chỉ có Hb người lớn có trong máu và đường cong phân ly của Hb có hình dáng và vị trí đặc hiệu. Các thuật toán này không tính đến các loại Hb khác như HbCO, MetHb, các dạng không có khả năng gắn thuận nghịch với oxy. Vì có khả năng cung cấp các thông tin sai lệch, sO_2 tính toán không nên dùng đánh giá tình trạng oxy.

Phần trăm HbO_2: $fHbO_2$ là tỷ số nồng độ HbO_2 với Hb toàn phần.

$fHbO_2 = cHbO_2/ ctHb = cHbO_2/ (cHbO_2 + cHHb + cdysHb)$

trong đó cdysHb là nồng độ Hb không có khả năng gắn oxy thuận nghịch nhưng là một phần của Hb toàn phần (ví dụ HbCO).

Hai khái niệm sO_2 và $fHbO_2$ có thể bị hiểu lẫn lộn vì phần lớn người khỏe mạnh bình thường hoặc thậm chí trong một số tình trạng bệnh lý, giá trị của sO_2 và $fHbO_2$ là rất gần nhau. Tuy nhiên, giá trị của hai thông số này sẽ khác nhau nhiều khi phần Hb không có khả năng gắn oxy tăng lên.

Áp lực riêng phần của oxy (partial pressure of oxygen dissolved in plasma): pO_2 chỉ chiếm một lượng nhỏ dự trữ oxy của cơ thể. Một người khỏe mạnh hít thở không khí trong phòng có pO_2 là 90- 95 mm Hg. Với người trưởng thành thể tích máu 5 L, chỉ có 13,5 mL oxy hòa tan trực tiếp so với 1000 ml được vận chuyển bởi Hb.

Đánh giá tình trạng oxy bằng phương pháp không xâm nhập (pulse oximetry) sử dụng thiết bị cho ánh sáng có hai hay nhiều bước sóng đi qua mô trong mao mạch ngón chân, ngón tay hay tai. Tới nay, kỹ thuật này cũng không đo được HbCO và MetHb, do vậy độ bão hòa oxy được tính toán chỉ dựa trên HbO_2 và HHb, vì vậy khi phần Hb không có khả năng gắn oxy có nhiều sẽ dẫn đến độ bão hòa oxy tính được cao hơn thực tế. Hơn nữa, độ xác thực của thiết bị này còn phụ thuộc vào nhiều yếu tố, bao gồm cả mức độ tưới máu kém và thiếu máu nặng.

Lượng O_2 tối đa có thể vận chuyển bởi Hb trong một thể tích máu nhất định là khả năng gắn oxy của Hb. Trọng lượng phân tử của Hb tetramer là 64458g/mol. Một mol chất khí lý tưởng chiếm thể tích 22414 mL. Vì vậy, mỗi gam Hb vận chuyển 1,39 mL.

(22414 ml/mol) x 4 / (64456g/mol) = 1,39 mL/g

Khi tổng lượng Hb là 15 g/dL và Hb bão hòa 100% oxy, khả năng gắn oxy là: 15g/ 100 mL x 1,39 mL/g = 20,8 mL /100 mL máu.

Hàm lượng oxy là tổng lượng oxy toàn phần trong máu và là tổng của oxy gắn với Hb (HbO_2) và lượng oxy hòa tan trong huyết tương (pO_2). Vì pO_2 và pCO_2 chỉ là chỉ điểm đánh giá hiệu quả trao đổi khí ở phổi, chúng không cho biết hàm lượng các khí này trong máu. Đối với mỗi mmHg pO_2, 0,00314 mL oxy hòa tan trong 100 ml huyết tương ở 37°C. Ví dụ, với pO_2 là 100 mm Hg, 0,3 mL oxy hòa tan trong 100 mL huyết tương. Lượng oxy hòa tan này thường không có ý nghĩa lâm sàng. Tuy nhiên, khi Hb toàn phần thấp hay ở nơi không khí loãng, lượng oxy này có thể trở thành nguồn oxy quan trọng cho mô. Bình thường, 97% đến 99% Hb bão hòa oxy. Với Hb toàn phần là 15g/ dL, lượng oxy có trong 100 mL máu sẽ là:

0,3 mL + (20,8 mL x 0,97) = 20,5 mL.

3.4. Đường cong phân ly hemoglobin-oxy

Bên cạnh việc thông khí thích đáng và trao đổi khí ở tuần hoàn phổi, oxy phải được giải phóng vào mô. Hb vận chuyển oxy. Sự tăng nồng độ H^+ và pCO_2 giải phóng ở mô do chuyển hóa của tế bào làm thay đổi cấu hình của Hb, thuận lợi cho việc giải phóng oxy.

Đường cong phân ly oxy từ HbA có hình sigma hay hơi giống chữ S. Hb giữ oxy cho tới khi áp lực oxy ở mô là 60 mm Hg. Dưới áp lực oxy này, Hb giải phóng oxy nhanh chóng. Vị trí cuả đường cong này phản ánh ái lực của oxy với Hb và tốc độ phân ly oxy khỏi Hb.

Nồng độ H^+, pCO_2 và nồng độ CO_2, nhiệt độ cơ thể và nồng độ 2,3 DPG có thể ảnh hưởng đến vị trí và hình dáng của đường cong phân ly oxy cũng như ái lực của oxy với Hb. Trong các mô hoạt động chuyển hóa mạnh, điều kiện vi môi trường xung quanh tạo thuận lợi cho giải phóng oxy. Quá trình oxy hóa làm tăng nhiệt độ, sinh ra CO_2 và nồng độ 2,3 DPG tăng làm đường cong dịch chuyển sang phải. Sự giảm ái lực của oxy với Hb làm thuận lợi cho việc cung cấp oxy cho mô. Ở phổi, tiến trình ngược lại xảy ra. Nồng độ H^+, CO_2 và 2,3 DPG thấp so với mô, đường cong dịch chuyển sang trái, làm tăng cường gắn oxy vào Hb.

Hb là phân tử đặc biệt, cấu trúc của nó cho phép nó hoạt động như hệ đệm acid-base và đệm oxy. Khi Hb lưu hành trong máu đến các nơi trong cơ thể, sự tiếp xúc với các vi môi trường khác nhau làm thuận lợi cho sự phân ly và kết hợp với O_2, CO_2 và H^+. Ở mô, trong môi trường nồng độ H^+ và CO_2 cao dẫn đến giải phóng O_2 và gắn CO_2, H^+ (đệm acid- base). Ở phổi, Hb gắn O_2 và giải phóng CO_2.

4. CÁC RỐI LOẠN THĂNG BẰNG ACID-BASE

Các rối loạn thăng bằng acid-base đặc trưng bởi tác động của chúng trên pH và nguyên nhân dẫn đến rối loạn. Nhiễm acid là tình trạng bệnh lí pH giảm xuống dưới mức thấp của khoảng quy chiếu. Nhiễm base là tình trạng pH tăng cao hơn mức cao của khoảng quy chiếu. Nếu rối loạn do sự thay đổi khí carbonic trong hô hấp, làm tăng hay giảm pCO_2, ta có nhiễm acid hay nhiễm base hô hấp. Nếu rối loạn làm giảm hay tăng nồng độ bicarbonat, ta có nhiễm acid hay nhiễm kiềm chuyển hóa.

Bảng 8.1. Biến đổi các thông số đánh giá tình trạng acid-base trong các rối loạn thăng bằng acid- base

Rối loạn	Các chỉ số đo lường	Trước bù	Sau bù
Nhiễm acid chuyển hóa	pH	↓	~ BT
	HCO_3^-	↓	↓
	pCO_2	BT	↓
	HCO_3^-/H_2CO_3	↓	BT
Nhiễm kiềm chuyển hóa	pH	↑	~ BT
	HCO_3^-	↑	↑
	pCO_2	BT	↑
	HCO_3^-/H_2CO_3	↑	BT
Nhiễm acid hô hấp	pH	↓	~ BT
	HCO_3^-	BT	↑
	pCO_2	↑	↑
	HCO_3^-/H_2CO_3	↓	BT
Nhiễm kiềm hô hấp	pH	↑	~ BT
	HCO_3^-	BT	↓
	pCO_2	↓	↓
	HCO_3^-/H_2CO_3	↑	BT

Trong phương trình Henderson-Hasselbalch, tử số là đại diện cho base dư hay nồng độ bicarbonat, là thành phần chuyển hóa; mẫu số là đại diện cho thành phần hô hấp, pCO_2. Khi có rối loạn thăng bằng acid-base, các hệ đệm, phổi và thận sẽ hoạt động bù trừ để chống lại sự biến đổi đó. pH máu phụ thuộc vào tỷ số HCO_3^-/pCO_2, hoạt động bù trừ sẽ làm thay đổi hoặc nồng độ bicarbonat, hoặc pCO_2 làm tỷ số ít thay đổi nhất là cố giữ cho pH trong giới hạn bình thường. Bảng 8.1 tóm tắt các rối loạn thăng bằng acid-base với các biến đổi trước và sau khi có bù.

Khoảng trống anion

Trong cơ thể sống, tổng điện tích của tất cả các anion phải luôn cân bằng với tổng điện tích của tất cả các cation. Tuy nhiên, trên thực tế không phải tất cả các anion và cation đều được đo lường, các chất điện giải thông thường được định lượng bao gồm Na^+, K^+, Cl^- và HCO_3^- (Bicarbonat) (đo lường dưới dạng CO_2). Tổng các cation trong huyết tương bao gồm Na^+, K^+, và các cation khác không được định lượng. Tổng các anion huyết tương bao gồm Cl^- và HCO_3^- và các anion không được định lượng khác. Có một khoảng trống giữa các cation và anion không được định lượng gọi là khoảng trống anion (anion gap). Khoảng trống anion được tính bằng một trong hai công thức sau:

$Na^+ - (Cl^- + HCO_3^-)$ hoặc

$(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$

Vì K^+ thấp hơn Na^+ nhiều và khá hằng định nên công thức thứ nhất hay dùng hơn. Bình thường khoảng trống anion là 8- 12 mmol/L theo công thức tính thứ nhất, từ 10-20 mmol/L theo công thức tính thứ hai. Khoảng trống anion không phải chỉ ra sự thiếu hụt anion mà là công thức tính toán dùng để phát hiện thay đổi nồng độ các ion. Sự tăng khoảng trống anion thường gặp nhất do tăng tạo các acid hữu cơ, thường gặp trong nhiễm acid chuyển hóa. Các acid hữu cơ này bao gồm acid lactic trong nhiễm toan acid lactic, salycilat trong nhiễm độc aspirin, format trong ngộ độc methanol, ceto acid trong đái tháo đường và đói.

4.1. Nhiễm acid chuyển hoá

Nhiễm acid chuyển hóa được định nghĩa là sự giảm pH máu do giảm bicarbonat. Nguyên nhân có thể do tăng tạo acid nội sinh hoặc nhiễm acid ngoại sinh, hoặc mất bicarbonat.

Các nguyên nhân của nhiễm acid chuyển hóa là thay đổi nhưng nhìn chung chia làm hai loại:

– Nhóm clo máu bình thường: khoảng trống anion tăng và clo máu bình thường. Gặp trong các tình trạng bệnh lí tăng các acid hữu cơ làm tăng khoảng trống anion như: suy thận, nhiễm toan ceton, nhiễm độc salicylat, nhiễm toan acid lactic.

– Nhóm clo máu tăng: khoảng trống anion bình thường và clo máu tăng. Nguyên nhân thường do mất bicarbonat trực tiếp hoặc tăng thêm các acid như HCl. Mất bicarbonat có thể qua đường tiêu hóa do tiêu chảy hoặc qua thận trong nhiễm toan ống thận.

Bảng 8.2. Các nguyên nhân của nhiễm acid chuyển hóa

Nhiễm toan acid lactic
Ngộ độc salycilat
Suy thận
Nhiễm toan ống thận
Nhiễm toan ceton trong đái tháo đường
Thiếu oxy mô
Ngộ độc methanol và ethylene glycol
Thuốc ức chế carbonic anhydrase
Tiêu chảy
Viêm đại tràng
Uống clorua amon
Giảm tiết aldosteron
Uống acid
Suy thận mạn
Cường cận giáp
Cường giáp

Phản ứng bù trong nhiễm toan chuyển hóa: phản ứng bù do hoạt động của cơ quan hô hấp và thận. Phổi tăng thông khí để đào thải CO_2 làm pCO_2 giảm và vì vậy acid carbonic giảm làm tỷ số HCO_3^-/H_2CO_3 gần về bình thường và vì vậy làm pH tăng. Việc bù bởi phổi sẽ bắt đầu khi pH thấp kích thích receptor hóa học và hoàn thành trong vòng 12 đến 24 h. Thận hoạt động bù hiệu quả hơn khi nhiễm toan chuyển hóa không phải do bệnh thận. Thận tăng bài tiết acid và tăng tái hấp thu bicarbonat. Hoạt động này cần 2 đến 4 ngày để đạt mức tối đa.

Các biến đổi về xét nghiệm: nồng độ bicarbonat giảm, pCO_2 giảm khi phổi có hoạt động bù, nước tiểu acid khi có hoạt động bù của thận. pH máu giảm trước khi có bù, trở về bình thường hoặc giảm nhẹ sau bù. CO_2 toàn phần giảm do bicarbonat và/ hoặc pCO_2 giảm. Clo có thể tăng nếu nhiễm acid do mất bicarbonat (ví dụ trong tiêu chảy). Kali có thể giảm trong nhiềm toan ống thận hoặc trong tiêu chảy hay trong nhiễm toan ceton do đái đường.

4.2. Nhiễm kiềm chuyển hoá

Nhiễm kiềm chuyển hóa là sự tăng pH do dư thừa bicarbonat. Nhiễm kiềm chuyển hóa do dùng nhiều chất kiềm, mất H^+ hoặc mất K^+. Nhiễm kiềm cấp có thể do nôn nhiều hoặc dùng nhiều chất kiềm hay chất kháng acid. Nhiễm kiềm mạn do điều trị steroid, bệnh Cushing, cường aldosteron, dùng cam thảo nhiều dài ngày.

Bảng 8.3. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm chuyển hóa

Uống nhiều bicarbonat
Truyền máu
Hội chứng sữa-kiềm
Nôn
Đặt ống thông mũi-dạ dày
Lạm dụng cam thảo
Hội chứng Cushing
Cường tiết aldosteron
Điều trị steroid
Lợi tiểu

Hoạt động bù: trong nhiễm kiềm chuyển hóa, tỷ số bicarbonat /acid carbonic lớn hơn 20/1. Thận tăng bài tiết bicarbonat hoặc phổi giữ lại CO_2 để thiết lập lại tỷ số này và đưa pH về gần 7,4.

Khi pH cao sẽ ức chế trung tâm hô hấp, làm giảm thông khí gây tăng pCO_2, và vì vậy sẽ làm tăng pH giảm xuống. Cơ chế bù bởi phổi trong nhiễm kiềm chuyển hóa kém hiệu quả hơn cơ chế bù của phổi trong các rối loạn acid- base tiên phát khác. Giảm thông khí cũng gây giảm pO_2.

Thận sẽ tăng đào thải bicarbonat và giữ lại H^+. Cơ chễ bù bởi thận sẽ bị ức chế nếu nhiễm kiềm do các corticoid chuyển hóa muối nước. Cơ chế bù bởi thận hiệu quả khi nhiễm kiềm do giảm lượng K^+ đưa vào, nôn.

Các xét nghiệm: nồng độ bicarbonat giảm, pCO_2 máu động mạch bình thường hoặc tăng nhẹ nếu hoạt động bù của phổi xảy ra, thực tế hiếm khi pCO_2 trên 60 mmHg. pH máu tăng khi chưa có bù hoặc bù một phần, pH trở về bình thường khi bù hoàn tất. K^+ và Cl^- giảm.

pH niệu thường kiềm do giảm bài tiết H^+ và tăng bài tiết bicarbonat. Tuy nhiên, trong trường hợp thiếu K^+, pH niệu có thể acid vì H^+ là ion trao đổi với Na^+ khi không có đủ K^+.

Nhiễm kiềm chuyển hóa có thể phân thành các typ khác nhau dựa trên Cl^- niệu. Cl^- niệu < 20 mmol/L chỉ điểm cho mất Cl^- do nôn hay đặt ống thông dạ dày hoặc chế độ ăn không đủ Cl^-. Cl^- niệu > 20 mmol/L thường do dư thừa corticoid chuyển hóa muối nước.

4.3. Nhiễm acid hô hấp

Nhiễm acid hô hấp là sự giảm pH máu do ứ đọng CO_2 (pCO_2 tăng). Nhiễm acid hô hấp là hậu quả của thông khí kém, có thể cấp hoặc mạn tính.

Nhiễm acid hô hấp cấp tính do ức chế receptor hô hấp, rối loạn hệ thần kinh cơ, phù phổi cấp.

Nhiễm acid hô hấp mạn gặp trong các rối loạn ảnh hưởng đến khả năng đào thải CO_2 của phổi: hen, viêm phổi, ngừng thở, tim nhanh, phù phổi, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính, tắc nghẽn đường dẫn khí.

Bảng 8.4. Các nguyên nhân của nhiễm acid hô hấp

Phù phổi
Bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính
Viêm phổi
Tràn khí màng phổi
Phù phổi
Chấn thương thần kinh trung ương
Chất gây nghiện
Gây mê toàn thân
Hội chứng Guillain- Barre
Nhược cơ
Hít thở lại khí thở ra
Tăng carboxyhemoglobin
Hội chứng suy hô hấp

Hoạt động bù: hoạt động bù chủ yếu là bù bởi thận bằng cách giữ lại bicarbonat mặc dù cũng có hoạt động bù bởi phổi. Nếu nguyên nhân tiên phát không phải do tổn thương trung tâm hô hấp, tăng CO_2 máu kích thích phổi tăng thải CO_2 qua tăng thông khí. Tăng thông khí làm giảm pCO_2, làm cho pH trở về gần bình thường.

Thận bù trừ bằng tăng trao đổi Na^+ và H^+ làm tăng bài xuất H^+ và giữ Na^+, giữ lại bicarbonat, tăng tạo amon. Clo máu giảm do clo trao đổi với bicarbonat và bài xuất cùng với H^+ và NH_4^+. Bù bởi phổi có hiệu quả sau 6 đến 12 h và đạt tác dụng tối ưu sau 2 đến 3 ngày, tối đa sau 5 ngày. Trong nhiễm toan hô hấp mạn tính, sự bù bởi thận sẽ không thể đưa pH về bình thường hiệu quả như trong nhiễm acid hô hấp cấp tính.

Các xét nghiệm: các xét nghiệm ban đầu cho thấy pH giảm, pCO_2 tăng và tăng bicarbonat khi có bù mặc dù sự tăng bicarbonat là rất nhỏ so với sự tăng pCO_2. pH máu hiếm khi dưới 7.3 và pH dưới 7.2 là chỉ điểm cho nhiễm acid hỗn hợp chuyển hóa và hô hấp.

Các xét nghiệm đánh giá chức năng phổi, điện giải huyết thanh, khí máu giúp cho chẩn đoán. Mức bão hòa oxy và pO_2 giảm, đặc biệt trong nhiễm toan hô hấp mạn tính. Giảm oxy mô do mức bão hòa oxy và pO_2 thấp cũng có thể gây nhiễm toan acid lactic, làm giảm thêm pH máu và phức tạp thêm các xét nghiệm chẩn đoán. Cl^- máu giảm khi bicarbonat tăng. Kali máu có thể tăng nếu K^+ nội bào trao đổi với H^+ ngoại bào, nhưng điều này không đoán trước được.

4.4. Nhiễm kiềm hô hấp

Nhiễm kiềm hô hấp được định nghĩa là sự giảm CO_2 tiên phát làm tăng pH máu. Nhiễm kiềm hô hấp thường do kích thích receptor hóa học trung tâm hô hấp gây tăng thông khí. Nguyên nhân có thể do tâm thần như lo lắng, hốt hoảng, hysteria, căng thẳng hoặc thiếu oxy hay tổn thương trung tâm kiểm soát hô hấp của hệ thần kinh trung ương. Thiếu oxy có thể do viêm phổi, hen, nghẽn mạch phổi, tràn khí màng phổi. Tổn thương hệ thần kinh trung ương gây kích thích receptor hóa học có thể gặp trong viêm màng não, tai biến mạch não. Vì vậy, một vài bệnh phổi có thể gây hoặc nhiễm acid hô hấp nếu tăng CO_2 do giảm thông khí, hoặc nhiễm kiềm hô hấp nếu bệnh nhân tăng thông khí để tăng lượng oxy. Bảng 8.5 liệt kê các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp.

Bảng 8.5. Các nguyên nhân gây nhiễm kiềm hô hấp

Lo lắng, căng thẳng hoặc hysteria
Thiếu oxy
Suy giảm kiểm soát hô hấp của thần kinh trung ương
Viêm phổi
Hen
Nghẽn mạch phổi
Tràn khí màng phổi
Tổn thương thần kinh trung ương như viêm màng não
Tai biến mạch não
Khóc nhiều
Có thai
Sốt
Sử dụng thông khí cơ học nhiều
Nhiễm độc giáp
Thể dục
Nhiễm khuẩn khuyết do vi khuẩn gram âm
Ngộ độc salycilat
Ngộ độc rượu
Epinephrin
Độ cao lớn
Bệnh gan mạn tính
Thiếu máu
Suy tim sung huyết

Tăng thông khí và nhiễm kiềm hô hấp có thể do khóc nhiều, có thai, các biện pháp hô hấp cơ học hỗ trợ quá mức. Các trạng thái tăng chuyển hóa (như nhiễm độc giáp, sốt, thể dục, nhiễm khuẩn huyết do vi khuẩn gram âm) gây tăng thông khí cũng có thể gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Ngộ độc rượu cấp hoặc mê sảng cũng có thể gây tăng thông khí.

Epinephrin kích thích receptor hóa học và tăng thông khí, đôi khi cũng gây nhiễm kiềm hô hấp. Ngộ độc salicylat (quá liều aspirin) mới đầu cũng gây nhiềm kiềm hô hấp do kích thích receptor hóa học, sau đó gây nhiễm acid chuyển hóa do salicylat tích lũy trong cơ thể. Như vậy ngộ độc salicylat gây nhiềm kiềm hô hấp và nhiễm toan chuyển hóa, xét nghiệm pCO_2 thấp với pH bình thường.

Những người sống ở vùng cao có tăng thông khí mạn do thiếu oxy, kích thích receptor hóa học và gây nhiễm kiềm hô hấp mạn tính có bù. Nhiễm kiềm hô hấp còn gặp trong bệnh gan mạn, tổn thương trung tâm hô hấp, thiếu máu, suy tim xung huyết-các nguyên nhân dẫn đến suy tim xung huyết.

Hoạt động bù: vì nguyên nhân của nhiễm kiềm hô hấp chủ yếu là tăng thông khí, hoạt động bù của phổi là giảm tốc độ thông khí. Nếu receptor hóa học không đáp ứng với pO_2 cao và pCO_2 thấp khi nhiễm kiềm hô hấp thì sẽ bù bởi cơ chế chuyển hóa theo hai giai đoạn. Trong giai đoạn thứ nhất, bicarbonat chuyển thành acid carbonic nhờ các hệ đệm Hb, protein, phosphat cung cấp H^+. Nhờ vậy làm giảm pH. Khi nhiễm kiềm hô hấp kéo dài, giai đoạn thứ hai là bù bởi thận giảm bài tiết H^+ và tăng bài xuất bicarbonat như trong nhiễm kiềm chuyển hóa. Cơ chế bù này rất hiệu quả làm pH trở về bình thường.

H^+ trong tế bào cung cấp cho việc đệm sẽ được thay thế bởi K^+ làm giảm K^+ máu. Vì bicarbonat được bài tiết nhiều hơn, lượng K^+ và H^+ để bài tiết trao đổi với $NaHCO_3$ giảm, nhiều Cl^- được tái hấp thu.

Các xét nghiệm : pCO_2 giảm, pH tăng và bicarbonat giảm khi có bù. CO_2 toàn phần giảm vì pCO_2 và/hoặc bicarbonat giảm. pH máu hiếm khi trên 7.6. Nước tiểu kiềm hóa do bicarbonat tăng.

Điện giải đồ cho thấy tăng Cl^- và giảm nhẹ K^+ máu. Có sự tăng nhẹ anion gap do tăng đường phân và tạo acid lactic do thiếu oxy và giảm dòng máu tới gan. Sự giảm bicarbonat và tăng Cl^- giống như nhiễm toan chuyển hóa tăng Cl^- máu, tuy nhiên pH và pCO_2 giúp phân biệt hai rối loạn này.(pH máu tăng trong nhiễm kiềm và giảm trong nhiễm toan, pCO_2 sẽ bình thường hoặc giảm trong nhiễm acid chuyển hóa, pCO_2 giảm trong nhiễm kiềm chuyển hóa).

Trong nhiễm kiềm kéo dài, thể ceton sẽ tăng vì giảm sử dụng carbohydrat. Phosphat có thể giảm, canxi tăng.

Khí máu động mạch sẽ góp phần chẩn đoán nhiễm kiềm. Với pH máu tăng, pCO_2 giảm, kèm theo pO_2 thấp chỉ điểm cho thiếu oxy là nguyên nhân. pO_2 bình thường thì nhiễm kiềm hô hấp là do các nguyên nhân khác gây tăng thông khí.

4.5. Nhiễm acid-base hỗn hợp

Có các dạng nhiễm acid-base hỗn hợp do sự phối hợp của hai hoặc hơn hai loại rối loạn acid-base tiên phát hoặc sự mất cân bằng của việc bù trừ không thỏa đáng.

Ví dụ, bệnh nhân có thể có nhiễm acid hô hấp và nhiễm kiềm chuyển hóa phối hợp khi bệnh nhân nhiễm acid hô hấp mạn và được điều trị lợi tiểu quá mức, dẫn đến giảm thể tích máu động mạch hiệu dụng, gây giảm K^+, dẫn tới nhiễm kiềm kết hợp. Ở các bệnh nhân này, CO_2 và pCO_2 có thể tăng và K^+ giảm.

Nhiễm kiềm hô hấp và nhiễm acid chuyển hóa phối hợp có thể gặp khi bệnh nhân ngộ độc salicyclat (aspirin). Mới đầu, aspirin kích thích receptor hóa học về hô hấp, gây nhiễm kiềm chuyển hóa. Sau đó, các sản phẩm chuyển hóa của aspirin làm nhiễm acid. pCO_2 thấp với pH máu bình thường có thể chỉ điểm cho quá liều aspirin. Ở trẻ nhỏ, nhiễm acid chuyển hóa sẽ là chủ yếu, trong khi trẻ lớn và người lớn thì nhiễm kiềm hô hấp sẽ là chủ đạo. Nhiễm acid chuyển hóa và nhiễm kiềm hô hấp phối hợp còn có thể gặp ở bệnh nhân bị bệnh thận và tăng thông khí vì suy gan.

Dạng nhiễm acid-base phối hợp thứ ba là nhiễm acid hô hấp và acid chuyển hóa. Trong trường hợp này, pH sẽ rất thấp vì cả hai đều là nhiễm acid. Nhiễm acid hô hấp có thể do ngừng tim phổi, sau đó là nhiễm acid chuyển hóa do tăng acid lactic. Có thể gặp nhiễm acid chuyển hóa tiên phát với mất bù hô hấp gây nhiễm acid hỗn hợp như trong đái tháo đường có xung huyết phổi cấp.

Cuối cùng, có sự phối hợp giữa nhiễm acid và kiềm hô hấp do phối hợp giữa thông khí nhân tạo và lợi tiểu. Trong trường hợp này, pH sẽ có thể rất cao.

5. THU THẬP VÀ VẬN CHUYỂN MẪU BỆNH PHẨM

Mẫu bệnh phẩm dùng phân tích các rối loạn acid- base có thể là máu động mạch hoặc tĩnh mạch. Vì việc thu thập và vận chuyển mẫu bệnh phẩm ảnh hưởng rất nhiều đến chất lượng xét nghiệm khí máu, do vậy thu thập và vận chuyển bệnh phẩm cần rất cẩn thận. Phân tích khí máu thường bao gồm các chỉ số sau : pH, pCO_2, pO_2, độ bão hòa oxy, nhưng để phân tích đầy đủ các rối loạn khí máu, việc định lượng các chất điện giải và CO_2 rất cần thiết. Bệnh nhân cần phải bình tĩnh khi lấy máu vì sự lo lắng và sợ hãi, đau đớn làm tăng thông khí, có thể dẫn đến nhiễm kiễm hô hấp, làm sai lệch kết quả khí máu của bệnh nhân.

5.1. Máu động mạch

Vì việc lấy máu động mạch có thể nguy hiểm cho bệnh nhân, chỉ những người có kinh nghiệm được huấn luyện đầy đủ mới nên lấy máu động mạch. Máu được lấy hút đầy vào bơm tiêm nhựa hoặc thủy tinh bởi áp lực động mạch, không tạo ra áp lực âm hoặc dùng ống chân không. Áp lực âm không chỉ làm giảm lượng khí trong máu gây pO_2 và pCO_2 giảm mà nó còn tạo ra một khoảng không làm các khí trong máu có thể thoát vào đó.

Chất chống đông được lựa chọn là heparin dạng lỏng. Tuy nhiên, vì lượng lớn chất chống đông có thể làm máu bị loãng và gây tăng pCO_2, tốt nhất là tráng bơm tiêm bằng heparin trước khi lấy máu hoặc dùng bơm tiêm tráng heparin.

Ngay sau khi lấy máu, đẩy tất cả các bọt khí ra và rút kim tiêm, bơm tiêm được nút kín lại. Lắc kỹ bơm tiêm bằng xoay tròn nhẹ trong lòng bàn tay vài giây. Kim cần phải bỏ đi và chỉ gửi bơm tiêm được được nút kín lại đến phòng xét nghiệm.

Bơm tiêm thủy tinh không thuận lợi vì giá thành cao và không an toàn nhưng lại ít bọt khí được tạo thành trong bơm và ít ma sát khi rút bơm. Tuy nhiên, bơm nhựa không thấm khí và rẻ tiền hơn, dùng một lần rồi vất đi nên ít nguy cơ truyền bệnh truyền nhiễm.

Nếu bệnh nhân cần làm khí máu nhiều lần, tốt nhất nên đặt cathete động mạch để thuận lợi cho quá trình lấy máu, không gây phiền hà cho bệnh nhân.

5.2. Máu tĩnh mạch

Máu tĩnh mạch có thể dùng để phân tích khí máu. Vì khoảng tham chiếu của máu động mạch và máu tĩnh mạch là khác nhau, cần phải ghi rõ máu động hay tĩnh mạch trên tờ chỉ định xét nghiệm. Mặc dù ống đựng bệnh phẩm có chứa heparin có thể chấp nhận đựng máu tĩnh mạch để phân tích khí máu, áp lực âm của ống chân không này có thể làm thoát khí khỏi mẫu máu, vì vậy nên dùng bơm kim tiêm lấy máu để kết quả chính xác hơn. Không nên garo lâu vì ứ máu làm giảm áp lực pO_2 máu tĩnh mạch, tăng pCO_2 máu tĩnh mạch và làm các sản phẩm chuyển hóa acid tích tụ lại gây giảm pH máu. Máu cần được rút ra sau vài giây ga rô và cần tháo ga rô càng sớm càng tốt khi máu bắt đầu chảy. Hơn nữa, vận cơ làm giảm pO_2 và pH, bệnh nhân không nên nắm chặt tay lại. Trong trường hợp cần lấy nhiều ống máu, ống chân không heparin cần được lấy đầu tiên.

5.3. Máu mao mạch

Ở trẻ em, máu toàn phần có thể lấy bằng máu mao mạch ở bàn chân. Cần làm ấm vị trí chọc trước khi lấy máu bằng khăn ấm, ấm. Vết chọc phải đủ sâu để tạo ra dòng máu mao mạch chảy tự do. Giọt đầu tiên chứa dịch mô và cần phải bỏ đi. Máu cần thu thập thật nhanh vào ống mao quản chứa heparin, trong có chứa một thanh sắt bé để dễ dàng trộn đều bằng nam châm. Cần thận trọng khi lấy máu trực tiếp từ vị trí chọc vì máu lan rộng ra xung quanh vị trí chọc làm tăng trao đổi oxy và carbonic với không khí xung quanh. Sau khi đã lấy đủ máu, ống mao quản cần được nút chặt hai đầu lại, cần chuyển nhanh đến phòng xét nghiệm và phân tích ngay lập tức.

5.4. Thận trọng khi thu thập và vận chuyển mẫu bệnh phẩm phân tích khí máu

Vận chuyển và phân tích mẫu máu làm xét nghiệm khí máu cần tiến hành nhanh chóng, máu cần được bảo quản trong môi trường kỵ khí. Máu để tiếp xúc với không khí gây tăng pO_2 và giảm pCO_2, tăng pH. Sự thay đổi này là do sự khác nhau giữa áp lực khí trong máu và trong khí quyển. Ví dụ, pCO_2 trong không khí thấp, CO_2 trong máu sẽ khuyếch tán từ nơi có áp lực cao hơn đến nơi có áp lực thấp hơn. Oxy sẽ khuếch tán từ không khí vào mẫu máu, vì máu tĩnh mạch có nồng độ oxy thấp nên máu tĩnh mạch khi để tiếp xúc không khí sẽ bị tăng oxy nhiều hơn máu động mạch. Ngay cả trong môi trường yếm khí, hô hấp tế bào làm giảm pO_2, đặc biệt ở nhiệt độ cao, vì vậy mẫu máu cần được vận chuyển và phân tích càng nhanh càng tốt.

Nhiệt độ càng cao, các thay đổi về khí máu càng nhiều. Do vậy, mẫu máu cần được vận chuyển ở 4°C, tốt nhất là trong đá vụn vì đá vụn sẽ đảm bảo nhiệt độ 4°C tốt hơn nước lạnh và đá viên. Trong mọi trường hợp, mẫu cần được phân tích trong vòng 15 phút sau lấy máu. Huyết tương kiềm hơn máu toàn phần, vì vậy cần trộn kỹ mẫu máu trước khi phân tích.

Các nguyên nhân gây sai số khi phân tích khí máu :

- Không khí trong mẫu
- Chậm làm xét nghiệm
- Tác động của heparin
- Đau và lo lắng gây tăng thông khí
- Lỗi kỹ thuật
- Nhiệt độ
- Mẫu không được trộn
- Hút máu bằng chân không.

Bicarbonat

Vì ít nhất 90% khí carbonic dưới dạng bicarbonat, việc đo lường bicarbonat xấp xỉ như CO_2 toàn phần. Phần còn lại là CO_2 hòa tan và acid carbonic, các nhóm carbamin. Định lượng bicarbonat có thể tiến hành trên huyết thanh hoặc huyết tương. Ống chống đông bằng heparin là thích hợp nhất, ống đựng bệnh phẩm phải được nút kín và để ở 4°C sau khi lấy máu vì carbon dioxid mất đi trong không khí và bicarbonat chuyển thành acid carbonic, acid carbonic sau đó phân ly thành nước và carbon dioxid. Vì vậy, mẫu không đậy nắp, đặc biệt là để ở nhiệt độ phòng, sẽ giảm carbonic dioxid giả tạo vì pCO_2 giảm.

Tác dụng của độ cao

Ở độ cao như Denver, Colorado, người dân thường có pO_2 máu là 65-75 mmHg và mức bão hòa oxy từ 92-94%, thấp hơn so với những người sống ở vùng biển. Sự thay đổi này do pO_2 trong khí quyển thấp khi lên cao. Sự tăng thông khí sẽ bù cho pO_2 thấp và đồng thời giảm pCO_2 (34-38 mm Hg). Mức carbonic và pH về cơ bản là tương tự như người sống ở vùng thấp.

6. KỸ THUẬT PHÂN TÍCH KHÍ MÁU

6.1. Phương pháp điện thế (Potentiometry)

Khí máu được đo bằng phương pháp điện thế. Phương pháp dựa trên sự chênh lệch điện thế giữa hai điện cực nhúng trong các dung dịch muối dưới điều kiện dòng điện bằng 0 và phân cách bởi màng. Dung dịch muối cùng với hai điện cực-điện cực chỉ thị và điện cực tham chiếu-được gọi là tế bào điện hóa.

Điện cực chỉ thị có màng nhạy cảm với ion đo lường một cách chọn lọc. Khi có sự thay đổi nồng độ các ion ở một phía của màng như khi đặt điện cực chỉ thị vào mẫu bệnh phẩm, điện thế qua màng được tạo ra. Điện thế sinh ra liên quan tới cả thành phần của màng và nồng độ ion ở các phía của màng. Điện thế sinh ra được so sánh với điện thế không đổi của điện cực chuẩn. Màng đo nồng độ H^+, pH, làm bằng thủy tinh nhạy cảm với H^+.

Thiết bị điện cực chọn lọc ion đo nhiều chất điện giải khác nhau sử dụng các màng khác nhau. Màng đo Na là lithium aluminum hoặc thể mang ion sodium. Màng đo K chứa kháng sinh valinomycin. Màng trạng thái cứng là các tinh thể đơn hoặc tinh thể mịn cố định trong chất trơ.

Điện cực tham chiếu bao gồm kim loại và muối tiếp xúc với dung dịch có chứa anion tương tự điện cực chỉ thị. Điện cực này tạo ra điện thế không đổi. Điện cực hay sử dụng nhất là để đo pH là calomel, là hỗn hợp $HgCl_2$ và KCl. Điện cực $Ag/AgCl_2$ cũng thường được dùng trong một số máy. Cầu muối trong điện cực tham chiếu tạo giúp hoàn thành một dòng điện giữa điện cực và dung dịch mẫu bệnh phẩm và cho phép đo lường điện thế bằng vôn kế.

Lực điện động sinh ra bởi ion H^+ ở màng điện cực chỉ thị được mô tả bởi phương trình Nernst:

$$Es = \Delta\Psi = RT/F \ \ln(aH^+ \text{ext})/(aH^+ \text{int})$$

Hoặc $\Delta pH \times 0{,}05916$

Trong đó: Es là sự khác biệt về điện thế qua màng thủy tinh (Sự khác biệt về điện thế của hai pha phân cách bởi màng)

R: là hằng số khí

F: hằng số Faraday

T: nhiệt độ tuyệt đối tính bằng độ Kelvin

aH^+ext: độ hoạt động của H^+ ở bên ngoài màng

aH^+int: độ hoạt động của H^+ ở bên trong màng

ΔpH: thay đổi đơn vị của pH

V: điện thế đo được đối chứng với điện cực tham chiếu

Sự thay đổi pH tỷ lệ thuận trực tiếp với sự khác biệt điện thế qua màng thủy tinh và do vậy nồng độ H^+ thay đổi tỷ lệ nghịch với pH, càng nhiều H^+ càng ít thay đổi điện thế qua màng điện cực chỉ thị.

Các điện cực đặc biệt nhạy cảm với các phản ứng oxy hóa khử sinh ra H^+ cũng có thể sử dụng. Đó là các điện cực vàng, bạch kim và quinhydron.

Các chất điện giải, kể cả carbonic cũng có thể đo được bằng sử dụng công nghệ khô (dry slide technology).

6.2. Đo pCO_2

Phương pháp điện thế có thể áp dụng đo pCO_2 bằng cách sử dụng màng mỏng thấm khí nhạy cảm với CO_2 trong điện cực chỉ thị. Khi CO_2 qua màng này, chúng được hydrat hóa thành acid carbonic và phân ly thành bicarbonat và H^+. Càng nhiều CO_2 qua màng, càng nhiều H^+ được tạo thành và pH càng thấp. Do vậy, việc định lượng pCO_2 được thực hiện bằng một điện cực pH đặc biệt, gọi là điện cực Severinghaus.

6.3. Đo pO_2

pO_2 máu được đo bằng phương pháp ampe (amperometry). Phương pháp này đo dòng điện đi qua tế bào điện hóa có điện thế hằng định trên các điện cực. Điện cực pO_2 có cực âm là bạch kim, cực dương là Ag/AgCl trong đệm phosphat có cho thêm KCl. Điện cực bạch kim phân cách với mẫu thử bằng màng thấm với oxy. Khi có oxy trong mẫu thử (máu, huyết tương...), dòng điện sinh ra do khử oxy tại cực âm, dòng điện này tỷ lệ thuận với pO_2 trong mẫu thử.

6.4. Đo qua da

Việc đo pO_2 và pCO_2 có thể tiến hành bằng đặt trực tiếp các điện cực trên da. Tuy nhiên, độ dày của da và sự tưới máu mô ảnh hưởng nhiều đến kết quả.

6.5. Toán đồ

Toán đồ là các đường biểu diễn mối liên quan của nhiều biến số. Một số toán đồ đã được xây dựng giúp cho việc biểu diễn phương trình Henderson-Hasselbach dưới dạng đồ thị và trợ giúp phân tích kết quả khí máu.

TÓM TẮT

Các rối loạn khí máu và thăng bằng acid- base được đánh giá bằng các thông số pO_2, pH, pCO_2 và bicarbonat. Nhiễm acid làm giảm pH máu, nếu bicarbonat giảm thì đó là nhiễm acid chuyển hóa, nếu pCO_2 tăng thì là nhiễm acid hô hấp. Nhiễm kiềm làm pH máu tăng, nếu tăng bicarbonat thì đó là nhiễm kiềm chuyển hóa, nếu giảm pCO_2 thì đó là nhiễm kiềm hô hấp.

Để duy trì sự hằng định nội môi, cơ thể sẽ bù trừ trong các trường hợp nhiễm acid hay base bằng cách điều chỉnh tỷ số bicarbonat/acid carbonic để pH gần với 7,4. Bicarbonat thay đổi nhờ hoạt động của thận, pCO_2 thay đổi nhờ hoạt động của phổi. Cần phải phân biệt các loại rối loạn để xác định biện pháp điều trị thích hợp.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày định nghĩa, nguyên nhân, các biến đổi xét nghiệm, cơ chế bù trừ của các rối loạn thăng bằng acid-base sau đây:

   - Nhiễm acid chuyển hóa
   - Nhiễm kiềm chuyển hóa
   - Nhiễm acid hô hấp
   - Nhiễm kiềm hô hấp
   - Các rối loạn hỗn hợp

2. Trình bày quy trình thu thập mẫu bệnh phẩm và vận chuyển, bảo quản mẫu bệnh phẩm cho xét nghiệm khí máu và thăng bằng acid-base, các lưu ý để tránh sai số xét nghiệm.

3. Trình bày được nguyên lí, quy trình, các thành phần của các phép đo lường: pH bằng phép đo điện thế, pCO2 bằng điện cực, pO2 bằng ampe kế.

Chương 9

CÁC XÉT NGHIỆM CHẨN ĐOÁN BỆNH TIM-MẠCH

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được các xét nghiệm hóa sinh và ý nghĩa của từng xét nghiệm trong theo dõi, đánh giá xơ vữa động mạch và nhồi máu cơ tim.*

Các bệnh tim mạch (tim và mạch) là nguyên nhân hàng đầu gây tử vong ở các nước phát triển. Bệnh lý chính của tim mạch là bệnh xơ vữa động mạch (XVĐM) kèm theo hai biến chứng nghiêm trọng, đó là nhồi máu cơ tim (NMCT) và tổn thương động mạch não.

XVĐM là bệnh của thành động mạch, làm hẹp đường kính trong của mạch máu và dẫn đến hậu quả là các mô bị thiếu oxy do máu không được đưa đến đầy đủ. Trong trường hợp động mạch tim bị xơ vữa, sự thiếu hụt oxy của cơ tim dẫn đến cơn đau khi tim làm việc gắng sức - đó là cơn đau thắt ngực; nếu động mạch quanh tim bị tắc hoàn toàn, mô tim bị thiếu đột ngột oxy và chất dinh dưỡng – đó là nhồi máu cơ tim.

XVĐM liên quan trực tiếp đến chuyển hóa lipid, đến thành phần của lipoprotein và cholesterol huyết tương. Trong cơ thể, cholesterol là nguyên liệu để xây dựng các màng của tế bào và tổng hợp hormon steroid. Khi cholesterol máu cao có nhiều khả năng gây XVĐM. Cholesterol có nhiều trong LDL. Vì nguyên nhân nào đó, LDL không vào được trong tế bào mà ở lại lâu trong hệ tuần hoàn, nó sẽ bị biến đổi do bị oxy hóa hoặc acetyl hóa,... Khi tiếp xúc với các tế bào nội mạc, LDL "biến đổi" không được thu nhận, riêng đại thực bào và tế bào cơ trơn của thành động mạch có những receptor đặc hiệu cho LDL "biến đổi" nhưng lại không có khả năng tự điều hòa cholesterol nên thu nhận tất cả LDL "biến đổi" và trở thành các tế bào bọt-đặc trưng cho tổn thương XVĐM.

Những phương pháp chẩn đoán đặc hiệu, các biện pháp dự phòng-tức là phát hiện sớm những cá thể có nguy cơ bị bệnh tim mạch, và các phương pháp điều trị mới đều có tầm quan trọng nhằm giảm tỷ lệ bệnh và tỷ lệ tử vong của bệnh lý tim mạch.

1. LIPID HUYẾT TƯƠNG

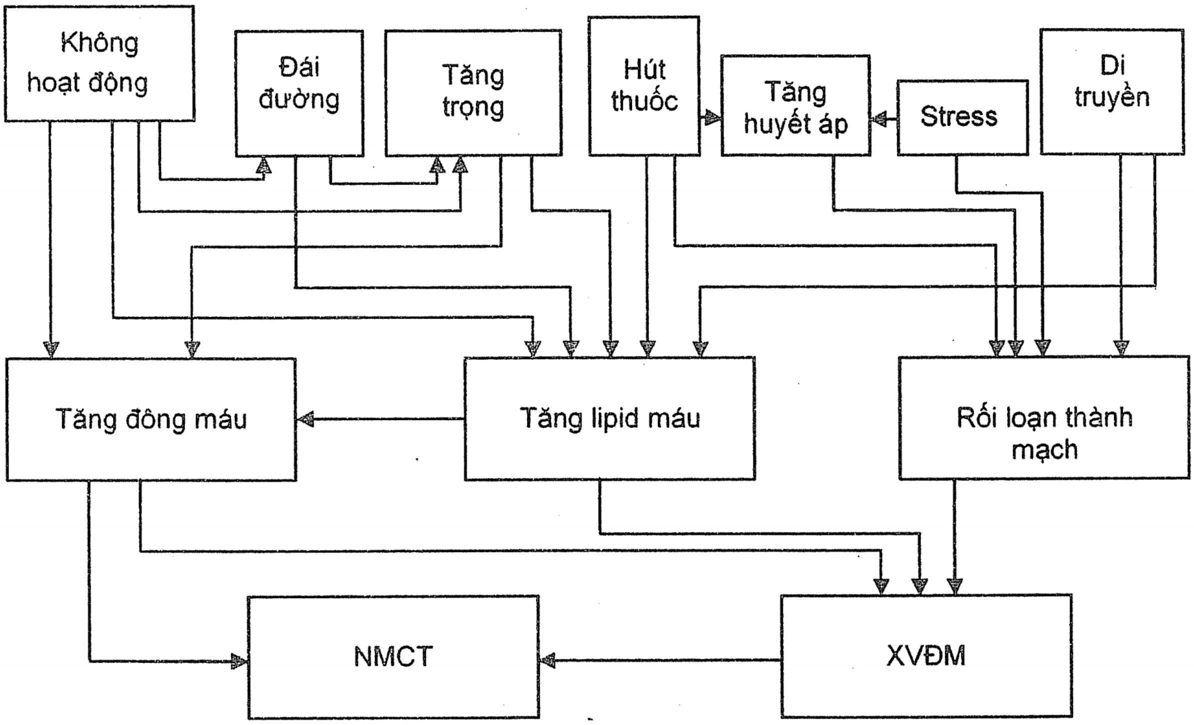
1.1. Lipoprotein huyết tương

Trong cơ thể, lipid được phân bố thành 3 khu vực:

– Khu vực lipid cấu trúc: là lipid trong tế bào; bao gồm lipid của các màng, bào tương và nhân tế bào, chủ yếu ở dưới dạng lipid tạp.

– Khu vực lipid dự trữ: là lipid trong mô mỡ (dưới da, các hố đệm, màng ruột,...), chủ yếu là lipid thuần và triglycerid chiếm tỷ lệ tuyệt đại đa số.

– Khu vực lipid lưu hành: gồm chủ yếu là cholesterol, triglycerid, phospholipid và một số acid béo tự do,... Chúng có đặc tính là không tan trong nước, bởi vậy chúng liên kết với protein đặc hiệu-gọi là apoprotein-tạo nên các phân tử lipoprotein có khả năng hòa tan trong nước và là dạng vận chuyển của lipid trong máu tuần hoàn.



Hình 9.1. Các yếu tố nguy cơ gây xơ vữa động mạch

1.1.1. Phân loại lipoprotein huyết tương

Với phương pháp siêu ly tâm, lipoprotein (LP) được phân làm 5 nhóm chính, trong đó có một số phân nhóm:

– Chylomicron (CM): được tạo thành độc nhất bởi tế bào màng ruột, chỉ có mặt trong thời gian ngắn ở huyết tương sau bữa ăn giàu lipid và nó làm cho huyết tương có màu đục và trắng như sữa. CM biến mất sau vài giờ sau ăn. Huyết tương của người bình thường khi đói phải trong.

CM chứa 2% protein, 86% triglycerid, 4% cholesterol và 8% phospholipid. CM rất ít khi gây XVĐM. Chức năng chính của CM là vận chuyển triglycerid ngoại sinh tới gan.

– Lipoprotein tỷ trọng rất thấp (VLDL = very low density lipoprotein): được tạo thành ở tế bào gan, là dạng vận chuyển tryglycerid nội sinh vào máu tuần hoàn.

VLDL chứa khoảng 13% protein, 49% triglycerid, 25% cholesterol và 13% phospholipid. VLDL là yếu tố gây XVĐM.

– Lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL = low density lipoprotein): là sản phẩm thoái hóa của VLDL trong hệ tuần hoàn. LDL chứa 25% protein, 13% triglycerid, 44% cholesterol và 18% phospholipid.

Chức năng chủ yếu của LDL là vận chuyển cholesterol. LDL được gắn vào receptor đặc hiệu ở màng tế bào, sau đó được đưa vào trong tế bào. LDL là yếu tố rất mạnh gây XVĐM.

– Lipoprotein tỷ trọng trung gian (IDL = intermediate density lipoprotein): là sản phẩm thoái hóa của VLDL trong máu tuần hoàn.

– Lipoprotein tỷ trọng cao (HDL = high density lipoprotein): được tổng hợp ở gan, được giải phóng dưới dạng HDL mới sinh, rồi chuyển thành HDL3 → HDL2 nhờ xúc tác của LCAT (lecithin cholesterol acyl transferase). HDL chứa 40% protein, 13% triglycerid, 20% cholesterol và 27% phospholipid.

HDL là yếu tố bảo vệ chống XVĐM vì nó vận chuyển cholesterol từ mô ngoại vi về gan, ở gan cholesterol bị thoái hóa thành acid mật.

Bảng 9.1. Tỷ lệ các thành phần lipoprotein huyết tương

Phương pháp siêu ly tâm	Phương pháp điện di	Tỷ lệ %
- Chylomicron	- Chylomicron	-
- VLDL	- Tiền β LP	12,0
- LDL	- β LP	
LDL1 hay IDL		1,0
LDL2 hay LDL		50,0
- HDL	- α LP	37,0

Bảng 9.2. Chức năng chính của các lipoprotein huyết tương

	CM	VLDL	LDL	HDL
Nơi tạo thành	Ruột	Gan, Ruột	Do chuyển hóa VLDL	Gan, Ruột, Do chuyển hóa VLDL
Chức năng	Vận chuyển triglycerid được hấp thu ở ruột	Vận chuyển triglycerid do gan tổng hợp	Vận chuyển cholesterol đến tế bào ngoại vi	Vận chuyển cholesterol từ tế bào ngoại vi về gan

1.1.2. Apolipoprotein huyết tương

Một số protein được bài tiết bởi tế bào thành ruột hoặc nhu mô gan kết hợp với các lipid nhằm vận chuyển lipid trong huyết tương, phần protein đặc hiệu này được gọi là apolipoprotein (Apo). Có nhiều loại Apo. Người ta đặt chữ A và B cho các Apo chính; những chữ C, D và E cho các Apo có hàm lượng ít hơn. Người ta gọi ApoA cho tất cả protein kết hợp với HDL; gọi ApoB cho các protein kết hợp trong nhóm VLDL, IDL và LDL,... Có những nhóm phụ của Apo như ApoA-I, ApoA-II, ApoA-III, ApoC-I, ApoC-II, ApoC-III,...; chức năng của những nhóm phụ này chưa biết rõ.

Hiện nay, người ta đã biết hơn 10 Apo, trong đó các ApoA và ApoB là những thông số hóa sinh đang được chú ý để đánh giá khả năng XVĐM ở người có rối loạn chuyển hóa lipid ở mức độ nhẹ (tức là khi nồng độ cholesterol toàn phần và triglycerid huyết tương ra ngoài giới hạn bình thường).

Những phân tử Apo A, B, C, D và E đã được tách chiết tương đối tinh khiết, do đó có thể sản xuất các kháng huyết thanh tương ứng bằng công nghệ và từ đó, người ta sẽ định lượng các Apo trong huyết thanh bằng phương pháp miễn dịch khuếch tán hay phương pháp miễn dịch độ đục.

Điều cần chú ý là:

Apo A + cholesterol gắn với HDL = yếu tố bảo vệ chống XVĐM

Apo B + cholesterol gắn với VLDL và LDL = yếu tố gây XVĐM

– Trị số bình thường :

Apo A: 110 - 160 mg/100 mL (kỹ thuật miễn dịch độ đục)

Apo B: 103 mg/100 mL

Tỷ số: ApoA/ApoB # 1,5

– Thay đổi bệnh lý: ApoA (cùng với HDL-cholesterol) cung cấp những thông tin rõ hơn. Trị số tăng của ApoA chứng tỏ sự chuyển hóa tốt và sự đào thải tốt của cholesterol. Ngược lại, trị số thấp của ApoA phản ánh sự bài xuất cholesterol kém và có sự ứ đọng cholesterol ở mô ngoại vi.

Những sự thay đổi trên của các trị số ApoA và ApoB vẫn có ý nghĩa nếu như nồng độ cholesterol trong huyết tương không vượt quá trị số bình thường, trong trường hợp này chế độ ăn kiêng vẫn phải được thực hiện.

1.2. Cholesterol toàn phần huyết tương (TLPT = 387)

Cholesterol huyết tương là một trong những thông số cổ điển về hóa sinh lâm sàng mà hiện nay nó vẫn có giá trị thực tế, nhất là cholesterol huyết tương được định lượng bằng phương pháp động học enzym. Ngoài cholesterol toàn phần, người ta chú ý đến HDL-cholesterol và LDL-cholesterol.

HDL-cholesterol (còn gọi là cholesterol "tốt"): được chuyển hóa ở gan và đào thải dưới dạng muối mật. Cholesterol này là yếu tố bảo vệ chống XVĐM, nồng độ HDL-cholesterol huyết tương tỷ lệ nghịch với khả năng bị bệnh tim mạch.

LDL-cholesterol (còn gọi là cholesterol "xấu"): gắn với VLDL và LDL, là yếu tố gây XVĐM vì dễ dàng ứ đọng trên bề mặt tế bào của các mô.

Hai thông số trên có giá trị hơn so với thông số cholesterol toàn phần trong chẩn đoán và thăm dò khả năng bị bệnh tim mạch.

– Trị số bình thường:

Cholesterol trong huyết tương có khoảng tương đối rộng: 4 - 5,6 mmol/L (155 - 220 mg/dL).

Nghi ngờ:	5.60-6.97 mmol/L (220-270 mg/dL)

Bệnh lý:	> 6,97 mmol/L (> 270 mg/dL)

Nồng độ cholesterol huyết tương thay đổi theo các yếu tố sau:

+ Tuổi và giới: sau 40 tuổi, cholesterol tăng khoảng 0.04 mmol cho mỗi tuổi ở nam và 0.25 mmol cho mỗi tuổi ở nữ; trên 50 tuổi, cholesterol ở nữ có khuynh hướng cao hơn ở nam.

+ Chế độ ăn: chế độ ăn giàu lipid làm tăng cholesterol máu.

Tỷ số cholesterol toàn phần (TC) /HDL-cholesterol cũng được lưu ý, tỷ số này < 4 là tốt nhất, tỷ số càng cao thì khả năng bị XVĐM càng lớn.

– Thay đổi bệnh lý:

+ Cholesterol huyết tương thấp: hiếm gặp, nhưng rất có ý nghĩa trong bệnh bẩm sinh về chuyển hóa do thiếu α lipoprotein-HDL (nhanh chóng bị XVĐM). Cholesterol huyết tương < 2 mmol/L là dấu hiệu của sự suy giảm chuyển hóa của tế bào gan.

+ Cholesterol huyết tương cao: bao gồm tăng cholesterol máu thứ phát (gặp trong bệnh đái tháo đường, thiểu năng tuyến giáp, bệnh thống phong, viêm tụy cấp và mạn, thận hư nhiễm mỡ), tăng cholesterol máu tiên phát (bệnh bẩm sinh như bệnh u vàng, tăng cholesterol máu gia đình typ II-a).

1.3. Triglycerid huyết tương (TLPT = 875)

Triglycerid (TG) huyết tương có 2 nguồn gốc: ngoại sinh do sự hấp thu lipid từ thức ăn ở ruột và nội sinh do sự tổng hợp lipid ở gan.

– Trị số bình thường:

Ở nam giới: nồng độ TG huyết tương khoảng 1.0 mmol/L (91 mg/dL) ở tuổi 20, tăng dần theo độ tuổi và đạt 1.15 mmol/L (100 mg/dL) ở tuổi 50.

Ở nữ giới: nồng độ TG huyết tương 0,77 mmol/L (68 mg/dL) ở tuổi 20, tăng dần đến 1.0 mmol/L ở tuổi 50.

Lối sống, chế độ ăn làm thay đổi nồng độ TG huyết tương.

– Thay đổi bệnh lý: sự thay đổi nồng độ TG máu phản ánh sự thay đổi của LP chứa nhiều TG như CM và VLDL.

TC và TG huyết tương là 2 thông số chủ yếu và bước đầu để thăm dò một cách hệ thống bilan lipid, phát hiện XVĐM. Khi kết quả của 2 thông số này vượt khỏi trị số bình thường, cần phải xét nghiệm HDL-cholesterol và ApoA, ApoB.

TG huyết tương tăng vừa (3-4 mmol/L) có thể gặp trong bệnh đái tháo đường, cường hoặc thiểu năng tuyến thượng thận, bệnh gout, bệnh về gan (hội chứng ứ mật, xơ gan), viêm tụy cấp và mạn. suy thận. Tăng TG huyết tương có thể xuất hiện sau khi dùng thuốc corticoid kéo dài hoặc ở phụ nữ dùng thuốc tránh thai. Nồng độ TG huyết tương > 11,3 mmol/L (≈ 1000 mg/dL) có thể dẫn tới viêm tụy cấp và làm thiểu năng mạch máu ngoại biên.

Bảng 9.3. Triglycerid và cholesterol máu để thăm dò rối loạn chuyển hóa lipid
(theo "Hội xơ vữa động mạch châu Âu)

Nồng độ lipid trong máu	Rối loạn chuyển hóa lipid
TC < 5,2 mmol/L (200 mg/dL) TG < 2,3 mmol/L (200 mg/dL)	Không
TC: 5,2-7.8 mmol/L (200-300 mg/dL)	Có, nếu HDL-cholesterol < 0,9 mmol/L (35 mg/dL)
TC > 7,8 mmol/L (300 mg/dL) TG > 2,3 mmol/L (200 mg/dL)	Có

Bảng 9.4. Kết quả về lipid và lipoprotein máu theo ATP III (2001)
(Adult Treatment Panel-III)

Nồng độ / Thành phần	mmol/L	mg/dL	Đánh giá mức độ
TC	< 5,2 5,2-6,2 > 6,2	< 200 200-239 ≥ 240	Tốt Giới hạn cao Nguy cơ
HDL-C	< 1,0 1,0-1,6 > 1,6	< 40 40-60 > 60	Nguy cơ Bình thường Cao
LDL-C	< 3,4 3,4-4,2 ≥ 4,2	< 130 130-159 ≥ 160	Tốt (tối ưu và gần tối ưu) Giới hạn cao Nguy cơ (cao và rất cao)
TG	< 1,7 1,7-2,3 > 2,3	< 150 150-199 ≥ 200	Tốt Giới hạn cao Nguy cơ (cao và rất cao)

(mmol/L = 2,59 x g/L và g/L = 0,387 x mmol/L)

2. TRẠNG THÁI HUYẾT TƯƠNG (HOẶC HUYẾT THANH)

Lipoprotein có tác dụng hòa tan lipid trong máu, do đó huyết tương bình thường trong. Triglycerid làm cho huyết tương đục như sữa. Để huyết tương ở nhiệt độ phòng hoặc 4^0C trong 24 giờ, sau đó nhận xét độ đục của huyết tương:

– Nếu có nhiều CM (triglycerid ngoại sinh): phần dịch nổi ở dạng kem trắng, lớp dưới trong.

– Nếu có nhiều VLDL (triglycerid nội sinh): huyết tương đục đều.

– Nếu có nhiều CM và VLDL: có vòng kem nổi ở trên và lớp dịch đục ở dưới.

Khi huyết tương có ánh sữa thì nồng độ triglycerid khoảng 2 g/L và nếu huyết tương có dạng kem thì nồng độ triglycerid khoảng 6 g/L.

3. THEO DÕI SINH HỌC BỆNH XƠ VỮA ĐỘNG MẠCH

Hướng nghiên cứu cơ bản của XVĐM là:

– Vai trò của enzym trong sự vận chuyển các thành phần của mảng XVĐM từ các LP lưu thông: cholesterol esterase (CE), lecithin cholesterol acyl transferase (LCAT), elastase.

– Rối loạn tổng hợp glycoprotein và muco-polysaccarid, ái lực của các chất trên với LP lưu thông.

– Sự cân bằng giữa yếu tố huyết tương (rối loạn LP, tăng cholesterol máu) và yếu tố động mạch (tăng huyết áp, sự đông máu, sự lão hóa và hiện tượng mất khả năng đàn hồi của mô liên kết, thiếu oxy máu).

– Hiện tượng tự miễn dịch.

Hiện nay, chưa có biện pháp có thể đề phòng những tai biến mạch máu nhất là ở tim và não do XVĐM gây nên, đôi khi ở tuổi 30. Do vậy, biện pháp hữu hiệu có thể là xác định những yếu tố có nhiều nguy cơ gây XVĐM, qua đó người thày thuốc có thể cho bệnh nhân những lời khuyên về chế độ ăn hoặc dùng thuốc thích hợp.

Bảng 9.5. Tóm tắt những thông số có nhiều nguy cơ gây xơ vữa động mạch

Các yếu tố nguy cơ của XVĐM
Triglycerid ↑
LDL-cholesterol ↓
HDL-cholesterol ↓
ApoA ↓
ApoB ↑
Tỷ số ApoA/ApoB ↑

Như vậy, các thông số về lipid máu cần theo dõi là TG, TC, HDL-cholesterol, LDL-cholesterol, ApoA và ApoB. Các thông số khác trong máu cần kiểm tra bao gồm urê, acid uric, glucose và glucose nước tiểu.

Ở tuổi > 30: sau mỗi 2-3 năm cần kiểm tra các thông số trên 1 lần.

Ở tuổi > 45: 1 năm cần kiểm tra các thông số trên 1 lần.

4. THEO DÕI SINH HỌC BỆNH TĂNG HUYẾT ÁP

Về sinh lý bệnh học, bệnh tăng huyết áp (THA) là hậu quả của sự mất cân bằng giữa 2 hệ thống đối kháng trong cơ thể:

– Hệ thống tăng áp suất bao gồm hệ thống thần kinh tự động và catecholamin, hệ thống renin-angiotensin-aldosteron điều hòa [Na^+] máu và thể tích huyết tương.

– Hệ thống hạ áp suất bao gồm hệ thống kalikrenin-kinin và prostaglandin.

THA khi huyết áp ở người nằm nghỉ 10 phút trước khi đo vượt trị số 160 mmHg và 95 mmHg ở tuổi > 30 và vượt trị số 140 mmHg và 90 mmHg ở tuổi < 30.

- THA vô căn hay nguyên phát: chiếm 60% các trường hợp THA.

– Xác định yếu tố nguy cơ của XVĐM:

+ Glucose máu và nước tiểu

+ Acid uric máu và nước tiểu

+ Các thông số lipid máu: TG, TC. Nếu các trị số này vượt giới hạn bình thường, xác định tiếp các thông số: HDL-cholesterol, ApoA và ApoB.

– Xác định các thông số về thận:

+ Protein niệu 24 giờ

+ Ure máu và nước tiểu

+ Creatinin máu và nước tiểu

+ Ion đồ huyết tương và nước tiểu

- THA thứ phát: chiếm 40% các trường hợp THA. Ở bệnh nhân tuổi < 40, tìm các nguyên nhân chủ yếu sau:

– Bệnh về thận (25% các trường hợp THA)

– Hội chứng Cohn do tăng aldosteron nguyên phát (chiếm 1% các trường hợp THA), bao gồm: $[Na^+] \uparrow$ do tăng tái hấp thu, $[K^+] \downarrow$ do tăng đào thải, kiềm chuyển hóa.

5. CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI SINH HỌC NHỒI MÁU CƠ TIM

5.1. Sinh lý bệnh học

Nhồi máu cơ tim (NMCT) là một trong những biến chứng nguy hiểm của XVĐM. Diễn biến của XVĐM là một quá trình chậm chạp, có thể bắt đầu từ lúc tuổi còn rất trẻ. Biểu hiện lâm sàng chỉ rõ khi thành động mạch đã bị đầy lấp một cách đáng kể; do vậy, việc chẩn đoán NMCT không phải trường hợp nào cũng dễ dàng, đặc biệt khi có một tỷ lệ bệnh "thầm lặng" khá cao với 20% tổng số trường hợp bệnh.

– Tổn thương tế bào: khi bị NMCT, một số enzym đặc hiệu được thoát ra từ cơ tim vào huyết tương, đặc biệt là ALT (alanin aminotransferase), AST (aspartat aminotransferase), CK (creatin kinase), LDH (lactat dehydrogenase), HBDH (hydroxy-butyratdehydrogenase).

– Choáng: có thể dẫn đến hạ huyết áp và trụy tim mạch, cần thăm dò nước và điện giải.

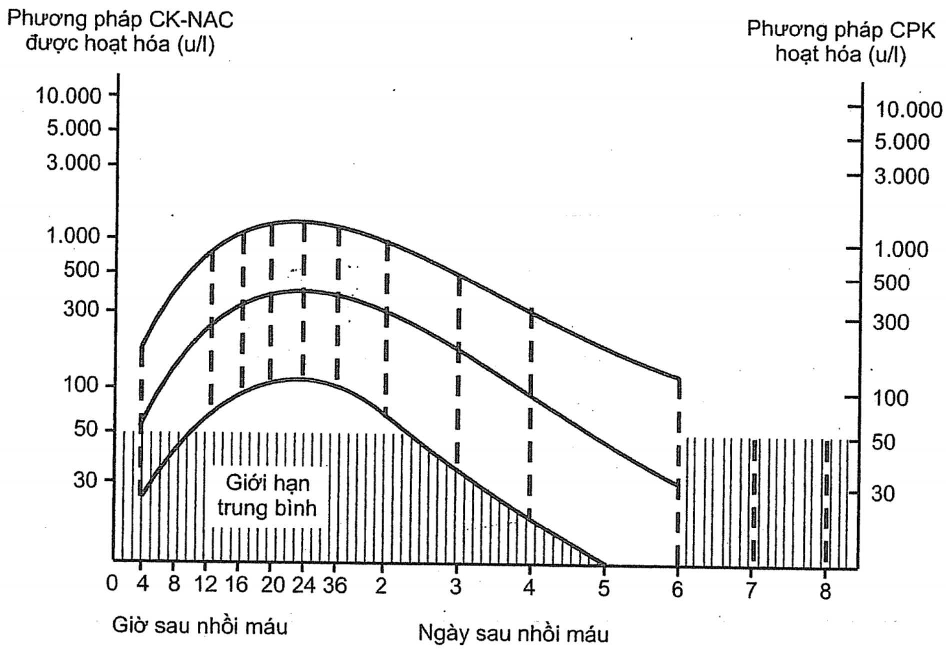
– Yếm khí: sau 2-3 ngày có biểu hiện sốt, tốc độ lắng máu tăng, bạch cầu đa nhân trung tính tăng vừa, acid lactic tăng trong máu.

5.2. Các enzym trong nhồi máu cơ tim

5.2.1. Creatin kinase (CK)

CK còn gọi là creatin phosphokinase (CPK). CK có ý nghĩa đặc biệt trong NMCT, enzym này đặc hiệu với cơ và không chỉ của cơ tim. Hoạt độ CK cao nhất ở cơ xương và giảm hơn trong cơ tim, não và cơ trơn. Tuy nhiên, CK không thể thấm qua màng chắn máu-não nguyên vẹn; do vậy, sự tăng hoạt độ CK trong máu luôn luôn là dấu hiệu của bệnh về cơ tim và/hoặc cơ xương.

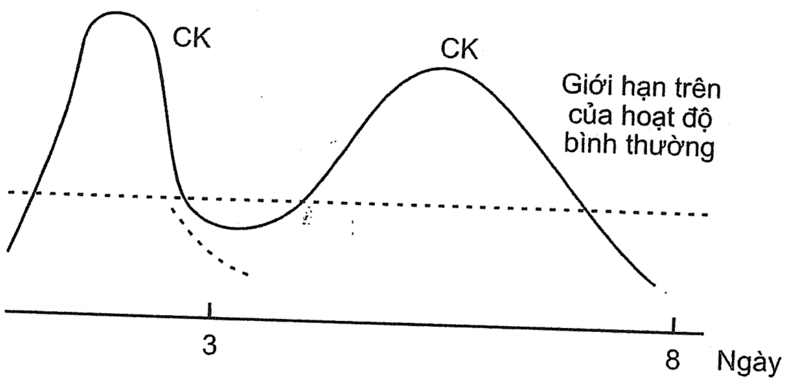
Bình thường: hoạt độ CK trong huyết thanh < 105 U/L.



Hình 9.2. Hoạt độ creatin kinase trong 8 ngày của giai đoạn nhồi máu

(Đồ thị biểu diễn với X ± 2SD)

Hoạt độ CK huyết thanh tăng sau cơn đầu tiên 4 giờ, tăng theo hình mũi tên mà chiều cao phản ánh diện của vùng bị nhồi máu. Đỉnh của hoạt độ CK huyết thanh xuất hiện sau 24 giờ bị nhồi máu và trở về bình thường sau 2-4 ngày.



Hình 9.3. Hoạt độ CK huyết thanh được biểu diễn theo bội số của giới hạn bình thường

Tỷ lệ CK/AST có thể hữu ích để chẩn đoán phân biệt giữa tổn thương cơ tim và tổn thương cơ xương. Tỷ lệ này có giá trị trung bình khoảng 5 (2-9) trong NMCT và khoảng 27 (13-56) trong tổn thương cơ xương.

Ba isozym của CK là CK-MM (typ cơ), CK-MB (typ tim) và CK-BB (typ não). Sự phân bố của các isozym thay đổi theo các mô khác nhau. Hoạt độ CK toàn phần trong cơ xương hầu như chỉ gồm CK-MM, trong cơ tim bao gồm CK-MB (80%) và CK-MM (20%), trong não chỉ có CK-BB không thấm qua màng chắn máu - não nguyên vẹn. Do đó, CK-BB không xuất hiện trong huyết thanh, tuy nhiên CK-BB có thể tìm thấy trong những mô khác như dạ dày, ruột và bàng quang. CK-MB có thể tìm thấy trong các typ cơ xương nhưng dưới 3%.

Nếu tỷ lệ CK/AST khônhể áp dụng được hoặc nằm trong khoảng 10 thì có thể xác định hoạt độ CK toàn phần, hoạt độ CK-MB và tỷ lệ hoạt độ CK-MB so với hoạt độ CK toàn phần; khi hoạt độ CK > 160 U/L và hoạt độ CK-MB > 5% của hoạt độ CK toàn phần thì có thể nghi ngờ có NMCT.

5.2.2. Transaminase

Xét nghiệm AST cũng có giá trị trong chẩn đoán sớm NMCT. Phần lớn các trường hợp nhồi máu có hoạt độ AST huyết thanh tăng trong vài giờ đầu sau giai đoạn cấp tính (giá trị bình thường của hoạt độ AST huyết thanh là < 35 U/L ở nữ giới và < 50 U/L ở nam giới). Đỉnh của hoạt độ enzym xuất hiện sau 36 giờ phản ánh một cách không đặc hiệu mức độ trầm trọng của bệnh, trị số hoạt độ CK huyết thanh trở về bình thường sau 72 giờ. Mọi sự tăng bất thường kéo dài của AST và ALT cần lưu ý đến khả năng có biến chứng như thiểu năng tim cấp hoặc tiến triển, rối loạn nhịp tim, nghẽn mạch phổi.

Tuy nhiên, việc xét nghiệm các transaminase huyết thanh nhất là hoạt độ AST ít nhạy và đặc hiệu so với các enzym khác, do đó có thể ít được chú ý hoặc không cần tiến hành xét nghiệm. Trường hợp NMCT được chẩn đoán muộn, xét nghiệm LDH và α-HBDH có giá trị hơn.

5.2.3. LDH và isozym của LDH đặc hiệu với tim

Ý nghĩa chính của hoạt độ LDH cũng như hoạt độ HBDH trong huyết thanh là vấn đề thời gian. Sự tăng hoạt độ của LDH và α-HBDH huyết thanh kéo dài trên 1 tuần, trước khi trở lại bình thường; trong khi đó, hoạt độ của các enzym khác đã trở về bình thường từ trước đó. Như vậy, trị số tăng của hoạt độ LDH và α-HBDH huyết thanh có giá trị chẩn đoán hồi cứu NMCT.

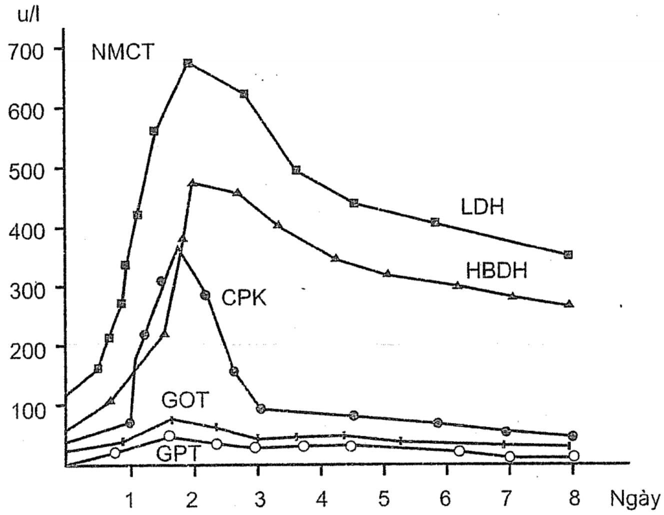
LDH và HBDH là các enzym có trong bào tương tế bào, dễ dàng được giải phóng khi cơ tim bị tổn thương

Bảng 9.6. Những enzym phản ánh sự tổn thương cơ tim

Enzym	Trị số bình thường(huyết thanh)
CK (CPK)	24-190 U/L (37°C)
CK-MB	< 20 U/L (37°C)
AST	≤ 37 U/L (37°C)
ALT	≤ 40 U/L (37°C)
LDH	230-460 U/L (37°C)

Bảng 9.7. Những thay đổi về hoạt độ enzym huyết thanh trong nhồi máu cơ tim

Enzym	Tăng bắt đầu (giờ)	Hoạt độ tối đa (giờ)	Trở lại bình thường (ngày)	Tăng so với bình thường (lần)
CK	6-8	24-38	2-4	7 (2-25)
CK-MB	4-8	18-20	2-3	
LDH toàn phần	12-24	48-72	8-10	3 (2-8)
LDH1 (αHBDH)	12-24	50-60	12-15	3 (2-8)
AST	6-10	24-48	4-7	5 (2-25)



Hình 9.4. Hoạt độ các enzym trong nhồi máu cơ tim

Những nguyên tắc chung khi biện luận kết quả xét nghiệm về enzym: (1) Tất cả sự tăng hoạt độ kéo dài của các enzym trên trị số bình thường chứng tỏ có tổn thương ở nhu mô và chiều cao của mũi tên ban đầu biểu hiện sự tiến triển của bệnh; (2) Hoạt độ của các enzym trở lại bình thường nhanh chóng trong vài ngày hoặc vài tiaanf biểu hiện tiên lượng tốt; (3) Sự tăng hoạt độ kéo dài nhiều tháng biểu hiện tiên lượng xấu.

5.3. Troponin T

Troponin T (TnT) là một protein thành phần của hệ thống co duỗi của hệ cơ vân. Mặc dù chức năng của TnT giống nhau ở tất cả cơ vân, TnT có nguồn gốc từ cơ tim

(TnT cơ tim, trọng lượng phân tử 39.7 kD) khác biệt rất rõ với TnT cơ xương. Vì tính đặc hiệu tổ chức cao của nó, troponin T của cơ tim (cTnT) là một dấu ấn (marker) đặc hiệu của tim với độ nhạy cao cho tổn thương cơ tim. Trong nhồi máu cơ tim cấp (acute myocardial infarction-AMI), hàm lượng troponin T trong huyết thanh tăng khoảng 3-4 giờ sau khi xảy ra các triệu chứng về tim và có thể duy trì mức tăng này đến 14 ngày.Troponin T là một dấu ấn tiên lượng độc lập, có thể tiên đoán kết quả trong thời gian gần, trung bình và thậm chí dài của bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp (acute coronary syndrome-ACS).

Như vậy, xét nghiệm troponin T có giá trị rất lớn trong chẩn đoán NMCT. Trong ngày đầu của NMCT, sự giải phóng troponin T phụ thuộc vào dòng chảy của máu. Biến đổi của nồng độ troponin T giống như biến đổi của hoạt độ CK. Nồng độ troponin T trong huyết thanh ở ngày đầu phụ thuộc vào thời gian xảy ra tắc mạch. Nồng độ cao của troponin có thể kéo dài trên 10 ngày chứng tỏ sự giải phóng một cách chậm chạp của phân tử này ra khỏi vùng bị nhồi máu. Khi bị nhồi máu, nồng độ troponin T tăng gấp 300 lần so với bình thường, thời gian tăng kéo dài và bền vững hơn so với CK và LDH.

Tóm lại, xét nghiệm troponin có giá trị chẩn đoán rất hiệu quả trong chẩn đoán NMCT cấp, bán cấp và NMCT diện rất nhỏ (chưa có hoại tử ở những bệnh nhân không có cơn đau ngực thường xuyên).

5.4. Những thông số khác

5.4.1. C-Reactive Protein

C-Reactive Protein (CRP) là một protein của pha cấp, có thể là một dấu ấn của quá trình XVĐM cấp và mạn tính cùng với một thành phần viêm nhiễm. Yếu tố hoại tử mô (tissue necrosis factor-TNF) và interleukin 1 (IL-1), interleukin-6 (IL-6) gây nên sự tổng hợp CRP ở gan. CRP tăng trong viêm nhiễm và đáp ứng tiền đông.

Ở những bệnh nhân có ACS, giá trị ban đầu của CRP có ý nghĩa tiên lượng. Trong hầu hết các nghiên cứu cho thấy việc đo lường troponin tim là yếu tố tiên lượng trong giai đoạn ngắn và CRP thêm vào cho tiên lượng giai đoạn dài; tuy nhiên, không phải cho tất cả trường hợp. Khi có sự hoại tử tế bào cơ tim, CRP tăng và cần chú ý sử dụng nó trong tiên lượng bệnh

5.4.2. Các cytokin

Một số interleukin kích thích hoặc ức chế (TNF, IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18) thông qua việc hỗ trợ gián tiếp sự sản sinh CRP, phát triển XVĐM và các tình trạng cấp tính. Những cytokin này kích thích hoặc ức chế các leukocyte, thường qua tế bào T và ảnh hưởng trên các monocyte – là các tác nhân gây XVĐM. Một số nghiên cứu co thấy IL-6 có giá trị tiên lượng hơn CRP.

5.4.3. Tốc độ lắng máu

Tốc độ lắng máu tăng 70-100 mm trong những giờ đầu của NMCT và giảm dần sau 4-6 tuần. Do đó, xét nghiệm này có ý nghĩa lâm sàng vì ở thời gian này, hoạt độ các enzym của tim trong huyết thanh đã trở về bình thường.

5.4.4. Bạch cầu trung tính

Bạch cầu trung tính tăng trong NMCT và phải trở về bình thường sau khoảng 15 ngày.

6. BRAIN NATRIURETIC PEPTID

Brain (hoặc B-type) natriuretic peptid (BNP) là hormon được chiết suất đầu tiên từ mô não của lợn. Nó có tác dụng sinh học tương tự atrial natriuretic peptide (ANP) và được tàng trữ chính ở tâm thất của cơ tim. Nồng độ BNP trong máu tăng ở trạng thái tăng thể tích tuần hoàn, ví dụ như trong suy tim sung huyết và tăng huyết áp.

Khoảng 10 năm trước, nhiều nghiên cứu về natriuretic peptides được tiến hành, đặc biệt về vai trò của chúng như dấu ấn chẩn đoán suy tim xung huyết (Congestive Heart Failure-CHF).

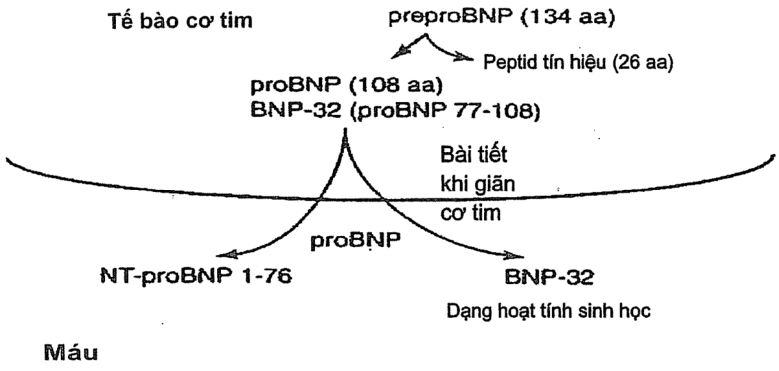
Các peptid tác dụng đào thải natri (Natriuretic Peptide-NP) được bài tiết để điều hòa thể tích dịch, huyết áp và cân bằng điện giải. Chúng có hoạt tính trên hệ thống thần kinh trung ương và ngoại biên. ANP được mô tả đầu tiên năm 1981. BNP được phát hiện 7 năm sau đó trong não lợn. Tuy nhiên, ở người, nguồn chính của BNP trong máu tuần hoàn từ tâm thất của tim. Thành viên khác của họ NP bao gồm C-type natriuretic peptide (CNP) và urodilatin; hai hormon này không được sản sinh từ cơ tim nhưng chúng được giải phóng cùng với ANP và BNP ở bệnh nhân khi thể tích tuần hoàn quá tải, tăng huyết áp và giảm natri máu.

ANP và BNP được giải phóng khi đáp ứng với sự giãn của tâm nhĩ và/hoặc tâm thất do thể tích tuần hoàn quá tải. Tương tự, các NP trong máu tăng trong tất cả bệnh có sự quá tải của thể tích tuần hoàn; bao gồm bệnh thận, bệnh gan và một số bệnh nội tiết (bệnh Cushing, tăng aldosteron nguyên phát,...). Như vậy, sự tăng của các NP không hoàn toàn đặc hiệu trong suy tim

BNP được tổng hợp ở tế bào cơ tim dưới dạng preproBNP. Không chắc chắn rằng proBNP được tách ra bằng cách cắt bỏ đoạn peptid tín hiệu gồm 26 acid amin ở trong tế bào cơ tim hay trong huyết tương; nhưng chắc chắn rằng trong máu tuần hoàn có một protease-gọi là corin-có khả năng cắt đoạn NT tận và giải phóng BNP có hoạt tính.

Hai dạng tuần hoàn chính gồm NT-proBNP, chức năng chưa biết, và BNP có hoạt tính hormon. Con đường thoái hóa của BNP bởi NEP (neutral endopeptidases) và sự thanh lọc qua trung gian receptor, và có lẽ ở thận cũng bài tiết BNP.

BNP được giải phóng như hormon điều hòa ngược trong đáp ứng với các tress tim khác nhau, đặc biệt trong sự giãn tim. Nó rất có ý nghĩa khi có sự thay đổi thể tích và hoạt động của tim. Hormon này là dấu ấn nhạy cảm của sự thay đổi về sinh lý học của tâm thất.



Hình 9.5. Sự tạo thành và giải phóng BNP từ tế bào cơ tim vào hệ tuần hoàn

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Các xét nghiệm đánh giá nguy cơ xơ vữa động mạch.
2. Các xét nghiệm chẩn đoán và theo dõi nhồi máu cơ tim.
3. Các xét nghiệm theo dõi bệnh tăng huyết áp.

Chương 10

HÓA SINH LÂM SÀNG BỆNH GAN-MẬT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được thành được đặc điểm giải phẫu và thành phần hóa học của gan.*
2. *Phân tích được đặc điểm chuyển hóa glucid, lipid và protid của tế bào gan.*
3. *Nêu được các cơ chế khử độc của gan.*
4. *Trình bày và phân tích được kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng gan.*

Gan là cơ quan lớn nhất trong cơ thể con người có nhiều chức năng đặc biệt quan trọng như: chuyển hóa hóa sinh, tiêu hóa, khử độc và loại bỏ các sản phẩm chuyển hóa ra khỏi cơ thể. Gan tham gia nhiều hoạt động chức năng như bài tiết, tổng hợp và chuyển hóa. Gan là cơ quan duy nhất, có một đặc điểm hết sức quan trọng là khả năng tái tạo, phục hồi. Gan có khả năng tái tạo các tế bào đã bị phá hủy bởi các tổn thương cấp hoặc trong một bệnh lý nào đó. Tuy nhiên, một tổn thương mạn tính hoặc tổn thương kéo dài, lặp lại nhiều lần có thể tạo ra những thương tổn gan không hồi phục.

Gan ở người lớn khỏe mạnh có khối lượng khoảng 1,2-1,5 kg, nằm ngay dưới cơ hoành và được bảo vệ bởi khung xương sườn. Các hoạt động chuyển hóa của gan xảy ra ở các tế bào nhu mô (parenchymal), chiếm 80% thể tích gan. Gan cũng gồm các tế bào Kupffer đóng vai trò như đại thực bào có khả năng tiêu hủy vi khuẩn, các mảnh vỡ tế bào, độc tố và một số chất khác.

Không giống như đa số các cơ quan khác chỉ có một nguồn cung cấp máu, gan là cơ quan rất giàu hệ thống mạch máu và đến từ 2 nguồn là động mạch gan và tĩnh mạch cửa. Động mạch gan mang máu giàu oxy từ tim và cung cấp 25% nguồn máu cho gan. Trong khi tĩnh mạch cửa mang máu giàu chất dinh dưỡng từ hệ thống tiêu hóa, cung cấp 75% lượng máu cho gan. Ước khoảng 1.500 mL máu qua gan mỗi phút.

Hệ thống bài tiết của gan bắt đầu từ các mao quản mật, bắt nguồn từ khoảng gian bào giữa các tế bào gan để từ đó hình thành nên đường mật trong gan. Đường mật trong gan tập hợp các sản phẩm bài tiết của các tế bào gan, hình thành ống gan phải và ống gan trái. Hai ống gan hợp lại thành ống gan chung và đổ vào túi mật, nơi tập trung các sản phẩm bài tiết của gan trước khi đổ vào tá tràng.

Do đảm nhận nhiều chức phận chuyển hóa là cửa ngõ của các chất vào cơ thể qua bộ máy tiêu hóa, nên gan là một cơ quan dễ bị nhiễm bệnh. Tỷ lệ bệnh gan-mật thường cao hơn bệnh lý của các cơ quan khác và các xét nghiệm hóa sinh là rất quan trọng giúp cho việc chẩn đoán và theo dõi điều trị các bệnh lý của hệ thống này.

1. CHỨC NĂNG SINH LÝ

Gan có 4 chức năng quan trọng: chuyển hóa, bài tiết, khử độc và lưu giữ. Nếu gan mất hoạt động chức năng thì bệnh nhân sẽ chết trong vòng 24 giờ do hạ đường huyết.

1.1. Chức năng chuyển hóa

Các chuyển hóa hóa sinh xảy ra ở gan rất mạnh, phong phú, phức tạp. Nói đến hoạt động hóa sinh của gan là nói đến hầu hết các hoạt động hóa sinh trong tế bào.

1.1.1. Chuyển hóa glucid

Gan đóng vai trò rất quan trọng trong chuyển hóa glucid. Gan là kho dự trữ glucid của cơ thể dưới dạng glycogen.

Khi có nồng độ glucose máu có xu hướng tăng trên mức bình thường (ví dụ ngay sau bữa ăn hoặc sau khi uống đường), lượng glucose từ thức ăn qua thành ruột theo tĩnh mạch cửa về gan một cách ồ ạt, gan sẽ giữ glucose lại và tăng quá trình sinh tổng hợp glycogen nhờ có những enzym cần thiết và hoạt động mạnh.

Gan có thể tổng hợp glycogen từ các ose khác như galactose, fructose, và manose nhờ hệ enzym chỉ có ở gan. Gan còn có thể tổng hợp glycogen từ các sản phẩm chuyển hóa trung gian như lactat, pyruvat, acetyl CoA...nhờ hệ thống enzym chỉ có ở gan. Đây là điểm khác nhau cơ bản giữa gan và cơ. Khi cơ hoạt động mạnh, glycogen hoặc glucose ở cơ sẽ phân hủy mạnh nhằm cung cấp năng lượng nhiều trong một thời gian ngắn; đồng thời quá trình này cũng sinh ra nhiều sản phẩm chuyển hóa trung gian. Các sản phẩm chuyển hóa trung gian ở cơ sẽ được vận chuyển về gan để tân tạo glucose và tổng hợp glycogen vì cơ không có khả năng này.

Khi glucose máu có xu hướng giảm dưới mức bình thường, gan sẽ tăng cường phân hủy glycogen tạo glucose cung cấp cho máu. Mặc dù cơ và một số cơ quan khác cũng chứa glycogen, nhưng glycogen không thể phân ly cung cấp glucose cho máu vì chỉ ở gan có enzym glucose 6-phosphatase. Đây là enzym cần thiết để xúc tác phản ứng chuyển glucose 6- phosphat thành glucose tự do.

$$\text{Glycogen} \dashrightarrow G_6P \xrightarrow[H_2O \qquad H_3PO_4]{\textit{G6-phosphatase}} \text{Glucose}$$

Glucose sẽ qua màng tế bào gan vào máu và đi đến các cơ quan của cơ thể. Do khả năng tổng hợp glycogen mạnh để dự trữ và phân ly nhiều glucose vào máu mà gan đóng vai trò chủ chốt trong cơ thể trong việc điều hòa đường máu. Toàn bộ hệ thống điều hòa đường máu bằng hormon hoàn toàn phụ thuộc vào sự toàn vẹn chức năng gan.

Ngoài glycogen, gan còn tổng hợp heparin, một chất chống đông máu tự nhiên có bản chất polysacarid. Ở gan, glucose còn được chuyển hóa thành acid glucuronic, một thành phần cần thiết cho chức năng khử độc của gan.

1.1.2. Chuyển hóa lipid

Quá trình thoái hóa lipid xảy ra mạnh mẽ ở gan tạo ra các mẩu acetyl CoA. Một phần nhỏ acetyl CoA được đốt cháy trong chu trình acid ctric ở gan đến CO_2 và H_2O cung cấp năng lượng cho hoạt động của gan, một phần acetyl CoA được gan sử dụng tổng hợp cholesterol, acid mật. Phần lớn acetyl CoA được tế bào gan sử dụng để tổng hợp thể ceton. Thể ceton sau khi tổng hợp ở gan được đưa vào máu và đến các tổ chức khác. Ở các tổ chức này thể ceton được chuyển trở lại thành acetyl CoA để các tổ chức khác sử dụng, đặc biệt là não và thận. Như vậy, thể ceton là dạng vận chuyển acetyl CoA trong máu từ gan đến các tổ chức khác và gan nhờ có hệ enzym hoạt động mạnh đã oxyhóa acid béo " hộ" các tổ chức khác.

Quá trình tổng hợp lipid có ý nghĩa quan trọng. Sau khi lipid được hấp thu ở ruột dưới dạng các thành phần cấu tạo như glycerol, acid béo (hoặc ở dạng những hạt nhũ tương rất nhỏ), một phần nhỏ sẽ được tái tổng hợp lại thành lipid ở ruột và hầu hết được vận chuyển về gan trước khi vận chuyển đến các tổ chức khác. Ngoài tổng hợp các lipid trung tính, cholesterol gan còn tổng hợp rất nhiều các phospholipid, là phân tử lipid có cực giữ vai trò chính trong cấu tạo các lipoprotein huyết thanh. Nhờ quá trình tổng hợp này gan đóng vai trò quan trọng trong vận chuyển lipid trung tính, cholesterol ra khỏi gan, tránh ứ đọng mỡ ở gan. Khi chức năng gan bị suy giảm trong một số bệnh, quá trình tổng hợp và vận chuyển lipid ra khỏi gan bị rối loạn có thể dẫn đến ứ đọng mỡ ở gan.

Gan tổng hợp phần lớn cholesterol huyết thanh. Quá trình este hóa cholesterol có thể diễn ra ở gan hoặc huyết tương và enzym xúc tác cho các phản ứng este hóa này chỉ do gan sản xuất. Lượng cholesterol este hóa chiếm khoảng 60-70% lượng cholesterol toàn phần huyết tương. Khi tổn thương suy giảm chức năng gan thì tỷ lệ cholesterol este hóa/ cholesterol toàn phần sẽ giảm.

1.1.3. Chuyển hóa protein

Gan tổng hợp toàn bộ albumin và một phần globulin huyết thanh. Ngoài ra gan còn tổng hợp fibrinogen, ferritin, prothrombin cũng như phần lớn các protein huyết tương khác. Khi suy giảm chức năng gan, tỷ số albumin/ globulin (A/ G) sẽ giảm, và có các rối loạn về đông máu.

Gan còn tổng hợp rất nhiều các acid amin không cần thiết từ các acid cetonic đưa vào máu cung cấp cho các cơ quan khác tổng hợp protein.

Gan chứa nhiều enzym tham gia vào quá trình thoái hóa acid amin, đặc biệt các enzym transaminase xúc tác quá trình trao đổi amin như AST (GOT) và ALT (GPT). Trong một số bệnh gan khi có tổn thương dẫn tới phá hủy tế bào, các enzym *transaminase* được giải phóng khỏi tế bào và tăng cao trong huyết thanh, có khi tăng gấp nhiều lần bình thường (đặc biệt là ALT). Trong một số trường hợp tổn thương hủy hoại tế bào ở mức độ sâu hơn, một số enzym bình thường có ở ty thể gan như *glutamat dehydrogenase* (GLDH) cũng xuất hiện và tăng cao trong huyết thanh.

Gan có vai trò rất quan trọng trong quá trình khử độc nhờ quá trình tổng hợp ure từ NH_3, một sản phẩm của quá trình thoái hóa acid amin. Các enzym tham gia quá trình tổng ure ở gan hoạt động mạnh và gan là nơi duy nhất tổng hợp ure của cơ thể. Trong trường hợp 3/4 tổ chức gan bị hủy hoại hoặc cắt bỏ, chức năng tổng hợp ure của gan vẫn bình thường.

Gan tham gia vào quá trình thoái hóa hemoglobin, tạo bilirubin tự do và đặc biệt là tạo bilirubin liên hợp (được gọi là sắc tố mật) để đào thải qua mật hoặc qua nước tiểu.

1.2. Chức năng bài tiết

Một trong những chức năng hết sức quan trọng của gan là tạo và bài tiết các chất có nguồn gốc trong và ngoại bào vào đường mật và nước tiểu như các sản phẩm của hem, bilirubin. Gan sản xuất mật liên tục, dự trữ trong túi mật và bài tiết từng đợt vào tá tràng. Lượng mật sản xuất trong ngày khoảng 3 L và bài tiết hàng ngày ở người trưởng thành trung bình 1 L.

1.2.1. Thành phần hóa học của mật

Thành phần hóa học chính của mật là muối mật, acid mật, sắc tố mật, cholesterol và một số chất khác được lọc từ máu.

Thành phần quan trọng nhất của mật là acid mật. Các acid mật là sản phẩm thoái hóa cuối cùng của cholesterol ở gan. Trong mật người có ba acid mật chính là acid cholic, acid deoxycholic và acid litocholic.

Các acid mật không được bài tiết tự do trong mật mà được liên hợp với glycin và taurin (một dẫn xuất của cystein) rồi kết hợp với Na^+ hoặc K^+ tạo thành các muối mật.

Muối mật có thể kết hợp với một số chất hòa tan trong lipid như cholesterol để tạo thành những phức hợp hòa tan trong nước và được đưa ra khỏi tế bào gan.

Một thành phần quan trọng khác của mật là sắc tố mật. Sắc tố mật là sản phẩm thoái hóa của hemoglobin. Sắc tố mật chủ yếu là bilirubin liên hợp và bilivecdin (xem phần chuyển hóa hemoglobin).

Bảng 10.1. Một số đặc tính và thành phần hóa học chính của mật

	Mật ở ống gan	**Mật ở túi mật**
Tỷ trọng	1,009-1,013	1,206-1,048
PH	7,5	6,8
Nước	97,6%	86%
Chất khô	2,4%	14%
Muối mật	0,6%	7%
Mucin, sắc tố mật	0,5%	4,1%
Ion vô cơ	0,7%	0,8%
Lipid trung tính	0,3%	1,9%
Acid béo	0,08%	0,1%
Phospatid	0,05%	0,2%
Cholesterol	0,15%	0,6%

1.2.2. Tác dụng của mật

Mật được tạo ra ở tế bào gan, đưa xuống dự trữ ở túi mật và được đưa xuống tá tràng khi thức ăn được đưa từ dạ dày xuống tá tràng. Mật có màu vàng là màu của bilrrubin còn mật trong túi mật có màu sẫm hơn từ xanh lá cây đến nâu nhạt (do bilirubin bị oxy hóa thành bilivecdin và bị cô đặc). Ruột hấp thụ từ 80%-90% acid mật và đưa trở lại gan, phần còn lại được bài xuất theo phân ra ngoài.

Muối mật có tác dụng nhũ tương hóa lipid của thức ăn, làm tăng diện tiếp xúc của lipid với enzym lipase, đồng thời hoạt hóa lipase giúp cho tiêu hóa lipid được dễ dàng. Những hạt nhũ tương lipid nhỏ (đường kính dưới 0,5 micron) có thể được hấp thu trực tiếp ở ruột. Vì vậy, tiêu hóa, hấp thu lipid phụ thuộc lượng muối mật có trong mật.

Mật còn có tác dụng làm tăng nhu động ruột vì lượng mật hàng ngày được bài xuất xuống ruột rất lớn.

Ngoài ra gan còn đào thải rất nhiều chất độc cũng như các chất cặn bã của các quá trình chuyển hóa qua việc bài xuất mật xuống ruột rồi theo phân ra ngoài.

2.3. Chức năng khử độc

Hàng ngày cơ thể luôn phải tiếp nhận các chất độc hại do chuyển hóa các chất sinh ra (các chất độc nội sinh) hoặc do được đưa vào từ bên ngoài có trong thức ăn và nước uống (các chất độc ngoại sinh). Cơ thể muốn tồn tại phải có một cơ chế chống lại các chất độc hại này và vai trò quan trọng này do gan đảm nhiệm.

Dù là chất độc nội sinh (H_2O_2, bilirubin tự do, NH_3, ..) hay ngoại sinh (alcol, thuốc kháng sinh, thuốc ngủ,..) đều được gan giữ lại chuyển thành các chất không độc và đào thải ra ngoài. Đây chính là chức phận khử độc của gan. Gan thực hiện chức năng khử độc bằng hai cách.

Gan khử độc theo nhiều cơ chế khác nhau: (1) *Cơ chế cố định thải trừ*: các chất độc khi đến gan được gan giữ lại rồi đào thải nguyên dạng theo đường mật. Các chất độc được đào thải theo cách này không bị biến đổi về mặt hóa học. Các chất độc được gan khử độc theo cách này bao gồm các muối kim loại nặng (muối Cu, Pb,...), một số chất màu. Dựa theo cơ chế khử độc này người ta có thể thăm dò chức năng gan bằng cách tiêm một chất màu (không hoặc ít độc) vào máu tĩnh mạch. Sau từng thời gian nhất định người ta lấy máu và định lượng chất màu. Nếu chức năng gan tốt, chất màu sẽ bị gan giữ lại để thải trừ qua đường mật và hàm lượng chất màu trong máu sẽ giảm nhanh chóng theo thời gian. (2) *Cơ chế hóa học*: là cách khử độc chính và quan trọng của gan. Đặc điểm của quá trình này là chất độc được biến đổi hóa học thành chất không độc, dễ tan trong nước để đào thải ra ngoài.

2. CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG GAN

Bệnh lý về gan có thể gây tổn thương tế bào gan (viêm gan do virus, ung thư gan, ngộ độc thuốc, hóa chất,..), gây tình trạng ứ mật hoặc gây suy giảm chức năng tế bào gan (sơ gan, suy gan, ...), gây tắc mật (viêm gan, sỏi mật, ...). Một số bệnh có sự kết hợp cả tổn thương tế bào gan, ứ mật và suy giảm chức năng gan. Tùy loại bệnh, giai đoạn bệnh mà mức độ tổn thương, ứ mật hoặc suy giảm chức năng gan sẽ biểu hiện rõ hơn. Phần này trình bày về giá trị một số xét nghiệm hóa sinh thường dùng trong lâm sàng nhằm đánh giá tổn thương hoặc suy giảm chức năng tế bào gan và tùy loại bệnh lý gan cụ thể mà người thầy thuốc yêu cầu loại xét nghiệm cần làm để giúp cho chẩn đoán hoặc theo dõi tiến triển điều trị.

2.1. Các xét nghiệm enzym

– *Aminotransferase (Transaminase) huyết thanh*: Aspartat-aminotransferase (AST) hay glutamat oxaloacetat transaminase (GOT) và alanin-aminotransferase (ALT) hay glutamat pyruvat transaminase (GPT) là 2 enzym được sử dụng rộng rãi trong đánh giá sự tổn thương của tế bào gan. AST được phân bố rộng rãi trong các mô của cơ thể, có nhiều ở gan, tim, cơ xương. Hoạt độ AST bình thường trong huyết tương đo ở $37^{o}C$ ở nam là 10-50 U/L và ở nữ là 10-35 U/L. ALT có mặt trước hết ở gan và ít hơn ở thận, cơ xương. Hoạt độ ALT bình thường trong huyết tương ở nam là 10-50 U/L và ở nữ là 10-35 U/L. Trong viêm gan virus cả ALT và AST huyết thanh đều tăng nhưng ALT tăng nhiều hơn có thể cao hơn hàng trăm lần so với bình thường. Theo dõi viêm gan cấp, nếu enzym huyết thanh tăng kéo dài hơn 7-8 tuần có thể bệnh chuyển thành mãn tính hoặc xơ gan. Các loại tổn thương gan do các nguyên nhân khác (nhiễm độc rượu cấp có mê sảng, halothan, CCl4, ...). Ngoài ra, các tổn thương bệnh lý khác ở gan đều có tăng ALT, AST huyết thanh ở các mức độ khác nhau: tắc mật, ung thư gan.

– *γ -glutamyltransferase (GGT) huyết thanh*: γ-GT là enzym gắn ở màng tế bào có nồng độ cao trong thận và gan. γ-GT có nồng độ cao trong gan, thận và tuỵ. Hoạt độ γ-GT bình thường trong huyết tương đo ở 37°C ở nam là 9-40 U/L và ở nữ là 9-35 U/L. Đo hoạt độ enzym này cung cấp thông tin có ích về bệnh gan mật, mặc dù nó không có giá trị chẩn đoán phân biệt giữa tắc mật và bệnh tế bào gan. Trong tắc mật γ-GT có thể tăng trước ALP. Hầu hết bệnh nhân gan-mật có hoạt độ của enzym này trong huyết thanh tăng cao. Khi tổn thương gan do nhiễm độc cấp bởi các nguyên nhân khác nhau, γ-GT huyết thanh tăng cao (nhiễm độc rượu, CCL4, halothan...). Hoạt độ enzym tăng cao nhất trong tắc đường mật. Đo hoạt độ của enzym cũng được áp dụng trong những trường hợp không vàng da để chẩn đoán ung thư gan và được coi như một xét nghiệm để chẩn đoán bệnh lý gan ở bệnh nhân có tăng hoạt độ phosphatase kiềm. γ-GT còn tăng trong các bệnh về tụy, nhiễm trùng cấp.

– *Lactat dehydrogenase (LDH) huyết thanh*: hoạt độ LDH bình thường trong huyết thanh đo ở 37°C ở nam là 135-225 U/L và ở nữ là 134-215 U/L. Enzym này có mặt ở bào tương của tất cả các tế bào và được giải phóng vào huyết thanh từ thương tổn của nhiều tổ chức khác nhau, hay nói cách khác enzym này tăng cao trong huyết thanh không phản ánh đặc hiệu cho tổn thương cơ quan nào. Tuy nhiên, việc phân tích các isozym LDH huyết thanh có thể cho những thông tin có giá trị hơn về bệnh lý mô sản sinh các isozym. LDH_5 có nhiều nhất ở gan, cơ xương, do vậy sự tăng nhẹ isozym này trong huyết thanh thường gặp trong vàng da, bệnh đường mật. Sự tăng vừa phải hoạt độ enzym gặp phổ biến trong viêm gan cấp do virus và xơ gan. Hoạt độ enzym tăng cao trong huyết thanh, đặc biệt isozym LDH_5 trong ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát.

– *Glutamat dehydrogenase (GLDH) huyết thanh*: hoạt độ GLDH bình thường trong huyết tương đo ở 37°C ở nam là 9-40 U/L và ở nữ là 9-35 U/L. Là enzym có nhiều ở ty thể tế bào gan, tim thận. Khi mức độ tổn thương gan nhẹ (viêm gan cấp những tuần đầu) hoặc tổn thương ít ở giai đoạn viêm gan mãn, xơ gan,.. GLDH tăng nhẹ. Khi tổn thương gan nặng, mức độ tổn thương sâu, GLDH tăng cao trong huyết tương.

– *Phosphatase kiềm (Alkaline phosphatase: ALP) huyết thanh*: hoạt độ ALP bình thường trong huyết tương ở nam và ở nữ là 30-90 U/L. Hoạt độ ALP huyết thanh có thể tăng trong một số tình trạng sinh lý bình thường: phụ nữ có thai (3 tháng cuối của thai kỳ), trẻ em đang lớn. ALP có nguồn gốc chủ yếu ở xương (tạo cốt bào), phần nhỏ hơn ở microsom gan và vì vậy ALP được sử dụng nhiều nhất trong chẩn đoán lâm sàng bệnh gan và bệnh xương. Hoạt độ ALP tăng nhẹ đến tăng trung bình ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng tế bào gan như viêm gan, xơ gan; tăng nhất thời trong tất cả các loại bệnh gan. Sự tăng mạnh của hoạt độ ALP xảy ra trong tắc mật ngoài gan như sỏi đường dẫn mật chung, tắc mật trong gan như tắc mật do thuốc hoặc xơ đường mật nguyên phát. Enzym này luôn luôn tăng trong bệnh gan di căn. Ngoài bệnh gan, ALP còn tăng trong các bệnh lý về xương (ví dụ Bệnh Paget, ung thư di căn xương) và các bệnh khác liên quan đến sự tăng hoạt tính của tạo cốt bào đều dẫn đến tăng hoạt độ ALP huyết thanh dù không có bệnh lý gan. Enzym này được tìm thấy trong nhau thai và hoạt tính tăng ở phụ nữ mang thai.

– *5'-Nucleotisase (5NT):* thuộc nhóm enzym phosphatase có chức năng thủy phân neucleoside-5'-phosphate ester. Mặc dù 5NT có mặt ở hầu hết các tế bào song 5'NT huyết thanh tăng đáng kể trong các bệnh lý gan mật. 5'NT không có ở xương, do vậy chỉ số ngày có giá trị trong việc phân biệt các trường hợp tăng ALP (bệnh xương, thai nghén và trẻ em). Cả 5'NT và ALP tăng trong bệnh lý của gan trong khi bệnh lý của xương thì chỉ có ALP tăng còn 5'NT bình thường. 5'NT có giá trị hơn ALP trong việc chẩn đoán ung thư gan vì nó không tăng trong các trường hợp khác như thai nghén, trẻ em.

2.2. Các xét nghiệm huyết thanh

– *Xét nghiệm bilirubin huyết thanh*: nồng độ bilirubin liên hợp và bilirubin tự do huyết thanh là những thông số có giá trị trong chẩn đoán vàng da và bệnh gan có tắc mật. Nồng độ bilirubin huyết tương là kết quả của sự cân bằng giữa quá trình sản sinh bilirubin từ thoái hóa hemoglobin và khả năng thanh lọc của gan đối với bilirubin huyết tương. Nồng độ trung bình của bilirubin toàn phần huyết tương ở người trưởng thành có biểu hiện bên ngoài khỏe mạnh < 1 mg/dL, trong đó bilirubin tự do < 0,8 mg/dL và bilirubin liên hợp < 0,2 mg/dL. Khi nồng độ bilirubin toàn phần tăng trên mức nghi ngờ, điều quan trọng là định rõ nồng độ của bilirubin tự do và bilirubin liên hợp, mỗi kết quả định lượng này rất hữu ích cho việc phân loại sự tăng bilirubin huyết tương. Tăng bilirubin liên hợp xảy ra khi trên 50% bilirubin toàn phần là bilirubin liên hợp và sự tăng bilirubin tự do xảy ra khi trên 80% của bilirubin toàn phần là bilirubin tự do. Khi một dạng của bilirubin nổi trội thì tiền sử của bệnh nhân cùng những phát hiện về sinh lý học và các xét nghiệm khác sẽ giúp tìm ra nguyên nhân đặc trưng của tình trạng bệnh lý này.

Bảng 10.2. Giá trị bilirubin ở người trưởng thành và trẻ em

	Loại bilirubin	Giá trị
Người lớn	Bilirubin liên hợp Bilirubin tự do Bilirubin toàn phần	0,0-0,2 mg/dL (0-3 μmol/L) 0,2-0,8 mg/dL (3-14 μmol/L) 0,2-1,0 mg/dL (3-17 μmol/L)
Trẻ đẻ non	Bilirubin toàn phần 24 giờ Bilirubin toàn phần 48 giờ Bilirubin toàn phần 3-5 ngày	1-6 mg/dL 6-8 mg/dL 10-12 mg/dL
Trẻ đủ tháng	Bilirubin toàn phần 24 giờ Bilirubin toàn phần 48 giờ Bilirubin toàn phần 3-5 ngày	2-6 mg/dL 6-7 mg/dL 4-6 mg/dL

– *Alpha-foetoprotein (AFP)* không phản ánh tổn thương gan hoặc suy giảm chức năng gan mà thường dùng giúp chẩn đoán ung thư gan nguyên phát. AFP là một glucoprotein có ở bào thai và biến mất sau khi sinh 4 tuần do gan ngừng tổng hợp. Ở người trưởng thành khỏe mạnh AFP huyết thanh không còn hoặc có rất ít. AFP tăng rất cao hàng trăm lần so với bình thường ở ung thư gan nguyên phát, tăng ít hơn ở ung thư gan thứ phát, viêm gan virus cấp, viêm gan mạn.

– *Acid mật huyết thanh*: là xét nghiệm ít làm vì quy trình rất phức tạp liên quan đến các kỹ thuật cao như quang phổ, sắc ký khí, sắc ký khối phổ...Acid mật huyết thanh tăng trong một số bệnh lý của gan song trị số này có độ dao động lớn nên ít có giá trị trong chẩn đoán.

– *Albumin huyết thanh*: nồng độ albumin huyết thanh bình thường dao động từ 35 g/L- 50 g/L, chiếm 53% - 65% protein toàn phần huyết thanh. Albumin là protein có ý nghĩa nhất để định tính khả năng tổng hợp chất của gan. Trạng thái dinh dưỡng của bệnh nhân có tầm quan trọng lớn, bởi vì sự tổng hợp albumin phụ thuộc vào số lượng acid amin từ khẩu phần ăn, đặc biệt là tryptophan. Hoạt động cân bằng của hormon, áp lực thẩm thấu, chức năng thận cũng ảnh hưởng đến nồng độ albumin huyết thanh. Khi gan bị bệnh, nồng độ albumin huyết thanh sẽ giảm và sự giảm này không xảy ra ngay vì nửa đời sống của albumin xấp xỉ 20 ngày, do vậy sự suy giảm tổng hợp albumin sẽ được phát hiện sau khoảng 3 tuần lễ. Ý nghĩa của việc định lượng albumin huyết thanh là đánh giá bệnh gan mạn tính hơn là tình trạng cấp tính. Nếu nồng độ albumin huyết thanh giảm có nghĩa là gan đã bị giảm chức năng trong thời gian dài trước đó. Bởi vậy, khi nồng độ albumin huyết thanh bình thường chưa thể loại bỏ bệnh lý gan và trạng thái bệnh lý gan cấp tính có thể đang tồn tại.

– *Nghiệm pháp bài tiết bromosulfophtalein (BSP):* nghiệm pháp căn cứ vào khả năng giữ chất màu huyết tương của gan và thải vào mật. Khi tiêm vào cơ thể một lượng chất màu BSP nhất định sau một thời gian lượng BSP sẽ giảm dần trong máu. Thời gian này dài hay ngắn tùy theo tình trạng chức năng của gan đối với việc đào thải BSP vào mật. Khi gan bị tổn thương suy giảm chức năng thì khả năng này bị giảm đi.

– Tiêm vào tĩnh mạch bệnh nhân chất màu BSP liều 5 mg/kg cân nặng của cơ thể. Sau 45 phút sau khi tiêm sẽ lấy máu và đo lường số lượng chất màu còn lại trong máu, chức năng gan bình thường nếu gan bài tiết được 95% lượng chất màu trong 45 phút. Mức độ còn lại của BSP trong máu sau 45 phút (> 5%) tỷ lệ thuận với mức độ suy giảm chức năng gan.

2.3. Các xét nghiệm phân và nước tiểu

– Xét nghiệm urobilinogen trong nước tiểu và phân: urobilinogen không màu là sản phẩm chuyển hóa của bilirubin sau khi bị oxy hóa bởi vi khuẩn ở đường ruột. Bình thường một phần urobilinogen được đào thảo qua phân, phần còn lại được tái hấp thu về gan qua tĩnh mạch cửa. Một phần nhỏ khác không được tế bào gan sử dụng sẽ được bài tiết ra nước tiểu. Urobilinogen nước tiểu tăng trong những trường hợp tan máu, tổn thương chức năng tế bào gan như viên gan. Không có urobilinogen trong phân và nước tiểu gặp trong tắc đường mật hoàn toàn. Urobilinogen trong phân giảm trong chèn ép đường dẫn mật do khối u (ung thư gan).

Phương pháp định lượng urobilinogen được Ehrlich đề xuất năm 1901 dựa trên nguyên tắc urobilinogen phản ứng với ρ-dimethyl aminobenzaldehyd (thuốc thử Ehrlich) để tạo màu đỏ. Bình thường urobilinogen trong nước tiểu là 0,1-1,0 đơn vị Ehrlich/2 h hoặc 0,5-4,0 đơn vị Ehrlich/24 h (1 đơn vị Ehrlich tương đương với 1 mg urobilinogen); trong phân lượng urobilinogen là 75-275 đơn vị Ehrlich/100 g phân tươi hoặc 75-400 đơn vị Ehrlich/24 h.

3. MỘT SỐ BỆNH LÝ GAN THƯỜNG GẶP

3.1. Hội chứng vàng da (Jaundice)

Từ *jaundice* có nguồn gốc từ tiếng Pháp (*jaune* nghĩa là vàng). Đây là tình trạng bệnh lý kinh điển được mô tả từ thời Hippocrat. Bệnh được mô tả với biểu hiện vàng da, mắt và nhiều màng nhầy do sự ứ đọng bilirubin hoặc một số chất khác. Mặc dù giới hạn bình thường của bilirubin là 1,0-1,5 mg/dL song củng mạc mắt bệnh nhân mắc hội chứng này chỉ vàng khi nồng độ bilirubin đạt đến 3,0 mg/dL. Hội chứng vàng da được chia thành 3 nhóm: vàng da trước gan, vàng da tại gan và vàng da sau gan. Việc chẩn đoán và phân loại này hết sức quan trọng vì nó liên quan đến nguyên nhân vàng da và hướng xử trí.

– Vàng da trước gan: bilirubin tăng trong máu đặc biệt là bilirubin tự do thường trong bệnh lý thiếu máu do tan máu cấp tính hoặc mạn tính. Bilirubin tự do không tan trong nước, liên kết với albumin và không được lọc qua thận do đó không xuất hiện ở nước tiểu.

– Vàng da tại gan: do các bệnh lý của gan do rối loạn quá trình chuyển hóa hoặc vận chuyển bilirubin (hội chứng Crigler-Najjar, hội chứng Dubin-Johnson, bệnh Gilber, hội chứng vàng da sơ sinh), hay do tổn thương tế bào gan. Hội chứng vàng da Dubin-Johnson và Rotor có tăng bilirubin liên hợp còn hội chứng hội chứng Crigler-Najjar bệnh Gilber và hội chứng vàng da sơ sinh thì tăng bilirubin tự do. Hội chứng vàng da sơ sinh nguyên nhân do thiếu enzym glucuroyl transferase, một enzym chịu trách nhiệm trong việc liên hợp bilirubin. Thiếu enzym này sẽ làm tăng nhanh bilirubin tự do và gây độc cho các tế bào thần kinh.

– Vàng da sau gan: nguyên nhân tăng bilirubin do cản trở đường dẫn mật (sỏi, khối u chèn ép). Bệnh biểu hiện với sự tăng bilirubin liên hợp (do chức năng gan vẫn bình thường), phân bạc màu.

Bảng 10.3. Nồng độ bilirubin trong một số bệnh lý vàng da

Loại vàng da	Huyết thanh		
	Bilirubin toàn phần	Bilirubin liên hợp	Bilirubin tự do
Trước gan	↑	↔	↑
Tại gan			
Bệnh Gilbert	↑	↔	↑
Hội chứng Crigler-Najjar	↑	↓	↑
Hội chứng Dubin-Johnson	↑	↑	↔
Hội chứng Rotor	↑	↑	↔
Hội chứng vàng da sơ sinh	↑	↔	↑
Sau gan	↑	↑	↑

3.1. Xơ gan

Xơ gan là một bệnh lý mà mô sẹo thay thế các mô bình thường của nhu mô gan lành. Do mô sẹo thay thế mô bình thường nên nó ngăn cản mạch máu đến gan làm cho các hoạt động của gan bị rối loạn. Xơ gan thường không gây nên những biểu hiện lâm sàng ở giai đoạn sớm, song chức năng gan đã bắt đầu xuất hiện ở giai đoạn này. Cho dù một số bệnh nhân xơ gan có thể sống khá lâu song tiên lượng những bệnh nhân này thường là xấu. Nguyên nhân gây xơ gan thường là nghiện rượu, viêm gan virus C mạn tính. Ngoài ra có một số nguyên nhân khác như viêm gan virus B, D, viêm gan tự miễn hoặc bệnh lý di truyền (thiếu hụt α_1-antitrypsin, bệnh Wilson, bệnh tăng galactose máu...), nhiễm độc, tắc mật,...

Tổn thương gan do xơ gan rất khó hồi phục song điều trị có thể làm dừng hoặc chậm quá trình tiến triển của bệnh. Việc điều trị phụ thuộc vào nguyên nhân gây xơ gan và tùy thuộc vào từng bệnh nhân.

3.2. Khối u

Ung thư gan có thể là ung thư nguyên phát hoặc thứ phát. Ung thư gan thứ phát phổ biến hơn so với ung thư gan nguyên phát và chiếm tới 90-95% tổng số ung thư gan. Khoảng 80% các trường hợp ung thư gan trên thế giới do virus viêm gan B và C. Cơ chế gây ung thư gan của các chủng virus này chưa được biết rõ song một trong những cơ chế đã được chứng minh in vitro là virus tham gia hoạt hóa các tác nhân gây đột biến gen hoặc ức chế quá trình sửa chữa gen trong quá trình nhân lên của tế bào gan. Ghép gan là một trong những phương pháp điều trị ung thư gan với tỷ lệ sống 1-5 năm là 60-77%.

3.3. Hội chứng Reye

Hội chứng Reye dùng để mô tả những trường hợp rối loạn chức năng gan do viêm nhiễm, độc chất, do thuốc...Bệnh thường gặp chủ yếu ở trẻ em. Mặc dù nguyên nhân đích thực của hội chứng Reye còn chưa rõ song bệnh thường thể hiện với trạng thái nhiễm virus (thủy đậu, viêm dạ dày ruột) hoặc viêm đường hô hấp trên như cúm. Hội chứng Reye là một tình trạng bệnh lý cấp tính, không phải viêm màng não cấp và có biểu hiện gan thoái hóa mỡ và dấu hiệu tổn thương thần kinh. Xét nghiệm máu có tăng biliburin, NH_3 và aminotransferase (ALT và AST). Nếu không điều trị, các biểu hiện lâm sàng sẽ thay đổi nhanh chóng và có thể dẫn đến tử vong.

3.4. Tổn thương do thuốc và rượu

Gan có chức năng khử độc nên gan là cơ quan đóng vai trò trung tâm trong chuyển hóa thuốc. Có nhiều thuốc gây độc cho gan theo mức độ khác nhau và theo các cơ chế khác nhau. Tuy nhiên, cơ chế gây tổn thương tế bào gan phổ biến nhất là cơ chế miễn dịch. Theo cơ chế này, các thuốc làm thay đổi sự đáp ứng miễn dịch và chống lại chính tế bào gan gây nên bệnh của tế bào gan hoặc của mật.

Trong số các thuốc gây độc với tế bào gan, thường gặp nhất là ethanol. Một lượng nhỏ ethanol có thể gây tổn thương gan nhẹ song với liều cao hoặc kéo dài ethanol gây xơ gan. 90% ethanol được hấp thu ở dạ dày hoặc ruột non rồi đến gan để chuyển hóa. Ở gan, dưới tác dụng của alcohol dehydrogenase và acetaldehyde dehydrogenase, ethanol chuyển thành acetat. Acetat bị oxy hóa thành nước và CO_2 hoặc đi vào chu trình acid citric.

Tiêu thụ rượu dài ngày sẽ làm rối loạn chuyển hóa trong gan, làm gan thoái hóa mỡ, viêm gan và xơ hóa gan. Quá trình bệnh lý này diễn ra dần dần theo 3 giai đoạn khác nhau với sự biến đổi hệ enzym (AST, ALT, GGT) và bilirubin ở các mức độ khác nhau.

Các loại thuốc khác như nhóm thuốc an thần, một số kháng sinh, thuốc chống thải ghép, chống viêm...có thể gây tổn thương tế bào gan với mức độ khác nhau và nặng nhất có thể gây suy gan và xơ gan. Thuốc gây độc với gan nhất là acetaminophen. Ở liều cao, acetaminophen gây hoại tử tế bào gan.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày thành được đặc điểm giải phẫu và thành phần hóa học của gan.
2. Trình bày các chức năng của gan.
3. Trình bày và phân tích giá trị các xét nghiệm hóa sinh đánh giá chức năng gan.
4. Trình bày sự biến đổi các chỉ số hóa sinh trong một số bệnh lý gan thường gặp.

Chương 11

HÓA SINH LÂM SÀNG TỤY VÀ DẠ DÀY-RUỘT

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được đặc điểm giải phẫu chính, chức năng bài tiết và tiêu hóa chính của tụy, dạ dày, ruột non.*
2. *Trình bày được nguyên lý, cách tiến hành, giá trị tham chiếu và tầm quan trọng lâm sàng của các xét nghiệm sau đây:*
   - *Thử nghiệm hấp thu D-xylose*
   - *Thử nghiệm chất béo trong phân*
   - *Định lượng clo trong mồ hôi*
   - *Định lượng gastrin*
   - *Phân tích dịch vị*
3. *Trình bày được các xét nghiệm chẩn đoán viêm tụy cấp.*

1. HÓA SINH TỤY

Tụy là tuyến có liên quan đến quá trình tiêu hoá nhưng nằm ngoài đường dạ dày, ruột. Tụy gồm hai phần: tụy nội tiết và ngoại tiết. Tụy nội tiết sản xuất hai hormon là insulin và glucagon; cả hai hormon này đều liên quan đến chuyển hoá glucid. Chức năng ngoại tiết của tụy là sự sản xuất các enzym tiêu hoá. Chương này viết về chức năng sinh lý của tụy, các bệnh của tụy và các xét nghiệm đánh giá chức năng tụy.

1.1. Chức năng sinh lý của tụy

Tụy nặng khoảng từ 70 đến 105 g, là một tuyến tiêu hoá có kích thước lớn thứ hai sau gan. Tụy nằm phía trên ổ bụng ở khoảng từ đốt sống thắt lưng thứ nhất đến thứ hai, phía sau khoang phúc mạc. Tụy bao gồm mô tụy nội tiết và ngoại tiết, khác nhau về hình thái và chức năng. Tụy nội tiết gồm các tiểu đảo Langerhans, có hình cầu hay bầu dục, bao gồm ít nhất 4 loại tế bào khác nhau. Các tế bào tiểu đảo bài tiết ít nhất 4 loại hormon vào máu: insulin, glucagon, gastrin và somatostatin. Phần tụy ngoại tiết lớn hơn, bài tiết khoảng 1,5 đến 2 lít dịch tụy/ngày. Dịch tụy chứa nhiều enzym tiêu hoá theo hệ thống ống tụy, đổ vào ống tụy chính rồi ống mật chung, cuối cùng đổ xuống tá tràng.

Dịch tụy do các tế bào nang tuyến sản xuất ra. Bình thường dịch tụy trong, không màu, hơi sánh, pH kiềm (có thể tới 8,3). Nồng độ natri bicarbonat trong dịch tụy cao làm cho dịch tụy kiềm tính, giúp trung hoà HCl trong dịch dạ dày khi khối thức ăn từ dạ dày xuống tá tràng.

Nồng độ natri và kali trong dịch tụy tương tự như huyết thanh. Các enzym tiêu hoá của tụy có khả năng tiêu hoá ba nhóm chính trong thức ăn là protein, glucid và lipid.

- Các enzym tiêu hoá protein bao gồm: trypsin, chymotrypsin, elastase, collagenase, leucin aminopeptidase và một vài carboxypeptidase.
- Các enzym tiêu hoá lipid: lipase và lecithinase.
- Amylase tiêu hoá glucid.
- Một vài nuclease (ribonuclease).

Tụy hoạt động dưới sự kiểm soát thần kinh và nội tiết. Các nhánh của dây phế vị có thể gây ra sự bài tiết một lượng nhỏ dịch tụy khi ta ngửi mùi thức ăn hay nhìn thấy thức ăn, và sự bài tiết này có thể tăng lên khi khối thức ăn tới dạ dày. Phần lớn hoạt động của tụy dưới sự kiểm soát của hormon secretin và cholecystokinin (CCK, còn gọi là pancreozymin). Secretin được tạo ra khi khối thức ăn có tính acid từ dạ dày xuống tá tràng. Secretin kích thích bài tiết bicarbonat của tụy, làm dịch tụy có tính kiềm, bảo vệ biểu mô niêm mạc ruột khỏi tác động phá huỷ của dịch vị. Khi các acid amin và chất béo tới tá tràng, kích thích tế bào niêm mạc ruột sản xuất CCK. CCK làm giải phóng các enzym từ tế bào tuyến của tụy vào dịch tụy.

1.2. Các bệnh của tụy

Vai trò của tụy trong bệnh đái tháo đường được bàn trong một chương khác. Ngoài chấn thương tụy, có ba bệnh gây ra hơn 95% các can thiệp y tế đối với tụy là: Xơ hoá nang, ung thư tụy và viêm tụy.

1.2.1. Xơ hoá nang (Cystic fibrosis)

Còn có tên gọi khác là quánh niêm dịch (mucoviscidosis): là bệnh di truyền, gen lặn, nhiễm sắc thể thường; có đặc điểm là rối loạn chức năng các tuyến nhày và tuyến ngoại tiết khắp cơ thể. Bệnh tương đối phổ biến, tần suất khoảng 1/ 1600 trẻ sơ sinh. Các biểu hiện lâm sàng rất đa dạng, có thể biểu hiện theo nhiều cách khác nhau như tắc ruột ở trẻ sơ sinh, viêm phổi nặng ở trẻ em, và hiếm gặp hơn là kém hấp thu do tụy ở người lớn. Bệnh làm các ống tụy, nang tuyến giãn ra, trở thành các nang nhỏ chứa đầy chất nhày, có thể cản trở bài tiết dịch tụy xuống tá tràng hoặc tuỳ theo tuổi bệnh nhân mà khối nhày này có thể gây tắc ruột. Bệnh tiến triển gây phá huỷ và xơ hoá tụy, làm giảm chức năng tụy.

1.2.2. Ung thư tụy (Pancreatic carcinoma)

Gây tử vong khoảng 5% các ca tử vong do ung thư, tần suất mắc bệnh xếp hàng thứ tư của các loại ung thư có tiên lượng xấu. Tỷ lệ sống sót sau phẫu thuật 5 năm là dưới 2% và 90% bệnh nhân chết trong vòng 1 năm từ khi chẩn đoán. Phần lớn các khối u tụy là dạng ung thư biểu mô tuyến (adenocarcinoma). Vì hệ thần kinh phân phối vào tụy phong phú nên đau thường là triệu chứng nổi bật của bệnh. Nếu khối u ở phần thân và đuôi của tụy, sự phát hiện bệnh thường trong giai đoạn tiến triển. Ung thư đầu tụy thường được phát hiện sớm hơn vì vị trí gần ống mật chung, gây vàng da, giảm cân, chán ăn và nôn.

Các khối u tế bào tiểu đảo của tụy ảnh hưởng đến chức năng nội tiết. Nếu u tế bào beta làm tăng tiết insulin, dẫn đến hạ glucose máu, sốc insulin. U tế bào alpha làm tăng bài tiết gastrin gây ra hội chứng Zollinger-Ellison (có thể tăng tiết gastrin còn có nguồn gốc tá tràng): phân nhày, loét dạ dày tái phát, dịch vị đa toan, tăng tiết gastrin . U tế bào beta gây tiết glucagon, hiếm gặp, sự tăng tiết glucagon thường liên quan đến đái tháo đường.

1.2.3. Viêm tụy

Sự tự tiêu tụy do kết quả của sự trào ngược mật hay chất chứa trong tá tràng vào ống tụy. Các thay đổi bệnh lý có thể bao gồm phù cấp, tích tụ một lượng dịch lớn ở khoang sau phúc mạc và giảm thể tích tuần hoàn hiệu dụng; thâm nhiễm tế bào, dẫn tới hoại tử nang tuyến, có thể xuất huyết do hoại tử mạch máu. Viêm tụy có thể cấp tính, mạn tính (tổn thương không hồi phục) hoặc tái phát (có thể cấp hay mạn). Thường gặp ở tuổi trung niên, đau bụng dữ dội đến trong vài phút hay vài giờ, kéo dài vài ngày hoặc vài tuần; thường kèm theo nôn và buồn nôn. Viêm tụy thường liên quan đến nghiện rượu, bệnh đường mật. Các bệnh nhân tăng lipoprotein máu typ I, IV và V và những người cường cận giáp có nguy cơ cao bị viêm tụy.

Các yếu tố bệnh nguyên khác liên quan đến viêm tụy cấp bao gồm: quai bị, tắc mật, sỏi mật, u tụy, chấn thương mô, vữa xơ động mạch, sốc, thai nghén, tăng calci máu, các yếu tố miễn dịch sau ghép thận, tăng nhạy cảm. Các triệu chứng của viêm tụy cấp bao gồm đau bụng dữ dội, đau toàn bụng hoặc phía trên ổ bụng, đau xuyên ra lưng, từ phải sang trái. Bệnh nguyên học của viêm tụy mạn tương tự viêm tụy cấp, nhưng nghiện rượu mạn dường như là yếu tố phổ biến nhất.

Các xét nghiệm bao gồm hoạt độ amylase, lipase máu tăng; tăng triglycerid và giảm calci máu. Giảm calci máu có thể gặp do hậu quả của loại bỏ một lượng lớn calci máu của dịch ngoài tế bào do giảm huy động, hoặc do sự cố định calci bởi các acid béo được giải phóng ra do tăng hoạt tính của lipase trên triglycerid. Giảm protein máu do sự mất huyết tương vào khoang sau phúc mạc. Sự chuyển dịch máu động mạch từ các vùng viêm nhiễm về các vùng bình thường hoặc ít bị tổn thương hơn gây thiếu oxy mô ở vùng tổn thương, kể cả các mô và cơ quan lân cận.

Cả ba bệnh nói trên có thể dẫn đến suy giảm trầm trọng chức năng tụy ngoại tiết, làm ảnh hưởng đến khả năng tiêu hoá và hấp thu thức ăn. Hội chứng kém hấp thu bao gồm các biểu hiện bụng chướng, khó chịu, đi ngoài nhiều lần, phân mùi khó chịu, giảm cân. Sự kém tiêu hoá và hấp thu chất béo gây tiêu chảy phân mỡ. Hội chứng kém hấp thu điển hình liên quan đến kém tiêu hoá và hấp thu protein, glucid, chất béo. Sự hấp thu và chuyển hoá các chất điện giải, nước, vitamin (đặc biệt vitamin tan trong dầu A, D, E, K) và các chất khoáng có thể cũng xảy ra. Hội chứng kém hấp thu có thể chỉ đối với một chất như vitamin B12 gây thiếu máu nguyên hồng cầu to. Ngoài kém hấp thu do tụy, còn gặp kém hấp thu do tắc mật và do các bệnh ruột non.

1.3. Các xét nghiệm đánh giá chức năng tụy

Các xét nghiệm đánh giá chức năng tụy bao gồm các xét nghiệm được sử dụng để phát hiện kém hấp thu (ví dụ: soi phân xác định bài tiết chất béo quá mức, tinh bột hay sợi thịt; thử nghiệm D- xylose, phân tích chất béo trong phân), các xét nghiệm đánh giá chức năng ngoại tiết (secrectin, CCK-cholecystokinin), chất béo trong phân, trypsin, chymotrypsin), các xét nghiệm đánh giá những thay đổi liên quan đến tắc mật ngoài gan (bilirubin) và các xét nghiệm đánh giá những thay đổi tụy nội tiết, đo hoạt độ amylase và lipase.

Xét nghiệm trực tiếp dịch tụy bao gồm đo tổng lượng dịch tụy bài tiết, nồng độ bicarbonat và enzym, thường tiến hành sau khi kích thích tụy. Có thể dùng bữa ăn hoặc chỉ định secrectin, hoặc dùng secrectin rồi tiếp đến là CCK để kích thích tụy. Lợi ích của xét nghiệm này là xét nghiệm hoá học và tế bào học được thực hiện trực tiếp trên dịch tụy, nhưng phải đặt ống thông vào tận tá tràng. Nhờ những thuận lợi và sự phát triển của các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh, các thử nghiệm kích thích tụy ngày càng ít được sử dụng.

1.3.1. Thử nghiệm secrectin/CCK

Thử nghiệm này đánh giá trực tiếp khả năng bài tiết của tụy ngoại tiết. Thử nghiệm tiến hành sau nhịn ăn 6 giờ hoặc qua đêm. Đặt ống thông vào tá tràng. Tiêm tĩnh mạch secrectin liều từ 2-3 U/kg cân nặng, sau đó tiêm CCK. Dịch tụy được hút ra sau tiêm 30, 60 hoặc 80 phút. Tiến hành đo pH, tốc độ bài tiết, hoạt độ enzym (trypsin, amylase, lipase) và nồng độ bicarbonat. Lượng bicarbonat trung bình bài tiết là khoảng 15 mM/ h ở nam, 12 mM/h ở nữ với dòng chảy trung bình là 2mL/ kg. Giảm tốc độ dòng chảy gặp trong tắc ống tụy. Nồng độ bicarbonat và hoạt độ enzym thấp thường gặp trong xơ hoá nang, viêm tụy mạn, nang tụy, calci hoá và phù tụy.

1.3.2. Phân tích chất béo trong phân:

Lipid trong phân xuất phát từ bốn nguồn gốc: lipid trong thức ăn không được hấp thu, lipid bài tiết vào trong ruột (chủ yếu ở mật), bong các tế bào niêm mạc ruột và chuyển hoá của vi khuẩn trong ruột. Người bình thường vẫn bài tiết 1- 4g lipid trong phân/24 giờ ngay cả khi chế độ ăn không có lipid. Khi chế độ ăn giàu chất béo, lượng lipid trong phân bình thường cũng không vượt quá 7g/24 giờ. Thành phần lipid trong phân bình thường gồm 60% acid béo, 30% sterol, alcol cao phân tử và carotenoid; 10% triglycerid; một lượng nhỏ cholesterol và phospholipid. Mặc dù lượng chất béo trong phân tăng đáng kể trong tắc mật, tiêu chảy mỡ nặng phần lớn liên quan tới suy tụy ngoại tiết hoặc bệnh ruột non.

Xét nghiệm sàng lọc định tính chất béo trong phân

Có nhiều xét nghiệm sàng lọc định tính chất béo trong phân được sử dụng để phát hiện tiêu chảy phân mỡ. Các xét nghiệm này đều sử dụng các thuốc nhuộm tan trong chất béo (ví dụ Sudan III, Sudan IV, Dầu đỏ 0, hay Nile blue sulfat), chúng tan trong chất béo và nhuộm màu các giọt mỡ. Kết quả của các xét nghiệm này phụ thuộc vào mức độ thành thạo của nhân viên phòng xét nghiệm.

Xét nghiệm nhuộm chất béo trong phân bằng sudan:

Mỡ trung tính (triglycerid) và nhiều chất béo khác nhuộm màu vàng da cam hay đỏ với Sudan III vì Sudan III tan trong lipid hơn trong nước và ethanol. Acid béo tự do không nhuộm màu trừ khi mẫu thử được đun nóng với thuốc nhuộm cùng với acid acetic 36%. Các tiêu bản để lạnh hay làm ấm được kiểm tra và đếm số lượng các giọt mỡ. Khi tiêu bản làm lạnh, acid béo tự do kết tinh dưới dạng hạt dài không màu. Sự phát hiện các sợi thịt được tiến hành bằng mẫu phân cố định trên tiêu bản với 10% alcol và dung dịch eosin nhuộm màu trong 3 phút. Các sợi thịt nhuộm màu dưới dạng các sợi có vân ngang hình chữ nhật. Phân bình thường có thể có tới 40 đến 50 giọt nhỏ lipid trung tính (1 đến 5 mm)/một vi trường. Tiêu chảy phân mỡ có đặc điểm là tăng cả số lượng và kích thước các giọt mỡ nhuộm màu, kích thước thường từ 50 đến 100 mm. Sự tăng lượng chất béo và xuất hiện các sợi thịt không tiêu hoá là chỉ điểm cho tiêu chảy phân mỡ nguồn gốc tụy.

Phân tích định lượng chất béo trong phân

Xét nghiệm chẩn đoán quyết định tiêu chảy phân mỡ là xác định lượng chất béo bài tiết trong phân, thường trên sự thu thập phân trong vòng 72 giờ, có thể thu thập trong vòng 5 ngày. Có hai phương pháp cơ bản để định lượng chất béo trong phân. Trong phương pháp tỷ trọng, muối xà phòng của acid béo (chủ yếu là muối calci và magie) được chuyển thành acid béo tự do, sau đó phần lớn lipid được tách bằng dung môi hữu cơ, rồi làm bay hơi dung môi để thu lấy cặn lipid đem cân. Trong phương pháp chuẩn độ, lipid được xà phòng hoá bằng hydroxid và muối acid béo được chuyển thành acid béo tự do bằng acid. Acid béo tự do cùng với lượng lipid không hoá xà phòng được chiết tách bằng dung môi hữu cơ, acid béo được chuẩn độ bằng hydroxid sau khi bay hơi dung môi và hoà tan trở lại trong ethanol. Như vậy phương pháp chuẩn độ chỉ đo được các acid béo có khả năng hoá xà phòng, kết quả thu được sẽ thấp hơn phương pháp tỷ trọng khoảng 20%.

Điều cơ bản khi tiến hành thử nghiệm này là bệnh nhân phải ăn chế độ ăn giàu lipid ít nhất 2 ngày trước khi thu thập phân. Chế độ ăn ít nhất phải chứa 50g lipid, hoặc 100g lipid ngày thì tốt hơn. Thu thập phân trong ba ngày hoặc nhiều hơn ba ngày liên tiếp.

Có nhiều cách để biểu thị lượng lipid bài tiết trong phân. Biểu thị lượng lipid bài tiết trên trọng lượng phân ướt hay khô đều có thể đưa đến các phân tích không chính xác vì lượng nước trong phân cũng như lượng chất khô rất thay đổi theo khẩu phần ăn. Cách tốt nhất là biểu dẫn lượng chất béo bài tiết trong phân trong thời gian 24 giờ. Lượng lipid bài tiết trong phân bình thường ở người lớn là từ 1 đến 7/24 giờ.

1.3.3. Định lượng chất điện giải trong mồ hôi

Chức năng bài tiết của tuyến mồ hôi là để điều hoà thân nhiệt. Các tuyến mồ hôi là tuyến ngoại tiết và được phân bố các sợi thần kinh thuộc hệ cholinergic. Các xét nghiệm phân tích thành phần vô cơ, hữu cơ của mồ hôi không có ý nghĩa lâm sàng, ngoại trừ việc phân tích nồng độ Cl^- và Na^+ trong chẩn đoán xơ hoá nang (cystic fibrosis), còn gọi là bệnh quánh niêm dịch (mucoviscidosis). Thử nghiệm mồ hôi là công cụ đơn giản nhất cho chẩn đoán bệnh này. Bình thường phần cuộn thấp của tuyến mồ hôi bài tiết "tiền mồ hôi" dưới kích thích của acetylcholin. Khi tiền mồ hôi đi qua phần ống của tuyến tới da, nhiều thành phần trong đó được tái hấp thu. Trong bệnh xơ hoá nang, các chất điện giải nhất là Cl^- và Na^+ được tái hấp thu không đầy đủ do đột biến gen điều hoà dẫn truyền qua màng, gen này kiểm soát kênh Cl^- điều hoà bởi AMP vòng.

Xơ hoá nang là một bệnh di truyền lặn thể nhiễm sắc định hình, bệnh ảnh hưởng tới tất cả các tuyến ngoại tiết và gây các bất thường bài tiết điện giải và chất nhày (niêm dịch). Bệnh chỉ biểu hiện khi ở trạng thái đồng hợp tử. Chẩn đoán bệnh xơ hoá nang dựa trên bất thường chất điện giải trong mồ hôi, bất thường ở tụy, phế quản và bệnh sử gia đình. Việc sử dụng trypsin phản ứng miễn dịch trong máu, một sản phẩm của tụy, được đề nghị như một phương pháp sàng lọc ở trẻ sơ sinh và để chẩn đoán. Sự phát triển nhanh chóng trong lĩnh vực di truyền phân tử có thể sẽ cung cấp phương pháp sàng lọc và chẩn đoán trong thập kỷ tới. Gen tổn thương gây xơ hoá nang nằm trên nhiễm sắc thể số 7. Tuy nhiên, đến tận bây giờ thử nghiệm Cl^- mồ hôi vẫn là xét nghiệm đáng chú ý cho chẩn đoán xơ hoá nang mặc dù đã có thông báo có một dạng xơ hoá nang mà Cl^- trong mồ hôi vẫn bình thường.

Xét nghiệm xác định Cl^- khi dùng pilocarpine nitrat kích thích dựa trên phương pháp điện chuyển ion của Gibson và Cooke. Pilocarpin là chất giống cholinergic, kích thích bài tiết mồ hôi. Mồ hôi được tái hấp thu vào miếng đệm vải gạc trong quá trình này. Các xét nghiệm khác như áp lực thẩm thấu hoặc độ dẫn điện đo nồng độ Cl^- và Na^+ cũng được đề nghị, nhưng test Cl^- mồ hôi vẫn là phương pháp chuẩn. Sau khi thu được mồ hôi bằng điện chuyển ion, mồ hôi được pha vào một thể tích nước cất đã biết, Cl^- và Na^+ được phân tích. Giá trị > 60 mmol/L được xem như dương tính cho cả hai ion này. Tuy nhiên có một vài yếu tố cần xem xét đến khi phân tích kết quả như tuổi, tình trạng nước điện giải của bệnh nhân, sự thành thạo trong làm xét nghiệm,... Vì vậy kết quả Cl^- từ 45 đến 65 mmol/L nên làm lại xét nghiệm lần nữa.

1.3.4. Các enzym huyết thanh

Amylase

Amylase (AMS) là enzym thuỷ phân, hoạt động của nó đòi hỏi sự có mặt của calci. AMS xúc tác phản ứng thuỷ phân ngẫu nhiên liên kết 1,4 glucosid trong tinh bột, glycogen và các polyme khác của glucose. Sản phẩm tiêu hoá tinh bột dưới tác dụng của amylase là maltose, maltriose, các dextrin giới hạn.

Nguồn gốc: nguồn gốc chính của AMS là tuyến nước bọt và tụy ngoại tiết. AMS còn thấy ở biểu mô niêm mạc ruột, vòi trứng, nội mạc tử cung, niêm mạc cổ tử cung và tuyến vú thời kỳ tiết sữa; vì vậy nó không hoàn toàn đặc hiệu cho tụy và tuyến nước bọt. AMS có trọng lượng phân tử nhỏ (50.000), được lọc qua cầu thận, được tái hấp thu một phần bởi ống thận nên có mặt trọng nước tiểu. Việc đo hoạt độ AMS nước tiểu là xét nghiệm bổ trợ cho hoạt độ AMS huyết thanh. Sử dụng phương pháp điện di hay chất ức chế người ta tách được các isoenzym. Typ P dường như có nguồn gốc tụy, trong khi typ S do vài mô bài tiết: Tuyến nước bọt, phổi, xương, buồng trứng và tuyến giáp.

Ý nghĩa lâm sàng: các nguyên nhân gây tăng hoạt độ AMS được trình bày ở bảng 11.1. Amylase là enzym huyết thanh được dùng nhiều nhất để phát hiện bệnh tụy. Tuy nhiên xét nghiệm đo hoạt độ amylase không phải là xét nghiệm đánh giá chức năng tụy. Amylase đặc biệt hữu ích trong chẩn đoán viêm tụy cấp. 75% bệnh nhân viêm tụy cấp có hoạt độ amylase huyết thanh tăng cao. Amylase huyết thanh tăng cao vài giờ sau phát bệnh, đỉnh cao là khoảng 24 giờ, trở về bình thường trong vòng 3 đến 5 ngày. Mức tăng hoạt độ amylase không tương ứng với mức độ trầm trọng của bệnh. Ý nghĩa lâm sàng quan trọng nhất của AMS là chẩn đoán phân biệt các nguyên nhân của đau bụng cấp. Hoạt độ AMS huyết thanh tăng cao trong viêm tụy cấp, thường trên mức giới hạn trên 10 lần. Các cấp cứu bụng ngoại khoa khác như thủng ổ loét dạ dày tá tràng, tắc ruột, chửa ngoài dạ con vỡ, viêm ruột thừa, hoạt độ AMS cũng có thể tăng nhưng mức tăng không nhiều như trong viêm tụy cấp. Viêm tụy cấp thường điều trị bảo tồn trong khi các cấp cứu bụng ngoại khoa khác đòi hỏi can thiệp phẫu thuật, vì vậy xét nghiệm đo hoạt độ AMS đóng vai trò quan trọng trong chẩn đoán phân biệt.

Các nguyên nhân khác gây tăng hoạt độ AMS như: bệnh tuyến nước bọt, ung thư phổi, buồng trứng, tụy; bệnh gan hay thận. Các trường hợp này hiếm khi tăng cao trên 5 lần giơí hạn trên.

Sự tăng hoạt độ AMS huyết thanh giả tạo (chiếm 1-2%) có thể gặp do sự tồn tại của macroamylase - dạng AMS gắn với IgG hay IgA. Macroamylase không qua màng lọc cầu thận do kích thước quá lớn làm hoạt độ AMS huyết thanh tăng cao, nhưng hoạt độ AMS nước tiểu thì bình thường.

Giá trị bình thường (khoảng qui chiếu): phụ thuộc vào phương pháp sử dụng đo hoạt độ AMS.

Bảng 11.1. Nguyên nhân gây tăng hoạt độ amylase huyết thanh

Nguyên nhân gây tăng hoạt độ AMS huyết thanh
> 10 x giới hạn trên: Viêm tụy cấp
> 5 x giới hạn trên: Thủng ổ loét dạ dày-tá tràng Tắc ruột Chửa ngoài tử cung vỡ Suy thận cấp Đái tháo đường nhiễm cetonic
< 5 x giới hạn trên: bệnh tuyến nước bọt (calci hoá, viêm nhiễm, quai bị) Suy thận mạn Chỉ định morphin (co thắt cơ Oddi) Macroamylase

Lipase

Lipase (LPS) thuộc nhóm enzym thuỷ phân, thuỷ phân liên kết este trong triglycerid tạo acid béo tự do và monoglycerid.

Nguồn gốc: tụy, niêm mạc ruột, dạ dày, bạch cầu và mô mỡ. Tuy nhiên chỉ lipase tụy là có ý nghĩa lâm sàng. Vai trò của LPS tụy là xúc tác việc thuỷ phân triglycerid trong thức ăn, giúp tiêu hoá và hấp thu lipid.

LPS có trọng lượng phân tử nhỏ (45.000), được lọc qua màng lọc cầu thận, nhưng được tái hấp thu hoàn toàn ở ống thận, vì vậy không có trong nước tiểu.

Ý nghĩa lâm sàng:

Hoạt độ LPS huyết thanh tăng cao chủ yếu trong viêm tụy cấp. Mặc dù LPS có cả trong ruột non, nhưng các bệnh lý của ổ bụng ít khi gây tăng hoạt độ LPS, vì vậy nó đặc hiệu cho tụy hơn AMS. Tuy nhiên, hoạt độ LPS ít khi được chỉ định vì kỹ thuật đo lường khó khăn hơn. Trong viêm tụy cấp, LPS tăng song song với AMS nhưng trở về bình thường muộn hơn (8 ngày). Hoạt độ LPS tăng còn có thể gặp trong nhiễm độc rượu cấp, chấn thương hay phẫu thuật ổ bụng.

Khoảng qui chiếu: phương pháp đo độ đục hoạt độ của lipase là 2- 7,5 U/mL huyết thanh.

1.3.5. Các thử nghiệm khác

Thử nghiệm hấp thu D-xylose

D-xylose, một pentose nguồn gốc thực vật, được hấp thu qua hỗng tràng. Cũng như các monosaccarid khác, xylose được hấp thu mà không đòi hỏi quá trình tiêu hoá trước đó. Vì vậy xét nghiệm đánh giá khả năng hấp thu xylose có giá trị chẩn đoán phân biệt kém hấp thu do nguyên nhân ruột non với kém hấp thu do suy tụy ngoại tiết. D-xylose không bị chuyển hoá trong cơ thể và được đào thải nguyên vẹn trong nước tiểu. Việc thu gom nước tiểu đầy đủ, chính xác về thời gian là yếu tố cơ bản.

Cách tiến hành:

– Bệnh nhân nhịn đói qua đêm; đi tiểu hết toàn bộ lượng nước tiểu trong bàng quang trước khi bắt đầu thử nghiệm.

– Người lớn uống 25 g D-xylose trong 250 ml nước, trẻ em 0,5 g/kg cân nặng. Thu thập toàn bộ nước tiểu cho tới khi kết thúc thử nghiệm. Bệnh nhân nên uống ít nhất 500 ml nước trong vòng 2 giờ tiếp theo và không được ăn gì trong thời gian thử nghiệm.

– Sau 2 giờ lấy máu và định lượng nồng độ xylose. Ở trẻ em thường lấy máu sau 1 giờ.

– Sau 5 giờ thu gom toàn bộ nước tiểu và định lượng nồng độ xylose niệu.

Kết quả:

– Nồng độ D-xylose dưới 25 mg/dL tại thời điểm giờ thứ 2 được xem như bất thường.Trẻ dưới 6 tháng nồng độ xylose tại thời điểm giờ thứ nhất ít nhất là 15 mg/dL, trẻ trên 6 tháng và trẻ nhỏ ít nhất là 30 mg/dL.

– Lượng xylose bài tiết trong nước tiểu ở người lớn ít nhất là 4g/5 giờ. Trẻ em lượng bài tiết thay đổi theo tuổi, được biểu diễn theo tỷ lệ phần trăm liều sử dụng.

Kết quả sai lệch có thể do giảm mức lọc cầu thận, gặp trong suy thận, người già. Các yếu tố ảnh hưởng khác có thể là chậm làm rỗng dạ dày, phù, béo phì. Một số cách tiến hành thử nghiệm này dùng liều D-xylose nhỏ hơn để tránh gây đau bụng dữ dội, tăng áp lực thẩm thấu trong ruột và ỉa chảy thẩm thấu thường gặp ở liều 25g.

Thử nghiệm này rẻ và dễ tiến hành. Mặc dù kết quả bất thường phần lớn gặp trong bệnh tiêu chảy mỡ nặng (bệnh ruột gluten) và các rối loạn của đoạn trên ruột non gây kém hấp thu, thử nghiệm này có thể bình thường trong các trường hợp bệnh nhẹ hơn; do vậy nó không được dùng để sàng lọc kém hấp thu nhưng nó có thể hữu ích trong chẩn đoán phân biệt tiêu chảy mỡ. Thử nghiệm này thường bình thường ở bệnh nhân bị bệnh tụy, bệnh đoạn cuối hồi tràng. Kết quả bất thường có thể gặp trong tăng sinh vi khuẩn ruột non do lên men của vi khuẩn, vì vậy nó là cơ sở cho thử nghiệm tăng sinh vi khuẩn ruột non.

1.4. Tóm tắt

Tụy là tuyến nội tiết và ngoại tiết. Các tiểu đảo tụy bài tiết ít nhất 4 hormon vào máu: insulin, glucagon, gastrin và somatostatin. Tụy ngoại tiết bài tiết dịch tụy có các enzym tiêu hoá thức ăn vào tá tràng. Hoạt động của tụy dưới sự kiểm soát của hai hệ thống thần kinh và nội tiết. Vai trò của tụy trong đái tháo đường được bàn đến trong một chương khác. Tuỳ theo nguyên nhân và bệnh cảnh lâm sàng mà bệnh viêm tụy cấp có thể được chẩn đoán nhờ sự trợ giúp của xét nghiệm đo hoạt độ amylase và lipase huyết thanh. Các thử nghiệm đánh giá chức năng ngoại tiết của tụy bao gồm phát hiện kém hấp thu (D-xylose, chất béo trong phân, tìm sợi thịt trong phân), đánh giá sự bài tiết dịch tụy (Secretin, CCK, trypsin, chymotrypsin).

2. HÓA SINH DẠ DÀY

2.1. Sinh lý và hoá sinh của bài tiết dịch vị

Bài tiết dịch vị xảy ra khi có các thích sau:

– Xung thần kinh từ não truyền qua dây phế vị (đáp ứng với ánh sáng, mùi, thức ăn...).

– Căng giãn dạ dày do thức ăn hoặc dịch.

– Tiếp xúc của niêm mạc dạ dày với các sản phẩm thoái hóa của protein.

– Hormon gastrin là chất kích thích bài tiết dịch vị mạnh nhất, do tế bào G của niêm mạc dạ dày và tá tràng bài tiết khi đáp ứng với kích thích từ dây phế vị và tiếp xúc với các chất kích thích bài tiết.

Các yếu tố ức chế bao gồm dịch vị có tính acid cao, làm giảm bài tiết gastrin. Tế bào K của đoạn giữa và đoạn xa của tá tràng, đoạn gần của hỗng tràng sẽ bài tiết polypeptid ức chế bài tiết dịch vị khi tiếp xúc thức ăn như chất béo, glucose, acid amin. Polypeptid hoạt mạch của ruột do tế bào H của niêm mạc ruột bài tiết, có tác dụng ức chế bài tiết dịch vị, ức chế giải phóng gastrin và nhu động dạ dày.

Dịch vị có nồng độ acid chlohydric cao, pepsin, chất nhày. HCl được bài tiết chống lại gradient nồng độ H^+ tới một triệu lần nồng độ trong huyết tương (pH dịch vị có thể tới 1,2-1,3 trong các điều kiện kích thích tối đa). Pepsin thuộc nhóm các enzym thủy phân protein có hoạt tính tương đối yếu, pH tối thuận là từ 1,6 đến 3,6. Pepsin xúc tác thủy phân hầu hết các protein tự nhiên, trừ chất nhày. Thành phần quan trọng nhất về mặt sinh lý của dịch vị là yếu tố nội (intrinsic factor), yếu tố làm tăng hấp thu vitamin B_{12} ở hồi tràng.

2.2. Phân tích dịch vị trên lâm sàng

Phân tích dịch vị thường dùng trong y học vì các mục đích chính sau đây:

– Trước đây phân tích dịch vị được sử dụng rộng rãi trên lâm sàng nhưng ngày nay nó được thay thế bởi nội soi và chẩn đoán hình ảnh.

– Phân tích dịch vị chủ yếu dùng để phát hiện sự tăng tiết dịch vị trong hội chứng Zollinger-Ellison. Hội chứng này liên quan đến các u tân sinh bài tiết gastrin, thường khu trú ở đảo tụy và nồng độ gastrin huyết tương rất cao. Bài tiết dịch vị cơ bản 1 giờ thường vượt quá 10 mEq và tỷ lệ bài tiết cơ bản 1 giờ/ bài tiết tối đa thường trên 60%

(tức là dạ dày thực sự không ở trong trạng thái cơ bản mà luôn bị kích thích bởi nồng độ gastrin huyết tương cao).

Phân tích dịch vị đôi khi còn được dùng đánh giá thiếu máu ác tính (pernicious anemia) ở người lớn. Trong bệnh này, dạ dày teo đét và giảm bài tiết yếu tố nội, yếu tố gắn với vitamin B_{12} để ngăn cản sự thoái hóa B_{12} bởi dịch vị. pH dịch vị trong bệnh này không dưới 6 ngay cả khi kích thích tối đa.

Phân tích dịch vị hầu như không có giá trị trong quyết định cách thức phẫu thuật cho bệnh nhân loét dạ dày-tá tràng.

Trước đây, nhiều chất khác nhau được sử dụng để kích thích bài tiết dịch vị (cafein, alcohol, bữa ăn), nhưng chúng không kích thích tối đa và hiện không còn dùng nữa. Từ 1953 đến những năm 1970, histamin acid phosphat được sử dụng là chất kích thích bài tiết dịch vị tối đa. Vì các tác dụng phụ, đôi khi rất nặng, histamin hiện được thay bởi pentagastrin-một pentapeptid tổng hợp bao gồm 4 acid amin đầu C tận giống như gastrin gắn với alanin.

Dịch vị bình thường trong mờ, màu tro nhạt và hơi sánh, mùi acid. Thể tích tồn dư không quá 75 ml. Mẫu dịch tồn dư thường chứa vết lốm đốm của máu hoặc màu xanh, nâu hay vàng do mật trào trong quá trình đặt ống. Sự có mặt của thức ăn trong dịch vị tồn lưu là bất thường và chỉ điểm cho có tắc.

2.3. Các xét nghiệm đánh giá chức năng dạ dày

2.3.1. Định lượng acid trong dịch vị ở trạng thái cơ bản và kích thích tối đa

Sau khi nhịn đói qua đêm, phân tích dịch vị được tiến hành như mẫu cơ bản 1 giờ, sau đó chỉ định pentagastrin (6 ug/kg tiêm dưới da) và phân tích dịch vị 1 giờ sau kích thích. Các kết quả có sự chồng chéo giữa bệnh nhân và người khỏe mạnh, trừ trường hợp không tiết acid (trong pernicious anemia) và bài tiết quá nhiều acid trong hội chứng Zollinger- Ellison. Loét dạ dày thường có thể tích bài tiết và lượng acid bình thường. Loét tá tràng thường có tăng thể tích bài tiết cả ở thời điểm cơ bản và kích thích tối đa, tuy nhiên vẫn có sự chồng chéo với người bình thường

Định lượng acid dịch vị

Trong các mẫu bài tiết do kích thích, khả năng dạ dày bài tiết chống lại gradient nồng độ H^+ được xác định bằng đo pH. Tổng lượng acid trong một khoảng thời gian được xác định bằng phương pháp chuẩn độ và thể tích của các mẫu. Sau khi đặt ống thông, dịch tồn dư được hút và giữ lại. Lượng bài tiết trong 10-30 phút tiếp theo được bỏ đi. Các mẫu thu thập ở các khoảng thời gian 15 phút một lần trong vòng một giờ.

Đáp ứng gastrin khi tiêm tĩnh mạch secretin có thể dùng thăm dò bệnh nhân có nồng độ gastrin huyết thanh tăng cao vừa phải. Trong thử nghiệm này, secrectin tinh khiết của lợn được tiêm tĩnh mạch, nồng độ gastrin được thu thập ở các khoảng thời gian 5 phút một trong vòng 30 phút. Ở bệnh nhân có hội chứng Zollinger-Ellison, nồng độ gastrin tăng ít nhất là 100 pg/mL sau thời điểm cơ bản. Bệnh nhân loét dạ dày thông thường không bài tiết HCl hoặc các bệnh khác có tăng nhẹ nồng độ gastrin.

Thể tích, pH và acid chuẩn độ và acid tính toán của mỗi một mẫu được thông báo cũng như tổng thể tích và tổng lượng acid của mỗi giai đoạn thử nghiệm. Có sự thay đổi lớn về lượng acid trong dịch vị giữa các cá thể khỏe mạnh ở thời điểm cơ bản và thời điểm bài tiết tối đa. Tuy nhiên, ở thời điểm cơ bản phần lớn người khỏe mạnh lượng acid bài tiết là 0-6 mEq trong thể tích 10-100 ml. Sau 1 giờ kích thích tối đa, sử dụng histamin hay pentagastrin là chất kích thích, phần lớn nam giới bài tiết 1-40 mEq trong thể tích 40-350 ml. Nữ và người già thường bài tiết ít acid hơn nam giới.

2.3.2. Gastrin huyết tương

Định lượng gastrin huyết tương là công cụ vô giá trong chẩn đoán hội chứng Zollinger-Ellison, trong đó nồng độ lúc đói thường vượt quá 1000 pg/mL và có thể tới 400000pg/ml, trong khi giá trị bình thường là 50-150 pg/ml. Gastrin thường không tăng trong loét dạ dày đơn thuần. Tăng gastrin huyết tương xảy ra ở phần lớn bệnh nhân thiếu máu ác tính nhưng có xu hướng giảm về bình thường khi cho HCl nhân tạo vào dạ dày.

3. HÓA SINH RUỘT

3.1. Sinh lý ruột

Tiêu hóa, chức năng chính của ruột non, là một quá trình mà tinh bột, protein và lipid, acid nucleic và các phân tử phức tạp khác được thoái hóa thành các monosaccarid, acid béo, purin, pyrimidin và các thành phần cấu tạo đơn giản khác. Tiêu hóa nhằm làm cho các chất có thể hấp thu được. Hàng ngày, tá tràng tiếp nhận khoảng 7-10 L nước và thức ăn và dịch bài tiết của tuyến nước bọt, dạ dày, tụy, đường mật. Các chất sau đó xuống hỗng tràng và hồi tràng, thêm vào đó khoảng 1-1,5 L dịch tiết nữa. Tuy nhiên, cuối cùng chỉ khoảng 1,5 L tới manh tràng. Khả năng hấp thu lớn là nhờ ruột non có rất nhiều nếp gấp của niêm mạc, nhung mao và vi nhung mao, làm tăng diện tích bài tiết và hấp thu lên tới khoảng 200 m^2. Hấp thu diễn ra bằng khuếch tán thụ động hoặc vận chuyển tích cực tùy theo từng chất. Ruột non còn bài tiết tích cực các chất điện giải và các sản phẩm chuyển hóa khác. Ruột già có hai chức năng chính: tái hấp thu nước và dự trữ rồi bài tiết phân. 1,5 L dịch xuống manh tràng nhưng cuối cùng chỉ còn khoảng 100-300 ml nước trong phân.

3.2. Các xét nghiệm đánh giá chức năng ruột

Các xét nghiệm hóa sinh đánh giá chức năng ruột tập trung chủ yếu trên đánh giá chức năng hấp thu và các rối loạn trong nhiều tình trạng bệnh lý. Như đã trình bày trong phần chức năng tụy, các bệnh của tụy ngoại tiết và đường mật cũng có thể gây kém hấp thu. Các bệnh của ruột gây hội chứng kém hấp thu có bệnh nguyên, bệnh sinh và mức độ trầm trọng rất khác nhau. Các bệnh của ruột bao gồm celiac sprue nhiệt đới hoặc không nhiệt đới, bệnh Whipple, bệnh Crohn, u lympho ruột tiên phát, cắt đoạn ruột non, giãn mạch bạch huyết ruột, thiếu máu, thoái hóa dạng tinh bột (amyloidosis), bệnh Giardia. Trong hội chứng kém hấp thu, giảm hấp thu chất béo, protein, carbohydrat và một số chất khác; bên cạnh đó cũng có cả các tình trạng kém hấp thu đặc hiệu xảy ra (ví dụ: thiếu hụt lactase mắc phải, hội chứng Hartnup-rối loạn di truyền gây giảm vận chuyển phenylalanin và leucin tại ruột.

3.2.1. Thử nghiệm dung nạp lactose

Tế bào niêm mạc ruột non sản xuất các disaccaridase như lactase (thủy phân lactose thành glucose và galactose), saccarose (thủy phân saccarose thành glucose và fructose). Thiếu hụt bẩm sinh các enzym này hiếm gặp, nhưng các rối loạn thiếu hụt lactase mắc phải rất hay gặp ở người lớn. Bệnh nhân bị bệnh này có biểu hiện đau bụng, chuột rút, tiêu chảy sau khi ăn sữa hoặc các sản phẩm chứa sữa. Khoảng 10-20% người Mỹ da trắng và 75% người Mỹ da đen mắc chứng bệnh này.

Thử nghiệm dung nạp lactose được sử dụng để thiết lập chẩn đoán bệnh này nhưng xét nghiệm có nhiều kết quả âm và dương tính giả. Vì vậy, thử nghiệm này được thay thế bằng thử nghiệm hydro trong hơi thở.

3.2.2. Thử nghiệm hấp thu D-xylose

D-xylose là một đường pentose (5 carbon) bình thường không có trong máu. Như các monosaccarid khác, đường pentose được hấp thu mà không cần tiêu hóa ở ruột non. Do vậy, khả năng hấp thu D-xylose có giá trị phân biệt kém hấp thu do nguyên nhân ruột non với kém hấp thu do tụy. Vì khoảng một nửa D-xylose dùng theo đường uống bị chuyển hóa hoặc mất đi do tác động của các vi khuẩn, một lượng đáng kể được bài tiết nguyên dạng trong nước tiểu. Một số quy trình chỉ định lượng D-xylose bài tiết trong nước tiểu trong vòng 5 giờ sau khi người lớn uống 25 g vào lúc đói (0,5 g/kg ở trẻ em). Ngay cả những người có chức năng thận bình thường, kết quả dương tính hay âm tính giả vẫn thường xảy ra. Định lượng D-xylose trong máu tại một hoặc nhiều thời điểm sau uống (30 phút, 1 giờ và 2 giờ) cải thiện đáng kể độ tin cậy của thử nghiệm. Một số quy trình dùng một lượng nhỏ D-xylose để tránh đau bụng, tăng áp lực thẩm thấu, tiêu chảy thẩm thấu thường xảy ra với liều 25g (Xem thêm ở phần xét nghiệm đánh giá chức năng tụy).

3.2.3. Carotenoid huyết thanh

Carotenoid là các sắc tố có màu vàng hay da cam hoặc màu tím phân bố rộng rãi trong các mô động vật, chúng được tổng hợp bởi nhiều loại cây và làm cho các loại rau quả có màu vàng. Các carotenoid chính trong huyết thanh người là lycopen, xantophyll, beta caroten, tiền chất chính của vitamin A ở người. Vì carotenoid tan trong nước nên chúng được hấp thu ở ruột non cùng với lipid. Kém hấp thu lipid dẫn đến nồng độ carotenoid thấp hơn giá trị tham chiếu (bình thường từ 50-250 mg/dL). Đói, đặc ứng với thức ăn, sốt cũng gây giảm cerotenoid huyết thanh. Thử nghiệm không phân biệt được nguyên nhân của kém hấp thu.

3.2.4. Các xét nghiệm khác đánh giá kém hấp thu do ruột

Giảm nhiều chất khác nhau có thể xảy ra trong kém hấp thu do ruột. Định lượng các chất này thường có ý nghĩa nhưng không khẳng định được chẩn đoán là kém hấp thu mà chỉ xác định mức độ suy dinh dưỡng và cho biết nhu cầu điều trị bổ xung. Giảm ngon miệng, giảm lượng thức ăn thường nặng hơn ở bệnh nhân kém hấp thu do ruột. Giảm cân, suy kiệt có thể nặng. Thông thường, do mất albumin vào lòng ruột và giảm protein trong chế độ ăn kèm theo kém hấp thu các oligopeptid và các acid amin, cân bằng ni tơ âm và protein toàn phần, albumin máu giảm. Albumin máu dưới 25 g/L thường là đặc điểm của bệnh kém hấp thu do ruột hơn là do tụy. Thiếu hụt các vitamin tan trong dầu như A, D, E, K cũng xảy ra. Thiếu hụt vitamin K gây giảm các yếu tố đông máu phụ thuộc vitamin K: II (prothrombin), VII (proconvertin), IX (thromboplastin) và X (yếu tố Stuart-Prower), làm thời gian prothrombin và thời gian thromboplastin bán phần bất thường.

Trong bệnh ruột non nặng như celiac sprue nhiệt đới, kém hấp thu folat và viatamin B12 có thể xảy ra, thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ khá phổ biến và có thể có ích trong phân biệt bệnh ruột với bệnh tụy. Hấp thu sắt thường giảm và xu hướng sắt huyết thanh thấp có thể nặng lên do mất máu ở ruột. Hấp thu calci ở ruột thường giảm do calci gắn với acid béo không được hấp thu và thiếu hụt vitamin D đi kèm, giảm magie huyết thanh. Vì hấp thu natri, kali và nước và chyển hóa có thể rối loạn trầm trọng, nồng độ natri và kali máu giảm và mất nước có thể xảy ra. Do hấp thu carbohydrat giảm trong bệnh ruột, kết quả là đường cong glucose giảm hoặc dẹt trong thử nghiệm dung nạp glucose, lactose hay saccarose.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày chức năng bài tiết và tiêu hóa chính của tụy, dạ dày, ruột non.
2. Trình bày nguyên lý, cách tiến hành, giá trị tham chiếu và ý nghĩa lâm sàng lâm sàng của các xét nghiệm sau đây:

   - Thử nghiệm hấp thu D-xylose.
   - Thử nghiệm chất béo trong phân.
   - Định lượng clo trong mồ hôi.
   - Định lượng gastrin.
3. Trình bày các xét nghiệm chẩn đoán viêm tụy cấp.

Chương 12

HÓA SINH LÂM SÀNG BỆNH THẬN-TIẾT NIỆU

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được các chức năng của thận.*
2. *Trình bày được các xét nghiệm đánh giá chức năng của thận.*
3. *Trình bày được tính chất lý hóa và thành phần của nước tiểu.*
4. *Trình bày được các chất bất thường trong nước tiểu.*

Thận là cơ quan quan trọng sống còn của cơ thể, thực thi nhiều chức năng quan trọng. Hai thận của người trưởng thành nặng khoảng 300g, chiếm 0,5% khối lượng cơ thể. Thận hình hạt đậu, nằm sau phúc mạc, ở hai bên cột sống.

Hoạt động chuyển hóa của thận rất mạnh ước tính sử dụng 8-10% lượng oxy của cơ thể. Hàng ngày khoảng 1.000-1.500 lít máu qua thận, 10% số đó làm nhiệm cụ cung cấp chất dinh dưỡng cho thận còn lại 90% làm nhiệm vụ bài tiết. Thận có các chức năng:

- Bài tiết các chất cặn bã bằng cơ chế lọc và tái hấp thu.
- Tham gia điều hoà thăng bằng acid-base nhờ cơ chế bài tiết ion hydro.
- Tham gia chuyển hoá các chất và tổng hợp một số chất như acid hyppuric, urocrom.
- Chức năng nội tiết.

1. CHỨC NĂNG SINH LÝ

1.1. Chức năng tạo nước tiểu

Quá trình bài tiết nước tiểu xảy ra ở đơn vị chức năng của thận là nephron. Mỗi thận có khoảng 1 triệu nephron. Mỗi nephron gồm một bó bao mạch được bọc bởi bao Bowman, ống thận (bao gồm ống lượn gần, quai Helle, ống lượn xa, ống góp). Sự bài tiết nước tiểu nhờ hai quá trình siêu lọc và tái hấp thu. Siêu lọc là giai đoạn đầu của quá trình tạo thành nước tiểu. Hàng ngày có tới 180 lít nước tiểu ban đầu được hình thành. Sự lọc của cầu thận nhờ áp lực hiệu dụng (Pf).

$$Pf = Pg - (Po + Pc)$$

Pg: áp suất thuỷ tĩnh trong cầu thận (chính là áp suất của mao động mạch có tác dụng đẩy nước vào bao Bowman).

Po: áp suất keo của huyết tương (có tác dụng hút nước từ bao Bowman vào mao mạch).

Pc: áp suất thuỷ tĩnh trong bao Bowman (đối lập với sự hút nước từ bao Bowman vào trong mạch).

Bình thường: Pg = 50 mmHg, Po = 25mmHg, Pc = 5 mmHg, Pf = 20mmHg.

Ở người huyết áp hạ 60-70 mmHg, Pg = ½; huyết áp = 30-35 mmHg sẽ dẫn đến tình trạng vô niệu.

1.1.1. Quá trình lọc ở cầu thận

Mao mạch cầu thận cho nước và các chất có phân tử nhỏ trong máu qua lại dễ dàng và như một màng chắn các phân tử lớn. Các phân tử lớn như các protein TLPT 70.000 không qua được. Vì vậy nước tiểu ban đầu (nước tiểu ở trong bao Bowman, nồng độ các chất như trong huyết tương trừ protein). Bằng việc đo độ thanh thải (clearance), bằng các nghiên cứu siêu cấu trúc với kỹ thuật tự chụp phóng xạ, miễn dịch hóa học, người ta đã nhận biết rõ ràng các yếu tố khác nhau ảnh hưởng tới quá trình siêu lọc của các chất có phân tử lớn như protein.

Một bằng chứng chứng minh sự lọc khác biệt giữa hemoglobin (Hb có TLPT 70.000) và albumin (TLPT 68.000). Khi tiêm tĩnh mạch Hb, Hb nhanh chóng được đào thải ra nước tiểu, trong khi đó Alb nhỏ hơn Hb, không bị đào thải. Tình trạng huyết động cục bộ hay lưu lượng máu.

Sự vận chuyển những phân tử lớn qua màng cầu thận liên quan tới sự thẩm thấu, chức năng này không chỉ phụ thuộc vào kích thước của phân tử mà còn phụ thuộc vào quá trình lọc, nghĩa là phụ thuộc vào lưu lượng máu cầu thận, gradient áp suất chuyển màng, nồng độ protein trong máu cũng như hệ số siêu lọc của mạch cầu thận. Lưu lượng máu là thể tích máu qua thận tính theo thời gian. Ở người lớn lượng máu qua thận khoảng 120ml/phút. Lưu lượng máu qua thận lớn gấp 8 lần qua mạch vành tim và gấp 400 lần lưu lượng máu ở cơ xương khi nghỉ. Sự phân bố lưu lượng máu qua thận không đồng đều, vùng vỏ lớn hơn vùng tuỷ. Lưu lượng máu qua thận lớn nghĩa là áp suất của máu trên thành mao mạch lớn. Sự tăng lưu lượng máu của cầu thận cũng làm giảm độ thanh thải của các phân tử lớn trung tính và sự giảm của lưu lượng thì có kết quả ngược lại. Khi truyền angiotensin II vào chuột gây sự giảm lưu lượng máu và nhận thấy sự tăng độ thanh thải của albumin, hậu quả gây protein niệu. Điều này cũng giải thích trường hợp protein niệu do tăng huyết áp.

Màng mạch cầu thận được cấu tạo bởi 3 lớp:

– Lớp tế bào nội mạc (endothelium): lớp tiếp giáp với mao mạch, ở đây có những cửa sổ đường kính 500-1000 Å.

– Màng cơ bản (là lớp giữa, gồm 3 lớp dày khoảng 3200 Å).

– Màng tế bào biểu mô (epithelium) tiếp giáp với bao Bowman là những tế bào cao 350-500nm, có những khe trống khoảng 250-500 Å.

Các nghiên cứu siêu cấu trúc đã chỉ ra rằng các phân tử lớn đi qua các cửa sổ của lớp nội mạc (endothelium), qua lớp màng cơ bản, qua các khe của lớp biểu mô (epithelium). Sự lọc cầu thận bị cản trở ở màng cơ bản và khe lọc. Trên bề mặt và trong lớp màng cơ bản có những điện tích âm thuộc hai loại: các glycoprotein chứa nhiều gốc acid sialic và nhất là các proteoglycan có nhiều nhóm sulfat mà cụ thể là heparin sulfat glycosaminglycan là thành phần mang điện tích âm chính trong màng cơ bản, còn những tế bào nội mô và biểu mô được phủ đầy những mucoprotein giàu acid sialic. Người ta cũng thấy những cation được gắn trên những polyanion của màng cơ bản cầu thận và tế bào nội mô. Chính lớp polyanion là lực cản rất lớn đối với các protein mang điện tích âm.

1.1.2. Sự tái hấp thu ở ống thận

Ống thận được cấu tạo bởi một lớp tế bào có cấu tạo như nhung mao. Các chất được tái hấp thu ở ống thận rất khác nhau.

– Chất không được tái hấp thu: một số chất được đào thải qua cầu thận nhưng không được tái hấp thu ở ống thận như inulin, manitol, natri hyposulfit. Vì vậy đo độ thanh thải của các chất này để đánh giá mức độ tổn thương của cầu thận.

– Tái hấp thu hoàn toàn (glucose): trong điều kiện bình thường glucose được lọc qua cầu thận với tốc độ 150 g/24h và hầu như được tái hấp thu hoàn toàn nên trong nước tiểu chỉ có 6 mg/24h. Quá trình tái hấp thu ở ống lượn là quá trình vận chuyển tích cực cần năng lượng là ATP và nhờ chất đồng vận chuyển (co-transport), sự vận chuyển này kèm theo sự hấp thu natri. Khi vận chuyển, glucose không bị phosphoryl hoá, chuỗi carbon cũng không bị thay đổi khi qua màng. Vị trí đặc hiệu của sự tái hấp thu nhạy cảm với chất ức chế cạnh tranh như D-galactose, D mannose, ploridin.

– Tái hấp thu 99% (nước): nước được tái hấp thu ở ống lượn gần, ống lượn xa, quai Helle và ống góp. ở ống lượn gần nước được tái hấp thu 80%, sự tái hấp thu nước ở đây được gọi là sự tái hấp thu "bắt buộc", nước được tái hấp thu cùng với natri. Sự tái hấp thu natri, clo và nước ở đây là tương đương làm cho nước tiểu không bị cô đặc hoặc hòa loãng. Ở quai Helle và ống lượn xa 90% lượng nước còn lại được tái hấp thu, phụ thuộc vào ADH, một hormon chống bài niệu. Hormon này được cố định trên chất nhận đặc biệt của màng ống thận.

– Tái hấp thu phần lớn (Na^+, Cl^-, ure): quá trình tái hấp thu natri rất phức tạp, ở ống lược gần 70% muối được tái hấp thu. Sự hấp thu thay đổi ngược chiều với áp lực động mạch thận. Lượng máu đến thận phân bố không đều giữa vùng vỏ nông (nephron mất muối) và vùng vỏ sâu (áp lực động mạch thận thấp hơn) ở đây hấp thu muối nhiều hơn. Yếu tố chính gây sự tái hấp thu là áp suất thẩm thấu và áp lực thủy tĩnh trong mao mạch ống thận. Sự giảm của dòng máu qua thận (hạ huyết áp, giảm thể tích máu) thì sự tái hấp thu ở ống lượn gần lại tăng để hạ thấp lượng natri đào thải ra nước tiểu và ngược lại. Ở ống lượn gần lượng Na^+ được tái hấp thu là 16.800 mEq/ 24h. Ở ống lượn xa khoảng hơn 10% natri được tái hấp thu, chịu ảnh hưởng của renin, angiotensin II và aldosteron.

Sự tái hấp thu natri ở ống lượn là quá trình tích cực đòi hỏi năng lượng lớn tương đương với sự tiêu thụ 24 g glucose/24 giờ, nghĩa là chiếm 90% sự tiêu thu oxy của thận. Cl^- được tái hấp thu thụ động song song với Na^+. Ở quai Helle, sự tái hấp thu Na^+ là thụ động theo gradient điện thế gây ra bởi Cl^-. Ở ống góp cũng có sự tái hấp thu Na^+ và cũng chịu ảnh hưởng của aldosteron. Cuối cùng thì lượng natri còn lại trong nước tiểu là 100 – 150 mEq/24 giờ.

Urê được tái hấp thu đến 40-50%, ure tái hấp thu thụ động hoàn toàn phụ thuộc vào nồng độ ure trong máu.

– Chất được bài tiết ở cầu thận, ống thận và tái hấp thu ở ống thận: acid uric được cầu thận lọc khoảng 6 mg/phút, ống thận bài tiết khoảng 6 mg/phút. Ở ống thận 95-98% lượng đó được tái hấp thu, lượng acid uric đào thải khoảng 0,33 mg/phút tương đương 600 mg/24 giờ.

Creatinin được lọc qua cầu thận và cũng được tái hấp thu ở ống thận. Hàm lượng creatinin được coi như một dấu hiệu để theo dõi chức năng thận.

– Tái hấp thu protein: thận tái hấp thu phần lớn những protein đã được lọc qua cầu thận. 99% albumin lọc qua cầu thận được tái hấp thu ở ống lượn gần. Đối với các protein có TLPT nhỏ (các chuỗi nhẹ lamda, kappa, lysozym, β_2-microglobulin, hormon) cũng được tái hấp thu hầu hết ở ống lượn gần nên đào thải ra nước tiểu một lượng không đáng kể. Các protein được liên kết với diềm bàn chải, được thấm vào không bào, hòa vào trong lysosom, tại đó protein bị các hydrolase của lysosom thủy phân và các sản phẩm thủy phân này trở lại máu. Quá trình thuỷ phân diễn ra từ vài phút đến vài giờ. Hậu quả chuyển hoá của sự tái hấp thu thay đổi theo loại protein. Đối với albumin và protein có TLPT lớn sự lọc của cầu thận rất ít, nếu cắt bỏ hoàn toàn hai thận (thí nghiệm trên chuột) thời gian bán hủy các protein này hầu như không thay đổi. Ngược lại đối với các protein trọng lượng phân tử nhỏ sự lọc qua cầu thận dễ dàng, nếu cắt bỏ hoàn toàn hai thận (cũng thí nghiệm trên chuột) nhận thấy sự tăng rõ rệt thời gian bán hủy của các protein này.

Nhờ quá trình tái hấp thu ở ống thận mà trong nước tiểu người bình thường khỏe mạnh lượng protein rất thấp. Các xét nghiệm thông thường không phát hiện được và được coi là không có protein.

1.2. Chức phận chuyển hoá

Chuyển hóa chất xảy ra ở thận rất mạnh nhằm cung cấp năng lượng cho thận hoạt động (bằng chứng là thận sử dụng 10% oxy của toàn cơ thể).

– Trong thận chuyển hóa glucid chiếm ưu thế, chu trình pentose xảy ra không mạnh, chủ yếu là con đường đường phân. Các dẫn suất phosphoryl như hexose phosphat, triose phosphat dễ dàng được khử phosphat nhờ các phosphatase ở thận, acid phosphoric được bài xuất.

– Với chuyển hóa lipid, các lecithin được khử phosphat nhờ glycerophosphatase, các chất cetonic được thoái hóa hoàn toàn.

– Với chuyển hóa protein, thận có nhiều hệ thống enzym khử amin, một số enzym khử amino acid dạng D (dạng không có trong tự nhiên) và các enzym khử amino acid dạng L, tạo ra các acid cetonic, giải phóng NH_3 dưới dạng NH_4^+ ở thận. Cũng như gan, thận cũng có quá trình khử nước của creatin tạo thành creatinin và ngưng tụ acid benzoic với glycin để tạo thành acid hyppuric.

1.3. Vai trò của thận trong thăng bằng acid–base

Thận điều hòa thăng bằng acid-base bằng cách tái hấp thu bicarbonat, giữ lại Na^+ bài tiết H^+ và đào thải các acid không bay hơi như acid lactic, thể ceton, acid sulfuric sản phẩm của chuyển hóa protid, acid phosphoric sản phẩm của chuyển hóa các phospholipid. Các acid này kết hợp với các cation mà chủ yếu là Na^+. Các cation này sẽ tái hấp thu ở tế bào ống thận thế chỗ cho ion H^+ đào thải ra ngoài.

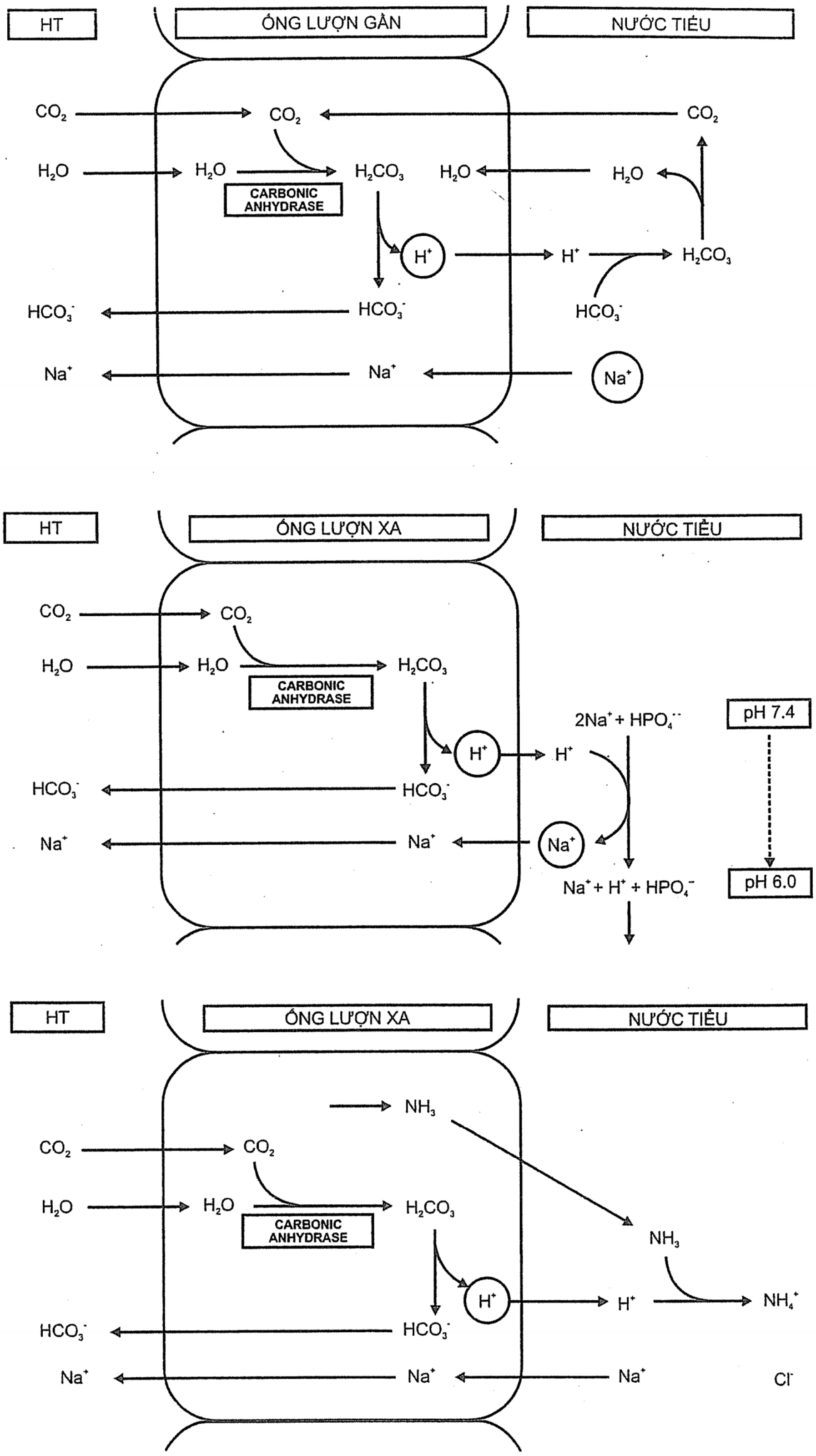
Có 3 cơ chế chính điều hòa thăng bằng acid-base nhằm duy trì lượng bicarbonat có trong khu vực ngoài tế bào.

– Thận tái hấp thu bicarbonat: gần 90% bicarbonat được tái hấp thu ở ống lượn gần. Trong tế bào ống thận CO_2 và H_2O được tạo thành trong các quá trình chuyển hoá, được chuyển thành H_2CO_3 dưới tác dụng của carbonic anhydrase. H_2CO_3 phân ly thành H^+ và HCO_3^- . Ion H^+ được bài tiết ra khỏi tế bào ống thận, HCO_3^- cùng với Na^+ được tái hấp thu trở lại máu.

Thận đào thải ion H+ dưới dạng muối acid và acid không bay hơi: ở ống lượn xa ion H^+ cũng được đào thải thế chỗ cho Na^+ đã được tái hấp thu cùng với HCO_3^- , Na^+ từ các muối phosphat dinatri chuyển thành muối phosphat mononatri, pH của nước tiểu cũng giảm.

Thận đào thải các acid không bay hơi như thể ceton, acid sulfuric sản phẩm của chuyển hóa protid, acid phosphoric sản phẩm của chuyển lactic, hóa các phospholipid.

Thận đào thải ion H+dưới dạng muối amon: một cơ chế nữa cũng xảy ra ở ống lượn xa là tế bào ống thận bài tiết ion H^+ dưới dạng muối amon. Ở tế bào ống lượn xa, amonic được tạo ra chủ yếu do thuỷ phân glutamin dưới tác dụng của glutaminase. Amoniac khuếch tán thụ động ra nước tiểu cùng với H^+ đào thải dưới dạng muối amon. Hàng ngày có khoảng 30-50 mEq ion H^+ được đào thải dưới dạng muối amon và khoảng 10-30 mEq dưới dạng các muối acid khác.



Hình 12.1. Sự đào thải H^+ dưới dạng muối amon

1.4. Chức năng nội tiết

Thận còn có vai trò điều hằng định nội môi, thăng bằng nước, điện giải, và huyết áp thông qua hệ thống renin-angiotensin-aldosteron.

Hệ thống Renin-angiotensin-aldosteron

Hệ thống bên cạnh cầu thận tổng hợp bài tiết ra một protein enzym là renin, có tác dụng thuỷ phân protein. Renin có trọng lượng phân tử 40.000. Renin được đổ vào tĩnh mạch thận. Trong máu, renin tác dụng đặc hiệu trên protein là angiotensin được tổng hợp từ gan. Angiotensin là một polypeptid (alpha globulin). Renin thủy phân chặt liên kết peptid giữa acid amin 10 và 11 giải phóng angiotensin I, không có tác dụng sinh học gồm 10 acid amin. Một enzym khác của máu (enzym chuyển) cắt 2 acid amin ở đầu C tận (His và Leu) của angiotensin I tạo thành angiotensin II có các tác dụng sinh học:

– Co mạch và tăng huyết áp mạnh gấp 50 lần so với adrenalin.

– Co cơ trơn.

– Tăng bài tiết aldosteron của vỏ thượng thận.

Angiotensin II có đời sống ngắn, sẽ nhanh chóng bị enzym aminopeptidase thủy phân cắt Asp ở đầu N tận tạo thành angiotensin III. Angiotensin II và III có chất thụ thể ở màng tế bào vùng cầu của vỏ thượng thận. Chính chúng kiểm soát sự tổng hợp và bài tiết aldosteron. Sự tạo thành và thoái hoá angiotensin I, II, III.

Sự điều hòa bài tiết và giải phóng rennin

Hệ thống thần kinh giao cảm và catecholamin điều hòa giải phóng renin qua trung gian của chất cảm thụ beta adrenergic (chất giải phóng adrenalin). Hệ giao cảm bị kích thích gây tăng bài xuất renin. Thay đổi áp suất tiểu động mạch: hạ huyết áp, lưu lượng máu đến thận giảm làm tăng sự bài tiết renin. Tăng nồng độ Na^+ ở tế bào ống thận làm giảm bài tiết renin và ngược lại.

Angiotensin II ức chế ngược lại sự bài tiết renin. Hiện tượng ức chế ngược này có vai trò quan trọng trong điều hòa hệ thống renin-angiotensin.

Sự điều hòa tổng hợp và bài tiết aldosteron

Sự tổng hợp aldosteron tăng khi nồng độ natri máu hạ. Khi natri máu hạ hơn 10 mEq/l, aldosteron tăng bằng cách chuyển corticosteron thành aldosteron. Trong khi đó kali máu tăng kích thích sự chuyển cholesterol thành pregnenolon để thành aldosteron.

Nồng độ natri trong máu tăng (áp suất thẩm thấu khu vực ngoài tế bào tăng ảnh hưởng đến tế bào vùng dưới đồi) gây tăng bài suất ADH hậu quả là tăng tái hấp thu nước ở ống thận, tác dụng trở lại với sự bài tiết renin.

Angiotensinogen 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu-Leu-Val-Tyr-Ser-R

↑

Renin

Angiotensin I 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe-His-Leu

↑ *Enzym chuyển*

Angiotensin II 1 2 3 4 5 6 7 8

Asp-Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

↑

Amino peptidase

Angiotensin III 2 3 4 5 6 7 8

Arg-Val-Tyr-Ile-His-Pro-Phe

↑ ↑

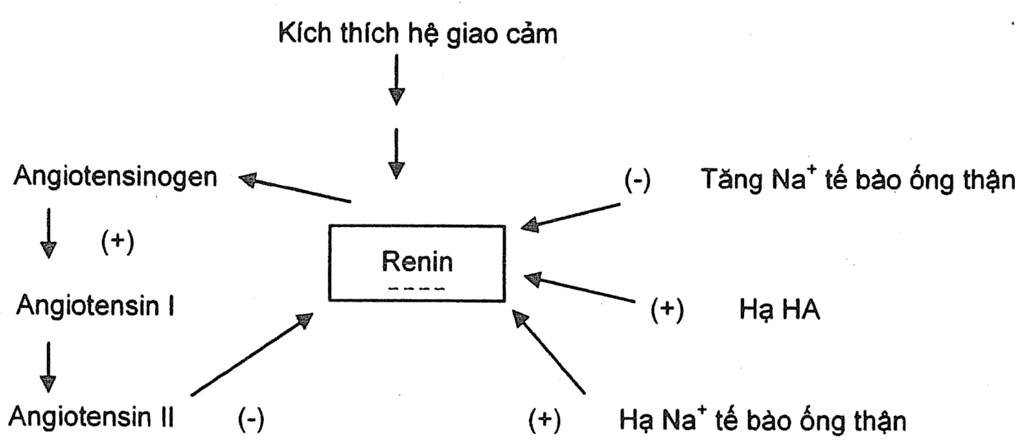
Angiotensinase

Sản phẩm không hoạt động

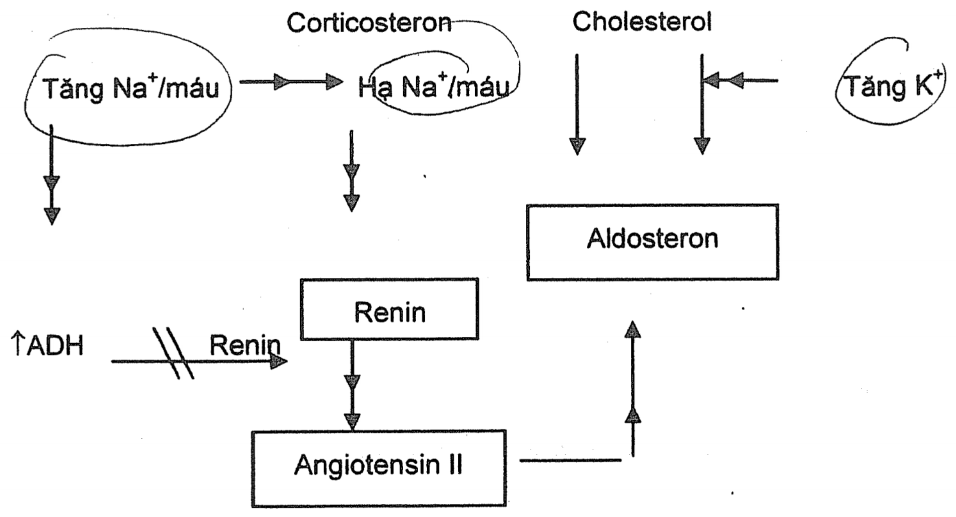
3 4 5 6 7 8

Val-Tyr Ile-His-Pro-Phe

Hình 12.2. Sự hình thành và thoái hóa angiotensin I, II và III



Hình 12.2. Cơ chế điều hòa bài tiết renin



Hình 12.3. Tác dụng của hệ thống renin-angiotensin-aldosteron

Sự bài tiết yếu tố tạo hồng cầu của thận

Từ năm 1950 người ta đã xác định được mối liên quan trực tiếp giữa tình trạng thiếu oxy và nồng độ một hormon mới trong huyết tương đó là erythropoietin (Ep) có tác dụng kích thích tế bào hồng cầu tiền thân phát triển thành hồng cầu trưởng thành. Mối liên quan của erythropoietin với thận được phát hiện năm 1957 bởi Jacobson. Ep được tạo ra từ alpha-1-globulin do gan tổng hợp. Ep (không hoạt động) trở thành dạng hoạt động nhờ yếu tố tạo hồng cầu của thận là Renal erythropoietin factor (REF).

ERF là glycoprotein hormon, được tổng hợp tại tế bào kẽ ở gần ống lượn dưới dạng tiền ERF không hoạt động. Tiền ERF được phosphoryl hóa thành dạng hoạt động nhờ một protein kinase dạng hoạt động. Protein kinase hoạt động lại được tạo ra từ protein kinase dạng không hoạt động nhờ cAMP. Gần đây người ta đã sản xuất được erythropoietin tái tổ hợp dùng cho bệnh nhân thẩm phân phúc mạc.

Prostaglandin

Ba typ prostaglandin được tìm thấy ở thận là PGE_2, PGI_2, TXA_2, được sản xuất ở những đoạn khác nhau của nephron hoặc trong tế bào kẽ. PGE_2, PGI_2 có tác dụng giãn mạch, chống lại tác dụng co mạch của angiotensin II, có tác dụng làm giảm đào thải natri và lợi tiểu nhẹ. PGE_2 còn có tác dụng lên sự tổng hợp REF thông qua tác dụng hoạt hóa adenyl cyclase (AC) để tạo AMP vòng. TXA_2 là yếu tố co mạch. Prostaglandin được tăng cường sản xuất không chỉ do sự tăng hàm lượng angiotensin II mà còn do những kích thích thần kinh thận.

Vitamin D3

Vitamin D3 hay cholecalciferol là tiền hormon phụ thuộc vào tia tử ngoại. Cholecalciferol được tạo thành từ da tới huyết tương nhờ sự vận chuyển của D3-binding protein rồi được oxy hóa ở gan thành 25-OH-D3. Sau đó 25-OH-D3 được chuyển tới thận nhờ protein gắn 5-OH-D3. Tại thận nó được oxy hóa thành 1, 25-$(OH)_2$-D3 hay calcitriol. Calcitriol có tác dụng tăng cường hấp thu calci ở ruột và tái hấp thu calci ở thận.

Atrio natrinuretic factor ANF (yếu tố bài niệu natri của tâm nhĩ)

Atrio natrinuretic factor (ANF) là sản phẩm của tế bào trong tâm nhĩ, có thể cả trong tâm thất. ANF gây tăng bài tiết natri thông qua tác dụng lọc natri ở cầu thận và tái hấp thu ở ống lượn gần. ANF cũng có tác dụng đối lập với ADH trên ống góp gây sự giảm tái hấp thu nước. Nó cũng có thể làm tăng áp lực thuỷ tĩnh trong mạch và giảm tái hấp thu NaCl ở ống góp.

2. CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG THẬN

2.1. Đo độ thanh thải

Tất cả các kỹ thuật xét nghiệm để đánh giá chức năng thận đều dựa trên việc xác định nồng độ các sản phẩm chuyển hóa trong máu và thường là ure và creatinin. Suy thận khởi phát chỉ khi 20-30% nephron còn hoạt động và nồng độ các chất chuyển hóa bắt đầu tăng trong máu. Tốc độ creatinin và ure được lọc khỏi máu vào nước tiểu được gọi là độ thanh thải. Độ thanh thải (mL/phút) được định nghĩa là thể tích huyết tương với một lượng chất nào đó được lọc hoàn toàn ra ngoài nước tiểu theo đơn vị thời gian. Việc xác định độ thanh thải thường được sử dụng để ước tính tốc độ lọc của cầu thận.

2.1.1. Creatinin

Creatinin là một chất lý tưởng nhất để đánh giá độ thanh thải. Creatinin là chất nội chuyển hóa được tổng hợp với tốc độ ổn định trong cơ thể, bị lọc ở cầu thận, không được tái hấp thu mà chỉ một lượng nhỏ được bài tiết bởi ống lượng gần. Nồng độ creatinin huyết thanh ở nam cao hơn nữ do liên quan đến khối lượng cơ của cơ thể. Việc định lượng reatinin đơn giản và không tốn kém sử dụng kỹ thuật đo màu và kỹ thuật enzym.

Xác định độ thanh thải là kỹ thuật chuẩn mực để đánh giá mức lọc cầu thận. Cách tính toán độ thanh thải dựa trên mối tương quan giữa nồng độ creatinin ở huyết tương và trong nước tiểu trong cùng một đơn vị thời gian (thường là 24h). Do vậy, phải thu thập mẫu nước tiểu 24h và có được giá trị creatinin huyết thanh (tốt nhất nằm trong khoảng giữa của thời gian thu nhận nước tiểu). Bình đựng nước tiểu phải sạch, khô và phải được giữ lạnh trong suốt quá trình thu thập và bảo quản. Chỉ số thanh thải creatinin được tính như sau:

$$\frac{U_{Cr}\,(\text{mg/dL}) \times V_{Ur}\,(\text{mL/24h})}{P_{Cr}\,(\text{mg/dL}) \times 1440\,(\text{phút/24h})} \times \frac{1{,}73}{A}$$

Trong đó: P_{Cr} là độ thanh thải của creatinin, U_{Cr} là nồng độ creatinin nước tiểu, V_{Ur} là thể tích nước tiểu 24 giờ, P_{Cr} là nồng độ creatinin huyết thanh, 1,73/A là hệ số diện tích bề mặt cơ thể (1,73 là diện tích bề mặt cơ thể ước định tính theo m^2 và A là diện tích bề mặt cơ thể thực của cá nhân được tính theo chiều cao và cân nặng).

Độ thanh thải ở người bình thường đối với nam: 97mL/phút đối với 1,73 m^2 đến 137 mL/phút đối với 1,73 m^2; với nữ: 88 mL/phút đối với 1,73 m^2 đến 128 mL/phút đối với 1,73 m^2. Độ thanh thải của creatinin thường giảm dần theo tuổi với tốc độ 6,5 mL/phút đối với 1,73 m^2 cho mỗi thập kỷ của cuộc đời.

Ước định mức lọc cầu thận: người ta khuyến cáo cần phải ước tính mức lọc cầu thận mỗi khi có trị số creatinin huyết thanh. Mức lọc cầu thận được ước tính dựa vào các thông số như creatinin huyết thanh, tuổi, kích thước cơ thể, giới, chủng tộc mà không cần trị số creatinin nước tiểu. Vì giá trị mức lọc cầu thận được tính không dựa trên creatinin nước tiểu 24h nên chỉ số này thường được dùng hơn so với độ thanh thải của thận để xác định sớm suy thận mạn.

$$\text{GFR (mL/phút)} = \frac{(140\text{-tuổi}) \times \text{cân nặng (kg)}}{72\times \text{SCr (mg/dL)}} \times 0{,}85 \text{ (nếu là nữ)}$$

2.1.2. Ure

Độ thanh thải của ure là một trong những trị số thanh thải đầu tiên được xác định. Ure được lọc qua cầu thận và khoảng 40% được tái hấp thu ở ống thận. Chính vì lý do đó mà trị số này không phản ánh được đầy đủ ý nghĩa là độ thanh thải do vậy nó ít được sử dụng. Trước kia, một số kỹ thuật đánh giá độ thanh thải sử dụng insulin, sodium [^{125}I] isothalamate, *p*-aminohippurat để đánh giá mức lọc cầu thận hoặc sự bài tiết của ống thận. Song tiến hành các test này mất nhiều thời gian, đắt và khó tiến hành nên ngày nay người ta không làm nữa.

2.1.3. Cystatin C

Cystatin C là một protein trọng lượng phân tử nhỏ được sản xuất bởi tế bào có nhân. Cystatin C được lọc bởi cầu thận và tái hấp thu, chuyển hóa ở ống lượn gần. Chất này được tạo ra với một tốc độ ổn định và duy trì nồng độ ổn định nếu chức năng thận bình thường. Nồng độ cystain C trong huyết thanh không bị ảnh hưởng bởi giới tính, chủng tộc, tuổi và khối lượng cơ. Các nghiên cứu cho thấy việc xác định nồng độ cystatin C có giá trị lâm sàng tương đương với xét nghiệm creatinin huyết tương và độ thanh thải của creatinin trong việc phát hiện sớm sự thay đổi chức năng thận. Tăng cystatin C thường xuất hiện sớm trước khi giảm mức lọc cầu thận hoặc tăng creatinin.

Kết quả nghiên cứu trên cộng đồng và theo dõi dọc ở từng cá thể cho thấy giá trị creatinin chỉ dao động nhẹ theo thời gian song lại khá khác biệt giữa các cá thể. Trong khi đó cystatin C lại không khác biệt nhiều giữa các cá thể song lại khá biến động theo thời gian ở từng các thể. Chính vì vậy, trị số creatinin có giá trị theo dõi chức năng thận của từng cá thể theo thời gian còn cystatin C lại có tác dụng phát hiện những tổn thương sớm của thận.

Cystatin có thể được đo nhờ kỹ thuật miễn dịch.

2.2. Điện di nước tiểu

Lượng protein bài tiết qua thận ước tính khoảng 50-150 mg/24 giờ. Protein niệu xuất hiện khi tổn thương quá trình tái hấp thu ở ống thận hoặc tăng tính thấm của mao mạch cầu thận hay tăng immunoglobulin huyết thanh. Điện di nước tiểu cho phép bước đầu phân biệt viêm cầu thận cấp hay protein niệu do tổn thương ống thận. Kỹ thuật này còn có tác dụng sàng lọc các kháng thể đơn dòng và đa dòng bất thường. Kỹ thuật điện di cố định miễn dịch cho phép xác định và phân loại các protein trong nước tiểu.

2.3. β2-microglobulin

β2-microglobulin (β2-M) là peptid có trọng lượng phân tử nhỏ (11,8 kDa), không bị glycosyl hóa và có mặt ở trên các tế bào có nhân. Màng bào tương giải phóng các phân tử β2-M toàn vẹn vào dịch ngoại bào và quá trình này diễn ra hằng định ở người lớn và nồng độ β2-M ổn định ở người bình thường. Tăng β2-M huyết thanh phản ánh tốc độ tăng sinh tế bào (bất thường trong tăng tủy bào và lympho bào, viêm, suy thận). Do có trọng lượng phân tử nhỏ nên β2-M dễ dàng bị lọc qua cầu thận song 99,9% được tái hấp thu và chuyển hóa ở ống lượng gần. Việc định lượng β2-M huyết thanh trên lâm sàng có tác dụng đánh giá chức năng ống thận ở những bệnh nhân ghép thận. Tăng β2-M huyết thanh là biểu hiện của sự thải ghép. Chính vì vậy, β2-M được coi là dấu ấn có giá trị cho việc đánh giá hiện tượng thải ghép, và dấu ấn này có giá trị hơn creatinin vì không phụ thuộc vào khối lượng cơ và chế độ ăn.

2.4. Myoglobin

Myoglobin là protein có trọng lượng phân tử nhỏ (16,9 kDa) liên quan đến tổn thương cơ xương và cơ tim cấp tính. Chức năng của myoglobin là gắn và vận chuyển oxy từ màng bào tương đến ty thể của tế bào cơ. Khi tổn thương tế bào cơ, myoglobin giải phóng từ cơ xương và vượt quá khả năng tái hấp thu của ống thận gây ra suy thận cấp. Việc chẩn đoán và điều trị sớm sự tăng myoglobin huyết thanh có thể giúp phòng và giảm mức độ trầm trọng của suy thận. Độ thanh thải của myoglobin có thể là một chỉ dấu có giá trị giúp chẩn đoán sớm suy thận do nguyên nhân myoglobin. Độ thanh thải cao, hoặc độ thanh thải thấp song nồng độ myoglobin huyết thanh thấp biểu thị nguy cơ suy thận thấp. Ngược lại, độ thanh thải thấp và nồng độ myoglobin huyết thanh cao cho thấy nguy cơ suy thận cao.

Myoglobin huyết thanh và trong nước tiểu được định lượng nhanh và đơn giản nhờ kỹ thuật miễn dịch. Myoglobin nước tiểu có thể được xác định bằng que thử sau khi loại bỏ hemoglobin. Tuy nhiên, kỹ thuật này có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp.

2.5. Microalbumin

Thuật ngữ microalbumin ám chỉ có một lượng nhỏ albumin trong nước tiểu. Việc xác định microalbumin có giá trị quan trọng đối với những bệnh nhân bị đáo tháo đường, họ là những người có nguy cơ cao mắc bệnh lý về thận. Tỷ lệ nguy cơ đối với đái tháo đường typ 1 là 30-45% và với typ 2 là 30%. Ở giai đoạn sớm của bệnh lý này có hiện tượng phì đại thận với biểu hiện cường chức năng và dày cầu thận cũng như màng cơ bản của ống thận. Ở giai đoạn này chưa có dấu hiệu suy giảm chức năng thận. 7-10 năm sau bắt đầu xuất hiện xơ cứng cầu thận làm tăng tính thấm mao mạch cầu thận. Hiện tượng tăng tính thấm này cho phép một lượng nhỏ albumin thoát ra ngoài nước tiểu. Nếu được phát hiện sớm và can thiệp kịp thời (kiểm soát đường huyết và huyết áp) thì có thể làm chậm quá trình dẫn đến suy thận.

Định lượng albumin sử dụng kỹ thuật miễn dịch đặc hiệu như kỹ thuật đo độ đục miễn dịch hay khuếch tán miễn dịch. Nếu nồng độ albumin nước tiểu 50-200 mg/24h là dự báo ~~trước tình trạng~~ tổn thương thận ở bệnh nhân đái tháo đường. Người ta thường tính nồng độ albumin trong nước tiểu 24h, song cũng có thể tính tỷ lệ albumin/creatinin. Tỷ lệ này trong khoảng 20-30 mg/g là phản ánh tình trạng microalbumin niệu. Que thử nước tiểu không cho phép xác định chính xác nồng độ albumin và không phát hiện được albumin một cách đặc hiệu cũng như không cho phép tính được tỷ lệ albumin/creatinin.

2.6. Phân tích nước tiểu

Nước tiểu là dịch bài suất quan trọng nhất chứa phần lớn các chất cặn bã của cơ thể. Những thay đổi về các chỉ số hóa lý và đặc biệt là những thay đổi về thành phần hóa học của nước tiểu phản ánh các rối loạn chuyển hóa.

Tổng phân tích nước tiểu cho phép đánh giá được tình trạng chức năng thận cũng như cung cấp một số chỉ số quan trọng như nồng độ glucose, chức năng gan mật. Kỹ thuật phân tích nước tiểu thường quy cho phép xác định các đặc tính lý học, hóa học và kiểm tra cặn của mẫu nước tiểu.

2.6.1. Thể tích nước tiểu

Thể tích nước tiểu trung bình ở người lớn trong 24 giờ khoảng 1.000- 1.400 mL, tương đương 18 - 20 mL/kg thể trọng. Thể tích nước tiểu thay đổi theo điều kiện sinh lý, bệnh lý. Lượng nước tiểu tính theo thể trọng ở trẻ em nhiều hơn người lớn. Uống ít nước, làm việc trong điều kiện ẩm, nóng ra nhiều mồ hôi, lượng nước tiểu ít. Một số trường hợp bệnh lý nước tiểu có thể >2500 mL/24 giờ trong bệnh đái tháo đường, đái nhạt. Lượng nước tiểu cũng có thể dưới 750 mL/24 giờ trong các trường hợp thiểu niệu, vô niệu trong viêm cầu thận cấp, viêm ống thận cấp do ngộ độc, mất máu, bỏng nặng.

2.6.2. Các tính chất vật lý của nước tiểu

Màu sắc

Nước tiểu bình thường có màu từ vàng nhạt đến màu hổ phách tùy theo lượng nước tiểu và độ đậm đặc. Những sắc tố chính trong nước tiểu là các sản phẩm có nitơ như urobilin (sản phẩm oxy hoá của urobilinogen), các dẫn suất của indoxyl. Ở bệnh gan mật nước tiểu có màu nâu vàng của bilirubin. Nước tiểu màu hồng do có máu. Nước tiểu đục như nước vo gạo do có dưỡng chấp.

Nước tiểu bình thường lấy trong điều kiện đúng quy cách thường trong suốt, để một thời gian ngắn sẽ thành đám mây vẩn đục của những tế bào nội mô và urosomucoid, lơ lửng ở giữa hay đáy ống tuỳ theo tỷ trọng nước tiểu. Nước tiểu sau khi để chỗ mát hay lạnh có thể có cặn acid uric, muối urat hoặc phosphat lắng xuống đáy lọ. Phân biệt bằng cách đun gần sôi, muối urat tan, muối phosphat không tan trong môi trường trung tính hoặc kiềm, tan trong môi trường acid nhẹ.

Độ sánh

Độ sánh của nước tiểu bình thường cao hơn nước một chút. Các trường hợp nước tiểu có máu, mủ, protein, dưỡng chấp nước tiểu sánh hơn và có nhiều bọt.

Mùi

Mùi của nước tiểu đặc biệt, để ngoài không khí có mùi khai do ure biến đổi thành amoniac. Một số bệnh lý nước tiểu có mùi ceton, mùi hôi (trường hợp sốt cao, ung thư thận, ung thư bàng quang).

Sức căng bề mặt của nước tiểu

Sức căng bề mặt của nước tiểu thấp hơn nước khoảng 64-69 dyne/cm^2 (của nước là 72). Trong viêm gan, tắc mật, nước tiểu có muối mật gây sức căng bề mặt giảm.

Tỷ trọng

Tỷ trọng nước tiểu thay đổi trong ngày. Nước tiểu 24h ở điều kiện 15°C tỷ trọng dao động 1,005-1,030, trung bình là 1,018 ± 0,022. Trường hợp đái đường tỷ trọng có thể tới 1,03-1,04 , trường hợp đái nhạt tỷ trọng lại thấp.

pH

pH của nước tiểu 24 giờ hơi acid khoảng 5-6, trung bình 5,8. Nước tiểu acid do sự có mặt của các acid acetoacetic, acid uric, acid phosphoric và các muối amoni. pH thay đổi theo chế độ ăn, ăn nhiều rau nước tiểu ít acid, có khi trung tính hoặc hơi kiềm, ăn nhiều thịt pH nước tiểu càng acid, lao động mạnh về cơ bắp, hoạt động thể dục thể thao cũng tăng độ acid trong nước tiểu. Trong đái tháo đường nặng, pH nước tiểu acid do bài suất các thể cetonic. Các trường hợp viêm bể thận, bàng quang, pH kiềm do phản ứng lên men amoniac, ở bệnh nhân viêm dạ dày đa acid pH nước tiểu sau bữa ăn thường kiềm, ở bệnh nhân ung thư dạ dày, pH nước tiểu hầu như không thay đổi ở các thời điểm trong ngày.

2.6.3. Thành phần hoá học của nước tiểu

Thành phần trung bình của các chất trong nước tiểu 24 giờ được trình bày ở bảng 12.1.

Các chất vô cơ

– Clorua: nồng độ clo trong nước tiểu phụ thuôc vào chế độ ăn. Trong viêm thận, nhiễm trùng clo giảm trong nước tiểu.

– Phosphat: sự bài suất phosphat tăng ở nước tiểu gặp trong các bệnh nhuyễn xương, ưu năng tuyến giáp và thiểu năng cận giáp trạng.

Bảng 12.1. Thành phần các chất trong nước tiểu 24h

Anion (gam)		Cation (gam)		Chất hữu cơ (gam)	
Clorua	6 – 12	Na^+	4,0 – 6,0	Ure	20 – 30
Phosphat	2,5 – 4,0	K^+	2,0 – 3,0	Creatinin	1,0 – 1,8
Sulfat	2,0 – 3,5	Ca^{++}	0,15 – 0,25	Acid uric	0,4 – 0,8
		NH_4^+	0,3 – 1,2	Acid amin	2,0 – 4,0
		Mg^{++}	0,10 – 0,20	Acid hyppuric	0,1 – 1,0

Các chất hữu cơ:

– Ure: lượng nitơ từ ure trong nước tiểu chiếm 80-85% nitơ toàn phần của nước tiểu. Nồng độ ure trong nước tiểu tỷ lệ thuận với chế độ ăn giàu đạm, sốt cao, đái tháo đường, ưu năng tuyến thượng thận, nhiễm độc asenic và phospho. Nồng độ ure trong nước tiểu giảm do tổn thương biểu mô ống thận như viêm thận cấp do nhiễm độc.

– Creatinin: sự bài suất creatinin trung bình ở người trưởng thành nam giới là 20-25 mg/kg thể trọng. Teo cơ, thoái hoá cơ, ưu năng tuyến cận giáp trạng creatinin trong nước tiểu tăng.

– Acid uric: chế độ ăn nhiều đạm, lượng acid uric tăng. Viêm thận, bệnh chuyển hóa nucleoprotein ở tế bào như bệnh bạch cầu, acid uric nước tiểu tăng.

– Acid amin: nước tiểu chứa tất cả acid amin, mỗi acid amin chiếm khoảng 10-30 mg trong nước tiểu 24 giờ. Riêng glycin và histidin nhiều hơn, khoảng trên 100 mg/ 24 giờ. Ở phụ nữ sự bài suất his cao nhất vào giữa ngày thứ 15-20 của chu kỳ kinh nguyệt.

– Các hormon, vitamin, enzym: trong nước tiểu có amylase, có các vitamin B1, PP, C và các dạng dẫn xuất của chúng, có các hormon sinh dục nam, sinh dục nữ, vỏ thượng thận dưới dạng dẫn suất gluco liên hợp.

Việc định lượng một số chất trên trong nước tiểu có giá trị chẩn đoán một số bệnh.

2.6.4. Các chất bất thường trong nước tiểu

Các chất được gọi là bất thường là những chất chỉ xuất hiện trong các trường hợp bệnh lý.

Glucid

Nước tiểu bình thường có một lượng nhỏ các ose như: glucose, fructose, arabinose, galactose, nên nước tiểu có tính khử yếu khó phát hiện bằng phản ứng khử thuốc thử Fheling. Trong trường hợp bệnh đái tháo đường, nồng độ glucose trong máu tăng quá ngưỡng (1,7 g/L) nên bị đào thải ra nước tiểu. Cũng có trường hợp glucose máu không cao nhưng khả năng tái hấp thu ống thận giảm nên có glucose trong nước tiểu. Một số bệnh rối loạn enzym bẩm sinh trong nước tiểu suất hiện galactose, fructose.

Protein

Nước tiểu bình thường có một lượng nhỏ protein khoảng 50-100 mg/24h, có 55-60% nguồn gốc huyết thanh (trong đó chỉ có 40% là albumin còn lại là IgG và các mảnh của IgA, chuỗi nhẹ lamda, kappa) khoảng 40% là các glycoprotein có nguồn gốc từ thận và các đường dẫn nước tiểu. Với nồng độ này các xét nghiệm thông thường không phát hiện được nên trong nước tiểu người bình thường được coi là không có protein. Nồng độ protein trong nước tiểu >150 mg/24 giờ được coi là bệnh lý, xuất hiện trong các trường hợp: sốt cao, lượng protein vừa phải, khoảng 0,5-1,0 g/24 giờ. Bệnh đái tháo đường với tổn thương sớm ở thận thể hiện trong nước tiểu có một lượng albumin rất nhỏ gọi là albumin niệu vi lượng (microalbuminurie). Trong các bệnh hệ thống như viêm đa động mạch, xơ cứng bì, các trường hợp này lượng albumin khoảng 1 g/24 giờ. Bệnh paraprotein, nước tiểu có các protein trọng lượng phân tử thấp như protein Bence Jonce (chuỗi lamda, kappa, các protein này tủa ở 80 - 85°C và tan ở 100°C).

Các chất cetonic

Nước tiểu bình thường chứa vài miligam acid acetic/L nước tiểu và vài trăm miligam acid beta hydroxybutyric. Các chất này tăng trong trường hợp đói lâu ngày, trong bệnh đái tháo đường và sau một số trường hợp dùng thuốc mê.

Sắc tố mật, muối mật

Sắc tố mật là bilirubin liên hợp, sắc tố mật và muối mật có trong nước tiểu trong các trường hợp tổn thương gan và đường mật, nhất là trong các trường hợp vàng da do viêm gan và tắc mật.

Hồng cầu và hemoglobin

Nước tiểu có hồng cầu trong viêm thận cấp, trong lao thận, ung thư thận. Có hemoglobin trong các trường hợp sốt rét ác tính, hoàng đản do tiêu huyết, bỏng nặng.

Porphyrin

Người bình thường hàng ngày bài suất khoảng 50-200 mg porphyrin (copoporphyrin I và II). Có hai loại porphyrin niệu: porphyrin niệu vô căn nguyên nhân di truyền do thiếu một enzym của quá trình tổng hợp hem ở tuỷ xương hoặc ở gan. Porphyrin niệu thứ phát do nhiễm các chất độc có tác dụng ức chế quá trình tổng hợp hem.

Dưỡng chấp

Nước tiểu có dưỡng chấp trong các trường hợp bệnh giun chỉ gây tổn thương bạch mạch tại chỗ liên quan tới đường bài suất nước tiểu.

Nitrit

Nitrit được tạo thành từ nitrat bị khử bởi các enzym reductase do một số vi khuẩn sản xuất ra. Vì vậy sự có mặt nitrit trong nước tiểu biểu hiện có hiện tượng nhiễm trùng đường tiết niệu.

Cặn nước tiểu

Mẫu nước tiểu được ly tâm, lấy cặn và soi dưới kính hiển vi để xác định thành phần của cặn.

Tế bào

Cần được soi ở ít nhất 10 vi trường để lấy trị số trung bình.

– Hồng cầu: số lượng hồng cầu lớn hơn 0-2/HPF (high-power field) thì được coi như bất bình thường. Chứng đái máu có thể do vận động nhiều, nhiễm máu kinh nguyệt. Tuy nhiên, đái máu có thể xuất hiện trong chấn thương, đặc biệt là chấn thương mạch, sỏi thận, viêm thận, viêm bàng quang...

– Bạch cầu: số lượng bạch cầu lớn hơn 0-1/HPF thì được coi là bất bình thường. Các dòng bạch cầu thường gặp là đại thực bào đa nhân, bạch cầu trung tính. Bạch cầu thường gặp trong viêm cầu thận cấp, nhiễm khuẩn đường tiết niệu, viêm. Ở mẫu nước tiểu nhược trương (có áp suất thẩm thấu thấp), bạch cầu có thể có kích thước lớn hơn bình thường song hiện tượng này không có ý nghĩa bệnh lý.

– Tế bào biểu mô: một số loại tế bào biểu mô có trong nước tiểu ở điều kiện bình thường. Các tế bào này bị bong ra định kỳ từ nephron và đường tiết niệu. Các tế bào biểu mô có kích thước to, dẹt, có vảy từ âm đạo thường được quan sát thấy ở bệnh nhân nữ. Các tế bào biểu mô thận có hình tròn, đơn nhân và nếu có trong nước tiểu với số lượng lớn hơn 2/HPF thì gợi ý tới bệnh lý tổn thương ống thận cấp hoặc thoái hóa. Tế bào biểu mô bàng quang có dẹt, hình khối hoặc cột có thể xuất hiện ở nước tiểu trong một số trường hợp. Số lượng lớn tế bào biểu mô xuất hiện ở nước tiểu trong những trường hợp đặt catheter đường tiết niệu, viêm bàng quang hoặc ung thư.

– Một số yếu tố khác: tinh trùng cũng thường có mặt trong mẫu nước tiểu của cả nam và nữ song ít khi được để ý vì không có ý nghĩa về bệnh học. Tuy nhiên, ở nam giới hiện tượng này có thể do bất thường của tuyến tiền liệt. Nấm cũng thường xuất hiện trong nước tiểu song lại thường hay bị nhầm với hồng cầu nếu như để kính hiển vi ở độ phóng đại thấp. Ký sinh trùng thấy trong nước tiểu thường ở những trường hợp nước tiểu bị nhiễm phân hoặc là dịch tiết âm đạo.

– Vi khuẩn: bình thường, nước tiểu vô khuẩn. Một lượng nhỏ vi khuẩn xuất hiện trong nước tiểu thường là do nhiễm bẩn từ da hoặc không khí. Nếu mẫu nước tiểu tươi có lượng nhỏ vi khuẩn song kèm theo bạch cầu và các triệu chứng nhiễm khuẩn thì bệnh nhân đó hiện đang mắc hội chứng nhiễm khuẩn đường tiết niệu điển hình. Trong nước tiểu bệnh nhân mắc hội chứng nhiễm khuẩn đường tiết niệu trên lâm sàng thường có trên 20 vi khuẩn/HPF hoặc trên 10^5 khi đếm clon. Thường vi khuẩn trong đường tiết niệu là vi khuẩn gram (-) như *Escherichia coli, Proteus sp*. Những trường hợp nhiễm khuẩn đường tiết niệu không có biểu hiện lâm sàng thường xuất hiện ở phụ nữ trẻ, phụ nữ có thai, bệnh nhân đái tháo đường. Cần phải lưu ý đặc biệt những trường hợp này để có biện pháp điều trị, tránh dẫn đến bệnh lý viêm thận và tổn thương thận mạn.

– Mẫu khuôn đúc: là những mẫu hình trụ theo khuôn của nephron. Mẫu này gồm mucoprotein Tamm-Horsfall được bài tiết bởi tế bào biểu mô ống thận. Các mẫu khuôn này được tạo thành do sự ứ đọng nước tiểu, nồng độ muối trong nước tiểu cao, giảm pH nước tiểu. Những trường hợp bệnh nhân bị bệnh thận nặng, để xác định các mẫu khuôn, người ta dùng kỹ thuật ly tâm cặn tế bào và test Papanicolaou.

3. MỘT SỐ BỆNH LÝ THẬN THƯỜNG GẶP

3.1. Bệnh của cầu thận

Bệnh biểu hiện các tổn thương chức năng của cầu thận song chức năng của ống thận thì bình thường. Tuy nhiên, bệnh có thể tiến triển đến tổn thương ống thận. Bệnh lý của cầu thận gồm có viêm cầu thận cấp, viêm cầu thận mạn và hội chứng thận hư.

3.2. Bệnh của ống thận

Bệnh của ống thận xuất hiện trong bệnh cảnh chung của các bệnh lý thận tiến triển. Bệnh biểu hiện qua sự rối loạn chức năng bài tiết và tái hấp thu của ống thận. Bệnh lý ống thận điển hình là bệnh nhiễm acid ống thận (renal tubular acidosis: RTA) với biểu hiện là mất cân bằng acid base. Người ta phân RTA thành 2 nhóm: RTA xa (distant RTA) và RTA gần (proximal RTA).

3.3. Nhiễm khuẩn đường tiết niệu và cản trở đường bài tiết nước tiểu

Vị trí nhiễm khuẩn đường tiết niệu có thể là ở thận hoặc ở bàng quang. Nhìn chung, số clon vi khuẩn trên 10^5/mL thì được coi là nhiễm khuẩn đường tiết niệu. Tuy nhiên, xét nghiệm nước tiểu còn có bạch cầu, và có thể gặp một số thành phần khác.

Cản trở đường bài tiết nước tiểu có thể xảy ra đối với đường tiết niệu trên hoặc đường tiết niệu dưới. Nguyên nhân của sự cản trở có thể do dị dạng đường tiết niệu, u chèn ép hoặc ung thư. Sự cản trở này làm tăng áp lực trong ống thận, giảm mức lọc cầu thận và về lâu dài sẽ đưa đến suy thận.

3.4. Sỏi tiết niệu

Khái niệm sỏi tiết niệu gồm sỏi thận và sỏi đường tiết niệu. Sỏi được hình thành bởi sự kết hợp các chất kết tinh với nhau trong đó sỏi oxalate calci là thường gặp nhất.

3.5. Suy thận

Gồm có suy thận cấp và suy thận mạn với nguyên nhân khác nhau, bệnh cảnh lâm sàng khác nhau, mức độ tổn thương và tiên lượng cũng khác nhau.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày các chức năng của thận.
2. Trình bày các xét nghiệm đánh giá chức năng của thận, và phân tích ý nghĩa lâm sàng của các xét nghiệm đó.
3. Trình bày tính chất lý hóa và thành phần của nước tiểu và ứng dụng lâm sàng.
4. Trình bày được các chất bất thường trong nước tiểu và ứng dụng lâm sàng.

Chương 13

VÙNG DƯỚI ĐỒI VÀ TUYẾN YÊN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

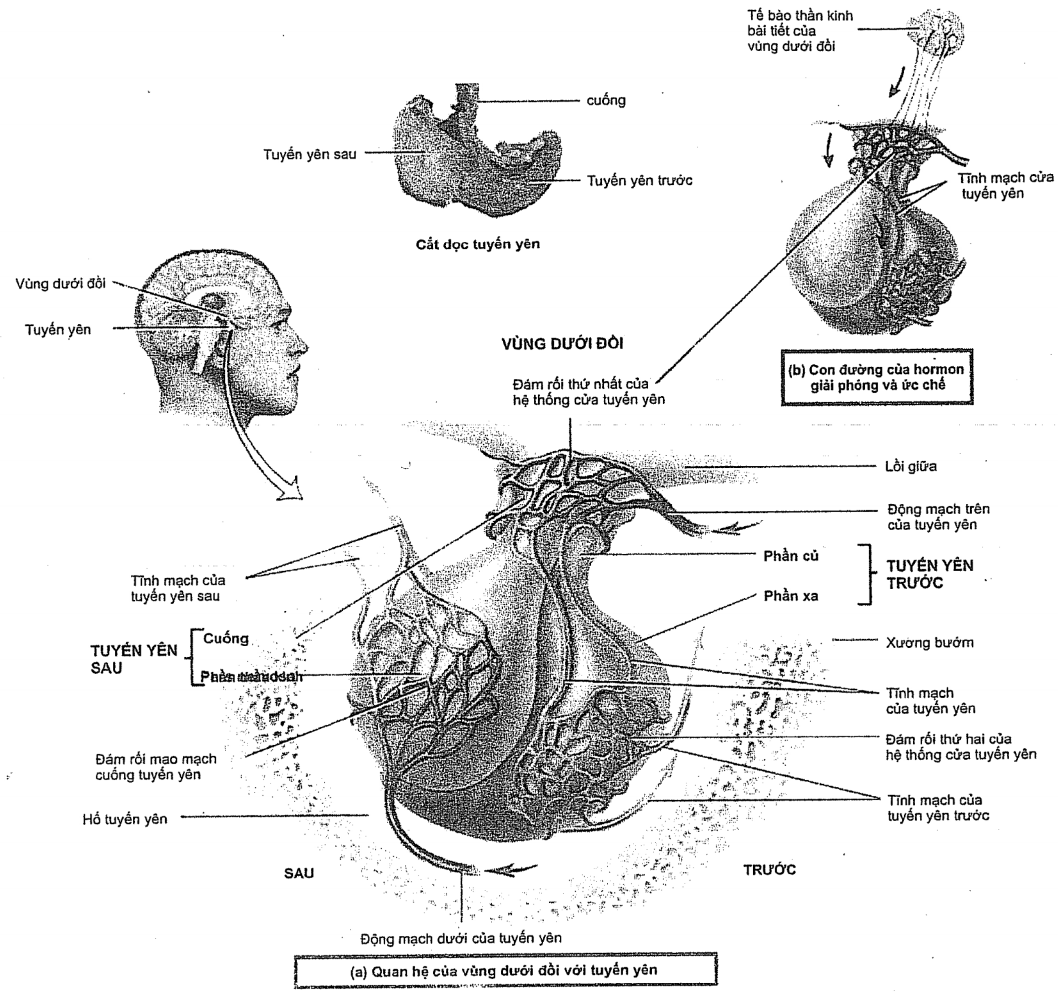
1. *Mô tả được vị trí giải phẫu của vùng dưới đồi, tuyến tùng, tuyến yên*
2. *Liệt kê được các neuropeptid do vùng dưới đồi sản xuất và chức năng của mỗi chất*
3. *Liệt kê được các hormon dự trữ ở tuyến yên sau và chức năng của chúng*
4. *Liệt kê được các hormon do tuyến yên trước sản xuất, điều hoà bài tiết, cơ chế tác dụng của chúng*
5. *Mô tả được các triệu chứng lâm sàng, sinh lý bệnh và các biến đổi xét nghiệm trong các rối loạn sau: đái nhạt, SIADH, suy giảm GH, suy toàn bộ tuyến yên, tăng tiết prolactin*

1. VÙNG DƯỚI ĐỒI

Vùng dưới đồi là một phần của não, nằm dưới não thất ba, ngay trên tuyến yên. Vùng dưới đồi nối với tuyến yên bởi phễu hay cuống tuyến yên. Trong vùng dưới đồi có chứa các neuron chuyên biệt gọi là các tế bào thần kinh bài tiết, sản xuất ra các neuropeptid kích thích hoặc ức chế (các hormon). Chức năng chính của các neuropeptid này là làm thay đổi bài tiết các hormon của tuyến yên trước. Bảng (13.1) liệt kê các neuropeptid do vùng dưới đồi sản xuất và các chức năng chính của chúng.

Bảng 13.1. Các hormon vùng dưới đồi

Hormon	Chức năng chính
Corticotropin- releasing hormon (CRH)	Tăng ACTH và một số hormon khác (betalipotropin và betaendorphin)
Thyrotropin-releasing hormon (TRH)	Tăng thyroid stimulating hormon (TSH)
Gonadotropin-releasing hormon (GnRH)	Tăng follicle- stimulating hormon (FSH), luteinizing hormon (LH)
Prolactin inhibiting factor (PIF) = dopamine	Giảm prolactin (PRL)
Prolactin releasing factor (PRF), chưa xác định được, có thể là TRH	Tăng PRL
Growth hormon releasing hormon (GH-RH, somatocrinin)	Tăng Growth hormon (GH)
Growth hormon inhibiting hormon (somatostatin)	Giảm Growth hormon (GH)
Melanocyte inhibiting factor (MIF)	Giảm melanocyte stimulating hormon (MSH)
Antidiuretic hormon (ADH, AVP)	Tăng tái hấp thu nước ở ống lượn xa và ống góp, co cơ trơn mạch máu
Oxytocin	Kích thích co cơ tử cung



Hình 13.1. Liên quan giải phẫu của tuyến yên và vùng dưới đồi

2. TUYẾN TÙNG

Tuyến tùng nằm ở thành sau của não thất ba. Chức năng chính xác của tuyến tùng chưa được biết rõ. Tuyến tùng bài tiết hormon melatonin có vai trò ức chế gonadotropin ở động vật có xương sống bậc thấp. Ở người melatonin có thể ức chế gonadotropin hoặc không. Có thể tuyến tùng đóng vai trò kiểm soát nhịp ngày đêm.

3. TUYẾN YÊN

Cuống tuyến yên nối vùng dưới đồi và tuyến yên. Các neuropeptid di chuyển từ vùng dưới đồi xuống tuyến yên qua hệ thống tuần hoàn cửa dưới đồi-tuyến yên. Tuyến yên nhô ra từ phần dưới của não và nằm trong hố yên của xương bướm. Ở người, tuyến yên chia làm hai thuỳ chính: thuỳ trước (thuỳ tuyến), thuỳ sau (thuỳ thần kinh). Thuỳ trung gian có ở thời kỳ bào thai, mất đi khi trưởng thành.

Tuyến yên sau dự trữ hai hormon là oxytoxin và ADH (còn gọi là arginin vasopressin (AVP). Mặc dù hai hormon này dự trữ và bài tiết từ tuyến yên sau, chúng được tổng hợp ở vùng dưới đồi. Các tế bào thần kinh bài tiết có sợi trục dài qua cuống tuyến yên và kết thúc ở thuỳ sau tuyến yên. Sau khi tổng hợp, các hormon di chuyển theo sợi trục xuống và giải phóng ra ở thuỳ sau tuyến yên rồi dự trữ tại đó.

Tuyến yên trước tổng hợp và bài tiết rất nhiều hormon, bao gồm: corticotropin (ACTH), các peptid liên quan (beta-lipotropin, endorphin và enkephalin), gonadotropin (FSH và LH), prolactin (PRL), growth hormon (GH), và thyrotropin (TSH). Phần lớn các hormon có tác dụng kích thích tổng hợp và bài tiết các hormon từ các tuyến nội tiết khác trong khắp cơ thể, trừ GH và PRL. GH có thể kích thích trực tiếp sự phát triển của nhiều tế bào trong khắp cơ thể và kích thích sự sản xuất các yếu tố tăng trưởng (somatomedin C) ở gan. PRL có thể kích thích trực tiếp tuyến vú. Các hormon tuyến yên trước giúp điều hoà sự bài tiết hormon vùng dưới đồi qua cơ chế feedback âm tính.

3.1. Tuyến yên sau

Antidiuretic hormon (ADH)

ADH là peptid gồm 9 acid amin của tuyến yên sau có khả năng kích thích tế bào ống lượn xa và ống góp của nephron tăng tái hấp thu nước bằng cách gắn với receptor V2 trên các tế bào này. Sự gắn V2 tạo ra chất truyền tin thứ hai AMP vòng, khởi phát quá trình phosphoryl hoá các protein màng hoặc các protein làm tăng tính thấm của màng với nước. Kích thích đầu tiên bài tiết ADH là sự tăng áp lực thẩm thấu huyết tương tác động lên receptor cảm áp của não. Bệnh nhân thiếu hụt ADH có biểu hiện uống nhiều, đái nhiều. ADH còn gọi là arginin vaspressin (acid amin thứ 8 là arginin) vì nó có khả năng gây co mạch, giúp duy trì huyết áp khi chấn thương.

Nhiều phương pháp miễn dịch đã được dùng để định lượng ADH trong huyết tương. Tuy nhiên áp dụng thường quy trên lâm sàng bị cản trở vì sự phức tạp của phương pháp và thiếu độ nhạy và độ đặc hiệu. Với bệnh phẩm là huyết tương, đòi hỏi quá trình chiết tách để cô đặc lượng nhỏ hormon trong mẫu thử và loại bỏ các chất không gây nhiễu. Mẫu bệnh phẩm là huyết tương chống đông bằng EDTA. Máu cần được ly tâm càng sớm càng tốt sau khi thu thập và huyết tương cần nhanh chóng tách khỏi tế bào máu. Huyết tương phải để đông lạnh cho đến khi phân tích. Cần phải lưu ý là ADH sẽ thoái hoá khi bảo quản lâu. Nồng độ ADH được xem xét cùng với áp lực thẩm thấu máu. Bảng 13.2 liệt kê giá trị tham chiếu của ADH. Nồng độ ADH thấp thường bị phân tích không đúng vì giá trị thấp bình thường và không có ADH không thể phân biệt được.

Bảng 13.2. Giá trị tham chiếu của ADH huyết tương

Áp lực thẩm thấu (mOsm/kg)	ADH (pg/mL)	ADH (pmol/L)
270 – 280	< 1,5	< 1,4
280 – 285	<2,5	< 2,3
285 – 290	1 – 5	- 4,6
290 – 295	2 - 7	- 6,5
295 – 300	4 – 12	3,7 – 11,1

Phương pháp gián tiếp đo lường ADH là thử nghiệm nhịn nước qua đêm. Bệnh nhân không được uống nước trong 8 giờ. Một loạt các mẫu nước tiểu và máu được thu thập để đo áp lực thẩm thấu và bệnh nhân được cân. Bệnh nhân thiếu hụt ADH có sự tăng áp lực thẩm thấu máu và giảm áp lực thẩm thấu niệu trong thời gian thử nghiệm. Bệnh nhân có đáp ứng ADH bình thường sẽ không giảm cân quá 3%, và giảm lượng nước đưa vào sẽ kích thích bài tiết ADH. Sự tăng bài tiết ADH làm áp lực thẩm thấu máu trở về bình thường do tăng tái hấp thu nước từ ống thận và giá trị vẫn nằm trong khoảng bình thường.

Oxytocin

Oxytocin là một peptid nhỏ được dự trữ và bài tiết từ tuyến yên sau, có tác dụng chủ yếu trên phụ nữ có thai. Hai yếu tố kích thích mạnh nhất giải phóng oxytocin là sự căng giãn tử cung và sự mút núm vú của trẻ sơ sinh. Khi chuyển dạ, oxytocin gây co tử cung và đôi khi được dùng làm nhanh quá trình chuyển dạ. Trên tuyến vú, oxytocin gây bài tiết sữa bằng kích thích co các tế bào biểu mô cơ. Vai trò của oxytocin ở phụ nữ không có thai và nam giới chưa được rõ.

Nhiều phương pháp phân tích oxytocin được sử dụng. Tuy nhiên, việc ứng dụng thường quy trên lâm sàng còn hạn chế vì không có các thay đổi sinh lý ở người liên quan đến rối loạn hệ sinh sản và sự thiếu tính đặc hiệu và tính nhạy của phương pháp. Máu chống đông bằng EDTA cần tách huyết tương sớm và huyết tương phải được bảo quản lạnh cho đến khi phân tích. Giá trị tham chiếu của oxytocin ở nam là 1,1-1,9 μIU/mL, nữ không có thai là 1-1,8 μIU/mL và giai đoạn cuối của thai kỳ là 3,1-5,3 μIU/mL.

3.2. Các hormon của tuyến yên trước

Prolactin

Prolactin là một hormon protein. GH và PRL dường như có mối liên quan chặt chẽ vì sự tương đồng về mặt cấu trúc và chuỗi của hai hormon này. PRL cùng với một số hormon khác kích thích sự phát triển của tuyến vú, cần thiết cho sự tạo sữa. Ở phụ nữ sau sinh, PRL kích thích sản xuất sữa ở tuyến vú. Tuy nhiên, tác dụng của PRL chỉ thích đáng khi có tác dụng của estrogen, progestin, corticosteroid, hormon tuyến giáp và insulin trên tuyến vú. PRL cũng có ở phụ nữ không cho con bú và trẻ em (< 20 ng/mL), nhưng nồng độ huyết thanh thấp hơn so với phụ nữ mang thai (ba tháng đầu < 80 ng/mL, hai tháng giữa < 169 ng/mL, ba tháng cuối < 400 ng/mL). PRL còn có tác dụng trên hệ miễn dịch và có vai trò quan trọng trong kiểm soát áp lực thẩm thấu và nhiều chuyển hoá khác, bao gồm chuyển hoá của chất béo dưới da, chuyển hoá carbohydrat, chuyển hoá calci và vitamin D, sự phát triển của phổi và sinh steroid. Bài tiết PRL dưới sự kiểm soát của PIF hay dopamine ở vùng dưới đồi. TRH làm tăng bài tiết PRL. Như nhiều hormon tuyến yên trước, sự giải phóng PRL là theo chu kỳ và thay đổi theo nhịp ngày đêm, nồng độ thấp nhất vào giữa ngày và cao ngay sau khi ngủ sâu.

Nhiều phương pháp miễn dịch đánh dấu đã được phát triển để định lương PRL và được đưa vào các hệ thống miễn dịch hoàn toàn tự động. So với phương pháp RIA cổ điển, các phương pháp này có giới hạn phát hiện thấp hơn (0,2-1 µg/L), độ chính xác và độ đặc hiệu cao. Mẫu bệnh phẩm là huyết thanh không bị huyết tán. Huyết thanh cần được đông lạnh càng sớm càng tốt sau khi lấy máu nếu việc phân tích không thể tiến hành ngay được. Nên lấy mẫu sau khi bệnh nhân thức giấc 3 đến 4 giờ. Thời gian lấy mẫu cần được ghi lại cẩn thận vì nồng độ PRL tăng ngay sau khi ngủ và đỉnh cao nhất vào buổi sáng sớm. Hơn nữa, PRL tăng nếu bệnh nhân có stress.

Growth hormon/Somatotropin

GH là hormon có nồng độ cao nhất trong các hormon của tuyến yên trước. GH có tác dụng kích thích đồng hoá và sinh tổng hợp protein ở nhiều mô. Trừ mô mỡ, GH gây tăng phân huỷ lipid. GH cần cho sự tăng trưởng và phát triển của xương và sụn, tác động trực tiếp và gián tiếp thông qua các IGF. GH kích thích gan và một số mô khác (xương) bài tiết các protein gọi là yếu tố phát triển somatomedin (growth factors). Có hai somatomedin trong huyết thanh người là insulinlike growth factor II hay IGF-II (somatomedin A) và insulinlike growth factor I hay IGF-I (somatomedin C). Tiếp đó, IGF-I gắn với receptor trên sụn và tế bào xương để kích thích sự tổng hợp ADN và sự tăng trưởng của tế bào. Điều hoà bài tiết GH do nhiều yếu tố. Vùng dưới đồi chứa GH-releasing hormon (somatocrinin)-một peptid nhỏ kích thích bài tiết GH. Vùng dưới đồi còn có GH- inhibiting hormon (GHIH hay GIH), gọi là somatostatin, làm giảm bài tiết GH. Các kích thích như thể dục, stress tinh thần hay thể chất, giảm glucose máu và một số acid amin (đặc biệt arginin) kích thích bài tiết GH.

Mẫu bệnh phẩm được lựa chọn để định lượng GH là huyết thanh tươi, nhưng huyết tương tách từ máu chống đông bằng EDTA hoặc heparin cũng có thể sử dụng được. Phương pháp phân tích GH là các kỹ thuật miễn dịch, ngày nay các kỹ thuật miễn dịch đánh dấu không đồng vị (gắn enzyme, hoá phát quang, huỳnh quang) dần thay thế phương pháp miễn dịch phóng xạ. Giá trị tham chiếu của GH cơ bản là 2-5 ng/mL. Tuy nhiên, một giá trị nồng độ GH cơ bản đơn lẻ hoặc ngẫu nhiên không cung cấp được nhiều thông tin cho chẩn đoán. Do vậy, nhiều thử nghiệm kích thích hoặc ức chế bài tiết GH được sử dụng để cung cấp các thông tin hữu ích giúp chẩn đoán.

Gonadotropin

Các gonadotropin bao gồm FSH và LH đều do các tế bào hướng sinh dục của tuyến yên trước bài tiết. Chúng liên quan đến điều hoà các tế bào sinh dục và các hormon sinh dục ở cả hai giới. Kích thích chính gây bài tiết hai hormon này là gonadotropin-releasing hormon của vùng dưới đồi.

FSH, LH và TSH có cấu trúc tương tự và thuộc nhóm hormon glycoprotein. Các hormon này gồm hai chuỗi polypeptid alpha và beta gắn với nhau bởi các cầu disulfur, có các nhóm bên là carbohydrate. Chuỗi alpha giống nhau cho cả ba hormon, nhưng chuỗi beta có trình tự và chiều dài đặc hiệu cho từng hormon. Một hormon nữa có cấu truc glycoprotein là human chorionic gonadotropin (HCG) do rau thai sản xuất ra.

Ở phụ nữ, FSH và LH được giải phóng với lượng thay đổi trong chu kỳ kinh nguyệt. Nồng độ cao nhất của hai hormon là thời điểm trước rụng trứng (khoảng ngày 14 của chu kỳ). FSH kích thích sự phát triển của nang noãn cũng như sự phát triển và trưởng thành của trứng. Khi các tế bào nang phát triển, chúng sản xuất estrogen. Estrogen có tác dụng feedback dương tính trên bài tiết GnRH. Sau khi trứng rụng, LH kích thích nang phát triển thành hoàng thể. Hoàng thể bài tiết progesterone.

Ở nam giới, FSH giúp sinh tinh ở tế bào ống sinh tinh của tinh hoàn.LH kích thích tế bào Leydig sản xuất testosteron. LH và FSH ở nam giới không bài tiết theo chu kỳ như ở nữ.

Nhiều phương pháp miễn dịch được dùng trong các phòng xét nghiệm để định lượng FSH và LH thường quy. Có thể định lượng FSH và LH ở huyết thanh hoặc huyết tương. Ở phụ nữ, việc phân tích kết quả có thể khó khăn nếu không có thời điểm của chu kỳ kinh nguyệt.

Thyroid-stimulating hormon

TSH do tế bào tuyến yên trước sản xuất, có tác dụng kích thích tuyến giáp sản xuất thyroxin (T4) và triiodothyronin (T3). Bài tiết TSH được kiểm soát một phần bởi TRH của vùng dưới đồi. Chức năng và phân tích định lượng TSH được trình bày chi tiết trong chương tuyến giáp.

Adrenocorticotropic hormon

ACTH là hormon tuyến yên trước, được tạo ra từ tiền chất lớn là proopiomelanocortin. Tuyến đích chính của ACTH là vỏ thượng thận. Sau khi gắn với receptor, ACTH khởi phát quá trình sinh tổng hợp hormon steroid với cortisol là sản phẩm tổng hợp cuối cùng. Điều hoà bài tiết ACTH qua cơ chế feedback âm tính bởi cortisol và bởi corticotropin-releasing factor (CRF) của vùng dưới đồi.

Nhiều phương pháp miễn dịch phân tích ACTH được đưa vào ứng dụng thường quy. Mẫu bệnh phẩm là huyết tương tách từ máu chống đông bằng EDTA hoặc heparin. ACTH không bền trong máu toàn phần và gắn với thành ống thuỷ tinh. Để phân tách huyết tương đúng cách, lần đầu tiên mẫu máu phải ly tâm trong máy ly tâm lạnh, tách huyết tương và ly tâm lại. Việc này giúp loại bỏ các yếu tố như các enzyme tiêu protein có thể phân huỷ ACTH trong quá trình làm lạnh và rã đông. Mẫu bệnh phẩm phải để đông lạnh nếu không phân tích ngay. Nồng độ ACTH thấp nhất vào giữa đêm và cao nhất vào lúc 8h sáng. Để phân tích kết quả chính xác, thời gian thu thập mẫu cần được ghi lại. Giá trị tham chiếu của ACTH là 8-25 ng/L lúc 8 giờ sáng, < 10 ng/L lúc 24 giờ (phương pháp IRMA).

4. CÁC RỐI LOẠN LÂM SÀNG

4.1. Đái tháo nhạt

Đái tháo nhạt do thiếu hụt ADH (đái nhạt thần kinh) hoặc do thận không đáp ứng với ADH (đái nhạt do thận). Bệnh nhân đái nhạt có triệu chứng đái nhiều, tỷ trọng nước tiểu thấp (<1,005) và áp lực thẩm thấu niệu thấp (<400 mOsm/kg). Nếu hạn chế uống nước, áp lực thẩm thấu máu tăng (>320 mOsm/kg) và nồng độ natri máu tăng (>150 mmol/L), bệnh nhân giảm trên 3% trọng lượng cơ thể. Bệnh nhân có thể có triệu chứng mệt mỏi, mất nước nặng, giảm thân nhiệt, sốc. Uống nhiều là biểu hiện của bệnh.

Trong đái tháo nhạt do thần kinh, nguyên nhân gây thiếu hụt ADH có thể là u tuyến yên, chấn thương hay phẫu thuật, di truyền, tự miễn, không rõ nguyên nhân. Nồng độ ADH ở các bệnh nhân đái nhạt do thận bình thường hoặc tăng nhưng thận không đáp ứng với ADH. Nguyên nhân đái tháo nhạt do thận là các bệnh thận mạn như: viêm đài bể thận mạn, chế độ ăn không có protein, giảm kali máu, thiếu máu hồng cầu hình liềm, thuốc (lithium carbonat, fluorid, methoxyfluran, colchicin, propoxyphen), đa u tuỷ, nhiễm tinh bột, tổn thương bẩm sinh receptor ở thận hoặc tổn thương cấu trúc ống thận.

Xét nghiệm có giá trị chẩn đoán đái tháo nhạt là áp lực thẩm thấu máu và nước tiểu. Áp lực thẩm thấu niệu thường dưới 400 mOsm/kg, thể tích nước tiểu 24 giờ tăng (>3000 mL). Áp lực thẩm thấu máu bình thường nếu không hạn chế nước. Thử nghiệm hạn chế nước thường dùng để chẩn đoán. Bệnh nhân có thể được dùng ADH ngoại sinh để đánh giá đáp ứng của hormon. Người bình thường sẽ có đáp ứng giảm lượng nước tiểu và tăng áp lực thẩm thấu niệu. Bệnh nhân đái nhạt do thận sẽ không có đáp ứng với ADH tiêm, bệnh nhân đái nhạt thần kinh thường tăng >10% áp lực thẩm thấu niệu.

4.2. Hội chứng bài tiết ADH không thích đáng (syndrome of inappropriate antidiuretic hormon)

Tăng bài tiết ADH gây giữ nước quá mức, làm áp lực thẩm thấu huyết tương giảm (<275 mOsm/kg) gọi là hội chứng bài tiết ADH không thích đáng (SIADH). Nồng độ natri huyết tương có thể thấp (< 135 mmol/L), nhưng tổng lượng natri của cơ thể tăng và áp lực thẩm thấu niệu có thể từ 300 đến 400 mOsm/kg. Giảm natri máu có thể gây ra mệt mỏi, lú lẫn, hôn mê và co giật. Định lượng ADH có giá trị để phát hiện sự tăng bài tiết. Nguyên nhân của SIADH có thể là u tuyến yên, một số loại carcinoma ngoài tuyến yên, hay gặp carcinoma ở phổi.

4.3. Suy giảm hormon tăng trưởng (growth hormon)

Thiếu hụt GH có thể do khối u tuyến yên, chấn thương, rối loạn bẩm sinh hoặc không rõ nguyên nhân. Trẻ em có biểu hiện chậm lớn và lùn. Nếu nguyên nhân do thiếu hụt GH chứ không phải là bất thường về sử dụng GH của cơ thể (như bất thường receptor của GH), bệnh nhân có thể điều trị GH thay thế. Trẻ thiếu hụt GH thực sự sẽ đáp ứng tốt sau tiêm GH. Người lớn thiếu hụt GH hiếm khi có triệu chứng lâm sàng.

Định lượng GH ngẫu nhiên thường ít giá trị vì những người khoẻ mạnh thường có nồng độ GH cơ bản thấp. Để phát hiện thiếu hụt GH, bệnh nhân phải được tiến hành các thử nghiệm kích thích. Thử nghiệm cổ điển là tiêm insulin gây hạ glucose máu, glucose máu giảm sẽ kích thích bài tiết GH. Thử nghiệm này nguy hiểm vì sự giảm glucose máu, bác sĩ sẽ phải có mặt suốt thời gian thực hiện thử nghiệm. Hiện tại, người ta sử dụng CRH để kích thích bài tiết GH. Một cách thức khác là gây tăng GH bằng thể dục trong vòng 20 phút. Mẫu máu được lấy ngay sau khi kết thúc thử nghiệm để tiến hành định lượng GH. Nồng độ GH > 6 ng/dL xem như bình thường. Có thể gây tăng bài tiết GH bằng tiêm arginin hydrochlorid. Người bình thường có sự tăng GH gấp ba lần nồng độ cơ bản trong vòng 1 đến 2 giờ sau khi tiêm.

4.4. Suy toàn bộ tuyến yên (panhypopituitarism)

Suy toàn bộ tuyến yên là tình trạng suy giảm tất cả các hormon của tuyến yên. Nói chung, suy toàn bộ tuyến yên gặp sau khi có tổn thương nặng tuyến yên. Bệnh nhân có suy giảm tuyến giáp và thượng thận cũng như giảm chức năng sinh dục. Điều trị bằng cách bổ sung hormon thiếu hụt.

Bệnh Simmond là dạng suy toàn bộ tuyến yên do phá huỷ tuyến yên bởi phẫu thuật, nhiễm trùng, chấn thương, khối u. Mức độ biểu hiện thay đổi, các triệu chứng bao gồm sụt cân, suy nhược toàn thể, da khô, nhịp tim chậm, giảm huyết áp, teo bộ phận sinh dục và tuyến vú, lão hoá sớm.

Hội chứng Sheehan là một dạng khác của suy toàn bộ tuyến yên, khởi phát âm thầm. Hội chứng này là biến chứng xuất huyết sau đẻ gây nhồi máu tuyến yên. Nhồi máu được cho là co mạch động mạch tuyến yên, giảm dòng máu tới tuyến yên, thiếu oxy mô và hoạt tử. Khi có thai, tuyến yên hơi to ra do tăng nhu cầu hormon, do đó nhu cầu oxy và dinh dưỡng cho tế bào tuyến yên tăng. Điều này có thể làm cho tuyến yên nhạy cảm hơn với thiếu oxy do co mạch. Triệu chứng đầu tiên của hội chứng Sheehan là không bài tiết sữa (do thiếu PRL) và mất kinh sau đẻ (giảm FSH và LH). Số lượng các triệu chứng và mức độ trầm trọng tuỳ thuộc lượng mô tuyến yên bị phá huỷ. Giảm TSH gây suy tuyến giáp (khô da, tóc thô to, nhịp tim chậm, giảm huyết áp). Các mineralocorticoid của vỏ thượng thận thường không bị ảnh hưởng bởi giảm ACTH nên natri huyết tương bình thường. Nếu tuyến yên sau cũng bị tổn thương, bệnh nhân có thể bị đái nhạt. Hội chứng Sheehan thường xuất hiện ở phụ nữ được chăm sóc sau sinh kém. Hội chứng này ngày càng hiếm gặp khi sự chăm sóc sau sinh được cải thiện.

4.5. Dư thừa hormon tăng trưởng

Sự sản xuất GH quá nhiều bởi các tế bào tuyến yên thường do u tuyến yên. Các khối u này thường lớn đủ để phát hiện được bằng chụp CT hoặc cộng hưởng từ ở 75% bệnh nhân. Sự tăng GH kéo dài làm cho xương và mô mềm phát triển quá mức. Bệnh thường gặp ở người lớn hơn, gây chứng to cực (acromegaly). Ở trẻ em, do các xương dài chưa phát triển đầy đủ, dư thừa GH gây ra bệnh khổng lồ tuyến yên (pituitary gigantism). Các trường hợp nặng và dư thừa GH tiến triển, chẩn đoán có thể dựa trên các biểu hiện lâm sàng. Tuy nhiên, các thay đổi về cơ thể thường nhẹ và từ từ, vì vậy khi nghi ngờ trên lâm sàng, cần tiến hành xét nghiệm để chẩn đoán sớm. Nồng độ GH huyết tương mẫu ngẫu nhiên thường tăng, nhưng vì bài tiết GH thay đổi theo chu kỳ, nên có thể cần làm nghiệm pháp ức chế bài tiết GH bởi thử nghiệm dung nạp glucose đường uống. Ở người bình thường, nồng độ GH giảm xuống dưới 2 mU/L trong thử nghiệm này. Ở người mắc chứng to cực hoặc chứng khổng lồ, GH không giảm và có thể còn tăng. Đáp ứng của glucose có thể dưới dạng giảm dung nạp (25%) hoặc đái đường (10%).

Các khối u tuyến yên bài tiết GH là nguyên nhân của phần lớn các trường hợp to cực. Sự tăng sản xuất GH thường do đáp ứng với các peptid vùng dưới đồi (TRH và Gn-RH), các peptid mà bình thường không kích thích giải phóng GH. Lý do hay liên quan của hiện tượng này là không rõ. Nồng độ IGF-1 huyết tương tăng ở bệnh nhân to cực. Định lượng IGF-1 giúp cho đánh giá các trường hợp không rõ và theo dõi đáp ứng của bệnh nhân với điều trị.

4.6. Tăng prolactin (Hyperprolactinemia)

Bảng 13.3. Nguyên nhân và các triệu chứng lâm sàng của tăng prolactin máu

Tăng PRL máu	
Nguyên nhân	*Biểu hiện lâm sàng*
Sinh lý Stress, giấc ngủ, có thai, cho con bú	*Nữ:* Kinh nguyệt ít hoặc vô kinh Vô sinh Bài tiết sữa
Thuốc Ức chế receptor dopamin: phenothiazin, haloperidol... Làm giảm dopamin: methyldopa, reserpin... Các thuốc khác: estrogen, TRH	*Nam:* Bất lực Vô sinh Vú to
Các rối loạn tuyến yên U bài tiết PRL (prolactinoma) Các khối u ngăn cản ức chế hệ dopamin gây bài tiết PRL Phẫu thuật vùng cuống tuyến yên	
Các nguyên nhân khác Suy giáp Bài tiết lạc chỗ Suy thận mạn	

Tăng PRL máu là một rối loạn nội tiết hay gặp. Đây là nguyên nhân quan trọng gây vô sinh ở cả nam và nữ, gây bất lực ở nam, kinh nguyệt không đều ở nữ. Tác động này được cho là do ức chế GnRH bởi PRL. Các nguyên nhân và biểu hiện lâm sàng của tăng PRL máu được tóm tắt ở bảng 13.3. Các thuốc có thể ức chế receptor dopamine hoặc làm giảm nồng độ dopamin não. Các khối u tuyến yên bài tiết PRL (prolactinoma) hoặc các tổn thương phá huỷ tuyến yên làm ảnh hưởng đến ức chế bình thường của bài tiết PRL. Các u bài tiết PRL thường nhỏ (đường kính < 10 mm), nhưng cũng có thể lớn. Các u nhỏ thường ở nữ, các khối u lớn hay gặp ở nam.

PRL được bài tiết do đáp ứng với stress hoặc TRH, nồng độ PRL huyết tương còn phụ thuộc tình trạng estrogen. Do đó khó có thể xác định giới hạn trên của khoảng bình thường. Dưới 400 mU/L có thể bất thường và trên 600 mU/L có thể cũng bất thường. Sự tăng nhẹ nồng độ PRL ở người phụ nữ có nồng độ estrogen bình thường ít khi có ý nghĩa bệnh lý. Bệnh nhân có u bài tiết PRL thường có nồng độ PRL cơ bản trên 2000 mU/L.

TÓM TẮT

Vùng dưới đồi nối thông với tuyến yên qua cuống tuyến yên. Các tế bào thần kinh bài tiết của vùng dưới đồi sản xuất một loạt các hormon kích thích và ức chế tác động trên tuyến yên trước.

Tuyến yên chia làm hai thuỳ chính: trước và sau. Tuyến yên sau không sản xuất hormon nhưng dự trữ và bài tiết hai hormon của vùng dưới đồi là ADH và oxytocin. Oxytocin tác động chủ yếu trên phụ nữ có thai, gây co cơ tử cung và tế bào biểu mô cơ tuyến vú để bài xuất sữa. ADH tác động trên ống thận làm tăng tái hấp thu nước.

Tuyến yên trước sản xuất các hormon như ACTH, FSH, PRL, GH, LH, TSH và melanocyte simulating hormon (MSH). Các hormon này tác động trên các tuyến nội tiết của cơ thể gây rất nhiều các tác dụng sinh lý. PRL liên quan đến sự phát triển tuyến vú và bài tiết sữa. GH có cấu trúc tương tự PRL, tác động trên sự phát triển toàn cơ thể. Tác động của GH trên xương và sụn gián tiếp thông qua các somatomedin. FSH, LH và TSH là các hormon glycoprotein lớn, có cấu trúc tương tự. FSH và LH gọi là gonadotropin, kích thích cả buồng trứng và tinh hoàn. TSH kích thích tuyến giáp tổng hợp và bài tiết T3 và T4. ACTH được tạo thành từ một phân tử lớn. ACTH tác động trên vỏ thượng thận, kích thích bài tiết cortisol.

Các rối loạn nội tiết của tuyến yên có thể liên quan đến bài tiết quá mức hoặc suy giảm bài tiết một hay nhiều hormon. Nguyên nhân của rối loạn có thể là tại tuyến yên hoặc vùng dưới đồi. Các thử nghiệm kích thích hoặc ức chế là cần thiết để chẩn đoán các vị trí tổn thương.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày chức năng của ADH và oxytocin.
2. Kể tên các hormon của tuyến yên trước, điều hoà bài tiết và tác dụng của chúng.
3. Mô tả các triệu chứng lâm sàng, sinh lý bệnh và các xét nghiệm của các rối loạn sau: đái nhạt, SIADH, thiếu hụt GH, suy toàn bộ tuyến yên, thừa GH, tăng prolactin máu.

Chương 14

TUYẾN GIÁP

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Mô tả được vị trí giải phẫu của tuyến giáp.*
2. *Trình bày được cơ chế điều hoà sản xuất hormon tuyến giáp.*
3. *Trình bày được quá trình sinh tổng hợp hormon tuyến giáp và cơ chế tác dụng của chúng.*
4. *Định nghĩa, liệt kê được các triệu chứng của cường giáp; trình bày nguyên nhân, sinh lý bệnh và các xét nghiệm trong cường giáp.*
5. *Định nghĩa, liệt kê được các triệu chứng của suy giáp; trình bày nguyên nhân, sinh lý bệnh và các xét nghiệm trong suy giáp.*

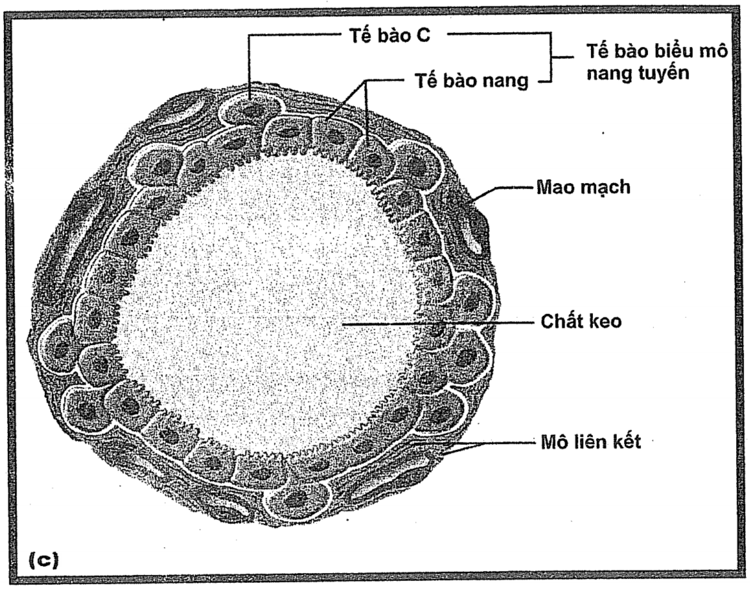
1. TUYẾN GIÁP

Tuyến giáp sản xuất ra hormon tuyến giáp và calcitonin. Calcitonin do tế bào C cạnh nang tuyến bài tiết và liên quan đến điều hoà hằng định nội môi của calci. Hormon tuyến giáp (thyroxin-T4 và triiodothyronin-T3) giữ vai trò then chốt trong điều hoà chuyển hoá của cơ thể, sự phát triển của hệ thần kinh và nhiều chức năng khác. Chương này chỉ tập trung vào các hormon tuyến giáp.

1.1. Giải phẫu và sự hình thành tuyến giáp

Tuyến giáp nằm ở phần thấp phía trước cổ, có hình giống con bướm. Tuyến giáp gồm hai thuỳ nằm trên hai mặt của khí quản, phần eo vắt ngang qua phía trước khí quản, nối hai thuỳ. Phía sau tuyến giáp là tuyến cận giáp và dây thần kinh quặt ngược thanh quản.

Tuyến giáp bào thai hình thành từ ruột trước, di chuyển về vị trí của nó vào tuần thứ 4-8 của thai kỳ. Vào tuần thứ 11, tuyến giáp bắt đầu sản xuất ra lượng hormon tuyến giáp có thể đo lường được. Hormon tuyến giáp đóng vai trò then chốt với sự phát triển thần kinh của bào thai. Iod là yếu tố quan trọng với tuyến giáp. Một bộ phận trên thế giới có sự thiếu hụt iod trầm trọng, cả bà mẹ và em bé đều bị suy giáp, không có khả năng bài tiết hormon tuyến giáp. Tác động trên bào thai là trầm trọng nhất do suy giáp làm chậm phát triển tinh thần và chứng đần độn. Ở những vùng không thiếu iod, các bệnh lý khác của tuyến giáp cũng xuất hiện. Suy giáp bẩm sinh xuất hiện với tỷ lệ 1/4000 trẻ đẻ ra sống. Nếu bà mẹ có chức năng tuyến giáp bình thường, bào thai sẽ được bảo vệ bởi một lượng nhỏ hormon tuyến giáp từ mẹ qua nhau thai. Tuy nhiên, ngay sau đẻ, trẻ cần được sử dụng hormon tuyến giáp với liều thích hợp nếu không sự phát triển thần kinh của trẻ sẽ bị suy giảm trầm trọng. Ở các nước phát triển, thử nghiệm sàng lọc suy giáp được tiến hành với tất cả các trẻ sơ sinh để ngăn ngừa biến chứng nặng nề của bệnh bằng cách điều trị hormon giáp bổ sung kịp thời.

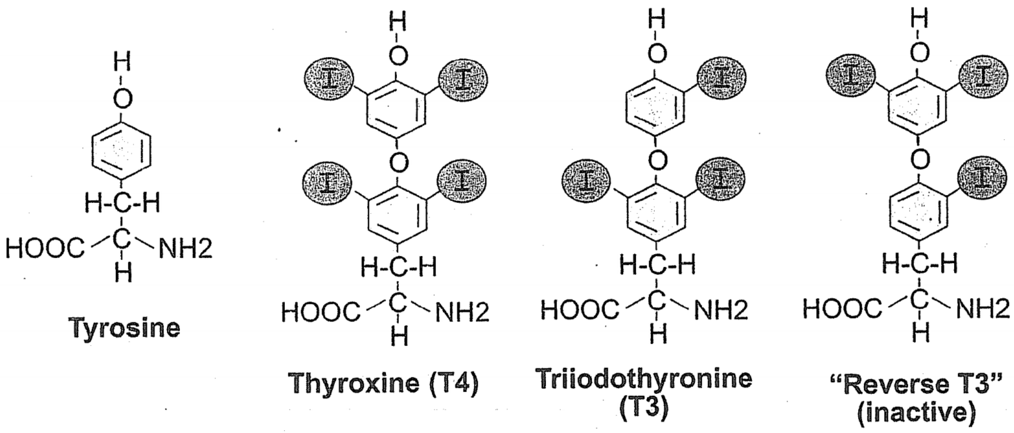


Hình 14.1. Cấu trúc của tuyến giáp

1.2. Tổng hợp hormon tuyến giáp

Tuyến giáp bài tiết hai hormon là thyroxin hay T4 (3,5,3',5'-L-tetraiodothyronin) và triiodothyronin hay T3 (3,5,3'-L-triiodothyronin). Tuyến giáp còn bài tiết một lượng nhỏ dạng không hoạt động 3,3',5'-L-triiodothyronin (reverse T3) và monoiodotyrosin (MIT) và diiodotyrosin (DIT)-tiền chất của T3 và T4.

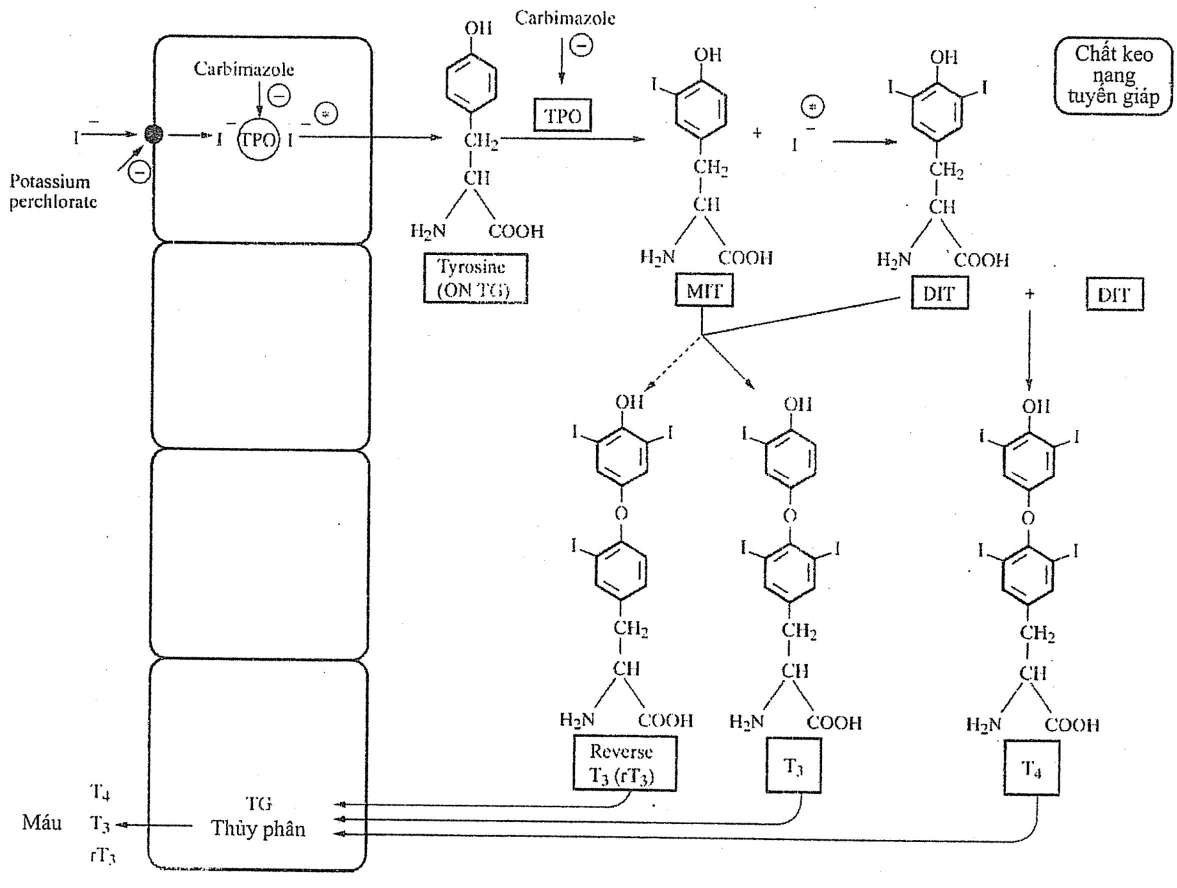
Khoảng 40% T4 bài tiết được chuyển thành T3 và 45% thành rT3 bởi quá trình khử iod ở các mô ngoại vi. T3 hoạt động mạnh hơn T4 bốn đến năm lần và khoảng một phần ba T4 được chuyển thành T3 ở mô ngoại vi nên T4 được xem như tiền hormon.



Hình 14.2. Cấu trúc của hormon tuyến giáp

Tổng hợp hormon tuyến giáp bao gồm nhiều phản ứng được xúc tác bởi các enzym đặc hiệu, bắt đầu từ sự hấp thu iod vào tuyến giáp và tích luỹ bởi quá trình iod hoá các gốc tyrosin trong phân tử protein thyroglobulin. Các phản ứng này được kích thích bởi TSH. Các dạng suy giáp bẩm sinh do thiếu hụt một trong các enzym liên quan đã được mô tả.

Thyroglobin được dự trữ trong dịch nang của tuyến giáp. TSH kích thích giải phóng hormon tuyến giáp thông qua các giai đoạn thực bào dịch nang bởi tế bào nang, hòa với lysosom để tạo túi thực bào và phân cắt protein, rồi giải phóng vào tuần hoàn. Quá trình phân cắt protein còn giải phóng mono-và diiodotyrosin (MIT và DIT), chúng thường được thoái hoá trong tế bào nang và iod giải phóng ra được giữ lại và tái sử dụng. Một lượng nhỏ thyroglobulin cũng đi vào tuần hoàn.



Hình 14.3. Sinh tổng hợp và bài tiết hormon tuyến giáp

1.3. Hormon tuyến giáp trong máu

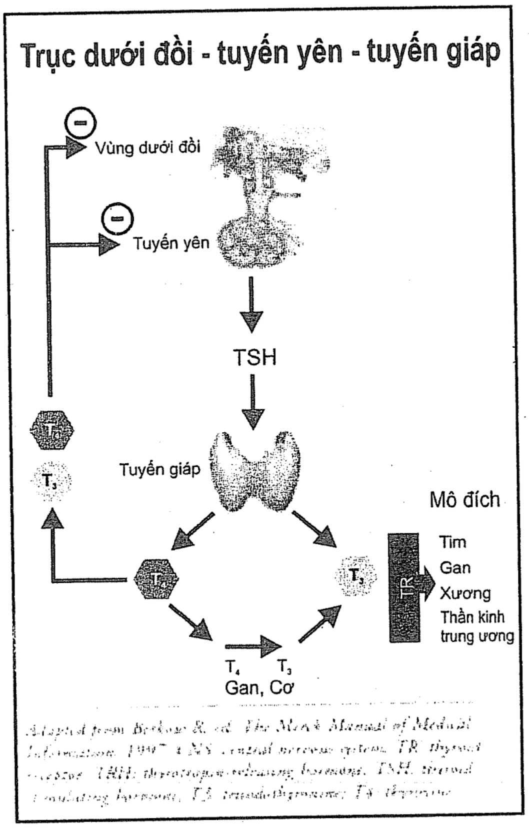
Nồng độ T4 và T3 trong huyết tương lần lượt là 60-150 nmol/L và 1-2.9 nmol/L. Cả hai hormon đều gắn phần lớn với protein trong tuần hoàn, chỉ 0.04% T4 và 0.4 % T3 ở dạng tự do và có tác dụng hormon. Mặc dù nồng độ T4 bình thường cao gấp 50 lần T3, nhưng FT4 chỉ gấp 2-3 lần FT3. Ở mô, phần lớn tác động của T4 là do chuyển thành T3, vì vậy T4 có thể xem như là tiền hormon.

Protein gắn hormon tuyến giáp chính là thyroxin- binding globulin (TBG), ngoài ra hormon tuyến giáp còn được vận chuyển bởi thyroxin- binding prealbumin (TBPA) và albumin. TBG bão hoà khoảng 1/3 ở nồng độ hormon giáp bình thường. Chỉ dạng hormon tự do không gắn với protein là dạng hoạt động. Lượng hormon T4 và T3 trong máu thay đổi có ý nghĩa bởi sự thay đổi hàm lượng các protein gắn hormon này. Ví dụ, khi có thai, nồng độ estrogen cao làm tăng sản xuất TBG ở gan. Nồng độ TBG cao làm nồng độ T4 và T3 cao. Ở người có chức năng tuyến giáp bình thường, nồng độ hormon dạng hoạt động FT4 và FT3 ở trong khoảng bình thường. Do vậy, định lượng FT4 và FT3 có thể cần thiết để loại trừ các lầm lẫn do sự bất thường nồng độ protein gắn hormon.

Tác dụng sinh lý chính xác của TBG là không biết. Những người có thiếu hụt TBG do yếu tố di truyền không có bất thường về lâm sàng. Tuy nhiên, gắn hormon tuyến giáp với TBG tạo cơ chế đệm để duy trì nồng độ hormon tự do hằng định do bất cứ thay đổi nào. Sự gắn TBG còn làm giảm sự mất hormon qua thận và có thể có vai trò đặc hiệu tạo thuận lợi cho việc hấp thu hormon của tế bào.

Chỉ một lượng nhỏ T4 và T3 bài tiết ra ngoài qua thận do phần lớn gắn TBG. Con đường thoái hoá chính của hormon tuyến giáp là khử iod và chuyển hoá ở mô, nhưng chúng cũng có thể liên hợp ở gan và bài tiết ra ngoài qua mật.

1.4. Điều hoà bài tiết hormon tuyến giáp



Hình 14.4. Trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến giáp

Hiểu biết về trục dưới đồi-tuyến yên-tuyến giáp là cơ bản để phân tích chính xác các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp. TRH được tổng hợp và dự trữ ở vùng dưới đồi, khi bài tiết sẽ có tác dụng kích thích tuyến yên sản xuất và bài tiết TSH. Đến lượt mình, TSH kích thích tuyến giáp tổng hợp và bài tiết hormon tuyến giáp. Khi hormon tuyến giáp tăng sẽ ức chế bài tiết TRH và TSH. Cơ chế điều hoà feedback này đòi hỏi vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến giáp hoạt động bình thường cũng như không có các tác nhân ảnh hưởng nào hay các yếu tố tác động giống TSH nào.

1.5. Tác dụng của hormon tuyến giáp

Hormon tuyến giáp đóng vai trò cơ bản trong sự tăng trưởng và phát triển bình thường, có nhiều tác dụng trên chuyển hoá. Chúng tác dụng bằng cách đi vào trong tế bào, gắn với receptor đặc hiệu ở trong nhân, tại đây chúng kích thích sinh tổng hợp nhiều loại mRNA khác nhau, do vậy kích thích tổng hợp nhiều hormon và enzym. Tác dụng rõ nhất của hormon tuyến giáp trên chuyển hoá là kích thích tốc độ chuyển hoá cơ bản, nhưng cơ chế phân tử chính xác của tác động này chưa được biết. Hormon tuyến giáp còn làm tăng tính nhạy cảm của hệ tim mạch và hệ thần kinh với catecholamin, làm tăng nhịp tim và sức co bóp cơ tim, kích thích tổng hợp protein và chuyển hoá carbohydrat, tăng tổng hợp và thoái hoá cholesterol và tryglycerid, tăng nhu cầu vitamin, tăng chuyển hoá calci và phospho.

2. CÁC XÉT NGHIỆM ĐÁNH GIÁ CHỨC NĂNG TUYẾN GIÁP

Các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp là cần thiết cho chẩn đoán và theo dõi điều trị bệnh tuyến giáp. Phần lớn các phòng xét nghiệm đánh giá chức năng giáp bằng xét nghiệm TSH và FT4, tiến hành thêm xét nghiệm khác nếu kết quả không rõ rệt hoặc lâm sàng yêu cầu.

Bảng 14.1. Danh pháp và viết tắt của các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp

Nồng độ	Viết tắt
Nồng độ hormon	
Thyroxin toàn phần	T4
Triiodothyronin toàn phần	T3
Thyroxin tự do (Free thyroxine)	FT4
Triiodothyronin tự do (Free triiodothyronin)	FT3
Thyrotropin (thyroid- stimulating hormon)	TSH
Reverse T3	rT3
Protein gắn hormon tuyến giáp trong huyết thanh	
Thyroxin-binding globulin	TBG
Thyroxin-binding prealbumin (transthyretin)	TBPA

Các xét nghiệm trong bệnh tuyến giáp tự miễn	
Kháng thể kháng thyroglobulin	TgAb
Kháng thể kháng microsomal	TMAb
Kháng thể kháng thyroid peroxidase	TPO Ab
Kháng thể kháng receptorTSH antibodies	TRAb
Các hormon và protein khác liên quan đến tuyến giáp	
Hormon giải phóng thyrotropin	TRH
Thyroglobulin	Tg
Calcitonin	Ct

2.1. Định lượng T4 và T3

Định lượng T4 toàn phần (TT4 hay T4) thường được dùng đánh giá chức năng tuyến giáp, tuy nhiên có bất lợi lớn là phụ thuộc nồng độ protein gắn hormon, nên việc phân tích kết quả có thể nhầm lẫn. Do vậy, với các kỹ thuật định lượng FT4 có độ tin cậy, việc định lượng T4 trở nên ít ý nghĩa.

T3 toàn phần thường tăng trong cường giáp (thường với tỷ lệ lớn hơn T4 nên có thể xem như xét nghiệm nhạy hơn trong cường giáp), nhưng thường bình thường trong suy giáp. Tuy nhiên, giống như T4, nó phụ thuộc vào nồng độ protein gắn hormon trong huyết tương và vì vậy định lượng FT3 thường được làm hơn.

2.2. Định lượng T4 tự do (Free T4 hay FT4) và T3 tự do (Free T3 hay FT3)

Việc định lượng hormon tự do có khó khăn về mặt kỹ thuật vì việc gắn các hormon tự do với kháng thể trong thử nghiệm sẽ làm rối loạn cân bằng giữa dạng gắn protein và dạng tự do, gây giải phóng hormon tự do từ protein. Nhiều kỹ thuật định lượng FT4 và FT3 đã được đưa vào sử dụng. Về mặt lý thuyết, nó giải quyết được vấn đề gắn protein và không còn cần đến việc gián tiếp đánh giá hormon tự do bằng các phương pháp như xét nghiệm hấp thu resin, tính chỉ số FT4 hay đo tỷ số T4/TBG. Tuy nhiên, với sự bất thường lớn về nồng độ protein gắn hormon, kết quả của phép định lượng hormon tự do có thể sai do các vấn đề kỹ thuật của phương pháp. Các kháng thể kháng hormon tuyến giáp có thể xuất hiện trong huyết tương và ảnh hưởng đến xét nghiệm định lượng hormon tự do. Việc định lượng TSH có thể giúp giải quyết trong cả hai trường hợp trên.

Ở phụ nữ có thai,vì lý do nào đó chưa biết rõ, nồng độ bình thường của FT4 giảm trong quá trình mang thai ở người có chức năng tuyến giáp bình thường trong khi nồng độ TBG tăng nên T4 tăng. Tình trạng của tuyến giáp về lâm sàng không thay đổi.

Tương tự như T3, FT3 có thể bình thường trong suy giáp nên việc định lượng FT3 không có giá trị chẩn đoán bệnh này. Tuy nhiên, FT3 là xét nghiệm nhạy trong đánh giá cường giáp. Ở bệnh nhân cường giáp, thông thường cả FT4 và FT3 tăng và FT3 thường tăng nhiều hơn. Tuy nhiên có một số trường hợp cường giáp FT3 tăng nhưng FT4 không tăng (thường ở mức cao trong dải tham chiếu), trường hợp này gọi là nhiễm độc giáp T3 (T3-toxicosis). Đôi khi FT4 tăng còn FT3 bình thường, trường hợp này thường do bệnh nhân bị cả các bệnh không phải tuyến giáp, gây giảm chuyển T4 thành T3, FT3 sẽ tăng khi bệnh kèm theo thuyên giảm.

Bảng 14.2. Các nguyên nhân gây bất thường nồng độ TBG

Tăng
Di truyền Có thai Estrogen, bao gồm cả thuốc tránh thai chứa estrogen
Giảm
Di truyền Các tình trạng mất protein, ví dụ hội chứng thận hư Suy dinh dưỡng Kém hấp thu Chứng to cực Bệnh Cushing Corticosteroid liều cao Ốm nặng Androgen

2.3. Định lượng hormon kích thích tuyến giáp (Thyroid-stimulating hormon: TSH)

Vì sự giải phóng TSH từ tuyến yên được kiểm soát qua cơ chế feedback âm tính bởi hormon tuyến giáp, việc định lượng TSH có thể dùng như một chỉ điểm cho chức năng giáp. Nồng độ TSH huyết tương tăng trong suy giáp tiên phát, bình thường ở người có tuyến giáp bình thường, giảm trong cường giáp, và không bị ảnh hưởng bởi sự thay đổi nồng độ TBG.

Định lượng TSH là xét nghiệm chẩn đoán suy giáp. Trong trường hợp bệnh rõ, TSH huyết tương tăng và thường rất cao. Những trường hợp nhẹ, TSH tăng ít hơn. TSH nhạy hơn T4 trong các trường hợp này. Hiện tại, các kỹ thuật định lượng TSH đủ nhạy để phân biệt giữa nồng độ bình thường (0.3-5 mU/L) và nồng độ thấp ở bệnh nhân cường giáp rõ (< 0,1 mU/L). Nhưng nồng độ thấp có thể gặp ở bệnh nhân không có triệu chứng lâm sàng rõ ràng hoặc bệnh nhân bị bệnh không phải bệnh tuyến giáp. Quả vậy, ở các bệnh nhân nằm viện, nồng độ TSH huyết tương thấp thường do các bệnh không phải tuyến giáp hơn là do cường giáp. Trong khi đó, nồng độ tăng nhẹ thường gặp khi bệnh nhân bị ốm bình phục cũng như suy giáp nhẹ và suy giáp mới bắt đầu. Do vậy, TSH mặc dù là xét nghiệm đầu tiên để đánh giá chức năng tuyến giáp nhưng nó không hoàn toàn tin cậy và việc đo lường thêm cả FT4 là cách thức tốt hơn để đánh giá. Lý do thứ hai cần sử dụng kết hợp hai xét nghiệm là để tránh chẩn đoán nhầm các bệnh nhân rối loạn chức năng tuyến giáp thứ phát sau sau bệnh tuyến yên, mặc dù rối loạn này hiếm gặp hơn rất nhiều so với rối loạn tiên phát của tuyến giáp. Sự kết hợp hai xét nghiệm còn cần để đánh giá các bệnh nhân đang được điều trị bệnh tuyến giáp, đặc biệt ở các giai đoạn sớm.

Các biến đổi điển hình kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp trong các tình trạng bệnh lý khác nhau được trình bày ở bảng 14.3.

Bảng 14.3. Kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp trong các bệnh lý

		FT4 huyết tương		
		Cao	**Bình thường**	**Thấp**
TSH huyết tương	*Cao*	U tiết TSH (hiếm gặp) (fT3↑)	Suy giáp có bù trừ	Suy giáp (tiên phát) Hồi phục sau ốm không do bệnh tuyến giáp
	Bình thường	Tuyến giáp bình thường, tự kháng thể T4 (không hay gặp)	Tuyến giáp bình thường	Ốm không do tuyến giáp (fT3↓) Suy tuyến yên (các hormon khác của tuyến yên giảm)
	Thấp	Cường tuyến giáp (fT3↑)	Nhiễm độc giáp tăng T3 (fT3↑) Cường giáp không có triệu chứng lâm sàng (fT3 = bình thường/↓)	Suy tuyến yên (các hormon khác của tuyến yên giảm) Ốm nặng không do tuyến giáp (FT3↓)

2.4. Thử nghiệm hormon giải phóng thyrotropin (thyrotropin releasing hormon: TRH)

Trong thử nghiệm này, nồng độ TSH được đo ngay trước khi và sau khi tiêm tĩnh mạch TRH 20 và 60 phút. Đáp ứng bình thường là sự tăng nồng độ TSH 1 đến 20 mU/L trong 20 phút và trở về trạng thái cơ bản tại phút 60.

Thử nghiệm này chủ yếu dùng đánh giá các bệnh nhân mà các xét nghiệm thông thường đánh giá chức năng tuyến giáp cho kết quả không rõ ràng. Đáp ứng bình thường loại trừ rối loạn tuyến giáp. Đáp ứng của TSH với TRH sẽ quá mức trong suy giáp, thậm chí ngay cả các trường hợp nhẹ. Đáp ứng dạng đường nằm ngang gặp trong cường giáp rõ cũng như cường giáp mới mắc hoặc nhẹ.

Tuy nhiên, kinh nghiệm cho thấy nếu nồng độ TSH thấp thì sẽ không có đáp ứng với TRH nên việc tiến hành thử nghiệm không cung cấp thêm thông tin gì so với việc định lượng nồng độ TSH cơ bản. Hiện nay, thử nghiệm này chỉ dùng thăm dò các bệnh nhân rối loạn vùng dưới đồi và tuyến yên, để đánh giá khả năng tuyến yên bài tiết TSH. Bài tiết TSH hiến khi mất hoàn toàn trong bệnh tuyến yên, do vậy đáp ứng của TSH với TRH thường giảm hơn là mất hẳn trong bệnh tuyến yên và có thể bình thường. Trong bệnh vùng dưới đồi, đáp ứng thường có đặc điểm là chậm, nồng độ TSH huyết tương tại thời điểm 60 phút mạnh hơn thời điểm 20 phút.

2.5. Các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp khác

Các kỹ thuật sử dụng đồng vị phóng xạ đánh giá chức năng tuyến giáp chia làm hai loại. Các thử nghiệm định lượng sự hấp thu iod phóng xạ hiện không còn được dùng nhiều nữa. Trong khi đó thử nghiệm nhấp nháy (scintiscaning) lại được dùng phổ biến. Trong kỹ thuật này, người ta dùng liều đồng vị (thường là ^{99m}Tc) và theo dõi sự phân bố của nó trong tuyến giáp bằng camera gamma. Kỹ thuật này cho phép xác định các nhân nóng (hoạt động) và nhân lạnh (không hoạt động hoặc có thể ác tính) ở những bệnh nhân bướu tuyến giáp. Kỹ thuật còn cho phép phân biệt giữa bệnh Graves (tăng hấp thu đồng đều), bướu giáp đa nhân (hấp thu lốm đốm) hoặc adenoma (single hot spot) ở bệnh nhân nhiễm độc giáp, và có thể phát hiện các mô tuyến giáp lạc chỗ.

Có nhiều tự kháng thể kháng tuyến giáp có thể phát hiện trong máu bệnh nhân bị bệnh tuyến giáp. Ví dụ, thyroid stimulating immunoglobulin là các yếu tố bệnh sinh trong bệnh Grave. Kháng thể antiperoxidase tăng cao trong phần lớn bệnh nhân bị viêm tuyến giáp Hashimoto, và trong một vài bệnh nhân bị Graves. Kháng thể anti-thyroglobulin và kháng thể kháng hormon giáp có thể gắn T4 và T3, gây ra các bất thường về kết quả xét nghiệm các hormon này.

Việc định lượng các kháng thể tự miễn kháng giáp có thể hữu ích ở những bệnh nhân mà các xét nghiệm sinh hoá đánh giá chức năng tuyến giáp cho kết quả không rõ ràng. Tuy nhiên, các xét nghiệm này không có giá trị chẩn đoán. Phần lớn những người già có tự kháng thể kháng giáp là hoàn toàn bình thường về lâm sàng và hóa sinh.

2.6. Các khó khăn trong phân tích kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp

Như đã nói ở trên, không có xét nghiệm hoá sinh đánh giá chức năng tuyến giáp nào có thể đảm bảo tin cậy ở bệnh nhân bị bệnh không phải tuyến giáp. Các bất thường về kết quả có thể xảy ra ở bệnh nhân bị nhiễm trùng, bệnh ác tính, nhồi máu cơ tim, sau phẫu thuật,... những bệnh nhân này hoàn toàn không có bệnh tuyến giáp. Nhìn chung, các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp không nên tiến hành trên các bệnh nhân này trừ khi có các dấu hiệu nghi ngờ rõ họ bị bệnh tuyến giáp.

Điển hình, trong giai đoạn cấp của tình trạng bệnh lý nào đó, FT3 và đôi khi FT4 giảm. TSH thường bình thường nhưng có thể không phát hiện được ở những người ốm nặng. Trong giai đoạn hồi phục, TSH có thể tăng tạm thời đến mức người bị suy giáp khi mà nồng độ hormon giáp tự do trở về bình thường. Ở các bệnh mạn tính, ví dụ suy thận mạn, nồng độ hormon tuyến giáp tự do giảm, mức độ giảm có thể phản ánh mức độ trầm trọng của bệnh; TSH thường bình thường, nhưng đôi khi giảm.

Kết quả bất thường của các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp ở những bệnh nhân không bị bệnh tuyến giáp gọi là hội chứng ốm tuyến giáp bình thường (sick euthyroid syndrome). Nguyên nhân là do giảm chuyển T4 thành T3 ở các mô ngoại vi, sự thay đổi nồng độ protein gắn hormon , tăng nồng độ acid béo tự do trong máu làm đẩy các hormon ra khỏi vị trí gắn trên protein, bệnh không do tuyến giáp có thể ảnh hưởng đến trục dưới đồi- tuyến yên- tuyến giáp, ví dụ cortisol có thể ức chế bài tiết TSH. Hơn nữa,nhiều thuốc có thể ảnh hưởng đến kết quả các xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp (bảng 14.4).

Bảng 14.4. Thuốc và hormon tuyến giáp

Thuốc và tuyến giáp	
Thuốc	*Tác động*
Corticosteroid Các thuốc hướng dopamin	Ức chế bài tiết TSH
Lithi, iod, carbimazol, thiouracil	Ức chế bài tiết T3 và T4
Estrogen, phenothiazin	Tăng TBG
Corticosteroid, androgen	Giảm TBG
Salicylat, phenytoin	Cạnh tranh với T4 để gắnTBG
Chẹn beta, amiodaron	Ức chế chuyển T4 thành T3

3. CÁC BỆNH LÝ TUYẾN GIÁP

3.1. Cường giáp

Cường giáp được định nghĩa là tình trạng tăng chuyển hoá do sản xuất quá nhiều hormon tuyến giáp. Rối loạn này do nhiều nguyên nhân khác nhau. Một số nhà lâm sàng thích sử dụng thuật ngữ nhiễm độc giáp hơn là cường giáp để mô tả tình trạng tăng chuyển hoá liên quan đến tăng lượng hormon tuyến giáp trong tuần hoàn. Bảng 14.5 trình bày các nguyên nhân và triệu chứng lâm sàng của cường giáp.

Nguyên nhân hay gặp nhất gây cường giáp là bệnh Graves, một bệnh tự miễn có đặc trưng là xuất hiện kháng thể kháng receptor TSH của tuyến giáp. Các tự kháng thể này gắn với receptor TSH của tuyến giáp và gây kích thích tuyến giáp sản xuất hormon tương tự như TSH.

Tỷ lệ mắc cường giáp trong quần thể là khá thấp (0,3% đến 0,6%), nữ bị nhiều hơn nam. Trên lâm sàng, cường giáp dễ chẩn đoán hơn suy giáp. Về hoá sinh, cường giáp tiên phát có tăng T4 và T3, ức chế bài tiết TSH nên TSH rất thấp hoặc không đo được; trừ trường hợp rất hiếm gặp là cường giáp do tăng tiết TSH (u tuyến yên bài tiết TSH hoặc tuyến yên kháng hormon tuyến giáp). Bệnh nhân cường giáp thường có nồng độ TSH dưới 0,05 mU/L. Nồng độ TSH huyết thanh trong giới hạn bình thường hầu như có thể loại trừ cường giáp.

Bảng 14.5. Nguyên nhân và biểu hiện lâm sàng của cường giáp

<table>
<tr><th>Các nguyên nhân hay gặp gây cường giáp</th><th>Các biểu hiện lâm sàng</th></tr>
<tr><td>A. Bệnh Graves (tăng sản giáp lan toả nhiễm độc)
B. Bướu giáp đa nhân nhiễm độc (Bệnh Plummer)
C. U tuyến đơn độc nhiễm độc</td><td rowspan="3">Giảm cân (nhưng vẫn ăn ngon miệng)
Vã mồ hôi, nóng
Mệt
Hồi hộp, nhịp nhanh xoang, rung nhĩ
Đau ngực, suy tim
Kích thích, run
Yếu cơ toàn bộ
Tiêu chảy
Kinh nguyệt ít, vô sinh
Bướu giáp
Co rút mi mắt, sa mi mắt</td></tr>
<tr><td>Các nguyên nhân ít gặp hơn</td></tr>
<tr><td>A. Viêm tuyến giáp cấp hoặc bán cấp (do virus hoặc vi khuẩn)
- Viêm tuyến giáp Hashimoto (tự miễn)
- Viêm tuyến giáp De Quervain (bán cấp)
- Viêm tuyến giáp tăng lympho (không đau, bán cấp)
B. U tuyến yên bài tiết TSH
C. Carcimona tuyến giáp
D. Viêm tuyến giáp sau đẻ
E. U dưỡng bào bài tiết HCG
F. Cường giáp do iod
G. Nhiễm độc giáp do thầy thuốc
H. Nhiễm độc T3
I. Nhiễm độc giáp do thuốc (amidaron)
J. Mô tuyến giáp lạc chỗ</td></tr>
</table>

Khi nồng độ TSH thấp, nên định lượng FT4, FT4 sẽ tăng trong phần lớn các trường hợp cường giáp. TSH thấp, FT4 tăng thường đủ để xác định chẩn đoán cường giáp. Nếu TSH thấp nhưng FT4 trong khoảng giá trị bình thường, cần định lượng T3 vì T3 thường tăng nhiều hơn T4 trong giai đoạn sớm của bệnh Graves và trong một số trường hợp bướu giáp đơn nhân hay đa nhân nhiễm độc (gọi là nhiễm độc giáp T3). Sự tồn tại liên tục TSH thấp trong khi FT4 và T3 bình thường có thể là cường giáp thể lâm sàng không rõ (subclinical hyperthyroidism). Vì chỉ có T3 tự do là có hoạt tính sinh học, việc đo lường FT3 có thể hữu ích trong các trường hợp này.

Điều trị cường giáp bao gồm (1) chỉ định các thuốc kháng giáp, (2) iod phóng xạ, (3) phẫu thuật cắt bỏ một phần tuyến giáp. Việc điều trị nhằm giảm sản xuất hormon tuyến giáp hoặc ức chế chuyển T4 thành T3 ở mô ngoại vi. Ở giai đoạn điều trị ban đầu, nên định lượng FT4 vài tuần một lần cho đến khi các triệu chứng giảm bớt và nồng độ FT4 huyết thanh bình thường trở lại; việc theo dõi liên tục sự tái phát của cường giáp nên tiến hành 2 đến 3 lần một năm sau khi điều trị khỏi.Vì tuyến yên bị ức chế trong cường giáp, định lượng TSH huyết thanh không phải là xét nghiệm tốt để theo dõi tình trạng tuyến giáp ở giai đoạn bắt đầu điều trị kháng giáp. Sự cắt bỏ mô tuyến giáp hoặc điều trị thuốc kháng giáp quá liều đôi khi dẫn đến suy giáp và tăng TSH huyết thanh; theo dõi suy giáp ở các bệnh nhân cường giáp được điều trị cần phải tiếp tục suốt đời và có thể theo dõi bằng nồng độ TSH huyết thanh.

3.2. Suy giáp

Suy giáp được định nghĩa là sự suy giảm bài tiết hormon tuyến giáp và tác dụng của chúng. Đây là rối loạn hay gặp, ở mức nhẹ hoặc trầm trọng, chiếm 2% đến 15% quần thể. Nữ bị nhiều hơn nam, tần suất mắc của cả hai giới tăng theo tuổi. Có rất nhiều nguyên nhân có thể gây suy giáp tiên phát nhưng suy giáp cũng có thể thứ phát do giảm kích thích từ vùng dưới đồi hoặc tuyến yên. Tuy nhiên, hiếm bệnh nhân suy tuyến yên chỉ có biểu hiện duy nhất là suy giáp. Nguyên nhân hay gặp nhất của suy giáp là phù niêm thể teo, kết quả cuối cùng của phá huỷ tuyến giáp do tự miễn. Các biểu hiện lâm sàng có thể rất rõ và dễ dàng phát hiện nhưng cũng có thể rất kín đáo, khó phát hiện. Phù niêm (myxedema) là dạng nặng của suy giáp. Chứng lùn đần độn (cretinism) là thuật ngữ sử dụng để mô tả suy giáp bẩm sinh.

Bảng 14.6. Các nguyên nhân gây suy giáp và triệu chứng lâm sàng của suy giáp

<table>
<tr><th>Nguyên nhân gây suy giáp</th><th>Các biểu hiện lâm sàng</th></tr>
<tr><td>Suy giáp tiên phát</td><td rowspan="6">Ngủ lịm, mệt yếu
Không chịu được lạnh
Da tóc khô và thô
Khàn giọng
Tăng cân
Phản xạ cơ và gân xương chậm
Các biểu hiện khác:
Thiếu máu hồng cầu to
Mất trí, rối loạn tâm thần
Táo bón
Nhịp chậm, đau ngực, tràn dịch màng tim
Cứng cơ
Hội chứng ống cổ tay
Vô sinh, rong kinh, bài tiết sữa</td></tr>
<tr><td>A. Mất chức năng của mô
- Viêm tuyến giáp mạn tính Hashimoto
- Tổn thương phóng xạ vùng cổ (điều trị I-131)
- Suy giáp sau phẫu thuật (phẫu thuật vùng cổ)
- Rối loạn sinh tuyến giáp, tổn thương trong quá trình phát triển (trẻ sơ sinh)
B. Thâm nhiễm tuyến giáp
- Nhiễm virus
- Nhiễm khuẩn
C. Bất thường trong sinh tổng hợp hormon tuyến giáp
- Bất thường sinh tổng hợp bẩm sinh
- Thiếu iod có tính địa phương
- Bất thường do thuốc (lithi, glucocorticoid, iod, propranonol)
- Suy giáp tiên phát tự phát (bất thường receptor TSH)
- Tác nhân kháng giáp (propylthiouracil)
- Viêm tuyến giáp do tự kháng thể</td></tr>
<tr><td>Suy giáp thứ phát</td></tr>
<tr><td>A. Bệnh tuyến yên: thiếu hụt TSH
B. Bệnh dưới đồi: suy giảm TRH</td></tr>
<tr><td>Kháng hormon tuyến giáp ở ngoại vi</td></tr>
</table>

3.2.1. Suy giáp tiên phát

Suy giáp tiên phát có bướu xảy ra khi tổng hợp T4 và T3 suy giảm vì yếu tố ngoại sinh hoặc yếu tố nội sinh, tổn thương di truyền trong tổng hợp hormon giáp trạng. Kết quả là vòng feedback dương tính gây phì đại tuyến giáp bù trừ do tăng bài tiết TRH và TSH. Suy giáp tiên phát không có bướu có đặc điểm mất hoặc teo mô tuyến giáp, làm giảm sản xuất hormon tuyến giáp mặc dù kích thích tối đa bởi TSH. Viêm tuyến giáp Hashimoto là nguyên nhân hay gặp nhất của suy giáp tiên phát ở các nước phát triển, nơi mà iod được cung cấp đủ trong chế độ ăn. Trên thế giới, thiếu iod là nguyên nhân hay gặp nhất của suy giáp có bướu. Nguyên nhân hay gặp nhất của suy giáp không có bướu là phẫu thuật loại bỏ hoặc phóng xạ loại bỏ tuyến giáp trong điều trị bệnh Graves.

Giảm nồng độ hoặc hoạt tính của T4 và T3 dẫn đến tăng bài tiết TSH của tuyến yên và gây tăng TSH huyết thanh. Nồng độ TSH tăng là đặc điểm quan trọng, đặc biệt trong phát hiện sớm suy giáp. Trong suy giáp nhẹ hoặc kín đáo, nồng độ hormon tuyến giáp có thể trong giới hạn bình thường nhưng nồng độ TSH tăng. Nguyên nhân của suy giáp thường được xác định dựa trên bệnh sử, thăm khám lâm sàng và xét nghiệm các tự kháng thể kháng tuyến giáp trong máu.

Suy giáp tiên phát bẩm sinh có thể do không có tuyến giáp hoặc thứ phát do bất thường trong tổng hợp hormon tuyến giáp. Rối loạn này gặp với tỷ lệ 1/3500 đến 1/4000 trẻ sinh ra sống. Điều trị sớm bằng hormon tuyến giáp thay thế là vô cùng quan trọng để ngăn ngừa các tổn thương không hồi phục của hệ thần kinh. Chương trình sàng lọc suy giáp bẩm sinh đã được tiến hành ở tất cả các nước phát triển trên thế giới. Ở châu Âu và Nhật Bản, chương trình sàng lọc được tiến hành bằng định lượng TSH, sau đó là định lượng T4 ở những trẻ có TSH trên 20 mU/L.

Suy giáp tiên phát dễ dàng được điều trị bằng uống thyroxin hàng ngày. Trong giai đoạn điều trị ban đầu, T4 huyết thanh thay đổi nhanh chóng nhưng TSH vẫn còn cao vì đáp ứng của tuyến yên với sự thay đổi nồng độ hormon tuyến giáp chậm. Phải mất 4 đến 8 tuần để TSH đạt được trạng thái cân bằng mới sau. Theo dõi định kỳ TSH huyết thanh hai đến ba lần một năm là việc cần làm để giúp duy trì tình trạng tuyến giáp bình thường và nồng độ TSH trong giới hạn bình thường. Cần tránh điều trị T4 quá liều để giảm nguy cơ tiêu xương và rung nhĩ.

3.2.2. Suy giáp thứ phát

Suy giáp thứ phát là do bệnh lý của vùng dưới đồi hoặc tuyến yên làm suy giảm hoặc TSH hoặc TRH hoặc cả hai. Suy giảm một mình TSH hiếm gặp, phần lớn các bệnh nhân suy giáp thứ phát có thiếu hụt cả các hormon khác của tuyến yên. Trong suy giáp thứ phát, nồng độ hormon tuyến giáp thấp, nồng độ TSH thấp hoặc trong giới hạn bình thường. Khi cả T4 và TSH thấp, thử nghiệm TRH có thể có một vài lợi ích. Ở các bệnh nhân có tổn thương phá huỷ tuyến yên gây thiếu hụt TSH, không có đáp ứng bài tiết

TSH với TRH ngoại sinh. Ở những bệnh nhân bất thường vùng dưới đồi ảnh hưởng đến giải phóng TRH và TSH, đỉnh đáp ứng TSH với TRH có thể bình thường, nhưng chậm hơn (thường ở thời điểm 45 đến 60 phút trong khi bình thường là 20 đến 30 phút).

3.3. Viêm tuyến giáp

Viêm tuyến giáp có thể do nhiễm khuẩn (thường là virus) hoặc bệnh tự miễn. Trong viêm tuyến giáp do virus, thường liên quan đến coxsackie, sởi, adenovirus, viêm nhiễm dẫn đến giải phóng chất tiền keo và tăng nồng độ hormon tuyến giáp trong máu. Bệnh nhân thường bị nhiễm độc giáp thoáng qua, thường nhẹ. Giai đoạn này thường kéo dài tới sáu tuần và theo sau đó là giai đoạn giảm hormon tuyến giáp, mặc dù không đủ gây triệu chứng lâm sàng. Sau đó, chức năng tuyến giáp trở về bình thường.

Viêm tuyến giáp Hashimoto là một bệnh tự miễn, là một nguyên nhân gây suy giáp. Các tự kháng thể có nồng độ cao trong máu và bệnh thường phối hợp với xuất hiện các tự kháng thể đặc hiệu các cơ quan khác. Đôi khi, cường giáp thoáng qua có thể xảy ra trong giai đoạn sớm của bệnh như viêm tuyến giáp do virus.

3.4. Bướu giáp

Bướu giáp là sự phì đại tuyến giáp, có thể xảy ra ở người cường giáp (bệnh Graves, bướu giáp đa nhân nhiễm độc, adenoma tuyến giáp), suy giáp (bệnh Hashimoto, thiếu iod) và người có chức năng giáp bình thường với các u lành hoặc u ác của tuyến. Phì đại tuyến giáp sinh lý có thể xảy ra trong thời kỳ thiếu niên, không có bất cứ thay đổi nào về chức năng. Trừ trường hợp phì đại sinh lý, các xét nghiệm tuyến giáp nên tiến hành ngay cả khi bệnh nhân dường như có chức năng tuyến giáp bình thường vì kết quả có thể giúp chẩn đoán nguyên nhân. Các xét nghiệm không có vai trò trong chẩn đoán ung thư tuyến giáp, trừ trường hợp carcinoma tiết calcitonin. Khi bệnh nhân ung thư tuyến giáp được điều trị bằng iod phóng xạ và điều trị bổ sung thyroxin, hiệu quả điều trị có thể được đánh giá bằng định lượng thyroglobulin huyết tương.Vì bình thường có một lượng nhỏ thyroglobulin được giải phóng từ tuyến giáp cùng với các hormon tuyến giáp, hoạt động của tuyến giáp có thể được suy luận từ sự có mặt của thyroglobulin trong huyết tương.

3.5. Các bệnh lý không phải tuyến giáp nhưng có rối loạn bài tiết hormon tuyến giáp (nonthyroidal illness)

Nhiều rối loạn có tăng hoặc giảm bài tiết hormon tuyến giáp nhưng không phải bệnh tuyến giáp, tình trạng này gọi là tăng hormon tuyến giáp chức năng giáp bình thường (euthyroid hyperthyroxinemia) hoặc giảm hormon tuyến giáp chức năng giáp bình thường (euthyroid hypothyroxinemia). Các bất thường này thường do thay đổi nồng độ protein gắn hormon tuyến giáp, tác động của một số thuốc, tác động của bệnh không phải tuyến giáp hoặc kháng hormon giáp ngoại vi.

TÓM TẮT

Tuyến giáp bài tiết hai hormon chứa iod là T4 và T3. T4 bài tiết lượng lớn hơn và một phần bị chuyển hoá thành T3 ở các mô ngoại vi. T3 là dạng hoạt động mạnh hơn. Tổng hợp và bài tiết hormon tuyến giáp được kích thích bởi hormon tuyến yên TSH. Giải phóng TSH lại được kiểm soát bởi TRH vùng dưới đồi. T4 và T3 tác dụng ức chế bài tiết TSH.

Hormon tuyến giáp đóng vai trò cốt lõi trong sự tăng trưởng và phát triển bình thường, và kiểm soát tốc độ chuyển hoá cơ bản và kích thích nhiều quá trình chuyển hoá.

Trong máu, T4 và T3 chủ yếu gắn với các protein như thyroxin binding globulin, albumin và prealbumin. Dạng hormon tự do là dạng hoạt động sinh lý, chiếm dưới 1% lượng hormon toàn phần. Các yếu tố ảnh hưởng đến nồng độ protein gắn hormon có thể ảnh hưởng đến nồng độ hormon toàn phần mà không ảnh hưởng đến hormon tự do, do vậy dẫn đến đánh giá sai về tình trạng bất thường của chức năng tuyến giáp.

Tình trạng của tuyến giáp được đánh giá tốt nhất bằng định lượng TSH và FT4 huyết thanh, FT3 có thể cần định lượng khi nghi ngờ cường giáp. Điển hình, trong suy giáp tiên phát nồng độ hormon tuyến giáp thường thấp và TSH thường cao, trong cường giáp TSH rất thấp và FT4 và FT3 cao. Các thuốc dùng trị bệnh và các bệnh lý không phải tuyến giáp thường gây ra các bất thường về kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng tuyến giáp ở những người không có bệnh tuyến giáp.

Các bệnh nhân bị bệnh tuyến giáp có thể do tăng hoạt động của tuyến (cường giáp, gây nhiễm độc giáp) hoặc giảm hoạt động (suy giáp, gây phù niêm). Bệnh nhân cường hay suy giáp đều có thể có tuyến giáp phì đại (bướu) nhưng bệnh nhân bướu giáp có thể chức năng giáp hoàn toàn bình thường. Bệnh tự miễn là nguyên nhân hay gặp nhất gây cường hoặc suy giáp mặc dù có rất nhiều các nguyên nhân khác. Việc định lượng các tự kháng thể đặc hiệu có thể cung cấp các thông tin hữu ích cho chẩn đoán bệnh tuyến giáp. Các biện pháp điều trị cường giáp bao gồm thuốc kháng giáp, iod phóng xạ và phẫu thuật; bệnh nhân suy giáp cần bổ sung hormon thay thế.

Tuyến giáp còn bài tiết calcitonin, hormon polypeptid có thể có vai trò trong sự hằng định nội môi của calci.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày cơ chế điều hoà sản xuất hormon tuyến giáp.
2. Trình bày quá trình sinh tổng hợp hormon tuyến giáp và cơ chế tác dụng của chúng.
3. Định nghĩa cường giáp; trình bày nguyên nhân, sinh lý bệnh và các xét nghiệm trong cường giáp.
4. Định nghĩa suy giáp; trình bày nguyên nhân, sinh lý bệnh và các xét nghiệm trong suy giáp.

Chương 15

CHUYỂN HÓA CATECHOLAMIN

MỤC TIÊU

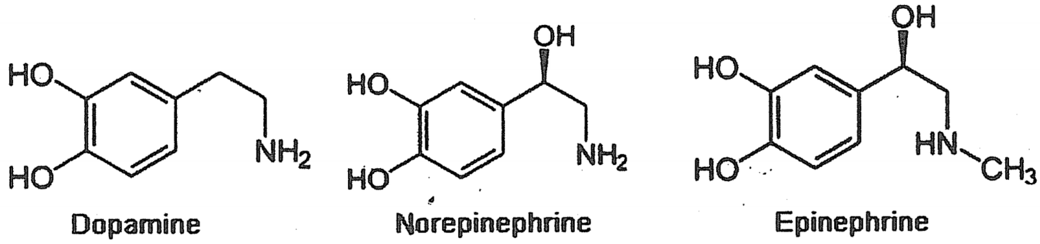
1. *Cấu trúc và chuyển hóa catecholamin*
2. *Chức năng của hệ thống catecholamin*
3. *Phương pháp định lượng và ý nghĩa lâm sàng của catecholamin*

Catecholamin là một amin có hoạt tính sinh học, 3 dạng: epinephrin, norepinephrin và dopamin đóng vai trò quan trọng như một chất trung gian thần kinh cho cả hệ thần kinh trung ương và hệ thần kinh ngoại biên đồng thời là tín hiệu hormon trong hệ thống tủy thượng thận. Sự sản xuất catecholamin bất thường xảy ra trong một số u nội tiết thần kinh ở hệ thần kinh trung ương, khi đó các dấu hiệu và triệu chứng lâm sàng phản ánh đặc tính dược học của amin được bài tiết này. Định lượng nồng độ catecholamin và đánh giá sự chuyển hóa của nó giúp cho việc phát hiện và theo dõi khối u. Những tiến bộ trong phân tích đã tạo ra những phương pháp xét nghiệm có độ nhạy và độ đặc hiệu cao.

1. CẤU TRÚC VÀ CHUYỂN HÓA CATECHOLAMIN

1.1. Cấu trúc

Cấu trúc hóa học của catecholamin minh họa trong hình 15.1. Epinephrin (Adrenalin) và Norepinephrin (Noradrenalin) và dopamin là những phenylethylamin được hydroxy hóa ở các vị trí 3 và 4 của vòng benzen và với ethylamin ở vị trí số 1. Các catecholamin khác nhau về cấu trúc bởi gốc –OH và –CH3 ở chuỗi bên ethylamin và có chức năng cũng khác nhau. Catecholamin không bền trong môi trường kiềm và cấu trúc dihydroxybenzen hoặc catechol sẽ chuyển thành thể oxy hóa của quinon khi tiếp xúc với không khí hay ánh sáng.



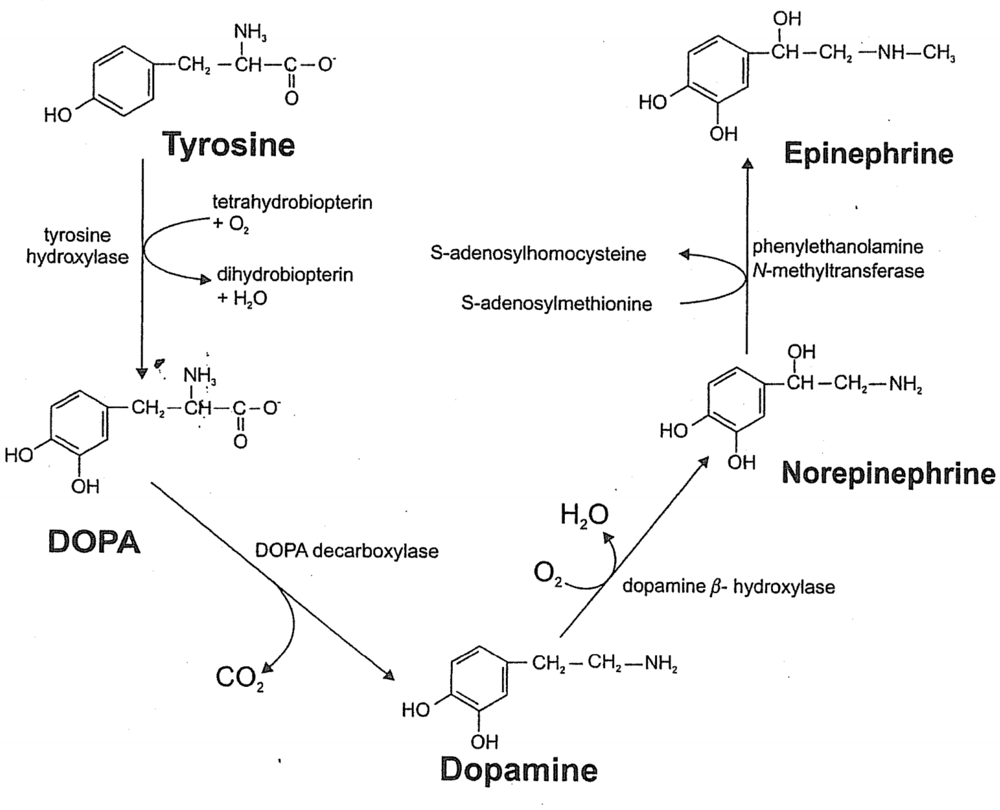
Hình 15.1: Cấu trúc hóa học của catecholamin

1.2. Sinh tổng hợp và giải phóng

Sự chuyển hóa của catecholamin trải qua một số bước với sự xúc tác của một vài enzym. Catecholamin được cô lập, dự trữ trong những túi nhỏ và được giải phóng vào môi trường ngoài tế bào theo cơ chế ngoại xuất bào phụ thuộc canxi. Thời gian tác dụng sinh học của catecholamin phụ thuộc vào hoạt động của quá trình hấp thu, nhờ các protein vận chuyển qua màng tế bào. Sự bất hoạt hoàn toàn xảy ra sau khi catecholamin được hấp thu vào trong tế bào và bị chuyển hóa, phần lớn là do phản ứng khử amin và methyl hóa catecholamin.

1.2.1. Tổng hợp

– *Phản ứng 1*: Catecholamin được tổng hợp từ acid amin tyrosine. Bước đầu tiên của quá trình sinh tổng hợp catecholamin là chuyển tyrosine thành L-Dopa bằng enzym tyrosine hydroxylase.



Hình 15.2: Sinh tổng hợp catecholamin

Nguồn gốc của catecholamin trong mô phụ thuộc vào sự có mặt của enzym tyrosin hydroxylase. Enzym này có mặt chủ yếu trong neuron thần kinh có chất dẫn truyền thần kinh dopamin và noradrenalin trong hệ thống thần kinh trung ương, hệ thần kinh giao cảm, tế bào ưa chrom của tủy thượng thận và hạch ngoại biên của hệ thần kinh ngoại vi.

Tyrosin hydroxylase thuộc họ monooxygenase, cùng enzym phenylalanin hydroxylase; tất cả các enzym này đều cần tetrahydrobiopterin như là một cơ chất để vận hành sự hoạt động hydroxy hóa.

– *Phản ứng 2:* Chuyển L-Dopa thành dopamin được xúc tác bởi enzym decarboxylase, một enzym được phân bố rộng rãi trong mô và đặc hiệu cơ chất với acid amin thơm. Enzym này cần yếu tố cộng tác là pyridoxal-5-phosphat. Dopamin được tạo thành trong bào tương bởi decarboxylase acid amin thơm sau đó được vận chuyển vào các hạt dự trữ -sẵn sàng giải phóng vào synap khi có tín hiệu thần kinh.

– *Phản ứng 3:* Dopamin được hình thành trong các neuron dopamin và tế bào ưa chrom, sau đó được chuyển thành norepinephrine bởi enzym dopamin-β-hydroxylase-enzym có chứa đồng cần cho sự hô hấp tế bào và cần acid ascorbic khi hoạt động. Enzym này tồn tại duy nhất ở những hạt dự trữ, hoặc ở trong nhân ty thể. Hoạt tính của các noradrenergic ở neuron trung tâm và sợi giao cảm ngoại vi phụ thuộc vào sự tích lũy của dopamin trong những hạt dự trữ và sự có mặt của dopamin β-hydroxylase.

– *Phản ứng 4:* Nhờ phenylethanolamin N-methytransferase trong tế bào ưa chrom của tủy thượng thận tạo ra sự chuyển norepinephrin thành epinephrin. Vì phenylethanolamin N-methytransferase là enzym nằm trong bào tương tế bào, bước này phụ thuộc vào sự rò rỉ của norepinephrin từ những hạt dự trữ vào trong bào tương tế bào và sự vận chuyển của nhóm methyl từ S-adenylmethionin sang norepinephrin. Epinerphrin sau đó được vận chuyển vào những hạt ưa chrom-nơi mà các amin này được dự trữ, chờ được giải phóng.

Việc dự trữ catecholamin trong những hạt dạng túi nhờ hai chất vận chuyển monoamin, tế bào nội tiết chứa cả 2 dạng và trong neuron thần kinh chỉ chứa một dạng. Cả hai chất vận chuyển này có độ đặc hiệu rộng với nhiều cơ chất monoamin khác nhau. Cơ chế vận chuyển monoamin chính là bơm proton màng tế bào phụ thuộc ATP-giúp duy trì gradient nồng độ H^+ giữa màng tế bào và ty thể. Gradient nồng độ này bị phá vỡ khi có các tình trạng cạn kiệt năng lượng và pH nội bào thấp, xảy ra khi thiếu máu cục bộ, thiếu oxy mô và ngộ độc cyanid. Hậu quả gây ra tình trạng mất nhanh chóng một lượng lớn các monoamin từ kho dự trữ vào trong bào tương tế bào thần kinh.

1.2.2. Giải phóng

Khác với những gì thường được mô tả, kho dự trữ catecholamin không phải tồn tại ở trạng thái tĩnh đến khi có sự giải phóng ra ngoài tế bào. Kho dự trữ tồn tại với trạng thái cân bằng động học cao qua màng túi dự trữ. Qua màng túi luôn có sự rò rỉ thụ động của các monoamin ra bào tương bên ngoài và được vận chuyển chủ động ngược vào trong của các chất vận chuyển monoamin. Catecholamin được dự trữ trong một vài dạng hạt dự trữ khác nhau về kích thước, loại protein và thành phần peptid.

Quá trình bài xuất xảy ra ở đầu tận của dây thần kinh hoặc những chỗ giãn tĩnh mạch giao cảm, được điều khiển bởi những protein vận chuyển đặc hiệu ở bề mặt tế bào. Những protein này sẽ tương tác với các phân tử protein ở trên bề mặt của những túi chế tiết. Quá trình này được kích thích bởi một dòng Ca^{2+} đi vào, kênh này được điều khiển chủ yếu bằng sự khử cực màng tế bào ở trong tế bào thần kinh và bằng sự giải phóng acetylcholin từ dây thần kinh nội tạng ở tế bào tủy thượng thận. Vì vậy, nhiều peptid, chất dẫn truyền thần kinh và yếu tố thể dịch có thể tác động kích thích quá trình bài tiết hoặc điều chỉnh sự giải phóng các monoamin bằng các kích thích xung động thần kinh. Dopamin, norepinephrin cũng điều chỉnh sự giải phóng của chính nó thông qua vai trò của các receptor tự động (autoreceptor). Sự điều hòa giải phóng và tổng hợp monoamin có mối quan hệ mật thiết với nhau, do đó luôn phải duy trì cân bằng lượng amin bị mất do giải phóng và tổng hợp.

1.2.3. Thoái hóa

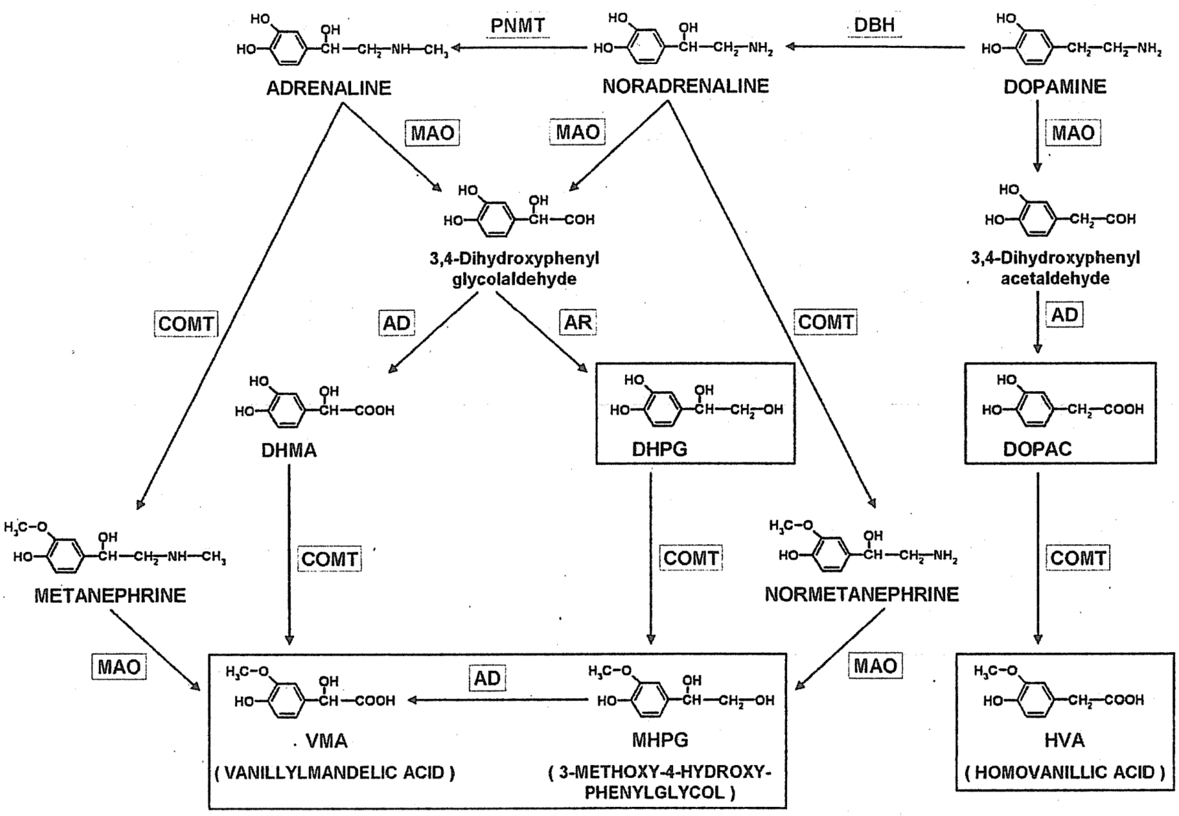
Các enzym chuyển hóa catecholamin đều là những enzym nội bào nên cơ chế chính rút ngắn thời gian tác dụng của catecholamin trong khoảng gian bào chính là cơ chế vận chuyển tích cực, không chuyển hóa bằng enzym. Sự hấp thu nhờ chất vận chuyển thuộc hai nhóm protein lớn chủ yếu nằm trong hoặc ngoài tế bào thần kinh. Chất vận chuyển các monoamin ở tế bào thần kinh bao gồm cả những chất vận chuyển dopamin ở neuron dopaminergic và chất vận chuyển norepinephrin ở neuron norepinephrin. Những chất vận chuyển tương tự này cũng xuất hiện tại một vài nơi không phải là neuron thần kinh như trong tế bào ưa chrom của tủy thượng thận, tế bào màng trong phổi, tế bào biệt hóa của đường tiêu hóa và ở một vài tế bào máu như tiểu cầu. Tuy nhiên phần lớn sự hấp thu các monoamin ở vị trí không phải là neuron thần kinh đơn giản hơn; cơ chế nhờ một loạt các protein vận chuyển thứ phát phụ thuộc chất vận chuyển cation hữu cơ. Những chất vận chuyển này được dành riêng cho khu vực ngoài neuron thần kinh và hoạt động trên một giới hạn rộng của cơ chất hơn là chất vận chuyển monoamin ở màng bào của khu vực neuron thần kinh.

Những chất vận chuyển monoamin thuộc neuron thần kinh là cơ chế chính tạo sự kết thúc nhanh chóng tín hiệu dẫn truyền thần kinh, trong khi những chất vận chuyển ở bên ngoài neuron thần kinh đóng vại trò quan trọng trong việc hạn chế sự lan rộng của tín hiệu thần kinh và giúp tăng sự thanh thải catecholamin khỏi dòng máu. Đối với việc giải phóng norepinephrin ở dây thần kinh giao cảm, khoảng 90% được hấp thu vào tế bào thần kinh, 5% được hấp thu vào khu vực ngoài tế bào thần kinh và 5% vào thẳng dòng máu. Ngược lại, đối với sự giải phóng epinephrine từ tuyến thượng thận, khoảng 90% được giải phóng trực tiếp vào máu và di chuyển nhờ cơ chế vận chuyển monoamin ngoài tế bào thần kinh đi đến gan chuyển hóa. Sự có mặt của quá trình vận chuyển tích cực này làm các monoamin được đào thải nhanh chóng khỏi dòng máu với thời gian bán hủy là dưới 2 phút.

Bên cạnh đó, để kết thúc tác dụng các monoamin, chất vận chuyển monoamin ở màng tế bào tiếp nối chất vận chuyển monoamin ở các túi dự trữ để tái sử dụng lại catecholamin đã giải phóng. Do đó phần lớn norepinephrin được giải phóng và được giữ lại bởi dây thần kinh giao cảm-được tập trung trở lại các túi dự trữ. Điều này giúp giảm yêu cầu cơ chất để tổng hợp chất vận chuyển mới.

Chất vận chuyển monoamin qua màng tế bào là một phần của hệ thống thoái hóa, cùng hoạt động của những enzym khác giúp cho việc bất hoạt hoàn toàn những amin được giải phóng.

Sự thoái hóa của catecholamin xảy ra theo nhiều con đường, xúc tác bởi một chuỗi các enzym và tạo ra rất nhiều chất trung gian chuyển hóa. Sự khử amin của catecholamin bằng enzym monoamin oxidase (MAO) tạo ra chất chuyển hóa trung gian aldehyd, chất này tiếp tục được oxy hóa để tạo thành acid nhờ enzym aldehyd dehydrogenase hoặc bị khử tạo thành glycol nhờ enzym aldose hoặc aldehyd reductase. Chất trung gian dạng aldehyd tạo thành từ dopamin là cơ chất thích hợp cho aldehyd dehydrogenase. Ngược lại, chất trung gian aldehyd tạo thành từ catecholamin bị β-hydroxy hóa (norepinephrin và epinephrin) là cơ chất thích hợp cho aldehyd hoặc aldose reductase. Do đó, cả norepinephrin và epinephrin đều bị khử amin tạo thành 3,4-dihydroxyphenylglycol (DHPG), chất chuyển hóa có nhóm chức rượu và ít khi chuyển hóa thành acid 3,4-dihydroxymandelic acid (DHMA)



Hình 15.3: Con đường chuyển hóa chính của catecholamin. Có sự kết hợp với gốc sulfat tạo ra các chất chuyển hóa quan trọng của dopamin: normetanephrine, metanephrine... DBH: dopamin β-hydroxylase; PNMT: phenylethanolamin – N- methyltransferase; MAO: monoamin oxidase; COMT: catechol-O-methyltransferase; AR: aldose hoặc aldehyd reductase; AD: aldehyd dehydrogenase

COMT là enzym tương ứng cho con đường chuyển hóa chính thứ 2 trong thoái hóa catecholamin, xúc tác methyl hóa nhóm -OH của dopamin tạo thành methoxytyramin, norepinephrin thành normetanephrin, và epinephrin thành metanephrin. COMT không tồn tại trong các neuron (neuron chỉ chứa MAO), nhưng tồn tại cùng với MAO trong phần lớn các mô ngoài neuron thần kinh. Dạng COMT khác gắn với màng tế bào có ái lực cao với catecholamin tồn tại rất nhiều trong tế bào ưa chrom của tủy thượng thận. Do khác biệt về sự có mặt của các enzym chuyển hóa mà catecholamin được tạo ra ở trong neuron thần kinh và tủy thượng thận sẽ đi theo các con đường thoái hóa khác nhau (trong và ngoài neuron thần kinh).

Con đường thuộc neuron quan trọng hơn con đường ngoài neuron đối với chuyển hóa catecholamin được tổng hợp ở neuron thần kinh (ví dụ như norepinephrin được tạo ra ở thần kinh giao cảm). Điều này có hai lý do, một là norepinephrin được giải phóng bởi hệ thần kinh giao cảm được đào thải chủ yếu bởi sự hấp thu thuộc tế bào thần kinh hơn là sự hấp thu nằm ngoài tế bào thần kinh. Thứ hai, trong tình trạng nghỉ ngơi, nhiều norepinephrin đã chuyển hóa bên trong tế bào thần kinh xuất phát từ những kênh rò rỉ những hạt dự trữ hơn là từ kênh vận chuyển của những norepinephrin sau khi giải phóng được bắt giữ lại. Do đó, phần lớn norepinephrin tạo ra trong cơ thể được chuyển hóa ban đầu thành DHPG, phần lớn từ những chất vận chuyển được khử amin bên trong tế bào thần kinh sau sự rò rỉ từ những hạt dự trữ hoặc sau khi giải phóng và tái hấp thu trở lại. Phần lớn DHPG lưu hành trong máu xuất phát từ dây thần kinh giao cảm, rất ít từ não (<5%) và tủy thượng thận (<7%).

DHPG sau đó được O-methyl hóa bởi COMT trong mô không phải thần kinh thành 3-methoxy-4-hydrophenylglycol (MHPG) với lượng nhỏ nhờ khử amin normetanephrin và metanephrin. So với DHPG, chất trung gian MHPG được tạo ra với lượng nhỏ hơn, chỉ ở ngoài tế bào thần kinh, với nguồn lớn nhất là từ tế bào ưa chrom của tủy thượng thận, chiếm tới 90% của metanephrin và 24-40% normetanephrin lưu hành trong máu. Ở tuyến thượng thận, normetanephrin và metanephrin được tạo ra bằng DHPG trong sợi thần kinh giao cảm; từ norepinephrin và epinephrin rò rỉ từ những hạt dự trữ vào bào tương của tế bào ưa chrom.

MHPG được tạo ra từ DHPG và metanephrin được gắn thêm gốc sulfat hoặc được chuyển hóa thành vanillylmandelic acid (MVA) bởi một chuỗi phản ứng của enzym alcohol dehydrogenase và aldehyd dehydrogenase của gan. Ít nhất 90% VMA hình thành trong cơ thể được tạo ra ở trong gan, phần lớn từ sự hấp thu của gan và chuyển hóa của DHPG và MHPG lưu hành trong máu.

Ngược lại với sự tạo ra VMA, sự tạo ra của homovanillic acid (HVA) từ dopamin phụ thuộc phần lớn vào sự O-methyl hóa chất chuyển hóa đã được khử amin của dopamin, 3,4-dihyroxyphenylacetic acid (DOPAC) và sự khử amin của methoxytyramin nhưng ít hơn. Do đó, HVA được hình thành ở nhiều mô, với khoảng 30% lưu hành trong máu và HVA trong nước tiểu tạo ra từ cơ quan thuộc mạc treo ruột và từ não (20%).

Ngoại trừ VMA, tất cả catecholamin và các chất chuyển hóa của chúng được chuyển hóa thành hợp chất có gắn gốc sulfat bởi isoenzym đặc hiệu vận chuyển gốc sulfat (SULT1A3). Coenzym SULT1A3 được tìm thấy với nồng độ cao trong mô dạ dày ruột-đó là nguồn chính của hợp chất sulfat.

Ở người, VMA, hợp chất sulfat và hợp chất glucuronic của MHPG đại diện cho các sản phẩm cuối cùng chính của chuyển hóa norepinephrin và epinephrin. HVA và hợp chất của HVA là những sản phẩm cuối chính của chuyển hóa dopamin. Những sản phẩm cuối này và những hợp chất khác được đào thải chính qua đường niệu. Do đó, độ thanh lọc của thận và nồng độ huyết tương liên quan chặt chẽ tới độ thanh thải của những amin tiền thân này.

Bảng 15.1: Sự bài tiết trung bình qua nước tiểu của catecholamin và các chất chuyển hóa

	Lượng được bài tiết µmol/ngày (µg/ngày)	**%/Tổng norepinephrin và epinephrin**
Epinephrin tự do	0,03(5)	0,1
Norepinephrin tự do	0,18(30)	0,5
Epinephrin và norepinephrin (dạng liên hợp)	0,59(100)	1,7
Metanephrin (tự do và liên hợp)	0,33(65)	1,0
Normetanephrin (tự do và liên hợp)	0,55(100)	1,6
Dihydrophenylglycol (tự do và liên hợp)	1,26(215)	3,7
3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol (tự do và liên hợp)	10,9(2000)	32.0
Vanillylmandenic acid (tự do)	20,2(4000)	59,3
Dopamin (tự do)	1,50(225)	
Dopamin (liên hợp)	2,8(700)	
Methoxytyramin (tự do và liên hợp)	0,8(130)	
Dihydroxyphenylacetic acid (tự do và liên hợp)	7,5(1300)	
Homovanillic acid	37,9(6900)	

2. CHỨC NĂNG CỦA HỆ THỐNG CATECHOLAMIN

Bảng 15.2: Vị trí sản xuất monoamin và hoạt động trong cơ thể

	Vị trí sản xuất	**Hình thức vận chuyển**	**Vị trí hoạt động**
Epinerphrin	Tủy thượng thận (tế bào ưa chrom)	Hormon	Cơ tim, cơ trơn
Norepinephrin	- Hạch thần kinh giao cảm và đám rối thần kinh tự động - Tủy thượng thận - Cuống phổi	- Chỗ nối tế bào - Hormon - Synap thần kinh	- Cơ tim, cơ trơn, nội tâm mạc và tuyến ngoại tiết - Cơ tim và cơ trơn - Tiếp nối thần kinh của hệ thần kinh trung ương
Dopamin	Não giữa, võng mạch, hành khứu, ống tiêu hóa, thận	Synap thần kinh	- Tiếp nối thần kinh trong thê vân - Tiếp nối thần kinh của phần vỏ và rìa não, tuyến yên, võng mạc, hành khứu - Điều hòa bài tiết bicarbonat ruột, tuyến ngoại tiết - Điều hòa natri niệu

Catecholamin điều hòa những hoạt động sinh lý ở mức độ tế bào bằng kết hợp với một loạt các receptor bề mặt. Receptor của hệ adrenergic được phân chia thành $\alpha 1$ (gồm các dưới nhóm $\alpha 1$a,b,d), $\alpha 2$ (gồm các dưới nhóm $\alpha 2$a,b,c), $\beta 1$, $\beta 2$ và $\beta 3$, giúp khơi mào cho các phản ứng nội bào đáp ứng với epinephrin và norepinephrin. So với norepinephrin, epinephrin có ái lực bằng hoặc hơn trên receptor $\alpha 1$ và $\alpha 2$, và có ái lực tương đương trên receptor $\beta 1$. Đối với hoạt động trên receptor $\beta 2$, epinephrin có ái lực cao gấp từ 10-15 lần so với norepinephrin, và norepinephrin hoạt động gấp 10 lần với receptor $\beta 3$. Dopamin có hoạt tính dược động học với receptor $\alpha 1$ và $\alpha 2$ adrenergic nhưng truyền qua các tín hiệu thần kinh trung ương và ngoại vi chủ yếu bởi sự kết hợp chọn lọc với họ receptor dopaminergic D1, D2, D3, D4 và dưới nhóm D5.

2.1. Hệ thống thần kinh trung ương

Norepinephrin và dopamin chỉ chiếm 1-2% tổng số các chất dẫn truyền thần kinh ở não nhưng đóng một vai trò hết sức quan trọng trong các hoạt động chức năng của hệ thần kinh tự động và truyền thông tin. Chúng được tạo ra phần lớn ở khu vực cuống phổi bởi sợi trục của neuron thần kinh. Mặc dù hiểu biết về hệ thống adrenergic và dopaminergic vẫn còn chưa đầy đủ nhưng vai trò của chúng trong hệ thống thần kinh trung ương và đánh giá sự thiếu hụt của chúng ngày càng quan trọng trong chẩn đoán và điều trị. Phần lớn sự tổng hợp norepinephrin ở não diễn ra ở cầu não và phần lưới của hành não. Dopamin cũng là một chất trung gian dẫn truyền thần kinh quan trọng trong hệ thống thần kinh trung ương. Dopamin chiếm hơn một nửa sự sản xuất catecholamin của não nhưng sự phân bố và chức năng của nó khác biệt hoàn toàn với norepinephrin. Chất dẫn truyền thần kinh dopamine liên quan đến quá trình truyền tín hiệu tế bào và điều hòa sự bài tiết hormon.

2.2. Hệ thống thần kinh giao cảm

Trong hệ thống thần kinh ngoại biên, norepinephrin là một chất trung gian thần kinh quan trọng của nhánh giao cảm thuộc hệ thần kinh tự động. Hệ thống thần kinh giao cảm đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa chức năng tim mạch trong việc đáp ứng với những stress về tâm lý, thay đổi nhiệt độ... Với hoạt động của hệ giao cảm, nhịp tim tăng lên, mạch ngoại vi nông, tiểu động mạch giãn rộng và huyết áp tăng. Bên cạnh đó, kích thích của hệ thống giao cảm làm giãn đồng tử, ức chế cơ trơn của ruột, tiểu phế quản, bàng quang, co cơ thắt. Các tín hiệu thần kinh giao cảm hoạt động cân bằng với phần phó giao cảm của hệ thống thần kinh tự động để duy trì sự hằng định nội môi.

2.3. Hệ thống tủy thượng thận

Mặc dù được coi là một phần của hệ thống thần kinh giao cảm, tủy thượng thận sản xuất và bài tiết catecholamin khác với chức năng của norepinephrin được bài tiết bởi dây thần kinh giao cảm. Tủy thượng thận và dây thần kinh giao cảm được điều hòa riêng biệt, thường có sự điều khiển phân hướng trong sự đáp ứng với các loại stress khác nhau.

Tuyến thượng thận bao phủ đỉnh trên của thận. Mỗi tuyến bao gồm một phần ngoài – là vùng vỏ giàu lipid, và vùng tủy bên trong mỏng chứa nhiều tế bào ưa chrom. Tủy thượng thận dày khoảng 2mm và chiếm 1/10 trọng lượng của toàn tuyến. Tủy thượng thận được nuôi dưỡng bằng động mạch trực tiếp hoặc từ các mạch máu của vùng vỏ. Các mạch máu thuộc vùng vỏ rất quan trọng cung cấp các steroid để điều hòa chức năng của vùng tủy thượng thận.

Đặc điểm của tế bào ưa chrom của tủy thượng thận là sự có mặt của hàng trăm hạt dự trữ catecholamin với kích thước 100-300 nm. Những hạt này chuyển thành màu nâu khi tiếp xúc với dung dịch Kali bichromat, bạc nitrat do oxy hóa epinephrin và norepinephrin. Quá trình này được gọi là phản ứng ưa chrom, từ đó mới có các thuật ngữ tế bào ưa chrom và hạt ưa chrom. Có ít nhất hai dạng của tế bào ưa chrom đã được xác định trong tủy thượng thận ở phần lớn các loài động vật dựa trên sự khác biệt của các hạt ưa chrom.

Tủy thượng thận sản xuất ra phần lớn epinephrin-cũng được coi là hormon, bài tiết trực tiếp vào dòng máu để hoạt động ở những tế bào cách xa với nơi mà nó được giải phóng. Epinephrin giải phóng từ tuyến thượng thận đóng vai trò chủ yếu như một chất chuyển hóa hơn là hormon điều hòa huyết động. Mặt khác, epinephrin kích thích việc phân hủy lipid, tân tạo thể ceton, sinh nhiệt và phân hủy glycogen, làm tăng nồng độ glucose máu do tác dụng kích thích phân hủy glycogen và tăng tân tạo glucose. Epinephrin cũng có tác dụng lớn đối với chức năng của phổi, gây ra kích thích receptor β2 làm giãn đường thở.

2.4. Hệ thống dopaminergic ngoại vi

Dopamin được coi là chất trung gian dẫn truyền thần kinh ở trong não và là chất trung gian trong sự sản xuất norepinephrin và epinerphrin ở vùng ngoại vi. Phần lớn lượng dopamin được bài tiết qua nước tiểu. Phần lớn dopamin của dây thần kinh giao cảm và tủy thượng thận được chuyển thành norepinephrin.

Bảng 15.3: Tỷ lệ catecholamin và chất chuyển hóa lưu hành trong máu nguồn gốc từ tuyến thượng thận

	Tuyến thượng thận	Tổng lượng của toàn cơ thể	Sự tham gia của tuyến thượng thận
Catecholamin			
Epinephrin	979	1075	91%
Norepinephrin	274	3953	7%
Dopamin	6	>290	<2%
Chất chuyển hóa			
Metanephrin	449	494	91%
Normetanephrin	91	392	23%
DHPG	665	13964	5%
DOPAC	300	>4120	>7%

3. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Catecholamin có vai trò quan trọng trong sức khỏe và bệnh tật con người. Dư thừa catecholamin liên quan tới stress, hạ huyết áp hoặc thể tích máu, thiếu hụt hormon tuyến giáp, suy tim xung huyết và loạn nhịp tim. Thiếu hụt catecholamin gặp trong hạ huyết áp tư thế tự phát. Mặc dù việc định lượng catecholamin và các chất chuyển hóa của chúng đã được sử dụng rộng rãi nhưng hay dùng nhất ở các trường hợp khối u thần kinh nội tiết. U các tế bào ưa chrom bài tiết catecholamin bao gồm u tế bào ưa chrom, u cận hạch và u nguyên bào thần kinh.

3.1. U tế bào ưa chrom

U tế bào ưa chrom là khối u sản xuất catecholamin bắt nguồn từ tế bào ưa chrom. Khoảng 10% khối u sản xuất catecholamin bắt nguồn từ mô giao cảm ưa chrom ngoài tuyến thượng thận, thường nằm ở khoang bụng, được coi là u cận hạch. Trong khi đó, phần lớn những u cận hạch xuất phát từ mô cận giao cảm ở ngực và cổ và không sản xuất được catecholamin.

U tế bào ưa chrom và u cận hạch sản xuất catecholamin thường được phát hiện nhờ các dấu hiệu và triệu chứng tương ứng tác dụng sinh học của catecholamin được giải phóng bởi khối u. Tăng huyết áp là dấu hiệu thường gặp nhất và có thể được duy trì hoặc bột phát. Các dấu hiệu khác có thể xuất hiện như đau đầu, đánh trống ngực, vã mồ hôi, tái nhợt, khó thở, buồn nôn, lo lắng và mệt mỏi. Mặc dù đau đầu, đánh trống ngực và toát mồ hôi không phải là các triệu chứng đặc hiệu nhưng sự có mặt của chúng với tăng huyết áp là những chỉ điểm rất có ý nghĩa của khối u. Dấu hiệu và triệu chứng xảy ra bộc phát phản ánh giai đoạn bài tiết catecholamin. Những cơn bộc phát này thường kéo dài ít nhất là một giờ với những khoảng nghỉ giữa cơn thay đổi rất khác nhau.

Phần lớn u tế bào ưa chrom khởi phát tự nhiên, nhưng có một tỷ lệ khoảng 25% có liên quan đến hội chứng u mang tính chất gia đình. U tế bào ưa chrom trong u đa tuyến nội tiết typ 2 do đột biến của tế bào tiền sinh ung thư. Phần lớn những khối u này lành tính, chỉ khoảng 10-15% là ác tính. Nguy cơ ác tính sẽ tăng cao ở các bệnh nhân có khối u nguyên phát ngoài tuyến thượng thận. Việc chẩn đoán u tế bào ưa chrom ác tính không cần thiết dựa vào đặc điểm của mô bệnh học, thay vào đó là bằng chứng của việc di căn xa (ở phổi, gan, hạch và xương). Di căn xảy ra khoảng 20 năm sau khi cắt bỏ khối u lành tính. Do đó tất cả các bệnh nhân có tiền sử mắc những khối u này có nguy cơ cao tái phát hoặc trở thành ác tính nên khám sàng lọc định kỳ.

Các bằng chứng hóa sinh về sự sản xuất quá mức catecholamin được dùng cho chẩn đoán u tế bào ưa chrom dựa trên việc định lượng catecholamin, metanephrin và VMA trong nước tiểu. Phần lớn bệnh nhân bị huyết áp cao và có các triệu chứng gây ra bởi u tế bào ưa chrom đều tăng cao nồng độ những thành phần trên trong nước tiểu, giúp chẩn đoán khối u trở lên dễ dàng.

U tế bào ưa chrom rất hiếm gặp, xảy ra với tỷ lệ <0,2% bệnh nhân bị tăng huyết áp. Tuy nhiên do tỷ lệ tăng huyết áp cao và các triệu chứng do u tế bào ưa chrom rất đa dạng nên nhiều bệnh nhân có những triệu chứng khác nhau, vì vậy u tế bào ưa chrom cần phải được xem xét trên những bệnh nhân có kèm theo hoặc không kèm theo tăng huyết áp. Những bệnh nhân có nguy cơ cao mắc u tế bào ưa chrom, bao gồm những người có tiền sử khối u hoặc có u bất thường của tuyến thượng thận cần làm xét nghiệm độc lập với sự có mặt của các triệu chứng lâm sàng.

3.2. U nguyên bào thần kinh

U nguyên bào thần kinh là một khối u ác tính đặc trưng bởi sự sản xuất quá mức catecholamin và các chất chuyển hóa của chúng. Đó là một khối u của dây thần kinh giao cảm sau hạch, giống như u tế bào ưa chrom, bắt nguồn từ mào thần kinh. Không giống u tế bào ưa chrom, u nguyên bào thần kinh rất hiếm gặp ở người lớn, phần lớn là xảy ra ở trẻ em. U nguyên bào thần kinh chiếm xấp xỉ 7% ung thư ở trẻ em và là khối u ác tính thường gặp nhất được chẩn đoán trong những năm đầu đời. Tỷ lệ mới mắc u nguyên bào thần kinh là 10/1.000.000 trường hợp mỗi năm. Mặc dù các trường hợp mắc bệnh có tính chất gia đình đã được báo cáo nhưng phần lớn u nguyên bào thần kinh xuất hiện ngẫu nhiên.

Vị trí của u nguyên bào thần kinh này phần lớn nằm trong ổ bụng, bắt nguồn từ tuyến thượng thận hoặc phần trên của bụng, ít gặp hơn là những khối u nằm ở phần cổ, ngực hoặc vùng khung chậu. Xấp xỉ gần 60% u nguyên bào thần kinh nằm bên ngoài tuyến thượng thận, trong khi u tế bào ưa chrom thì tỷ lệ này là 10%. U nguyên bào thần kinh thường di căn đến tủy xương, xương, hạch bạch huyết, gan và ít gặp hơn là da, tinh hoàn và các cấu trúc nội sọ.

Tăng huyết áp và các dấu hiệu khác biểu hiện sự hoạt động quá mức của hệ giao cảm thường ít gặp ở u nguyên bào thần kinh, ngược lại với biểu hiện cơn tăng huyết áp kịch phát gặp ở u tế bào ưa chrom. Bệnh nhân thường phát hiện ra khi khối u đã lớn và có các dấu hiệu lâm sàng phản ánh ảnh hưởng của các cơ quan lân cận và những bất thường về máu do di căn tủy xương.

4. ĐỊNH LƯỢNG CATECHOLAMIN

Có thể định lượng các catecholamin trong huyết tương hoặc nước tiểu bằng phương pháp miễn dịch enzym (ELISA) hoặc sắc ký lỏng cao áp (HPLC) [8].

Định lượng catecholamin trong nước tiểu (24 giờ):

Chuẩn bị bệnh nhân: Để bảo đảm xét nghiệm được chính xác, trước khi lấy nước tiểu 1 tuần, không được sử dụng các thuốc có thể ảnh hưởng đến sự xác định catecholamin bằng phương pháp đo huỳnh quang như: tetracyclin, ampicillin, erythromycin, các chất này có thể chuyển hoá thành catecholamin như DOPA, α-methyldopa. Chụp chiếu X quang cũng ảnh hưởng đến kết quả định lượng

Tránh sử dụng các thức ăn và đồ uống có thể ảnh hưởng đến kết quả xét nghiệm trong 2, 3 ngày trước khi làm xét nghiệm này như caffein (có trong cà phê, chè, cacao, sôcôla), các amin (có trong chuối, quả óc chó, quả bơ, pho mát, bia và rượu vang đỏ), bất kỳ loại thực phẩm nào chứa vani, cam thảo, thuốc aspirin. Không được hút thuốc lá trong 24 giờ thu gom nước tiểu.

Cách lấy mẫu và bảo quản nước tiểu 24 giờ:

Cho sẵn vào bình sẽ chứa nước tiểu 10 mL HCl 10% để bảo quản trước khi thu lượm nước tiểu. Bệnh nhân đi tiểu ra ngoài cho kiệt, bắt đầu tính giờ để từ đó bắt đầu đi tiểu vào bình. Khi đủ 24 giờ, bệnh nhân đi tiểu lần cuối vào bình, thể tích thu được là nước tiểu 24 giờ.

Thể tích nước tiểu cần được đo một cách chính xác và được ghi lại. Lấy 20 ml nước tiểu 24 giờ thu được cho vào một lọ vô trùng và gửi đến phòng xét nghiệm.

Trường hợp cần bảo quản lâu hơn cần điều chỉnh nước tiểu về pH4 và bảo quản trong ngăn đá cho đến khi phân tích. Nếu cần chuyển đi bằng máy bay hay tầu thuỷ cần bảo quản trong túi đá khô.

Lấy mẫu máu và bảo quản:

Máu tĩnh mạch được lấy cho vào một ống nghiệm chứa sẵn heparin theo nồng độ 25U/mL máu. Ly tâm ngay để lấy huyết tương. Huyết tương được bảo quản ở trong ngăn đá cho đên khi đem định lượng catecholamin và dẫn xuất.

Giá trị bình thường

Hàm lượng bình thường của catecholamin trong huyết tương và trong nước tiểu/ 24 giờ được chỉ ra ở Bảng 4.

Bảng 15.4: Hàm lượng bình thường của catecholamin trong huyết tương và trong nước tiểu/ 24 giờ

	Adrenalin	Noradrenalin	Dopamin
Huyết tương	< 100 pg/mL	< 600 pg/mL	< 100 pg/mL
Nước tiểu/ 24 giờ	< 20 µg/ 24 giờ (110 nmol/ 24 giờ)	< 90 µg/ 24 giờ (535 nmol/ 24 giờ)	< 600 µg/ 24 giờ (3900 nmol/ 24 giờ)

* Các giá trị nêu trên có thể thay đổi theo các kỹ thuật định lượng được sử dụng.

Ý nghĩa lâm sàng

Nồng độ cao của các catecholamin

Nồng độ cao của các catecholamin trong máu và nước tiểu có liên quan với sự căng thẳng (stress), điều này có thể bị cảm ứng từ các phản ứng tâm lý hoặc stress môi trường như tiếng ồn lớn, ánh sáng cực mạnh hoặc nồng độ glucose máu thấp.

Nồng độ cao của các catecholamin cũng có thể gây nên bởi sự thiếu hụt enzym *monoamine oxidase* (MAO), enzym xúc tác cho sự thoái hoá các catecholamin. Khi gen mã hoá cho MAO bị đột biến, MAO được sản xuất không có chức năng chuyển hoá các catecholamin, làm cho nồng độ các catecholamin trong máu và nước tiểu tăng một cách đáng kể.

Nồng độ rất cao của các catecholamin (còn gọi là ngộ độc catecholamin)

Nồng độ rất cao của các catecholamin, có thể xảy ra trong trong các trường như:

Chấn thương hệ thần kinh trung ương do sự kích thích hoặc do tổn thương một số nhân trong thân não, đặc biệt là các nhân não ảnh hưởng đến hệ thống thần kinh giao cảm. Trong y học khẩn cấp, tình trạng này được gọi là sự tích luỹ catecholamin.

Gây ra bởi các khối u thần kinh- nội tiết (neuroendocrine) trong tủy thượng thận (u tế bào ưa chrom), có thể điều trị khỏi.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày chuyển hóa catecholamin: tổng hợp, giải phóng và thoái hóa
2. Trình bày chức năng hệ thống catecholamin trên hệ thần kinh trung ương và thần kinh giao cảm
3. Trình bày chức năng catecholamin nguồn gốc tủy thượng thận và ngoại vi
4. Trình bày ứng dụng xét nghiệm định lượng catecholamin trên lâm sàng
5. Trình bày phương pháp lấy mẫu và định lượng catecholamin trong máu và nước tiểu

Chương 16

DẤU ẤN UNG THƯ

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Trình bày được thế nào là một dấu ấn ung thư.*
2. *Phân loại được các dấu ấn ung thư.*
3. *Trình bày được bản chất và ứng dụng của các dấu ấn ung thư chủ yếu.*

Một dấu ấn sinh học là một đặc trưng của một bệnh, được đo khách quan và được đánh giá như một chỉ điểm của các quá trình sinh học thông thường, quá trình bệnh học, hoặc sự đáp ứng với điều trị.

Dấu ấn ung thư là những sản phẩm của khối u hoặc của cơ thể chủ tạo ra để đáp ứng lại sự có mặt của khối u trong cơ thể. Các dấu ấn này thường được sử dụng để đánh giá sự khác biệt giữa mô khối u và mô lành hoặc xác định sự tồn tại của khối u căn cứ vào các kết quả xét nghiệm máu hoặc các dịch tiết.

Về mô bệnh học, mô ung thư được chia thành 3 thể căn cứ vào mức độ biệt hóa: (*1*) thể biệt hóa; (*2*) thể kém biệt hóa và (*3*) thể chưa biệt hóa (anaplastic). Dấu ấn ung thư có thể là yếu tố bản chất hóa sinh hay miễn dịch của từng giai đoạn phát triển và biệt hóa của khối u. Nhìn chung, đa số các dấu ấn ung thư đều là những chất được tế bào khối u biểu hiện lại của thời kỳ bào thai của mô cơ quan đó (Bảng 16.1).

Bảng 16.1. Mức độ biểu hiện dấu ấn ung thư ở một số mô

Dấu ấn	Bình thường	Mô bào thai liên quan gần	Liên quan xa	Không liên quan
CEA	Đại tràng	Dạ dày, gan, tụy	Phổi, vú	U lympho
AFP	Gan, buồng trứng	Ruột, dạ dày, tụy	Phổi	Tế bào biểu mô phổi
hCG	Tử cung	U tế bào mầm	Gan	Tế bào biểu mô phổi
Serotonin	Ung thư hạch nội tiết	Tuyến thượng thận	Tế bào yến mạch, phổi	

Chú thích: CEA: carcinoembryonic antigen; AFP: alphafetoprotein; hCG: human chorionic gonadotropin.

Có một số dấu ấn ung thư đặc hiệu đối với từng loại ung thư nhất định song cũng có những dấu ấn lại thấy ở một số loại ung thư. Nhiều dấu ấn được biểu hiện ở cả những mô không phải ung thư và mô ung thư. Do vậy các dấu ấn này không được sử dụng để chẩn đoán ung thư. Tuy nhiên, thường nồng độ các dấu ấn này trong máu cao phản ánh mức độ hoạt động của khối u cũng như thể tích khối u.

Một dấu ấn ung thư lý tưởng trên lâm sàng phải là dấu ấn đặc hiệu với một loại ung thư nhất định, đồng thời dấu ấn này phải có độ nhạy đủ để có thể phát hiện những khối u nhỏ giúp cho việc chẩn đoán sớm hoặc sàng lọc. Tuy nhiên, trên thực tế thì có rất ít các dấu ấn đặc hiệu cho một loại ung thư riêng biệt (tumor-specific marker) mà đa số các dấu ấn được biểu hiện ở các khối u khác nhau trên cùng một mô (tumor-associated marker). Các dấu ấn này thường được phát hiện với lượng cao ở mô ung thư hoặc trong máu của bệnh nhân ung thư so với mô của khối u phì đại lành tính hoặc trong máu người bình thường. Các dấu ấn ung thư còn có giá trị trong việc đánh giá sự tiến triển của bệnh cũng như theo dõi hiệu quả điều trị bệnh.

1. LỊCH SỬ PHÁT HIỆN CÁC DẤU ẤN UNG THƯ

Dấu ấn ung thư đầu tiên là protein Bence Jones (1846) được phát hiện bằng cách kết tủa protein trong nước tiểu bằng cách đun sôi trong môi trường acid. Protein Bence Jones được dùng để chẩn đoán đa u tủy. Hơn 100 năm sau, Porter, Edelman và Poulik đã nhận giải Nobel nhờ công trình xác định protein Bence Jone là chuỗi nhẹ của kháng thể đơn dòng được bài tiết bởi tương bào. Protein này thường xuất hiện với vệt sắc, gọn ở vùng globulin khi điện di protein huyết thanh. Việc chẩn đoán đa u tủy thường căn cứ vào kết quả phân tích này cùng với sự tăng nồng độ kháng thể đơn dòng trong huyết thanh. Bảng 16.2 đã tóm tắt lịch sử phát triển các dấu ấn ung thư trong đó protein Bence Jones được cho là điểm mốc quan trọng của giai đoạn phát triển đầu tiên. Giai đoạn thứ 2 được tính từ 1928-1963 với việc phát hiện ra hormon, enzym, isoenzym và các protein khác ứng dụng trong chẩn đoán ung thư, khởi đầu việc ứng dụng phân tích nhiễm sắc thể của tế bào khối u. Trong một số trường hợp, các dấu ấn đó được sử dụng một cách hiệu quả trong việc chẩn đoán các khối u riêng biệt. Song ứng dụng các dấu ấn ung thư trong việc theo dõi bệnh nhân chỉ được bắt đầu khi bước sang giai đoạn thứ 3 với việc phát hiện ra alpha fetoprotein (AFP) năm 1963 và carcinoembryonic antigen (CEA) năm 1965. Việc biểu hiện những dấu ấn ung thư trên trong quá trình phát triển của bào thai và khối u đã tạo nên một thuật ngữ khoa học là *dấu ấn phát triển ung thư* (oncodevelopmental markers). Giai đoạn thứ 4 bắt đầu từ 1975 với sự phát hiện ra kháng thể đơn dòng và ứng dụng để phát hiện các kháng nguyên ung thư bào thai và các kháng nguyên nguồn gốc từ các dòng tế bào ung thư. Các kháng nguyên có bản chất là carbohydrat như CA 125, CA 15-3, và CA 27.29. Các tiến bộ về di truyền phân tử sử dụng các đầu dò phân tử và kháng thể đơn dòng, kể cả các thành tựu nghiên cứu trong lĩnh vực gen ung thư, gen áp chế và các gen liên quan đến quá trình sửa chữa ADN đã mở ra một kỷ nguyên mới, ứng dụng các dấu ấn ung thư ở mức độ phân tử. Các dấu ấn này là công cụ chẩn đoán hữu hiệu ở mức độ tế bào. Ví dụ: gen *ras* đột biến có thể được phát hiện ở các mẫu DNA của tế bào niêm mạc ruột bong ra ở trong phân ứng dụng trong chẩn đoán ung thư đại trực tràng. Việc phát hiện ra các gen nhạy cảm trong ung thư vú như BRCA 1 và BRCA 2 đã mở ra triển vọng sàng lọc các thể ung thư vú có tính chất gia đình trong các cá thể có nguy cơ cao.

Ngay từ đầu thế kỷ 21, các kỹ thuật và công nghệ mới đã được áp dụng để phát hiện và ứng dụng các dấu ấn ung thư mới. Trong số những công nghệ đó, phải kể đến công nghệ genomic và proteomic với các kỹ thuật hiện đại như kỹ thuật phân tích cADN, microarray, tissue microarray, sắc ký khối phổ...đã tạo nên những công cụ hữu hiệu phục vụ nghiên cứu và chẩn đoán. Thêm vào đó, việc phát triển ứng dụng công nghệ tin y sinh đã tạo nên một bước đột phá quan trọng trong việc phân tích các số liệu thu được phục vụ chẩn đoán, tiên lượng, phòng bệnh và điều trị.

Bảng 16.2. Sơ lược lịch sử phát hiện các dấu ấn ung thư

Năm	Tác giả	Dấu ấn
1846	H. Bence Jones	Protein Bence Jones
1928	W.H. Brown	Hội chứng ectopic hormon
1930	B. Zondek	hCG
1932	H. Cushing	ACTH
1949	K. Oh-Uti	Mất kháng nguyên nhóm máu
1959	C. Markert	Isoenzym
1963	G. I. Abelev	AFP
1965	P. Gold và S. Freeman	CEA
1969	H. Heubner và G. Todaro	Oncogen
1975	H. Kohler và G. Milstein	Kháng thể đơn dòng
1980	G. Cooper, R. Weinberg và M. Bishop	Đầu dò oncogen và chuyển nhiễm
1985	H. Harris, R. Sager và A. Knudson	Gen áp chế
2001	Nhiều nhà khoa học	Genomics và proteomics sử dụng microarrays, sắc ký khối phổ, phân tích đa biến.

2. ỨNG DỤNG LÂM SÀNG

Các dấu ấn ung thư có thể được sử dụng phục vụ chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị cũng như phục vụ cho liệu pháp điều trị đích. Lý tưởng, dấu ấn ung thư phải được sản xuất bởi các tế bào khối u và có thể phát hiện được ở trong các dịch cơ thể. Các dấu ấn này phải không có mặt ở người khỏe mạnh hoặc ở mô phì đại lành tính. Vì vậy mà các dấu ấn ung thư này có thể được sử dụng để chẩn đoán cho từng cá thể hoặc dùng để sàng lọc trong cộng đồng. Các dấu ấn ung thư mà có mặt ở cả mô lành, mô phì đại lành tính và mô ung thư, không có đủ độ đặc hiệu thì sẽ không được sử dụng trong sàng lọc ung thư. Tuy nhiên, trong một số trường hợp nếu tỷ lệ mắc ung thư cao trong một số cộng đồng dân cư thì có thể ứng dụng các dấu ấn này để sàng lọc trong cộng đồng. Ví dụ như việc sử dụng AFP để sàng lọc ung thư gan nguyên phát ở Trung Quốc và Alaska. Kháng nguyên đặc hiệu tuyến tiền liệt (PSA) kết hợp với siêu âm giúp chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt.

Bảng 16.3. Thực trạng việc ứng dụng dấu ấn ung thư

Ứng dụng	**Giá trị áp dụng**	**Nhận xét**
Sàng lọc ung thư	Hạn chế	Các dấu ấn phải tăng nhanh ở giai đoạn đầu của quá trình phát sinh và phát triển khối u. Trong khi đa số đều xuất hiện ở giai đoạn muộn. Đa số các dấu ấn đều không đặc hiệu đối với 1 thể loại ung thư cụ thể (trừ PSA) do vậy hay tạo nên dương tính giả. Sàng lọc nếu được tiến hành thì phải triển khai được ở cộng đồng dân cư.
Chẩn đoán ung thư	Hạn chế	Đa số các dấu ấn ung thư có độ nhạy và độ đặc hiệu thấp. Tuy nhiên đối với cộng đồng nhỏ, có nguy cơ cao vì việc ứng dụng dấu ấn trong chẩn đoán có giá trị.
Tiên lượng	Hạn chế	Đa số các dấu ấn đều có giá trị tiên lượng song độ chính xác thì không cao và không đảm bảo được cho việc điều trị can thiệp.
Tiên đoán đáp ứng điều trị	Quan trọng	Mặc dù các dấu ấn ung thư có giá trị tiên đoán đáp ứng điều trị nhưng có rất ít dấu ấn đạt được yêu cầu này. Ví dụ: thụ thể hormon steroid có giá trị trong việc tiên đoán đáp ứng với kháng estrogen và Her-2/neu ứng dụng tiên đoán đáp ứng với Herceptin ở bệnh nhân ung thư vú.
Phân loại giai đoạn phát triển khối u	Hạn chế	Tương tự như mục "tiên lượng" bởi lẽ các số liệu thu được đều không đủ tin cậy để có thể phân định chính xác giai đoạn phát triển của khối u trừ khi số liệu đó phản ánh thể tích khối u.
Phát hiện khối u tái phát hoặc thoái triển	Chưa rõ ràng	Mặc dù việc sử dụng các dấu ấn sinh học để phát hiện ung thư tái phát hết sức quan trọng song còn nhiều hạn chế do: (a) Thời gian ngắn (tính theo tuần hoặc tháng) nên không phản ánh đúng hiệu quả; (b) Các phương pháp điều trị bệnh tái phát ít hiệu quả; (c) Một số nhóm bệnh nhân biểu hiện các dấu ấn ung thư không rõ ràng nên khó đánh giá; (e) Trong một số trường hợp, các dấu ấn ung thư cung cấp thông tin không chính xác (sự tăng và giảm không tương đồng với mức độ phát triển khói u) dẫn đến chỉ định điều trị không đúng (không đủ liều hoặc quá liều).
Định vị khối u và định hướng điều trị phóng xạ	Hạn chế	Chỉ một số dấu ấn có giá trị cho mục đích ứng dụng này song vào thời điểm hiện tại sự thành công còn nhiều hạn chế.
Theo dõi hiệu quả điều trị	Quan trọng	Sử dụng dấu ấn ung thư theo dõi hiệu quả điều trị là phương pháp hết sức quan trọng, chi phí thấp và là biện pháp thăm dò không xâm lấn.

Giai đoạn tiến triển lâm sàng của ung thư có thể được căn cứ vào việc định lượng các dấu ấn ung thư. Sự tăng nồng độ dấu ấn ung thư trong huyết thanh phản ánh mức độ phát triển của khối u. Mức độ cao, thấp của dấu ấn có thể được sử dụng để tiên lượng. Tuy nhiên, giá trị của việc tiên lượng lại tùy thuộc vào từng bệnh nhân và từng thể loại ung thư. Sau lần điều trị hiệu quả ban đầu (ví dụ như phẫu thuật) giá trị định lượng dấu ấn ung thư phải giảm. Tốc độ giảm có thể được tiên lượng dựa vào chỉ số nửa cuộc đời của dấu ấn. Ví dụ: nửa cuộc đời của PSA là 2-3 ngày, của hCG là 12-20 giờ, còn của AFP là 5 ngày. Nếu nửa cuộc đời của dấu ấn sau khi điều trị dài hơn giá trị dự kiến chứng tỏ việc phẫu thuật loại bỏ khối u không hiệu quả. Do vậy, sự giảm của dấu ấn có thể phản ánh mức độ thành công của phương pháp điều trị và mức độ tiến triển của bệnh.

Việc phát hiện ung thư tái phát giúp ích cho việc điều trị sớm hoặc thay đổi phương pháp điều trị. Định lượng PSA cho phép phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt sau phẫu thuật cắt bỏ tuyến. Dấu ấn ung thư vú CA 27.29 có khả năng phát hiện bệnh tái phát trước khi xuất hiện các biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân ung thư vú được điều trị bằng hóa chất.

Đa số giá trị của các dấu ấn ung thư phản ánh khách quan hiệu quả và sự đáp ứng điều trị. Với ung thư vú, nồng độ các dấu ấn như CA 15-3 hay CA 27.29 thay đổi phụ thuộc vào hiệu quả điều trị và biểu hiện lâm sàng ở bệnh nhân. Giá trị của dấu ấn tăng khi ung thư ở giai đoạn phát triển, giảm ở giai đoạn thoái lui và không thay đổi khi ung thư ở giai đoạn ổn định. Tuy nhiên, ứng dụng động học của các dấu ấn trong theo dõi sự phát triển của khối u lại khá phức tạp bởi lẽ giá trị của các dấu ấn trong việc đáp ứng điều trị trên lâm sàng có thể thay đổi chậm hơn so với thực tế.

Thêm vào đó, kháng thể kháng các dấu ấn ung thư được gắn phóng xạ có thể được sử dụng để định vị và xác định kích thước khối u (radioimmunoscintigraphy) hoặc để dẫn đường cho các kháng thể gắn phóng xạ tấn công vị trí khối u. Ví dụ: sử dụng kháng thể gắn phóng xạ kháng CEA để định vị khối u đại trực tràng và áp dụng các kháng thể kháng ferritin gắn phóng xạ này để tiêu diệt ung thư gan nguyên phát. Hướng tiếp cận này cũng được sử dụng đối với việc điều trị bằng kháng thể kháng khối u và có gắn phóng xạ.

3. HIỆU QUẢ VÀ HƯỚNG DẪN LÂM SÀNG

Để có thể đánh giá hiệu quả ứng dụng lâm sàng của các dấu ấn ung thư cần thiết phải thiết lập các giá trị tham chiếu, giá trị tiên lượng, đánh giá sự phân bố của kết quả phân tích dấu ấn cũng như xác định mức độ trị số của các dấu ấn trong quản lý bệnh tật.

Việc chẩn đoán và xác định giai đoạn ung thư liên quan đến nhiều công cụ chẩn đoán như: thăm khám lâm sàng, các kỹ thuật chẩn đoán hình ảnh và các xét nghiệm. Các công cụ này cùng với nhiều các dấu ấn ung thư được dùng để sàng lọc, chẩn đoán, phân giai đoạn, tiên lượng cũng như định hướng điều trị. Tuy nhiên, không phải tất các dấu ấn ung thư đều phù hợp đối với tất các các ứng dụng, cũng như không phải tất cả các thể ung thư đều có các dấu ấn ung thư đặc hiệu. Chính vì vậy, mỗi thể loại ung thư và mỗi dấu ấn ung thư phải được nghiên cứu ứng dụng thích hợp. Các bác sĩ lâm sàng phải được đào tạo kỹ lưỡng để có thể đưa ra chỉ định chính xác cho mỗi dấu ấn ung thư cũng như đối với mỗi thể loại ung thư nhất định.

Nhiều tổ chức quốc tế đã ban hành những hướng dẫn đối với việc sử dụng dấu ấn ung thư trên lâm sàng như: Viện Hàn lâm khoa học quốc gia về Hóa sinh lâm sàng (NACB); Hiệp hội Châu Âu về dấu ấn ung thư (EGTM); Hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS); Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO) và nhiều tổ chức khác.

Bảng 16.4. Tóm tắt các hướng dẫn sử dụng dấu ấn ung thư của một số tổ chức quốc tế

Loại ung thư	NACB	ASCO	ACS	EGTM
Vú	ER và PR đối với tất cả các loại ung thư. CA 15-3/CA 27.29 để theo dõi bệnh	Sử dụng thường quy CA 15-3; không khuyến cáo CA 27.29. Tăng CA 15-3 hoặc CA 27.29 gợi ý thất bại trong điều trị. Không khuyến cáo sử dụng thường xuyên CEA. ER và PR dùng để xác định lần điều trị đầu tiên. Thụ thể hormon steroid được dùng để chọn bệnh nhân điều trị bằng hormon. Bệnh nhân có biểu hiện quá mức HER-2neu (c-ErbB-2) được điều trị Herceptin (trastuzumab)	Không	Thụ thể steroid ở mô dùng để tiên đoán đáp ứng điều trị bằng hormon. CEA và protein liên quan với gen MUC1 trong huyết thanh được dùng để tiên lượng, theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị. HER-2/neu ở mô dùng để tiêng lượng đáp ứng với Herceptin (trastuzumab) ở bệnh nhân
Buồng trứng	CA 125 là công cụ chẩn đoán và theo dõi điều trị	Không	Không	CA 125 là công cụ chẩn đoán, theo dõi điều trị và tiên lượng tái phát
Tuyến tiền liệt	PSA với DRE. %fPSA khi PSA nằm trong khoảng 4-10 ng/mL và DRE âm tính	Hướng dẫn theo mức độ phát triển của di căn bệnh	PSA và DRE dùng để sàng lọc và phát hiện	tPSA và DRE dùng để sàng lọc, phát hiện và tiên lượng. %fPSA dùng để chẩn đoán phân biệt khi tPSA nằm giữa 4-10 ng/mL và DRE âm tính.

Tế bào mầm	AFP, hCG, LD để chẩn đoán và theo dõi ung thư dương vật. AFP để chẩn đoán NSGCT	Không	Không	AFP, hCG, LD và PLAP để chẩn đoán, xác định giai đoạn, tiên lượng, theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị. AFP để chẩn đoán NSGCT
Đại trực tràng	CEA để theo dõi điều trị	CEA để tiên lượng, phát hiện tái phát và theo dõi điều trị	Không	CEA để phát hiện bệnh, tiên lượng, theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị
Tuyến thần kinh nội tiết	Catecholamin nước tiểu, VMA, HVA là những dấu ấn chẩn đoán ung thư thần kinh, u tuyến thượng thận		Không	
U tủy	Diện di protein huyết thanh (đối với M spike)	Không	Không	Không
Phổi	Không	Không	Không	NSE dùng để chẩn đoán phân biệt. CYFRA 21-1, CEA, và/hoặc NSA dùng để theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị

Chú thích: Viện Hàn lâm khoa học quốc gia về Hóa sinh lâm sàng (NACB); Hiệp hội Châu Âu về dấu ấn ung thư (EGTM); Hội Ung thư Hoa Kỳ (ACS); Hội Ung thư lâm sàng Hoa Kỳ (ASCO); Total PSA (tPSA); Free PSA (fPSA); Nonseminomatous germ cell tumors (NSGCT).

4. CÁC DẤU ẤN UNG THƯ

Có nhiều kỹ thuật xác định và đo lường các dấu ấn ung thư như: sử dụng kỹ thuật enzym, miễn dịch, sắc kí, điện di, sắc kí khối phổ kết hợp với sắc kí khí hay sắc kí lỏng và kỹ thuật microarray. Việc sử dụng kỹ thuật nào phụ thuộc vào bản chất, nguồn gốc và mẫu được sử dụng để xét nghiệm của dấu ấn ung thư đó.

4.1. Dấu ấn ung thư bản chất enzym

Các dấu ấn ung thư bản chất là enzym là nhóm đầu tiên được phát hiện. Sự tăng hoạt độ các enzym này chính là dấu hiệu xác định sự tồn tại của khối u. Việc xác định các dấu ấn ung thư bản chất enzym thường đơn giản và kỹ thuật thường dùng là kỹ thuật quang phổ để xác định hoạt độ enzym. Kỹ thuật miễn dịch phóng xạ (RIA) được ứng dụng từ những năm 50 của thế kỉ trước. Việc xác định khối lượng phân tử enzym cũng được ứng dụng tiếp sau đó song ý nghĩa lâm sàng không nhiều.

Trong một số trường hợp, sự thay đổi hoạt độ hoặc trọng lượng phân tử của enzym và isozym không đủ đặc hiệu và độ nhạy để chẩn đoán ung thư. Ví dụ trường hợp ngoại lệ này là PSA. PSA có hoạt tính protease nhẹ và trình tự acid amin thuộc nhóm serin protease của gia đình kallikrein. PSA được biểu hiện ở các mô bình thường, phì đại lành tính và mô ung thư tuyến tiền liệt. Ngoài ra PSA còn được biểu hiện với mức độ thấp ở một số mô khác. Sự bất thường của các enzym được coi là dấu ấn ung thư thể hiện qua mức độ biểu hiện các enzym (isozyme) này ở dạng bào thai hoặc biểu hiện lạc chỗ các enzym này.

Các enzym tồn tại ở nồng độ cao trong tế bào. Các enzym được giải phóng vào hệ tuần hoàn do sự hủy hoại tế bào hoặc do thay đổi tính thấm màng của các tế bào ung thư. Trong thời gian enzym được giải phóng vào hệ tuần hoàn thì sự di căn của tế bào cũng có thể xuất hiện. Đa số các enzym đều không đặc hiệu cho một cơ quan nhất định nào do vậy các enzym này thường chỉ là các dấu ấn ung thư không đặc hiệu. Sự tăng nồng độ enzym có thể là tín hiệu của ung thư di căn.

Alkaline phosphatase

Enzym này trong huyết thanh có nguồn gốc từ gan hoặc đường mật. Alkaline phosphatase tăng trong ung thư gan nguyên phát hoặc thứ phát. Nồng độ enzym này tăng cao trong huyết thanh còn có tác dụng gợi ý tới tình trạng di căn xương hoặc gan. Trong trường hợp ung thư di căn gan, nồng độ alkaline phosphatase huyết thanh thường song hành với các kết quả xét nghiệm đánh giá chức năng gan khác. Để chẩn đoán xác định nguồn gốc của enym này, người ta tiến hành xét nghiệm các enzym khác của gan như 5'-nucleotidase hay γ-glutamyltransferase. Việc xác định các isoenzym của alkaline phosphatase cũng giúp ích thêm việc xác định nguồn gốc của enzym này. Isoenzym alkaline phosphatase nguồn gốc từ gan bền với nhiệt hơn so với isoenzym nguồn gốc từ xương. Một số loại ung thư khác như ung thư lympho, ung thư xương, ung thư bạch cầu cũng gây tăng nồng độ alkaline phosphatase huyết tương.

Placental alkaline phosphate (PALP) được sản xuất bởi tế bào nuôi (trophoblast) tăng trong huyết thanh ở phụ nữ có thai. PALP tăng trong nhiều loại ung thư như ung thư buồng trứng, phổi, dạ dày ruột, Hodgkin...

Creatin kinase (CK)

Xúc tác phản ứng phosphoryl hóa creatin bởi adenosine triphosphate. CK có cấu trúc dimer gồm 2 tiểu đơn vị: M (cơ) và B (não). Có 3 dạng isozym là CK1 (BB), CK2 (MB) và CK3 (MM). CK1 tồn tại ở não, tuyến tiền liệt, đường tiêu hóa, phổi, bàng quang, tử cung, rau thai. Cơ tim có nồng độ CK2 cao nhất (khoảng 20%). CK3 có ở cơ xương và cơ tim.

CK1 tăng trong ung thư tuyến tiền liệt và ung thư phổi tế bào nhỏ. Tuy nhiên, CK1 cũng tăng trong một số bệnh ác tính như ung thư vú, đại trực tràng, buồng trứng và dạ dày do vậy việc ứng dụng lâm sàng của dấu ấn ung thư CK1 cần kết hợp với các xét nghiệm thăm dò khác thì mới đem lại hiệu quả cao.

Lactat dehydrogenase (LD)

Là enzym của con đường chuyển hóa glucose, được giải phóng ra ngoài khi tế bào bị phá hủy. Tăng LD không đặc hiệu đối với các khối u ác tính. LD tăng trong nhiều bệnh ung thư như ung thư gan, ung thư lympho không Hodgkin, ung thư bạch cầu cấp, ung thư đường tiêu hóa và ung thư phổi. Nồng độ LD huyết thanh song hành với kích thước khối u và là một trong những dấu ấn có giá trị tiên lượng về tiến triển bệnh. Giá trị theo dõi hiệu quả điều trị của LD hạn chế. Việc xét nghiệm các isoenzym chỉ có giá trị trong việc xác định tính đặc hiệu tổ chức của khối u. Ví dụ LD5 tăng cao trong ung thư gan di căn. Sự tăng cao LD5 trong dịch não tủy là dấu hiệu sớm cho sự di căn đến hệ thần kinh trung ương.

Enolase đặc hiệu thần kinh (Neuron-specific enolase: NSE)

Enolase còn có tên gọi là phosphopyruvate hydratase là một enzym của quá trình đường phân. NSE là một dạng của enolase được tìm thấy trong mô thần kinh và các tế bào của hệ nội tiết như: ung thư phổi tế bào nhỏ (SCLC), ung thư thần kinh (neuroblastoma) ung thư hạch, ung thư tủy, ung thư tuyến giáp và ung thư tụy nội tiết... NSE huyết thanh được định lượng bằng kỹ thuật RIA. Giới hạn trên của NSE là 12,5 μg/mL. Bệnh nhân SCLC có độ nhạy tới 80% và độ đặc hiệu trong khoảng 80-90%. Dấu ấn NSE song hành với giai đoạn phát triển của khối u nên có giá trị tiên lượng và đánh giá hiệu quả điều trị bằng hóa chất. Kỹ thuật nhuộm miễn dịch NSE có giá trị chẩn đoán phân biệt giữa SCLC và các thể ung thư khác.

Trên 90% trẻ em bị ung thư thần kinh có tăng NSE huyết thanh. NSE càng cao thì tiên lượng càng kém và chỉ số này song hành với mức độ phát triển của khối u.

Prostatic acid phosphatase (PAP)

Acid phosphatase bao gồm tất cả các phosphatase thủy phân phosphate este ở pH tối ưu dưới 7. Các enzym này có ở lysozym của tế bào biểu mô chế tiết. Mặc dù acid phosphatase được sản xuất bởi tuyến tiền liệt song nó cũng được tìm thấy ở hồng cầu, tiểu cầu, bạch cầu, tủy xương, xương, gan, tụy, thận và ruột.

PAP có pH tối ưu trong khoảng từ 5-6, không bền ở pH lớn hơn 7 và ở nhiệt độ trên 37°C. Enzym này có thể phân biệt được với các acid phosphatase khác bằng tartrate, một chất ức chế mạnh PAP có nguồn gốc từ tuyến tiền liệt. Enzym này được sử dụng như một dấu ấn ung thư từ 1938 bởi Gutman và cộng sự. Dấu ấn này được sử dụng để sàng lọc và phân giai đoạn phát triển của ung thư tuyến tiền liệt. Ngoài ra dấu ấn này còn có giá trị trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị. Tăng cao PAP trong những trường hợp ung thư xương ác tính, đa u tủy xương và ung thư xương di căn và một số thể ung thư khác. Tuy nhiên, PAP cũng tăng trong một số trường hợp phì đại lành tính như BPH, bướu giáp, loãng xương.

Việc ứng dụng lâm sàng PAP đã được thay thế bởi PSA. PAP không nhạy bằng PSA trong sàng lọc sớm ung thư. PAP chỉ được sử dụng để chẩn đoán xác định ung thư tuyến tiền liệt di căn và phân giai đoạn của thể ung thư này.

Kallikreins

Là nhóm các serine protease. Gen mã hóa kallikrein người (hK) có chiều dài 300 kb nằm ở nhiễm sắc thể 19q13.4 và có chứa 15 phân đoạn gen kallikrein (KLK1 đến KLK15). Đây là chùm serine protease lớn nhất trong bộ gen người. Tất cả các thành viên trong gia đình hK giống nhau về cấu trúc gen (vùng không mã hóa đầu 5', kích thước các exon và intron và sự bố trí các vùng gen này). Tất cả các KLK đều được sản xuất ở dạng tiền peptid (prepropeptide) với chuỗi peptid tín hiệu dài 17-20 acid amin và peptid hoạt hóa có 4-9 acid amin. Thêm vào đó, chúng có vùng bảo toàn (conserve) chứa 10-12 cystein để hình thành 6 cầu disulfide. Hầu hết hoạt động của các gen này đều chịu sự điều hòa bởi các hormon steroid.

KLK được biểu hiện ở nhiều mô gồm tuyến tiền liệt, vú, buồng trứng, tinh hoàn. KLK3 (PSA) biểu hiện mạnh ở tuyến tiền liệt và một phần nhỏ ở vú, tuyến giáp, tuyến nước bọt, phổi và khí quản. Trong khi KLK11 và KLK12 thì biểu hiện nhiều ở trên 10 loại mô và biểu hiện ít ở 4 loại mô khác.

Việc ứng dụng của KLK như các dấu ấn ung thư rất khác nhau. Một số KLK liên quan đến ung thư tuyến nội tiết (ung thư tuyến tiền liệt,vú, tinh hoàn và buồng trứng). hKLK6 trong huyết thanh có giá trị chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi ung thư buồng trứng. hKLK6 ở tế bào thì có giá trị trong tiên lượng ung thư vú. hKLK5, hKLK6, hKLK10 và hKLK11 huyết thanh cũng được sử dụng để chẩn đoán và theo dõi ung thư buồng trứng và nồng độ cao của hKLK10 trong tế bào là dấu hiệu tiên lượng xấu của ung thư buồng trứng và ung thư vú. Sự biểu hiện gen kallikrein liên quan đến tiên lượng tốt và xấu của nhiều loại ung thư như ung thư tuyến tiền liệt, buồng trứng và ung thư vú.

mARN và protein của KLK ở mô ung thư được định lượng nhờ RT-PCR, Northern và Western blot và các kỹ thuật miễn dịch. Kỹ thuật hóa mô miễn dịch cũng được sử dụng để phát hiện KLK7 ở mô ung thư buồng trứng và KLK10 ở mô ung thư tinh hoàn.

Prostate-specific antigen (PSA)

Là dấu ấn ung thư có nhiều triển vọng nhất trong khoảng 1 thập kỷ gần đây. Đây là một trong số ít dấu ấn ung thư có tính đặc hiệu tổ chức, được phát hiện năm 1971 bởi Hara và cộng sự. PSA có ở mô tuyến tiền liệt bình thường, phì đại, quá sản và ác tính.

PSA là chuỗi glycoprotein đơn với 7% carbohydrat. PSA có 237 acid amin với 4 chuỗi carbohydrat liên kết với chuỗi peptid ở vị trí acid amin 45 (asparagin); 69 (serin), 70 (threonin) và 71 (serin). Đầu N-tận của chuỗi là isoleucin và đầu C-tận là prolin, trọng lượng phân tử 28.430 và điểm đẳng điện trong khoảng 6,8-7,2 vì PSA có nhiều isoform. Gen mã hóa PSA nằm ở nhiễm sắc thể 19 và trình tự nucleotid giống kallikrein 82% vì cùng họ serine protease của gia đình kallikrein. PSA có hoạt tính giống chymotrypsin và trypsin.

PSA tồn tại trong hệ tuần hoàn ở 2 dạng: phần lớn PSA ở dạng phức hợp với chất ức chế protease α_1-antichymotrypsin (ACT), MW 100.000 hoặc ở dạng phức hợp với α_2 - macroglobulin (AMG); một phần nhỏ PSA ở dạng tự do với MW 28.430. Đa số các phản ứng miễn dịch định lượng cả PSA tự do và PSA ở dạng phức hợp với ACT nhưng không đo được AMG-PSA. Trong tinh dịch người, PSA có thể được phân tách thành 5 isoform. PSA-A và PSA-B là thể hoạt động, enzym nguyên vẹn có khả năng tạo phức hợp với ACT. PSA-C, PSA-D và PSA-E là những thể gãy (nicked form) với cầu disulfide bị bẻ gãy, không có hoặc có hoạt tính enzym yếu. Thể PSA tự do bất hoạt có 3 dạng phân tử đặc trưng: bPSA, pPSA và iPSA. bPSA ở mô nằm ở vùng chuyển đổi của tuyến tiền liệt và là nguồn fPSA trong huyết thanh người phì đại lành tính tuyến tiền liệt. pPSA nằm ở vùng ngoại vi của tuyến tiền liệt và là nguồn fPSA trong huyết thanh bệnh nhân ung thư.

PSA được tổng hợp chủ yếu ở mô tuyến tiền liệt, song PSA cũng được tổng hợp ở nhiều mô khác, đặc biệt là các mô liên quan chịu sự điều hòa của hormon. Gen khởi động (promoter) của PSA có 3 yếu tố đáp ứng với androgen và có thể được hoạt hóa bởi androgen, progestin và glucocorticoid. Sự có mặt của PSA ở mô vú liên quan đến sự tồn tại của thụ thể progesteron và estrogen. Những bệnh nhân này có tiên lượng khả quan song họ lại không đáp ứng với liệu pháp điều trị bằng tamoxifen. PSA dương tính liên quan chặt chẽ đến các khối u nhỏ, thụ thể steroid dương tính, tiến triển chậm và tỷ lệ sống dài hơn. PSA có thể được định lượng từ dịch hút từ vú (NAF) để đánh giá nguy cơ ung thư vú. Những phụ nữ không có yếu tố nguy cơ ung thư vú khi có PSA trong dịch hút cao còn phụ nữ ung thư vú có PSA trong dịch hút này thấp.

PSA là một dấu ấn ung thư đặc biệt có giá trị đối với ung thư tuyến tiền liệt. Dấu ấn này được sử dụng để phát hiện, phân giai đoạn ung thư và theo dõi điều trị ung thư tuyến tiền liệt cũng như đánh giá mức độ tiến triển của khối u. Để tăng giá trị của xét nghiệm PSA trong chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt có một vài giải pháp đã được đưa ra. Một trong số các giải pháp đó là phân tích trị số PSA trong mối tương quan với tuổi: 0-2,5 μg/L đối với đàn ông tuổi từ 40-49; 0-3,5 μg/L cho tuổi từ 50-59; 0-4,5 μg/L cho tuổi từ 60-69 và 0-6,5 μg/L đối với đàn ông tuổi từ 70-79. Bằng cách giảm giá trị giới hạn trên cho phép phát hiện sớm ung thư tuyến tiền liệt ở những người đàn ông trẻ. Một giải pháp nữa được đưa ra để chẩn đoán sớm ung thư tuyến tiền liệt dựa trên chỉ số "mật độ PSA" (PSA density). Chỉ số này được tính bằng cách chia trị số PSA cho thể tích của tuyến tiền liệt (được đo nhờ siêu âm). Bệnh nhân có PSA trong khoảng 4-10 μg/L, kết quả kiểm tra trực tràng âm tính, mật độ PSA tăng cao thì sẽ có nguy cơ cao ung thư tuyến tiền liệt. Một giải pháp nữa là lập biểu đồ theo dõi dọc PSA để xác định mức độ tăng của chỉ số này theo thời gian. Kết quả cho thấy tốc độ tăng của PSA khác biệt giữa nhóm người lành, bệnh nhân u xơ và ung thư tuyến tiền liệt trong đó bệnh nhân ung thư tuyến tiền liệt tăng trên 0,75 μg/L/năm. Chỉ số này đối với PSA tự do (fPSA) lại càng có ý nghĩa. Việc ứng dụng tỷ lệ phần trăm fPSA làm tăng độ nhạy và độ đặc hiệu cho việc chẩn đoán ung thư tuyến tiền liệt đặc biệt đối với những trường hợp

PSA trong khoảng 4-10 µg/L hoặc 2-20 µg/L . ProPSA (pPSA) được chứng minh là có giá trị hơn fPSA trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt với PSA trong khoảng 2,5-4,0 µg/L. PSA phức hợp (cPSA) làm tăng độ đặc hiệu của xét nghiệm PSA tổng số trong việc phát hiện ung thư tuyến tiền liệt.

Human glandular kallikrein 2 (hK2)

hk2 và PSA (human kallikrein 3) đều là serine protease có chung 80% trình tự acid amin, được biểu hiện chủ yếu ở tế bào biểu mô tuyến tiền liệt. Giống như PSA, hK2 ở tinh dịch cao gấp 100.000 lần so với huyết thanh.

Xét nghiệm hóa mô miễn dịch cho thấy các mô biểu hiện hK2 cao ở các mô ung thư ác tính và di căn hạch. hK2 biểu hiện thấp ở mô ung thư lành tính hơn và u xơ tiền liệt tuyến. hK2 huyết thanh hoặc tổng hK2/fPSA là yếu tố tiên lượng pT2a/b-PCa tốt hơn so với fPSA. hK2 huyết thanh là chỉ số duy nhất có giá trị chẩn đoán phân biệt chính xác pT2a/b từ lớn hơn hoặc tương đương với pT3a-PCa. Thêm vào đó hK2 còn chẩn đoán phân biệt giai đoạn 3 tiến triển với giai đoạn 1 chậm tiến triển và giai đoạn 2 PCa. Xét nghiệm hK2 bằng kỹ thuật miễn dịch.

Hệ thống hoạt hóa urokinase-plasminogen (Urokinase-plasminogen activator system: uPA)

Gồm có 3 thành phần chính là yếu tố hoạt hóa urokinase-plasminogen (uPA), thụ thể gắn uPA màng (uPAR), và chất ức chế uPA (PAI-1 và PAI-2). uPA được tổng hợp dưới dạng chuỗi peptid đơn bất hoạt. Chuỗi này được hoạt hóa bằng cách cắt ở vị trí giữa lysin 158 và isoleucin 159 với sự tham gia của các protease như cathepsin B, L và hK2. Thể hoạt động của uPA gồm có chuỗi A, gắn với thụ thể bề mặt tế bào uPAR và chuỗi B có hoạt tính xúc tác. uPA xúc tác phản ứng chuyển plasminogen thành plasmin có vai trò trong chuyển hóa các thành phần của khoảng gian bào (ECM), hoạt hóa các metalloproteinase (MMPs), giải phóng các yếu tố phát triển (GF) như FGF2, TGFβ. Hoạt tính của uPA được kiểm soát bởi 2 yếu tố ức chế PAI-1 và PAI-2. Hai yếu tố này không chỉ điều hòa hoạt tính của uPA mà còn tham gia vào nhiều quá trình khác như tân tạo mạch, kết dính và di chuyển tế bào, và ức chế quá trình chết theo chương trình của tế bào.

uPA được sử dụng như là một dấu ấn có giá trị tiên lượng ung thư vú và một số loại ung thư khác. Khi uPA cao, tiên lượng bệnh xấu và khi uPA thấp thì tiên lượng khả quan hơn. Giá trị tiên lượng của uPA tốt hơn nhiều so với các tiêu chí tiên lượng truyền thống như: tình trạng hạch, kích thước khối u, độ phát triển và tình trạng thụ thể estrogen (ER). PAI-1 liên quan chặt chẽ với mức độ tiến triển của khối u. Tăng PAI-1 tương ứng với khối u càng ác tính. Điều này được lý giải bởi vai trò của PAI-1 trong quá trình ức chế sự tăng sinh mạch và ức chế quá trình chết theo chương trình của tế bào. Gần đây, nhiều nhà nghiên cứu đã đề nghị sử dụng uPA và PAI-1 như là dấu ấn tiên lượng ung thư vú trên lâm sàng.

Bên cạnh đó, uPA còn có giá trị trong tiên lượng ung thư đại trực tràng, ung thư buồng trứng, thận, gan, tụy, bàng quang, phổi và ung thư tử cung. Chính vì vậy, uPA có thể được coi như là một dấu ấn có giá trị tiên lượng chung đối với các loại hình ung thư.

Cathepsin

Là protease của lysosome, gồm có 3 loại cathepsin B, D, và L có vai trò trong sự phát sinh và phát triển của khối u. Như các protease khác, cathepsin được tổng hợp ở dạng tiền chất có trọng lượng phân tử cao sau đó trải qua quá trình biến đổi để trở thành dạng hoạt hóa. Cathepsin B (CB) là protease phụ thuộc lưu huỳnh thông thường được tìm thấy ở lysosome và được hoạt hóa bởi cathepsin D (CD) và metalloproteinase ở khoảng gian bào. CB hoạt hóa sẽ hoạt hóa uPA và metalloproteinase đặc hiệu. Cathepsin L (CL) có độ đặc hiệu giống CB, tuy nhiên enzym này có hoạt tính đối với cả các phân tử cơ chất có kích thước phân tử nhỏ. Cathepsin D, giống CB là protease của lysosome tuy nhiên CD thuộc nhóm aspartyl protease.

Sự biểu hiện và tính đặc hiệu tổ chức của CB khác biệt giữa các khối u so với mô lành. Sự tăng cường biểu hiện của CB liên quan tới ung thư vú, đại trực tràng, dạ dày, phổi, và ung thư tuyến tiền liệt, xương... Sự thay đổi tính đặc hiệu tổ chức của CB thấy ở mô ung thư đại trực tràng, biểu mô tuyến giáp, ung thư thần kinh đệm, ung thư biểu mô tuyến vú... Sự thay đổi mức độ biểu hiện và tính đặc hiệu tổ chức liên quan đến sự xâm lấn của khối u, sự thoái hóa của khoảng gian bào và sự phát triển của khối u. Thoái hóa của khoảng gian bào liên quan đến sự hoạt hóa của CB và các protease khác như MMP và uPA. Thêm vào đó, khoảng gian bào bị thoái hóa sẽ giải phóng ra các yếu tố phát triển: bFGF, IGF-1, EGF và TGF-β liên quan đến khoảng gian bào.

Nồng độ CB liên quan đến mức độ tiến triển của ung thư đặc biệt đối với ung thư vú, tuy nhiên dấu ấn này không giá trị như uPA. Sự biểu hiện cao CD nội bào ở mô ung thư là tiên lượng xấu đối với một số loại hình ung thư như: ung thư gan, ung thư biểu mô dạ dày, ung thư đầu cổ, và ung thư vú. CL có giá trị tiên lượng đối với ung thư vú đối với cả trường hợp có hạch và không có hạch. Giá trị tiên lượng của dấu ấn này tăng khi kết hợp phân tích với một số dấu ấn khác như CB, CD, tình trạng thụ thể hormon steroid.

Metalloproteinase ở khoảng gian bào (Matrix metalloproteinase: MMP).

MMP là một nhóm gồm 23 endopeptidase phụ thuộc kẽm, có chức năng thoái hóa khoảng gian bào. Đa số các MMP được bài tiết dưới dạng zymogen và dạng hoạt hóa thì được cắt bỏ vùng N-tận có chiều dài 10 kDa. Hoạt tính thủy phân protein của trung tâm hoạt động enzym bị ức chế bởi các chất ức chế metalloproteinase tổ chức (TIMP). MMP được chia thành 4 nhóm nhỏ dựa trên tính đặc hiệu: collagenase, gelatinase, stromelysin và MMP của màng.

MMP liên quan đến quá trình tái tạo mô, lành vết thương cũng như quá trình phát triển khối u, xâm lấn và di căn. Tăng cường biểu hiện MMP-2 và MMP-9 liên quan tới sự tiến triển của ung thư miệng, ung thư phổi và bàng quang, buồng trứng và ung thư tuyến giáp thể nhú. MMP-3 và MMP-9 tăng cường biểu hiện ở ung thư nội mạc tử cung, ung thư thực quản. Sự biểu hiện của MMP-7 liên quan chặt chẽ đến độ ác tính của khối u.

MMP cũng là những dấu ấn có giá trị tiên lượng để đánh giá sự tái phát, mức độ ác tính của khối u. Tăng MMP-2 hoặc MMP-3 huyết thanh có giá trị tiên lượng tái phát ung thư đường tiết niệu. Tăng biểu hiện MMP-2 ở tế bào u buồng trứng cũng là dấu hiệu của sự tái phát của khối u. Sự biểu hiện một số MMP có giá trị tiên lượng nguy cơ di căn ví dụ: biểu hiện MMP-1 liên quan đến di căn hạch của ung thư tử cung và di căn màng bụng của ung thư dạ dày. Ức chế MMP có thể là chiến lược trong điều trị ung thư.

Trypsin inhibitor liên quan khối u (Tumor-associated trypsin inhibitor: TATI)

TATI là trypsin inhibitor có trọng lượng phân tử 6 kDa và được phát hiện lần đầu tiên ở nước tiểu của bệnh nhân ung thư buồng trứng.

TATI giống hệt trypsin inhibitor được bài tiết bởi tuyến tụy (PSTI) và còn được gọi là Kazal inhibitor. TATI được biểu hiện mạnh ở tế bào nang tuyến tụy cùng với trypsinogen. TATI nhanh chóng được lọc bởi thận và một nửa đời sống của TATI trong hệ tuần hoàn là 6 phút.

TATI được đánh giá là dấu ấn ung thư có giá trị đối với nhiều loại ung thư mặc dù nó tăng ở một số bệnh viêm tụy, tổn thương tụy. Trong nhiều trường hợp ung thư, tăng TATI là do khối u sản xuất. Tăng TATI trong cả huyết thanh và nước tiểu thường gặp trong ung thư buồng trứng. Trong ung thư buồng trứng thể nhầy, 45% bệnh nhân tăng TATI ở giai đoạn I, và 90%-100% tăng ở giai đoạn IV. 55%-60% bệnh nhân ung thư nội mạc tử cung giai đoạn muộn có tăng TATI song chỉ có 20% số bệnh nhân này tăng ở giai đoạn sớm. TATI cũng tăng trong ung thư cổ tử cung song SCCA và CEA là dấu ấn có giá trị tốt hơn trong thể loại ung thư này. TATI cũng có giá trị trong ung thư dạ dày ruột và ung thư đường tiết niệu. TATI có giá trị trong ung thư tuyến tụy, tăng 75-90% trong tổng số bệnh nhân. Trong ung thư dạy dày, TATI tăng trong 40-65% bệnh nhân và tăng càng cao thì tiên lượng càng xấu. 60-80% bệnh nhân ung thư tế bào gan nguyên phát và 75-100% bệnh nhân ung thư đường mật tăng TATI. Trên lâm sàng, độ nhạy của TATI đối với ung thư tế bào gan nguyên phát giống như AFP và đặc biệt có giá trị đối với thể AFP âm tính. 37-74% bệnh nhân ung thư đại trực tràng có tăng TATI. Song đối với những bệnh nhân này thì dấu ấn CEA có giá trị hơn nhiều. Với ung thư bàng quang thì TATI có giá trị hơn so với các dấu ấn khác và là một yếu tố tiên lượng quan trọng. Với ung thư thận thì TATI có độ nhạy cao hơn nhiều so với CEA, CA 15-3, CA 125 và CA19-9 và có giá trị trong việc theo dõi tiến triển bệnh sau phẫu thuật.

TATI được định lượng trong huyết thanh và nước tiểu bởi kỹ thuật miễn dịch phóng xạ.

Telomerase

Là cấu trúc đặc biệt của đầu tận nhiễm sắc thể ở tế bào có nhân. Telomerase gồm các cấu trúc lặp lại hexanucleotid (TTAGGG) ở đầu tận của nhiễm sắc thể có tác dụng ức chế cơ chế sửa chữa DNA khỏi sự liên kết đầu các nhiễm sắc thể với nhau. Cấu trúc này đóng vai trò như là đồng hồ cho sự phân bào, ghi nhận các quá trình nhân lên và quyết định thời gian sống của các tế bào bình thường. Sau mỗi chu kỳ nhân lên thì telomeric DNA vòng bị mất. Tuy nhiên, biểu hiện chức năng của telomerase là cơ chế để vượt qua được sự mất telomeric DNA ở tế bào mầm và tế bào gốc. Telomera là ribonucleoprotein reverse transcriptase có tác dụng kéo dài đầu tận telomere sử dụng một đoạn RNA làm khuôn. Có 2 thành phần chính cần cho hoạt tính của telomerase là human telomerase RNA (hTR) chứa khuôn cho quá trình sao chép và human telomerase reverse transcriptase (hTERT) chứa tiểu đơn vị có hoạt tính enzym.

Bảng 16.5. Các dấu ấn ung thư bản chất enzym

Enzym	Kỹ thuật	Loại ung thư
Acohol dehydrogenase	Hoạt độ	Gan
Aldolase	Hoạt độ	Gan
Alkaline phosphatase	Hoạt độ	Xương, gan, máu
Alkaline phosphatase tử cung	Hoạt độ	Buồng trứng, phổi, nguyên bào nuôi, dạ dày, ruột, bệnh Hodgkin
Amylase	Hoạt độ	Tụy,...
Aryl sulfatase B	Hoạt độ	Đại trực tràng, vú
Creatin kinase BB	Hoạt độ	Tuyến tiền liệt, phổi (tế bào nhỏ), vú, đại trực tràng, buồng trứng
Esterase	Hoạt độ	Vú
Galatosyltransferase	Hoạt độ	Đại trực tràng, bàng quang, dạ dày ruột,...
γ-Glutamyltransferase	Hoạt độ	Gan
Hexokinase	Hoạt độ	Gan
Lactat dehydrogenase	Hoạt độ	Gan, lymphoma, leukemia...
Leucin aminopeptidase	Hoạt độ	Tụy, gan
Neuron-specific enolase	RIA	Phổi (tế bào nhỏ), thần kinh, hạch, sắc tố, tụy,...
5'-nucleotidase	Hoạt độ	Gan
Prostatic acid phosphatase	Hoạt độ/IMA	Tuyến tiền liệt
PSA	IMA	Tuyến tiền liệt
Pyruvat kinase	Hoạt độ	Gan,...
Ribonulase	Hoạt độ	Buồng trứng, phổi,...
Sialytransferase	Hoạt độ	Vú, ruột, phổi
Terminal deoxytransferase	Hoạt độ	Leukemia
Thymidin kinase	RIA/ Hoạt độ	Leukemia, u lympho, phổi (tế bào nhỏ)

Chú thích: radioimmunoassay (RIA); immunometric assay (IMA)

Telomerase hoạt động mạnh trong quá trình bào thai nhưng bị ức chế ở đa số các tế bào soma. Tế bào mầm, tế bào lympho hoạt hóa và các tế bào bất tử không có biểu hiện sự cắt ngắn chiều dài của telomere và có hoạt tính telomerase. Do vậy các tế bào khối u cũng mang hoạt tính telomerase và có thể là dấu ấn đặc hiệu cho sự chuyển dạng tế bào.

Hoạt tính telomerase phát hiện ở hơn 80% các thể loại ung thư: phổi, vú, tụy, bàng quang...Tuy nhiên, nó không cần thiết cho sự phát triển của khối u. Hoạt tính của enzym này liên quan đến sự ác tính của khối u và có giá trị trong tiên lượng bệnh.

4.2. Dấu ấn ung thư bản chất là hormon

Hormon được sử dụng như dấu ấn ung thư từ hơn 50 năm trước đây. Việc ứng dụng kỹ thuật RIA để định lượng một hormon đặc hiệu cho phép theo dõi hiệu quả điều trị bệnh nhân ung thư. Hiện nay việc áp dụng kháng thể đơn dòng trong định lượng hormon cho phép thu được kết quả chính xác hơn và ít độc hại hơn so với RIA. Sự sản xuất hormon ở bệnh nhân ung thư liên quan đến 2 con đường riêng biệt: (*1*) mô nội tiết sản xuất một lượng dư thừa hormon; (*2*) hormon được sản xuất bởi mô không phải của tuyến nội tiết (hội chứng lạc chỗ), ví dụ ACTH có thể được sản xuất bởi tế bào nhỏ của phổi. Chính vì vậy, việc một hormon nào đó tăng cao không đưa ra một chẩn đoán riêng biệt nào vì hormon có thể được sản xuất bởi nhiều loại tế bào khác nhau.

Bảng 16.6. Các hormon được sử dụng làm dấu ấn ung thư

Hormon	Loại ung thư
ACTH	Hội chứng Cushing, phổi (tế bào nhỏ)
Antidiuretic hormon	Phổi (tế bào nhỏ), vỏ thượng thận, tụy, tá tràng
Bombesin	Phổi (tế bào nhỏ)
Calcitonin	Tuyến giáp (thể tủy)
Gastrin	Glucagonoma
Hormon tăng trưởng	U tuyến yên, thận, phổi
hCG	Phôi, buồng trứng, tinh hoàn
Lactogen tử cung người	Ung thư nguyên bào nuôi, tuyến sinh dục, phổi, vú
Neurophysin	Phổi (tế bào nhỏ)
Hormon cận giáp	Gan, thận, vú, phổi...
Prolactin	U tuyến yên, thận, phổi
Vasoactive intestinal peptide	Tụy, u nguyên bào thần kinh, phế quản,

Adrenocorticotropic hormon

ACTH là một chuỗi polypeptid có 39 acid amin, trọng lượng phân tử 4500 được bài tiết bởi thùy sau tuyến yên. Tăng ACTH huyết thanh có thể do tuyến yên tăng cường sản xuất hoặc do hormon này được tế bào lạc chỗ sản xuất (tế bào nhỏ của phổi). Nồng độ ACTH trên 200 ng/L gợi ý do sự sản xuất lạc chỗ. Giả thiết này có thể được chứng minh bằng cách ứng chế sản xuất ACTH do dexamethasone. Nếu ACTH tăng cao do sản xuất lạc chỗ thì dexamethason không có khả năng ức chế. Khoảng 50% trường hợp ACTH tăng cao do sản xuất lạc chỗ là do ung thư tế bào nhỏ của phổi. Một số trường hợp khác có thể do ung thư tụy, vú, dạ dày, và ung thư đại tràng, hoặc một số trường hợp khác như: béo phì, trầm cảm, tăng huyết áp...

Calcitonin

Là một polypeptid có 32 acid amin trọng lượng phân tử khoảng 3400 được sản xuất bởi tế bào C của tuyến giáp trạng. Nửa cuộc đời của calcitonin trong huyết thanh là 12 phút. Nồng độ hormon này ở người khỏe mạnh là 0,1 µg/L và tăng trong ung thư tuyến giáp thể tủy. Chỉ số nồng độ calcitonin có giá trị trong việc đánh giá thể tích khối u, sự di căn và theo dõi hiệu quả điều trị. Calcitonin còn tăng trong bệnh nhân ung thư hạch, phổi, vú, thận và ung thư gan. Tuy nhiên, calcitonin còn tăng trong một số trường hợp bệnh không ác tính như viêm phổi, viêm tụy, bướu giáp, bệnh Paget của xương, thai nghén.

Human chorionic gonadotropin (hCG)

Tăng trong thai kỳ, bệnh lý nguyên bào nuôi và u tế bào mầm. HCG là dấu ấn ung thư có giá trị trong ung thư tử cung (u nguyên bào nuôi), ung thư tinh hoàn.

HCG gồm có 2 tiểu đơn vị khác hẳn nhau là α và β. Tiểu đơn vị α chung cho một số hormon khác như LH, FSH, TSH còn tiểu đơn vị β là đặc trưng cho hCG. Sự tổng hợp các tiểu đơn vị của hCG theo 2 cơ chế điều hòa gen riêng biệt. Trong giai đoạn đầu của thai kỳ tiểu đơn vị β tự do được tổng hợp cùng với phân tử hCG toàn vẹn. Ở giai đoạn cuối của thai kỳ tiểu đơn vị α chiếm ưu thế. Sự khác biệt sự tổng hợp các tiểu đơn vị cũng được quan sát thấy ở các bệnh nhân ung thư. Đa số các bệnh nhân ung thư tổng hợp tiểu đơn vị β tự do và phân tử hCG toàn vẹn.

hCG tăng cao ở hầu hết các bệnh nhân u nguyên bào nuôi (trên 1 triệu IU/L). Một số trường hợp ung thư da, vú, phổi, buồng trứng, ung thư đường tiêu hóa và một số trường hợp phì đại, quá sản cũng có hiện tương tăng hCG như xơ gan, polip đại trực tràng...Cùng với AFP, hCG có giá trị chẩn đoán bệnh nhân u nguyên bào nuôi. Nồng độ hCG tương ứng với thể tích khối u và có giá trị tiên lượng bệnh. hCG không vượt qua hàng rào máu não nên bình thường tỷ lệ hCG dịch não tủy/huyết thanh là 1/60. hCG tăng trong dịch não tủy là dấu hiệu có di căn não và chỉ số này có giá trị theo dõi hiệu quả điều trị đối với những bệnh nhân có di căn não.

hCG là dấu ấn quan trọng được sử dụng để theo dõi hiệu quả điều trị, quá trình tiến triển của bệnh nguyên bào nuôi. Nồng độ hCG tương ứng với thể tích khối u. Bệnh nhân có nồng độ hCG ban đầu lớn hơn 400.000 IU/L được coi là nguy cơ cao thất bại trong điều trị. Phẫu thuật loại bỏ khối u, hCG sẽ giảm. Nửa đời sống của hCG trong huyết thanh là 12-20 giờ. hCG giảm chậm hoặc duy trì một nồng độ hằng định trong máu là dấu hiện bệnh vẫn còn tồn tại. Trong quá trình điều trị hóa chất, nên theo dõi nồng độ hCG.

Kỹ thuật xác định nồng độ hCG sử dụng kháng thể kháng tiểu đơn vị β (để tránh phản ứng chéo đối với các hormon khác có bản chất glycoprotein như LH, FSH, TSH). Định lượng nồng độ phân tử hCG toàn vẹn sử dụng kết hợp kháng thể kháng tiểu đơn vị β và α. Song kỹ thuật này không cho phép xác định nồng độ tiểu đơn vị β và α tự do. Xét nghiệm β-hCG thường được sử dụng vì các bệnh nhân ung thư sản xuất một lượng đáng kể tiểu đơn vị này.

4.3. Dấu ấn ung thư là kháng nguyên bào thai

Đây là những kháng nguyên bào thai được sản xuất trong quá trình phát triển của thai nhi. Những protein này tồn tại ở nồng độ cao trong huyết thanh thai nhi nhưng giảm dần và mất hẳn sau khi sinh. Ở những bệnh nhân ung thư thì những protein này lại tái xuất hiện do một số gen lại được hoạt hóa trở lại do sự chuyển dạng ác tính của tế bào.

Bảng 16.7. Kháng nguyên bào thai và dấu ấn ung thư

Tên	Bản chất	Loại ung thư
AFP	Glycoprotein, 70 kDa	Gan, tế bào mầm
β-oncofetal antigen	80 kDa	Đại tràng
Carcinofetal ferritin	Glycoprotein, 600 kDa	Gan
CEA	Glycoprotein, 22 kDa	Trực tràng, dạ dày ruột, tụy, vú
Pancreatic oncofetal	Glycoprotein, 40 kDa	Tụy
Squamous cell antigen	Glycoprotein, 44-48 kDa	Cổ tử cung, phổi, da, đầu và cổ
Tennessee antigen	Glycoprotein, 100 kDa	Đại tràng, bàng quang, dạ dày ruột
Tissue polypeptide antigen	Glycoprotein, 1, 18, 19	Nhiều loại khác nhau (vú, bàng quang, buồng trứng, đại trực tràng)

Alpha fetoprotein (AFP)

Là dấu ấn của ung thư gan và ung thư tế bào mầm. AFP là một glycoprotein trọng lượng phân tử 70 kDa gồm có một chuỗi polypeptid với 4% carbohydrat. AFP được tổng hợp bởi noãn hoàng và gan bào thai trong suốt quá trình phát triển. Đây là một trong những protein chủ yếu trong hệ tuần hoàn thai nhi. Gen mã hóa AFP nằm ở vị trí 4q của nhiễm sắc thể, cùng với gen mã hóa albumin. AFP giảm nhanh ở cuối thai kỳ và chỉ tồn tại dưới dạng vết ở thời điểm 18 tháng sau khi sinh.

AFP của khối u có thành phần carbohydrat khác nhau, phụ thuộc vào hoạt tính của saccharide transferase ở tế bào khối u đó. Sự khác biệt ở chuỗi carbohydrat của AFP có thể được xác định bằng cách gắn AFP với lectin như concanavalin A (Con A) và lens culinaris (LCA). Tính đa dạng phân tử của AFP có thể được phân định căn cứ vào nguồn gốc, gọi là thể gan và thể noãn hoàng và khác nhau ở thành phần carbohydrat. AFP thể noãn hoàng chứa thêm các gốc đường N-acetylglycosamin và gốc đường này khóa vị trí liên kết với Con A của AFP. Do vậy, AFP thể noãn hoàng có tỷ lệ phần trăm cao (50-70%) phân đoạn Con A không hoạt tính (Con A nonreactive: CNR) trong khi AFP thể gan thì không có gốc đường này và có tỷ lệ phần trăm thấp CNR (10-20%). LCA liên kết với thể fucosylate hóa của N-acetylglucose và có ở cả thể gan và thể noãn hoàng của AFP của khối u song không có ở AFP của bệnh lý gan khác.

AFP ở huyết thanh người lớn khỏe mạnh dưới 10 μg/L. Trong thai kỳ, nồng độ AFP ở mẹ tăng trong 12 tuần đầu và đạt tối đa 500 μg/L. AFP bào thai đạt 2 g/L ở tuần 14 và sau đó giảm dần xuống 70 mg/L ở cuối thai kỳ. Do vậy, AFP được sử dụng để phát hiện thai nhi có dị tật ống thần kinh.Thêm vào đó, AFP huyết thanh tăng trong thai kỳ liên quan đến một số bệnh lý của gan như xơ gan, viêm gan. 95% bệnh nhân này có AFP thấp hơn 200 μg/L.

Loại trừ những trường hợp đang có thai, bệnh nhân có AFP tăng trên 1000 μg/L thường là nguyên nhân do ung thư. Ở nồng độ AFP cao như trên thì khoảng 50% bệnh nhân ung thư gan nguyên phát được phát hiện. Nồng độ AFP huyết thanh tương ứng với kích thước khối u do vậy dấu ấn này có giá trị phát hiện sớm ung thư gan nguyên phát. Để có thể phát hiện sớm khi khối u còn nhỏ, giá trị cut-off của AFP được ấn định trong khoảng 10- 20 μg/L. Tuy nhiên, cũng cần lưu ý rằng ở giá trị thấp này thì dễ nhầm lẫn với xơ gan và viêm gan.

AFP cũng có giá trị trong tiên lượng và theo dõi hiệu quả điều trị ung thư gan nguyên phát. Bệnh nhân có AFP trên 10 μg/L và bilirubin huyết thanh trên 2 mg/dL thì tiên lượng thời gian sống thêm ngắn. Tăng AFP huyết thanh sau phẫu thuật thường do loại bỏ không kết khối u hoặc đã có di căn. Tăng hoặc giảm AFP sau điều trị phản ánh sự thất bại hoặc thành công của liệu pháp điều trị.

AFP kết hợp với hCG có giá trị chẩn đoán và xác định giai đoạn ung thư tế bào mầm. Ung thư tế bào mầm có thể là ung thư của 1 dòng hay nhiều dòng tế bào. AFP tăng trong u noãng hoàng trong khi hCG tăng trong ung thư tử cung và cả 2 đều tăng trong ung thư bào thai. 20% bệnh nhân tăng các dấu ấn này ở giai đoạn I, 50-80% tăng ở giai đoạn II và 90-100% tăng ở giai đoạn III. Các dấu ấn này tương ứng với thể tích khối u và tiên lượng bệnh.

Carcinoembryonic antigen (CEA)

Là dấu ấn ung thư đại trực tràng, dạ dày ruột, phổi và vú. CEA là một glycoprotein, trọng lượng phân tử 150-300 kDa, có 45-55% carbohydrat, được phát hiện bởi Gold và Freeman năm 1965. CEA có tính đa dạng phân tử và có thể phân tách được nhờ kỹ thuật điện di điểm đẳng điện. CEA bao gồm cả một gia đình lớn gồm nhiều các glycoprotein bề mặt tế bào. Các protein CEA được mã hóa bởi 10 gen nằm ở nhiễm sắc thể 19. Có tới 36 glycoprotein khác nhau thuộc gia đình CEA. Các protein chủ yếu là CEA và NCA (non specific cross-reacting antigen). Cấu trúc của CEA, NCA 50 giống cấu trúc chuỗi nặng của IgG do vậy CEA là một phần của "gia đình" gen mã hóa kháng thể.

Nồng độ CEA tăng trong nhiều loại hình ung thư như: ung thư đại trực tràng (70%), phổi (45%), đường tiết niệu (40%), tụy (55%), buồng trứng (25%) và ung thư dạ dày (50%). Vì CEA cũng được sản xuất ở một số trường hợp phì đại lành tính (dương tính giả) và ngược lại CEA cũng không được sản xuất ở một số trường hợp ung thư (âm tính giả) nên dấu ấn này không được sử dụng để sàng lọc ung thư. Xét nghiệm CEA có thể giúp xác định giai đoạn phát triển ung thư trên lâm sàng. Sự tăng một cách ổn định nồng độ CEA từ 5-10 lần ở bệnh nhân gợi ý đến ung thư đại trực tràng, nhưng cũng có thể là loại hình ung thư khác. Với ung thư đại trực tràng, nồng độ CEA có giá trị trong việc xác định giai đoạn tiến triển bệnh. CEA tăng 28% tương ứng với giai đoạn Duke A của ung thư đại trực tràng. CEA tăng 45% thì tương đương với giai đoạn Duke B. Nồng độ CEA ở bệnh nhân trước khi điều trị có giá trị tiên lượng bệnh, đặc biệt là đánh giá mức độ di căn. CEA là phân tử có vai trò trong kết dính tế bào nên có giá trị trong việc đánh giá sự xâm lấn và di căn của tế bào khối u.

Sau khi điều trị thành công lần đầu, nồng độ CEA giảm. Khi bệnh ổn định thì nồng độ CEA không thay đổi và khi CEA tăng thì đồng nghĩa với việc bệnh tái phát. Khoảng thời gian kể từ khi CEA bắt đầu tăng đến khi xuất hiện các triệu chứng lâm sàng thường là 5 tháng. Thường có thể dùng thủ thuật mở bụng để khẳng định sự tái phát của bệnh và độ chính xác thường trên 90% các trường hợp. CEA là dấu ấn có giá trị quan trọng trong theo rõi di căn trong suốt quá trình điều trị và diễn biến bệnh.

CEA còn có giá trị theo dõi ung thư vú, phổi, dạ dày và ung thư tụy. Đối với ung thư vú, tăng CEA liên quan đến sự di căn. Ung thư vú phát hiện sớm, còn khu trú thì nồng độ CEA không tăng. CEA là dấu ấn quan trọng với việc theo dõi ung thư vú di căn trong quá trình điều trị và để phát hiện sự di căn của ung thư phổi và xương. Với ung thư vú, CEA được thay thế bởi dấu ấn đặc hiệu hơn như CA 15-3. Với ung thư phổi, CEA có giá trị chẩn đoán ung thư phổi không tế bào nhỏ (trên 65% bệnh nhân này có tăng CEA). Dấu ấn này còn có giá trị trong theo dõi ung thư phổi.

Ở quần thể người khỏe mạnh, giới hạn trên của CEA là 3 µg/L đối với người không hút thuốc và là 5 µg/L đối với người hút thuốc. Để so sánh nồng độ CEA thì việc định lượng dấu ấn này phải được tiến hành bởi cùng kỹ thuật. CEA tăng trong một số trường hợp bệnh lý lành tính như: u xơ (45%), khí phế thũng (30%), polyp trực tràng (5%), u xơ vú (15%), viêm loét đại tràng (15%).

4.4. Dấu ấn ung thư là cytokeratin

Cytokeratin là một nhóm lớn với khoảng gần 20 protein khác nhau tạo nên bộ khung của tế bào biểu mô. Cytokeratin có thể được chia thành 2 nhóm: typ 1 bao gồm những protein acid, nhỏ hơn và typ 2 gồm những protein trung tính hoặc kiềm, lớn hơn. Protein thuộc nhóm cytokeratin được sử dụng trên lâm sàng là tissue polypeptide antigen (TPA), tissue polypeptide-specific antigen (TPS), và cytokeratin 19 fragments (CYFRA 21-1).

Tissue polypeptide antigen (TPA)

Không phải là một dấu ấn ung thư đặc hiệu. TFA có thể phản ứng chéo với kháng thể kháng cytokeratin 8, 18 và 19. TPA được sản xuất bởi cả các tế bào ung thư và tế bào bình thường. Tăng TPA trong máu phản ánh tốc độ phân chia của tế bào do vậy TPA có thể được coi là chỉ số đánh giá tốc độ nhân lên của tế bào. TPA tăng suốt quá trình thai kỳ. Nồng độ TPA trở lại bình thường 5 ngày sau khi sinh. TPA cũng tăng trong viêm và ung thư do vậy dấu ấn này không có giá trị trong chẩn đoán. Tuy nhiên, sử dụng TPA kết hợp với CEA và CA 15-3 thì có giá trị trong theo dõi di căn của ung thư vú, TPA kết hợp với CEA và CA 19-9 có giá trị trong theo dõi ung thư đại trực tràng, với CA 125 trong theo dõi ung thư buồng trứng. TPA có thể giúp chẩn đoán phân biệt ung thư đường mật (TPA tăng) với ung thư tế bào gan (TPA không tăng).

Tissue polypeptide-specific antigen (TPS)

Là vị trí kháng nguyên của phức hợp TPA được nhận biết bởi kháng thể đơn dòng M3 đặc hiệu. Vị trí kháng nguyên này được coi là dấu ấn đặc hiệu đối với sự phân chia của tế bào và được định lượng bằng kỹ thuật miễn dịch phóng xạ. Nồng độ TPS huyết thanh tương ứng với tốc độ phân bào của các khối u phổi, không phụ thuộc vào thể loại tế bào học và thể tích khối u. TPS tăng theo giai đoạn phát triển của khối u và TPS tăng cao đồng nghĩa với tiên lượng xấu.

Cytokeratin 19 fragment (CYFRA 21-1)

Tăng trong tất cả các loại hình ung thư phổi, đặc biệt đối với ung thư phổi không tế bào nhỏ và SCC (Squamous cell carcinoma). Nồng độ CYFRA 21-1 tương ứng với giai đoạn phát triển của khối u và là dấu ấn để quá trình tiến triển bệnh và hiệu quả điều trị. Đây là một dấu ấn quan trọng của ung thư phổi, liên quan chặt chẽ đến tỷ lệ sống sót, tình trạng hạch và giai đoạn khối u.

Squamous cell carcinoma antigen (SCCA)

Còn được gọi là kháng nguyên ung thư tế bào vảy có tác dụng theo dõi ung thư tế bào vảy. SCCA là glycoprotein còn được gọi là "kháng nguyên liên quan đến khối u 4" có trọng lượng phân tử khoảng 42.000 đến 48.000 gồm 2 phân đoạn trung tính và acid được phân tách bởi kỹ thuật điện di điểm đẳng điện. Các tế bào vảy bình thường và ung thư đều có phân đoạn trung tính trong khi phân đoạn acid chỉ có ở các tế bào ác tính. Sự biểu hiện của SCCA tương ứng với giai đoạn biệt hóa của ung thư tế bào vảy. SCCA tăng trong nhiều loại ung thư tế bào vảy như cổ tử cung, phổi, da, đầu, cổ, đường tiêu hóa, buồng trứng và đường tiết niệu. SCCA không có giá trị trong sàng lọc ung thư vì ở giai đoạn đầu, dấu ấn này thường tăng không nhiều. Trước khi điều trị, SCCA tăng cao đồng nghĩa với tiên lượng xấu. Dấu ấn này có giá trị theo dõi ung thư tái phát, đánh giá hiệu quả điều trị và tiến triển của bệnh.

4.5. Dấu ấn ung thư bản chất là carbohydrat

Các dấu ấn ung thư bản chất là carbohydrat là: (1) kháng nguyên bề mặt tế bào hoặc bề mặt khối u; (2) sản phẩm bài tiết bởi các tế bào khối u. Kháng thể đơn dòng đã được tạo ra để phát hiện các dấu ấn này. Các dấu ấn ung thư thuộc nhóm này thường đặc hiệu hơn các dấu ấn bản chất là enzym hay hormon. Các dấu ấn ung thư bản chất là carbohydrate có thể là chất nhầy mucin có trọng lượng phân tử cao hoặc kháng nguyên nhóm máu.

CA 15-3, CA 549 và CA 27.29 là glycoprotein mucin có trọng lượng phân tử cao, được biểu hiện ở các tế bào biểu mô động vật gọi là *episialin*. Kháng nguyên episialin lưu hành là phân tử không đồng nhất. Kỹ thuật xác định CA 15-3, CA 549, và CA 27.29 là kỹ thuật phát hiện các vị trí nhận biết kháng nguyên khác nhau trên phân tử episialin. Các dấu ấn này được sử dụng đối với ung thư vú.

Bảng 16.8. Các dấu ấn ung thư bản chất là carbohydrat

Tên	Kháng nguyên	Kháng thể	Loại ung thư
CA125	Glycoprotein, >200 kDa	OC 125	Buồng trứng, nội mạc tử cung
Episialin			
CA 15-3	Glycoprotein, 400 kDa	DF3 và 115D8	Vú, buồng trứng
CA 549	Glycoprotein TLPT cao	BC4E549, BCN154	Vú, buồng trứng
CA 27.29	Glycoprotein TLPT cao	B27.29	Vú
MCA	Glycoprotein, 350 kDa	b-12	Vú, buồng trứng
DU-PAN-2	Peptid, 1000 kDa	DU-PAN-2	Tụy, buồng trứng, dạ dày, phổi

4.6. Dấu ấn ung thư là kháng nguyên nhóm máu

Kháng nguyên nhóm máu bản chất là carbohydrat được nhận biết bởi kháng thể đơn dòng được sử dụng làm dấu ấn ung thư trong đó có CA 19-9 (sialylated Le^{xa}), CA 50 (sialylated Le^{x-1}, afucosyl form), CA 72-4 (sialyl Tn), và CA 242 (sialylated carbohydrate coexpressed with CA 50).

Bảng 16.9. Kháng nguyên nhóm máu và dấu ấn ung thư

Tên	Kháng nguyên	Kháng thể	Loại ung thư
CA 19-9	Sialylated Le^{xa}	19-9	Tụy, đường tiêu hóa, gan
CA 19-5	Le^{a} và sialylated Le^{ag}	19-5	Dạ dày ruột, tụy, buồng trứng
CA 50	Sialylated Le^{a} và afucosyl form	C50	Tụy, dạ dày ruột
CA 72-4	Sialylated Tn	B27.3, cc49	Buồng trứng, vú, dạ dày ruột
CA 242	Sialylated CHO	C242	Dạ dày ruột, tụy

4.7. Dấu ấn ung thư là các protein

Một số protein có triển vọng là dấu ấn ung thư được liệt kê ở bảng dưới. Các protein này không phải là enzym, không phải hormon và không có hàm lượng cao carbohydrat. Tuy nhiên, cần có nhiều nghiên cứu nữa để có thể khẳng định tính ứng dụng các dấu ấn này trên lâm sàng.

Bảng 16.10. Các dấu ấn ung thư bản chất là protein

Tên	Đặc tính	Loại ung thư
β2-microglobulin	11 kDa	Đa u tủy, u lympho B, bệnh bạch cầu kinh, bệnh macroglobulin huyết Waldenstrom
C-peptid	3,6 kDa	U đảo tụy
Ferritin	450- kDa iron-binding protein	Gan, phổi, vú, bệnh bạch cầu
Immunoglobulin	160-900 kDa, 3%-12% CHO	Đa u tủy, u lympho
Melanoma-associated antigen	90-240 kDa	U sắc tố
Pancreas-associated antigen	100 kDa, 20% CHO	Tụy, dạ dày
Pregnancy-specific protein 1	10 kDa, 30% CHO	Tế bào mầm, nguyên bào nuôi
Prothrombin precursor	Des-r-carboxy prothrombin	Tế bào gan
Tumor-associated trypsin inhibitor	6-kDa polypeptide	Phổi, dạ dày ruột, buồng trứng

4.8. Dấu ấn ung thư là các thụ thể và một số loại khác

Các dấu ấn ung thư khác bao gồm catecholamin, polyamin, acid sialic liên quan với lipid và các thụ thể được sử dụng trên lâm sàng với mức độ giá trị khác nhau. Các thụ thể có lẽ là những dấu ấn được sử dụng thành công nhất trên lâm sàng trong nhóm các dấu ấn này.

Bảng 16.11. Các dấu ấn khối u khác

Tên	Đặc tính	Loại ung thư
Thụ thể estrogen và progesteron	(Mô)	Vú
Chất chuyển hóa catecholamin	(Nước tiểu)	U thần kinh
Hydroxyprolin	(Nước tiểu)	Ung thư vú di căn xương, đa u tủy
Lipid-associated sialic acid	Acid sialic gắn lipid	Dạ dày ruột, phổi, khớp dạng thấp
Polyamin	(Dịch não tủy) (Nước tiểu)	Não Nhiều loại

4.9. Dấu ấn ung thư là gen

Sự phát triển của khối u là hậu quả của sự biến đổi gen trong tế bào. Sự biến đổi gen này làm thay đổi sự chuyển dạng của tế bào, biến một tế bào lành thành tế bào ung thư. Chính vì vậy, việc đánh giá sự thay đổi về nhiễm sắc thể trong ung thư là một định hướng mới, một cách nhìn nhận mới về dấu ấn ung thư, khác với hướng tiếp cận về các dấu ấn ung thư trong huyết thanh mà chúng ta đang làm.

Có 2 nhóm gen có vai trò trong việc phát sinh và phát triển ung thư: gen ung thư (oncogene) là gen hoạt hóa tế bào và gen áp chế ung thư (suppressor genes). Các oncogene được hoạt hóa bởi các đột biến (đột biến điểm, đột biến thêm/xóa đoạn gen, đột biến chuyển đoạn hoặc đảo đoạn). Đa số các oncogene mã hóa các protein có vai trò trong một số giai đoạn hoạt hóa quá trình phân bào dẫn đến sự phân chia của tế bào. Đa số các oncogene liên quan đến các bệnh máu ác tính, ít liên quan đến các khối u đặc. Trong khi đó thì các gen áp chế ung thư thì lại liên quan nhiều đến các khối u đặc. Trong các khối u, các gen áp chế khối u thường bị mất hoặc bất hoạt, thay vì bị hoạt hóa như là các oncogene. Gen áp chế ung thư được biết đến nhiều là p53, là gen có chức năng sửa chữa các thương tổn của DNA bằng quá trình chế theo chương trình. Gen này mất chức năng khi bị đột biến hoặc mất hoàn toàn (không được biểu hiện) làm cho quá trình sửa chữa DNA không thực hiện được dẫn đến ung thư hóa.

Bảng 16.12. Một số oncogene thấy trong khối u của người

Oncogene	Chức năng	Sản phẩm	Loại ung thư
Đột biến N-*ras*	Cảm biến tín hiệu	Protein gắn GDP/GTP	Bạch cầu cấp dòng tủy, u thần kinh
Đột biến K-*ras*	Cảm biến tín hiệu	Protein gắn GDP/GTP	Bạch cầu cấp, u lympho
Chuyển đoạn C-*myc*	Điều hòa sao chép	Gắn DNA	U lympho tế bào B, T; ung thư phổi tế bào nhỏ
Khuyếch đại c-*erb* B-2	Thụ thể yếu tố phát triển	Tyrosine kinase	Vú, buồng trứng, dạ dày ruột
Chuyển đoạn c-*abl/bcr*	Cảm biến tín hiệu	Tyrosin kinase	Bạch cầu kinh dòng tủy
Khuếch đại N-*myc*	Điều hòa sao chép	Gắn DNA	Nội tiết thần kinh
bcl-2	Ngăn chặn chết theo chương trình	Protein màng ty thể	Bạch cầu cấp, u lympho

Các gen ras

Được phát hiện đầu tiên là các gen liên quan tới quá trình phát sinh và phát triển khối u bởi Harvey (H-*ras*) và Kirten (K-*ras*). Các gen này gây ra ung thư ở động vật và đây là những bằng chứng khoa học đầu tiên chứng minh các tác nhân bên trong tế bào liên quan đến sự hình thành các khối u ở người. Gen *ras* mã hóa protein nằm ở mặt trong của màng bào tương, gắn với guanine nucleotid và đóng vai trò như là phân tử "công tắc" điều hòa các tín hiệu phân bào từ các yếu tố phát triển đến nhân qua các con đường dẫn truyền tín hiệu tế bào. Protein *ras* được hoạt hóa liên quan đến thụ thể protein kinase, một yếu tố cần thiết đối với quá trình phân bào và quá trình biệt hóa của nhiều loại tế bào. Gen N-*ras* ở nhánh ngắn của nhiễm sắc thể số 1. Sự thay đổi của N-*ras* là bước khởi đầu quan trọng của quá trình phát sinh ung thư. Gen N-*ras* đột biến có ở ung thư thần kinh, ung thư bạch cầu cấp dòng tủy. Gen K-*ras* đột biến ở 95% ung thư tụy, 40% ung thư đại trực tràng và 30% ung thư phổi và ung thư bàng quang và với tỷ lệ phần trăm nhỏ hơn ở các thể loại ung thư khác. Đột biến điểm ở vị trí 12 trên gen K-*ras* làm thay đổi glycin thành valin ở protein p21. Đột biến này là đột biến thường gặp nhất ở các mô ung thư. Đột biến K-*ras* tương ứng với tiên lượng bệnh xấu và thời gian sống thêm ngắn đối với các bệnh nhân ung thư biểu mô phổi và ung thư nội mạc tử cung. Tuy nhiên, trên thực tế lâm sàng thì đột biến gen ras ít có giá trị để đánh giá tiên lượng. Gen *ras* hoạt hóa được xác định thông qua việc đánh giá mức độ biểu hiện của sản phẩm gen này là p21 ở mô ung thư. Bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch, sản phẩm gen *ras* được phát hiện không chỉ ở 40% ung thư đại trực tràng mà còn ở các polyp đại trực tràng mà polyp này được các nhà khoa học đánh giá là trình trạng tiền ung thư. Sự bắt màu đậm độ cao đối với p21-*ras* ở mô sinh thiết có thể giúp phân biệt mô ung thư với các mô bình thường hoặc mô phì đại hay mô xơ của vú, tụy, dạ dày, phổi, tử cung và tuyến giáp. Mức độ biểu hiện p21-*ras* tương ứng với giai đoạn và mức độ ung thư. Tuy nhiên, p21-*ras* có thể có trong một số mô lành. Một số nhà khoa học đã đưa ra bằng chứng về không có sự khác biệt đáng kể về mức độ biểu hiện p21-*ras* ở một số khối u phì đại và ác tính. Hiện nay, việc sử dụng p21-*ras* như một dấu ấn ung thư ở huyết thanh hay mô còn nhiều bàn cãi. Tuy nhiên, việc xác định đột biến gen K-*ras* hiện đang được áp dụng hiệu quả cho liệu pháp điều trị đích.

Gen c-myc

Là proto-oncogen, gắn với DNA để điều hòa quá trình sao chép. Sản phẩm của gen này là p62 nằm ở trong nhân của tế bào đã chuyển dạng. Mức độ của c-*myc* tương ứng với tốc độ phân chia của tế bào. Protein c-*myc* cần thiết đối với quá trình tái bản của DNA và làm tăng cường quá trình sao chép. Hoạt hóa gen c-*myc* liên quan đến ung thư tế bào T và B, ung thư xương và u nội mô. Ở bệnh ung thư bạch cầu và ung thư lympho, có sự tăng cường biểu hiện c-*myc* do tăng cường quá trình chuyển đoạn nhiễm sắc thể. Trong bệnh ung thư tế bào T cấp, sự chuyển đoạn (8:4) (q24:q11) làm hoạt hóa gen c-*myc* và đây là dấu hiệu tiên lượng kém đối với bệnh nhân. Giảm biểu hiện c-*myc* sau điều trị là biểu hiện đáp ứng điều trị tốt của bệnh nhân. Biểu hiện quá mức p62 được phát hiện ở 70-100% bệnh nhân ung thư vú và mức độ biểu hiện tương ứng với giai đoạn phát triển của khối u. Tương tự đối với ung thư phổi và u thần kinh đệm, mức độ biểu hiện của *c-myc* tương ứng với mức độ ác tính của khối u. Sự biểu hiện *c-myc* có thể tăng từ 5-40 lần ở ung thư đại trực tràng so với biểu mô ruột bình thường nhưng mức độ biểu hiện không tương ứng với mức độ tiến triển của bệnh. Biểu hiện *c-myc* cũng tăng trong ung thư cổ tử cung, dạ dày, gan và một số loại ung thư khác. Nồng độ *c-myc* huyết thanh được sử dụng để đánh giá bệnh tái phát song không có giá trị phân biệt giữa ung thư và phì đại lành tính.

Her-2/neu

Còn được gọi là c-erbB-2 (*neu* ở đây có nguồn gốc từ cụm từ neural tumor). Her-2/*neu* là gen mã hóa protein xuyên màng có trọng lượng phân tử 185 kDa của tế bào biểu mô. Her-2/*neu* thuộc gia đình EGF của thụ thể tyrosine kinase. Gia đình EGF gồm 4 thành viên: thụ thể EGF (EGFR: còn được gọi là ErbB1/Her-1), ErbB2/Her-2/*neu*, ErbB3/Her-3 và ErbB4/Her-4. Her-2/*neu* tăng trong ung thư vú, buồng trứng và dạ dày ruột. Đối với ung thư vú, dấu ấn này có giá trị tiên lượng về mức độ sống thêm như kích thước khối u hoặc mức độ biểu hiện ER và PR song không có giá trị bằng số lượng hạch lympho liên quan đến quá trình di căn. Tăng nồng độ kháng nguyên Her-2/*neu* huyết thanh tương ứng với giảm đáp ứng với liệu pháp điều trị hormon đối với ung thư vú. 3 oncogen Her-2/*neu*, *ras* và c-*myc* có giá trị trong tiên lượng ung thư vú. Nồng độ p105 huyết thanh là chỉ số quan trọng nhất đối với bệnh nhân ung thư vú và ung thư buồng trứng. Trong ung thư vú nồng độ p105 tương ứng với tiên lượng xấu và thời gian sống thêm ngắn. Tăng Her-2/*neu* tương ứng với kích thước khối u, tình trạng hạch dương tính và điểm xếp hạng cao. Her-2/*neu* huyết thanh không chỉ có giá trị trong tiên lượng và còn có tác dụng định hướng điều trị. Tăng Her-2/*neu* ở bệnh nhân có ER dương tính thì hiệu quả điều trị của liệu pháp hormon sẽ rất hạn chế. Ở bệnh nhân có Her-2/neu huyết thanh tăng thì sử dụng liệu pháp điều trị với chất ức chế aromatase hiệu quả hơn. Nồng độ Her-2/*neu* huyết thanh còn có tác dụng theo dõi hiệu quả điều trị. Herceptin chỉ được dùng đối với bệnh nhân ung thư vú có Her-2/*neu* tăng cao. Trong ung thư buồng trứng, tăng p105 tương ứng với tăng độ ác tính của khối u, giai đoạn tiến triển trên lâm sàng và tiên lượng xấu. Her-2/*neu* không có giá trị giúp chẩn đoán phân biệt ung thư buồng trứng với các khối u lành tính, song có thể giúp xác định nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao. Protein Her-2/neu ở mô ung thư được xác định bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch. Mức độ sao chép gen Her-2/neu được xác định bằng FISH. ECD của Her-2/neu (p105) ở huyết thanh được xác định bằng ELISA và máy miễn dịch tự động.

bcl-2

Mã hóa chuỗi polypeptid có 239 acid amin (25 kDa). Đây là một protein màng có ở màng ty thể và một số màng khác. Protein này ức chế quá trình chết theo chương trình của tế bào và do vậy góp phần làm cho tế bào ung thư sống lâu đặc biệt là ung thư lympho và ung thư bạch cầu. Protein *bcl-2* thường được biểu hiện ở các tế bào có đời sống dài như tế bào thần kinh và các tế bào phân chia và tạo dòng mạnh như các tế bào biểu mô ở màng cơ bản. Oncogen *bcl-2* biểu hiện mạnh ở các bệnh máu ác tính như ung thư lympho, bạch cầu kinh, u tủy. Ở mô ruột bình thường, các tế bào có *bcl-2* dương tính chỉ nằm ở gần màng cơ bản trong khi các trường hợp polyp và ung thư thì các tế bào này không nằm ở vị trí cố định bình thường mà nằm rải rác cả ở những lớp bề mặt. Biểu hiện *bcl-2* bất bình thường có thể coi là dấu hiệu tiền ung thư. Thêm vào đó, sự biểu hiện quá mức *bcl-2* liên quan đến sự kháng lại liệu pháp điều trị hóa chất của nhiều loại khối u như ung thư biểu mô và ung thư lympho. Do vậy, việc phát hiện sản phẩm của gen *bcl-2* là dấu hiệu của quá trình tiến triển của bệnh.

Bảng 16.13. Gen áp chế khối u: vị trí trên nhiễm sắc thể và loại ung thư

Vị trí trên nhiễm sắc thể	Loại khối u	Gen
3p	Thận	Đột biến VHL
5q21	Đại trực tràng	Đột biến APC
9p21	Bàng quang, u nguyên bào đệm, ung thư sắc tố	Đột biến p16 (cdkn2)
11p13	U nguyên bào thận	Đột biến WT1
11p15	Nguyên bào thận, vú, ung thư gan, bàng quang	Mất dị hợp tử
13q	Vú	BRCA2, RB1
13q14	U võng mạc, ung thư xương, ung thư phổi tế bào nhỏ	Đột biến RB1
16q	Vú	Đột biến P16E-cadherin
17q	U xơ thần kinh 1, u sắc tố, vú	Đột biến BRCA1
17q13	Vú, đại trực tràng, phổi, gan, xương, bàng quang, tiết niệu	Đột biến p53
18q21	Đại trực tràng	Đột biến DCC
22q	U xơ thần kinh 2, u màng não	Đột biến NF2

Gen retinoblastoma

Retinoblastoma (RB) là loại u hiếm gặp ở trẻ em có tính chất gia đình hoặc không. Gen RB nằm ở nhiễm sắc thể 13q do mất một vùng của nhiễm sắc thể ở các tế bào lympho máu ngoại vi của bệnh nhân. Tuy nhiên, đa số các khối u không bị xóa đoạn lớn mà chỉ là những đột biến điểm hoặc thêm hay mất đoạn nhỏ tạo nên mã kết thúc sớm khiến cho sản phẩm là protein bị mất đoạn. Gen RB mã hóa một phosphoprotein có trọng lượng phân tử khoảng 105 kDa (p105-RB). Protein này gắn với sản phẩm của DNA của virus như protein E7 của *human papilloma* virus. Protein p105-RB bị phosphoryl hóa ở mức độ cao tạo phức với các yếu tố sao chép như E2F và ngăn chặn quá trình sao chép gen ở pha S của tế bào. E2F tạo cấu trúc dimer với protein DP và điều hòa quá trình sao chép một số gen liên quan đến quá trình tái bản và thúc đẩy sự phân bào. Do vậy RB là một gen áp chế khối u do nó ngăn cản quá trình tái bản của DNA. Việc phát hiện các đột biến ở RB chỉ có tác dụng xác định tính nhạy cảm của các cá thể đối với nhóm bệnh RB có tính chất gia đình song không có tác dụng chẩn đoán.

Gen p53

Nằm trên nhiễm sắc thể 17q. Gen này điều hòa quá trình phân chia của tế bào bằng cách ngăn cản tế bào không chuyển sang pha S. Chức năng của gen p53 bị mất có thể do đột biến mất gen này hoặc do đột biến gen. 75-80% trường hợp ung thư đại trực tràng có xóa 1 alen p53 và đột biến điểm ở alen kia. Do vậy mà không có p53 bình thường (wild type) được biểu hiện ở những mô ung thư này. Đột biến xóa alen của gen p53 hiếm khi xảy ra ở những trường hợp u tuyến (10%). Điều này gợi ý rằng sự bất hoạt p53 có thể chỉ xảy ra ở giai đoạn muộn của quá trình ung thư hóa ở mô đại trực tràng. 70% ung thư vú có đột biến xóa alen p53. Đột biến gen p53 tạo ra protein có tác dụng bất hoạt p52 bình thường, khiến cho tế bào đi vào chu trình phân bào và tạo nên sự phát triển của khối u. Đa số các đột biến điểm nằm ở 4 vùng của phân tử protein (acid amin 117-142; 171-181; 134-158 và 270-286). Có 3 vùng nóng là vị trí 175, 248 và 273. Thêm vào đó sự thay thế guanin thành thymin ở mã 249 ở ung thư gan nguyên phát thường gặp ở Châu Phi và Châu Á liên quan đến aflatoxin. Đột biến ở mã 245 và 258 xuất hiện ở hội chứng Li-Fraumeni với biểu hiện là ung thư ở nhiều cơ quan của cơ thể. Kháng thể đơn dòng phát hiện p53 đột biến. Thể p53 bình thường tồn tại với lượng nhỏ nên không thể phát hiện được bằng kỹ thuật hóa mô miễn dịch trong khi thể đột biến thì được phát hiện dễ dàng. Trên 70% ung thư đại trực tràng có biểu hiện quá mức p53 đột biến. Biểu hiện quá mức p53 ở mô ung thư vú tương ứng với tiên lượng xấu song dấu ấn này không giá trị bằng c-erbB-2. Trên 75% ung thư phổi tế bào nhỏ có biểu hiện quá mức thể p53 đột biến. Kháng thể kháng p53 đột biến phát hiện thấy ở huyết thanh bệnh nhân ung thư vú, ung thư phổi và ung thư lympho B. Kháng thể này có thể là dấu ấn có giá trị để theo dõi sự tái phát của các loại ung thư này.

Gen adenomatous polyposis coli (APC)

Mã hóa protein 300 kDa. Protein có thể bị cắt ngắn ở tế bào ung thư. Chức năng bình thường của gen APC chưa rõ song nó tương tác với các protein khác như α và β-catenin liên quan đến quá trình tương tác tế bào-tế bào. Gen này bị đột biến ở hội chứng ung thư đại trực tràng di truyền, đa polyp và kể cả những trường hợp không phải đa polyp. Những trường hợp đa polyp, bệnh nhân có thể có hàng trăm, thậm chí hàng ngàn polyp trước khi tiến triển thành ung thư. Những trường hợp không phải đa polyp, mặc dù bệnh nhân có rất ít polyp song nguy cơ ung thư thì giống như những trường hợp đa polyp. Trên 80% bệnh nhân ung thư đại trực tràng di truyền có đột biến ở tế bào mầm ở 1 trong số các alen của gen APC. Các dạng đột biến có thể là xóa đoạn lớn hay đột biến điểm. Hơn 70% các khối ung thư đại trực tràng có cùng thể loại tế bào học thì có cùng một dạng đột biến trên 1 hoặc 2 alen APC. Đột biến gen APC có thể được tìm thấy ở một số khối u khác như ung thư vú, não, thực quản.

BRCA1 và BRCA2

BRCA1 nằm ở nhiễm sắc thể 17q còn BRCA2 ở 13q12-13. BRCA1 mã hóa protein có 1863 acid amin, đóng vai trò như một yếu tố sao chép. Việc phát hiện đột biến gen BRCA1 và BRCA2 cho phép xác định những cá thể mang gen đột biến của bệnh ung thư vú có tính chất gia đình. Ở Hoa Kỳ có khoảng 1/200 phụ nữ có đột biến gen BRCA1 ở tế bào mầm. Người mang gen BRCA1 đột biến có nguy cơ ung thư vú tới 85%, ung thư buồng trứng 45% vào tuổi 85. Tuy nhiên, các đột biến này cho đến nay vẫn chưa được sử dụng như một dấu ấn ung thư phục vụ cho chẩn đoán mà chỉ có tác dụng tư vấn và định hướng trên lâm sàng.

Đa hình nucleotid đơn (single nucleotide polymorphism: SNP)

Mục đích chính của dự án giải mã bộ gen người là xác định được toàn bộ số gen trong bộ gen người là gần 30 ngàn gen với tổng số khoảng 3 tỷ đôi base. Bên cạnh đó, người ta cũng phát hiện ra được một lượng lớn tính đa hình nucleotid đơn mà nó khác nhau ở mỗi cá thể và đặc tính này được di truyền từ thế hệ này sang thế hệ khác. Người ta ước định rằng 1 SNP xuất hiện sau mỗi 1000 cặp base trong bộ gen người. Đa số các SNP xuất hiện ở intron và chỉ một lượng nhỏ (60 ngàn trong tổng số 2 triệu SNP) xuất hiện ở exon. Các nhóm SNP (gọi là thể đơn bội) được di truyền theo từng cụm. Người ta cho rằng các thể đơn bội này có thể tập hợp với nhau để tạo nên đặc trưng cho một bệnh lý nào đó. Vấn đề này đang được các nhà khoa học đi sâu nghiên cứu sử dụng các kỹ thuật cao như microarray hay khối phổ nhằm mục đích tiên đoán một số bệnh lý.

4.10. Các dấu ấn hỗn hợp khác

Dấu ấn tăng sinh mạch

Tăng sinh mạch là quá trình hình thành các mạch máu, được điều hòa và kiểm soát một cách chặt chẽ. Tuy nhiên, trong các mô khối u quá trình tăng sinh mạch bị rối loạn. Sự phát sinh và phát triển khối u liên quan đến các gen áp chế khối u và/hoặc sự hoạt hóa mất kiểm soát các gen gây ung thư. Giai đoạn tiếp theo của quá trình này là sự ác tính hóa và được gọi là "bước chuyển tăng sinh mạch" (angiogenic switch). Giai đoạn đầu của quá trình phát triển khối u là giai đoạn không có sự tăng sinh mạch với kích thước khối u khoảng 1-2 mm. Giai đoạn tiếp theo là giai đoạn tăng sinh mạch với sự tăng sinh hệ thống mạch máu nhanh, ngoài khả năng kiểm soát. Kiến trúc của hệ thống mạch mới này của mô khối u hoàn toàn khác biệt với hệ thống mạch ở mô bình thường. Ở mô bình thường, có sự cân bằng giữa các tín hiệu tăng sinh mạch (VEGF, FGF, PDGFB, EGF, Ets-1 và LPA) và các tín hiệu kháng tăng sinh mạch (thrombospondin-1, angiostatin, endostatin, canstatin và tumstatin). Trong khối u, các tín hiệu tăng sinh mạch được tăng cường rất mạnh nên việc đo lường sự thay đổi này cung cấp những thông tin giá trị để đánh giá tiên lượng bệnh cũng như tình trạng khối u. Tăng VEGF (vascular endothelial growth factor) và sTie2 hòa tan (soluble Tie-2 receptor) trong máu tương ứng với sự phát triển và di căn của khối u trong đó VEGF là dấu ấn quan trọng đánh giá tiên lượng. Ets-1 là một yếu tố sao chép có khả năng hoạt hóa nhiều gen tăng sinh mạch do vậy là một dấu ấn có giá trị tiên lượng của ung thư cổ tử cung. TSP-1 (thrombospondin-1) là dấu ấn tăng sinh mạch có giá trị trong tiên lượng ung thư đường dẫn sữa của vú. Nhiều dấu ấn tăng sinh mạch hiện đang được nghiên cứu để ứng dụng trong tiên lượng các loại hình ung thư.

Acid nucleic trong hệ tuần hoàn

DNA và RNA lưu hành tự do trong hệ tuần hoàn đã được phát hiện từ những năm 70 của thế kỷ trước nhưng phải đợi đến cuối những năm 80 thì các đặc tính của DNA nguồn gốc tế bào ung thư mới được ghi nhận. DNA và RNA lưu thông trong máu được đề nghị sử dụng như là dấu ấn cho một số loại hình ung thư. Điều quan trọng ở đây là làm thế nào để có thể phân biệt được DNA bình thường và DNA của tế bào ung thư. Các kỹ thuật phát hiện các đột biến ở DNA của tế bào ung thư lưu thông trong máu đã giải quyết được vấn đề then chốt này (ví dụ đột biến gen *ras* ở một số loại ung thư) như kỹ thuật phân tích microsatellite của DNA, kỹ thuật phát hiện chuyển đoạn nhiễm sắc thể, kỹ thuật xác định sự thay đổi yếu tố di truyền ngoài nhân (epigenetic) của DNA tự do này như thay đổi mức độ methyl hóa. Tuy nhiên, các kỹ thuật này đều là những kỹ thuật mới. Hy vọng trong thập kỷ tới kỹ thuật xác định DNA của tế bào ung thư lưu thông tự do trong hệ tuần hoàn sẽ được đưa vào ứng dụng trên lâm sàng như những dấu ấn ung thư đặc hiệu.

Tế bào ung thư trong hệ tuần hoàn

Ám chỉ một cách gián tiếp sự tồn tại của ung thư trong cơ thể. Kỹ thuật phát hiện các tế bào này phục vụ cho chẩn đoán, tiên lượng và theo dõi điều trị. Đây là những kỹ thuật rất khó vì số lượng các tế bào ung thư trong hệ tuần hoàn rất nhỏ. Tuy nhiên, với tiến bộ của kỹ thuật PCR và các kỹ thuật nhận diện các gen có nguồn gốc từ tế bào bình thường hoặc tế bào ung thư cho phép phát hiện các tế bào ung thư lưu hành trong máu. Hướng tiếp cận khác sử dụng kỹ thuật phân tích dòng chảy dựa trên nguyên lý phân tách tế bào bằng từ tính cho phép phân lập các tế bào ung thư trong hệ tuần hoàn. Công nghệ phát hiện các tế bào ung thư lưu thông trong máu hiện đang được hoàn thiện. PSA và kháng nguyên đặc hiệu bề mặt của tuyến tiền liệt đã được sử dụng để phát hiện các tế bào ung thư tuyến tiền liệt một cách hiệu quả trong hệ tuần hoàn. Mammoglobin và một số gen khác được sử dụng để phát hiện các tế bào ung thư vú. Mặc dù phương pháp này còn nhiều hạn chế song hy vọng trong tương lai sẽ có các kỹ thuật và công nghệ mới xác định sự có mặt của tế bào ung thư trong hệ thống tuần hoàn để góp phần chẩn đoán, tiên lượng, theo dõi và đánh giá hiệu quả điều trị.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày những tiêu chí cần có của một dấu ấn ung thư, cho ví dụ.
2. Trình bày phân loại các dấu ấn ung thư, cho ví dụ minh họa.
3. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chấ làt enzym.
4. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là hormon.
5. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là kháng nguyên bào thai.
6. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là cytokeratin.
7. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là carbohydrate.
8. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là kháng nguyên nhóm máu.
9. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là protein.
10. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là các thụ thể.
11. Trình bày đặc điểm, ứng dụng của các dấu ấn ung thư bản chất là gen.

Chương 17

HÓA SINH THAI NGHÉN

MỤC TIÊU HỌC TẬP

1. *Các giai đoạn mang thai và biến đổi sinh lý tương ứng.*
2. *Biến đổi của thai nhi theo từng thời kỳ.*
3. *Biến đổi của mẹ theo từng thời kỳ*
4. *Biến đổi của rau thai và dịch ối theo từng thời kỳ*
5. *Các xét nghiệm chẩn đoán có thao theo dõi thời kỳ thai nghén.*

Các xét nghiệm sử dụng trên lâm sàng có vai trò quan trọng trong quản lý thai nghén. Khi điều trị cho một phụ nữ mang thai cần quan tâm đồng thời đến sức khỏe của cả mẹ và con vì có ảnh hưởng lẫn nhau. Trong bài này sẽ trình bày những biến đổi sinh hóa ở phụ nữ mang thai và những xét nghiệm sử dụng để phát hiện, đánh giá và theo dõi quá trình mang thai bình thường cũng như bệnh lý. Bao gồm:

– Những xét nghiệm thông thường: công thức máu, hCG, nhóm máu, nghiệm pháp dung nạp glucose

– Xét nghiệm theo dõi: AFP, estriol không liên kết, DIA, định lượng hCG

– Xét nghiệm chuyên sâu: các xét nghiệm đánh giá sự trưởng thành phổi thai nhi, định lượng bilirubin trong dịch ối

1. CÁC GIAI ĐOẠN MANG THAI

Thời kỳ mang thai kéo dài 40 tuần tính từ ngày đầu tiên của kỳ kinh cuối cùng. Trong suốt quá trình thai nghén, người phụ nữ sẽ có những biến đổi về sinh lý và hormon. Quá trình này được chia thành 3 giai đoạn, mỗi giai đoạn kéo dài 13 tuần.

– Giai đoạn 1: trứng rụng thường vào ngày thứ 14 của chu kỳ kinh nguyệt, được thụ tinh ở 1/3 ngoài vòi trứng và trở thành hợp tử. Hợp tử sẽ di chuyển về tử cung, đồng thời phân chia thành 50-60 tế bào được gọi là phôi. Các tế bào này là các tế bào gốc, có khả năng biệt hóa thành nhiều dòng tế bào khác nhau. Phôi bám vào niêm mạc tử cung sau khoảng 5 ngày được thụ tinh, lớp tế bào gốc bên trong sẽ phát triển thành bào thai, lớp bên ngoài sẽ phát triển thành rau thai với các vi nhung mao bám chặt vào niêm mạc tử cung lấy dinh dưỡng nuôi phôi. Tế bào rau thai tiết ra dịch ối tạo thành buồng ối chứa bào thai bên trong có chức năng bảo vệ tránh va chạm cơ học. Bào thai phát triển nhanh chóng, kết thúc giai đoạn 1 hình thành đầy đủ các cơ quan, nặng xấp xỉ 13g, dài 8cm và lúc này được gọi là thai nhi

– Giai đoạn 2: từ tuần 13-26. Thai nhi phát triển nhanh chóng đạt cân nặng khoảng 700g, dài 30cm khi chuyển sang giai đoạn thứ 3

– Giai đoạn 3: tuần 26-40. Ở giai đoạn này các cơ quan của thai nhi sẽ hoàn thiện để trưởng thành chuẩn bị cho đứa trẻ ra đời. Đây là giai đoạn phát triển mạnh nhất, kết thúc giai đoạn này thai nhi nặng khoảng 3,2kg, dài 50cm. Nếu không có gì bất thường, đứa trẻ sẽ ra đời vào khoảng tuần 37 đến 42.

2. BIẾN ĐỔI TRONG QUÁ TRÌNH MANG THAI

2.1. Rau thai

Rau thai và dây rốn là đường nối cơ bản giữa mẹ và con. Rau thai phát triển tương xứng cùng thai nhi và sẽ tự bong ra khi kết thúc quá trình thai nghén (khi đẻ). Chức năng của rau thai là ngăn cách hệ thống tuần hoàn của con và mẹ, lấy dinh dưỡng từ máu mẹ để nuôi thai, đào thải chất bài tiết từ thai nhi và tiết hormon cần thiết cho quá trình mang thai. Rau thai chỉ cho phép vận chuyển giới hạn một số chất có trọng lượng phân tử nhỏ như glucose, acid amin, calci, oxy, carbonic, natri, kali... Protein không qua được hàng rào rau thai nhưng kháng thể IgG của mẹ có thể đi qua nhờ receptor đặc hiệu. Đời sống của IgG khá dài nên nó có thể duy trì bảo vệ trẻ đến 6 tháng đầu của cuộc đời. Thậm chí, người ta có thể phát hiện IgG khi trẻ được18 tháng

Rau thai sản xuất một số loại hormon hỗ trợ quá trình thai nghén, đó là các hormon có bản chất protein (HCG, PL – placenta lactogen) và steroid (progesterone, estradiol, estriol và estron). Phần lớn chúng được bài tiết vào máu mẹ, chỉ một lượng nhỏ đi vào tuần hoàn của con. Nồng độ các hormon này tăng dần trong máu mẹ tương ứng với sự phát triển của bánh rau, trừ HCG đạt đỉnh cao nhất ở cuối giai đoạn 1.

HCG (Chorionic Gonadotropin Hormon): là hormon quan trọng kích thích buồng trứng tiết progesterone, ngăn bong niêm mạc tử cung, bảo vệ thai nhi

PG (placental lactogen): gồm hPL (human placental lactogen) và hCS (human chorionic somatomamotrophin) cấu trúc gồm 1 chuỗi polypeptid 191 acid amin, trọng lượng phân tử 22,279 Da, đặc biệt rất giống cấu trúc của hormon GH (96%) và prolactin (67%) tuyến yên. Do đó hormon này có đặc tính của cả 2 loại hormon tuyến yên trên là kích thích sự phát triển thai nhi, tăng cường chuyển hóa lipid, ức chế sử dụng glucose, kích thích sự trưởng thành của hồng cầu, tăng tác dụng của testosteron và kích thích sự bài tiết sữa. Nồng độ bài tiết 1-2g/ngày, cao nhất trong các hormon hiện đã biết. Hiện nay trên lâm sàng vẫn chưa định lượng hormon này để theo dõi sự phát triển của thai nhi

Steroid hormon: rau thai sản xuất hormon steroid gồm estrogen và progesteron. Sinh tổng hợp estrogen ở rau thai khác với buồng trứng do không có enzym 17α-hydroxylase nên estrogen-estron (E1), estradiol (E2) và estriol (E3) được tổng hợp từ chất trung gian 19C có sẵn nhóm OH ở C17. Ở phụ nữ không mang thai, buồng trứng tiết estradiol 100-600 μg/ngày, trong đó 10% chuyển hóa thành estriol. Giai đoạn muộn sau khi mang thai, rau thai tiết estriol 50-150 mg/ngày, estradiol và estron 15-20 mg/ngày. Estrogen và progesteron duy trì trong suốt quá trình thai nghén giúp tăng phát triển nội mạc tử cung, làm giãn và tăng cấp máu tử cung, chuẩn bị cho sự phát triển tương ứng của thai nhi. Định lượng estriol giai đoạn 3 quá trình thai nghén có thể theo dõi sự phát triển của thai nhi, nhưng ngày nay ít làm với mục đích này. Hiện nay, định lượng estriol ở tuần 16-18 giúp chẩn đoán bất thường bẩm sinh trisomy 21 và 18.

2.2. Dịch ối

Trong suốt thời kỳ nằm trong tử cung, thai nhi được bao bọc trong dịch ối. Dịch ối tạo môi trường phù hợp để thai nhi có thể di chuyển, đồng thời bảo vệ thai nhi chống lại những tác động cơ học và duy trì nhiệt độ ổn định. Thể tích và thành phần dịch ối được điều chỉnh trong giới hạn hẹp đảm bảo môi trường tối ưu nhất cho thai nhi.

2.2.1. Thể tích và bài tiết dịch ối

Thể tích dịch ối tăng liên tục đến tuần thứ 34 quá trình thai nghén, giảm nhẹ ở tuần thứ 40 và giảm mạnh đến tuần thứ 42. Thể tích khoảng 200-300 ml ở tuần 16, 1400ml ở tuần 26, 2000 ml ở tuần 34 và giảm còn 1400 ml ở tuần 40. Dịch ối được trao đổi với tốc độ lớn 60 ml/giờ, do đó được đổi mới hoàn toàn 2 lần/ngày. Sự trao đổi theo 2 cơ chế một chiều và 2 chiều.

– Trao đổi 1 chiều: không liên tục, phụ thuộc vào thể tích dịch ối được uống vào và thể tích nước tiểu của thai nhi. Con đường này bắt đầu từ cuối giai đoạn 1 và tăng dần đến tuần thứ 30, đỉnh điểm có thể trao đổi 1000 ml/ngày.

– Trao đổi 2 chiều: hay còn gọi là trao đổi qua màng gồm trao đổi qua bề mặt màng:

+ Rau thai: trao đổi mẹ-con,

+ Tĩnh mạch rốn: trao đổi thai nhi-dịch ối,

+ Da thai nhi: trao đổi thai nhi-dịch ối,

+ Màng ối: trao đổi mẹ-dịch ối.

Kiểu trao đổi 2 chiều tăng dần trong suốt quá trình mang thai xấp xỉ 400 ml/ngày.

Ngoài ra còn một lượng nhỏ trao đổi qua hệ thống khí quản phổi thai nhi khoảng 50 – 80 ml/ngày, lượng dịch này đem theo surfactant được tổng hợp ở phổi ra ngoài dịch ối. Định lượng chất này có thể giúp đánh giá sự trưởng thành phổi thai nhi

Số lượng, thể tích dịch ối khá quan trọng giúp ích chẩn đoán một số bệnh liên quan đến mẹ và con. Nhiều dịch ối hay đa ối thường gặp ở thai phụ bị đái tháo đường, bất đồng nhóm máu Rh, hẹp thực quản thai nhi, đa thai, thiếu một phần não, tủy sống chia đôi. Giảm dịch ối hay thiểu ối hay gặp ở bất thường đường tiết niệu thai nhi như không có thận cả 2 bên hoặc bất thường đường niệu quản, niệu đạo.

2.2.2. *Thành phần dịch ối*

Giai đoạn sớm của thời kỳ thai nghén, thành phần dịch ối tương tự dịch thẩm thấu từ huyết tương của mẹ. Khi thai nhi phát triển, thành phần dịch ối thay đổi dần:

– Các chất điện giải và trọng lượng phân tử nhỏ: đặc biệt nhất là nồng độ natri và áp lực thẩm thấu giảm dần, còn nồng độ ure, creatinin, acid uric thì tăng. Hoạt độ enzyme trong dịch ối không thay đổi trong quá trình mang thai. Nồng độ phospholipid trong dịch ối phản ánh sự trưởng thành phổi thai nhi.

– Các hormon steroid và protein: xuất hiện trong dịch ối không phụ thuộc vào giới tính của thai nhi. Hội chứng hiếm gặp Tăng sản thượng thận bẩm sinh (CHA – congenital adrenal hyperplasia) có thể phát hiện bằng cách định lượng 17-hydroxyprogesteron và estriol trong dịch ối. Định lượng TSH và thyroxin trong dịch ối có thể phát hiện một số trường hợp bệnh lý tuyến giáp. Trong dịch ối có chứa nồng độ thấp prostaglandin E1, E2. F1α, F2α và tăng dần theo thời kỳ. Nồng độ PGE2 và PGF2α tăng rất cao trong suốt quá trình chuyển dạ, tuy nhiên không thấy có sự tăng đột ngột nồng độ các hormon này lúc bắt đầu chuyển dạ

– Thành phần tế bào: ở giai đoạn sớm thời kỳ thai nghén, không thấy thành phần tế bào nào đặc biệt hoặc có với số lượng rất ít. Khoảng tuần thứ 16, số lượng tế bào tăng lên nhanh chóng. Các tế bào này có nguồn gốc từ thai nhi do sự bong lớp tế bào bề mặt da, niêm mạc phế quản hoặc từ màng ối. Giai đoạn sau còn có thêm thành phần tế bào là lông, tóc thai nhi làm đục dịch ối. Các tế bào này rất có ích để chẩn đoán một số bệnh lý di truyền bẩm sinh ở thai nhi.

– Ở giai đoạn cuối dịch ối chứa một số thành phần đặc biệt:

+ Surfactant: lót bề mặt trong phổi thai nhi trưởng thành. Chất này làm dịch ối mờ đục có thể quan sát qua ống typ trong.

+ Chất gây: ở giai đoạn cuối, dịch ối còn có thành phần chất nhầy lẫn tế bào bong từ da thai nhi.

+ Phân su: thai nhi phát triển bình thường không đi ỉa trong giai đoạn nằm trong tử cung. Tuy nhiên, khi bị stress hoặc thai già tháng có thể thoát phân su ra ngoài dịch ối làm dịch ối không đồng nhất và có màu xanh của mật.

2.3. Biến đổi ở người mẹ

Trong suốt thời kỳ mang thai người phụ nữ có nhiều biến đổi về sinh lý và hormon. Hormon được sản suất với số lượng lớn làm thay đổi chuyển hóa, sinh lý và hệ thống nội tiết. Biến đổi đặc trưng ở phụ nữ mang thai là tăng nồng độ angiotensin, tăng chuyển hóa lipid hơn chuyển hóa glucose, gan tăng tổng hợp receptor gắn thyroid và hormon steroid, fibrinogen và các protein khác. Do đó, giá trị tham chiếu bình thường ở phụ nữ mang thai khác so với phụ nữ bình thường

2.3.1. Thay đổi về công thức máu

Thể tích máu tăng trong quá trình thai nghén trung bình 45%. Thể tích huyết tương tăng nhiều hơn so với thành phần hữu hình nên mặc dù nồng độ erythropoietin tăng nhưng hemoglobin, số lượng hồng cầu và hematocrit vẫn giảm. Hemoglobin giảm trung bình 12,6 g/dL, ở phụ nữ bình thường là 13,3 g/dL. Bạch cầu biến đổi số lượng tùy theo giai đoạn mang thai từ 4000-13000 BC/mL. Trong khi chuyển dạ và sau đẻ, số lượng bạch cầu có thể tăng mạnh.

Nồng độ các yếu tố đông máu tăng trong khi mang thai. Fibrinogen tăng xấp xỉ 65%, từ 275 đến 450 mg/dL; tốc độ máu lắng tăng. Các yếu tố khác như yếu tố VII, VIII, IX, X cũng tăng. Prothrombin và yếu tố XII không thay đổi, trái lại yếu tố XI, XIII lại giảm nhẹ. Mặc dù số lượng tiểu cầu không thay đổi ở phần lớn phụ nữ mang thai và thời gian PT và APTT ngắn hơn một chút nhưng phụ nữ mang thai có nguy cơ bị tắc mạch huyết khối cao hơn gấp 5 lần so với bình thường.

2.3.2. Thay đổi sinh hóa

Trong thời kỳ mang thai có thay đổi nhẹ điện giải đồ nhưng tăng đến 40% triglyceride, cholesterol, phospholipid và acid béo tự do huyết thanh. Albumin huyết thanh giảm trung bình 3,4 g/dL ở giai đoạn cuối, còn globulin tăng nhẹ. Một vài protein vận chuyển trong huyết thanh tăng mạnh như TBG (thyroxin binding globulin) vận chuyển hormon tuyến giáp, CBG (cortisol binding globulin) vận chuyển cortisol và SHBG (sex hormon binding globulin) vận chuyển hormon sinh dục. Hoạt độ cholinsesterase huyết thanh giảm, trái lại ALP tăng gấp 3 do tăng sinh nguồn gốc từ rau thai. Khi sinh nở, hoạt độ enzm CK tăng mạnh.

2.3.3. Thay đổi chức năng thận

Phụ nữ mang thai tăng tỷ lệ lọc cầu thận GFR (glomerular filtration rate) khoảng 170 mL/phút/1,73 m^2 tuần thứ 20, do đó làm tăng độ thanh thải ure, creatinin và acid uric. Nồng độ của những chất này vì thế giảm nhẹ ở hầu hết phụ nữ mang thai. Sau đó, GFR giảm về như phụ nữ bình thường, làm ure, creatinin tăng nhẹ ở 4 tuần cuối. Trong thời kỳ này, tái hấp thu acid uric ở ống thận tăng đáng kể làm tăng nồng độ acid uric trong huyết thanh so với phụ nữ không mang thai. Đường niệu tăng trên 1000 mg/ngày có thể làm tăng GFR, làm tăng lượng dịch đi qua ống thận, tránh vượt ngưỡng tái hấp thu glucose ở thận. Protein mất qua thận có thể tăng lên tới 300 mg/ngày.

2.3.4. Thay đổi nội tiết

Progesteron có tác dụng làm ngăn cản sự bong ra của niêm mạc tử cung hay làm gián đoạn chu kỳ kinh nguyệt, do đó giúp bảo vệ thai nhi không bị đẩy ra ngoài. Ở giai đoạn đầu mang thai, progesteron được sản xuất bởi hoàng thể ở buồng trứng của mẹ do bị kích thích bởi HCG. Giai đoạn sau, rau thai sẽ đảm nhận nhiệm vụ này để duy trì quá trình thai nghén

Trong suốt quá tình thai nghén, hormon PTH (parathyroid hormon) của tuyến cận giáp tăng xấp xỉ 40%, nhưng hầu như không thay đổi nồng độ Calci ion tự do trong máu. Calcitonin không tăng trong thai nghén nhưng 1,25-dihydroxyvitamin D thì lại tăng trong khi mang thai làm tăng hấp thu calci ở ruột. Điều này cho phép vận chuyển một lượng lớn calci đáp ứng nhu cầu phát triển của thai nhi.

Sự tăng tiết estrogen trong quá trình mang thai làm prolactin được giải phóng tăng gấp 10 lần. Ngược lại, nồng độ cao estrogen lại ức chế tiết LH và FSH xuống dưới ngưỡng phát hiện. Nồng độ của các hormon tuyến yên khác cơ bản không có gì thay đổi như TSH...nhưng cơ thể lại giảm đáp ứng với GH.

Mặc dù tuyến giáp ở người mang thai hoàn toàn bình thường nhưng chức năng có nhiều thay đổi. Sự tăng TBG làm tăng nồng độ T3, T4 tổng số, nhưng lại giảm nhẹ T4 tự do ở giai đoạn 2 và 3 thai kỳ và làm TSH tăng nhẹ. Thyroglobulin tăng đáng kể đặc biệt ở giai đoạn 3. Một số ít thai phụ có biểu hiện cường giáp, và rất hiếm gặp có biểu hiện suy giáp. Rối loạn tạm thời chức năng tuyến giáp rất hay gặp và rất ít khi được phát hiện. Trục tuyến yên-tuyến giáp ở thai nhi hầu như không phụ thuộc vào trục tuyến yên-tuyến giáp của mẹ. Tuy nhiên, nếu người mẹ mắc hội chứng Grave (cường giáp do tự miễn) thì kháng thể này có thể xâm nhập vào thai nhi qua rau thai gây cường giáp thai nhi. Nếu người mẹ có tự kháng thể kháng TSH, thai nhi có thể bị suy giáp tạm thời

2.4. Sự phát triển các cơ quan của thai nhi

Cơ quan của thai nhi phát triển trong suốt thời kỳ nằm trong bụng mẹ với tốc độ khác nhau từng thời kỳ. Phần này sẽ trình bày sự phát triển của phổi, gan, thận và máu ở thai nhi

2.4.1. Phổi và lớp lót niêm mạc bên trong hệ thống hô hấp surfactant

Ở bề mặt niêm mạc hệ thống phế nang phổi được phủ một lớp surfactant làm giảm sức căng bề mặt phế nang khi phế nang thay đổi thể tích lúc hít vào. Surfactant có vai trò quan trọng giúp phế nang không bị giãn quá mức gây tổn thương phế nang. Các phế nang nhỏ có lực kéo dãn lớn hơn nên có nguy cơ bị tổn thương hơn các phế nang lớn, nhưng nhờ surfactant chống lại lực kéo dãn phế nang giúp các phế nang nhỏ không bị tổn thương. Surfactant được tổng hợp từ tế bào đặc biệt trong phế nang gọi là tế bào hạt phế nang typ II và được dự trữ trong túi hạt của tế bào này. Các hạt này có kích thước từ 1-5 μm chứa phospholipid, cholesterol, và protein. Chất này được tổng hợp từ tuần thứ 20 nhưng phải đến tuần thứ 36 thì sản xuất mới đủ nhu cầu. Dịch này theo đường phế quản tiết vào dịch ối nhờ sự chuyển động hô hấp của thai nhi. Cấu trúc của chúng được sắp xếp lại và quan sát trên kính hiển vi điện tử giống như những ống myelin. Ở trẻ sơ sinh lượng surfactant trên 1 cm^3 gấp 100 lần so với người lớn. Surfactant gia tăng giúp phế nang đang chứa đầy dịch ối chống lại được sức căng bề mặt và cho phép không khí tràn vào phổi lần hít vào đầu tiên, nhờ đó trẻ có thể chuyển từ môi trường nước sang môi trường không khí

Surfactant là hỗn hợp lipid và protein, và chỉ chứa carbonhydrat với lượng thấp hơn 5%. Thành phần chính của lipid là phospholipid lecithin. Không giống như lecithin ở các tổ chức khác, lecithin ở phổi có chứa 2 acid béo bão hòa, thường là palmitoyl. Ngoài ra còn chứa phosphatidylglycerol PG, phosphatidylinositol PI và phosphatidylethanolamin. Sphingomyelin chứa một lượng rất nhỏ (xấp xỉ 2%). Protein chiếm xấp xỉ 4% gồm 4 loại đặc biệt là SP-A, SP-B, SP-C và SP-D

Con đường tế bào phổi typ II này tổng hợp lecithin cũng khác so với các tế bào khác. Thông thường phosphatidylserin được tổng hợp cytidin diphosphat diacylglycerol và serin. Sau đó nó được decarbocyl tạo thành phosphatidyl ethanolamin. Cuối cùng phosphatidyl ethanolamin nhận thêm 3 nhóm methyl từ S-adenosylmethyonin để tạo thành phosphatidylcholin PC. Nhưng ở phổi, PC được hình thành trực tiếp từ cytidin diphosphocholin và diacylglycerol nhờ enzym cholin phosphotransferase. PI được sản xuất nhiều nhất ở tuần thứ 35. Khi PI bắt đầu giảm thì PG bắt đầu tăng

2.4.2. Gan

Yếu tố kích thích tạo máu được tổng hợp tại gan trong suốt giai đoạn 1 và 2 thai kỳ, được vận chuyển vào tủy xương ở giai đoạn 3. Gan cũng có nhiệm vụ sản xuất các protein đặc biệt như albumin và các yếu tố đông máu, chức năng chuyển hóa, khử độc và bài tiết các chất như bilirubin. Một chất hay sử dụng trên lâm sàng do gan sản xuất là AFP. Chức năng khử độc và bài tiết bilirubin chưa trưởng thành, phải đến tận giai đoạn muộn thai kỳ, và thậm chí sau đẻ vài tháng mới hoàn thiện. Do đó chuyển hóa thuốc ở trẻ sơ sinh rất hạn chế và nồng độ bilirubin huyết thanh thường cao hơn người trưởng thành

2.4.3. Thận

Thận bắt đầu lọc sinh nước tiểu từ cuối giai đoạn 1 thai kỳ. Nước tiểu thời kỳ này thành phần tương tự như dịch ối, các nephron chưa có khả năng cô đặc nước tiểu và khả năng điều hòa pH còn hạn chế. Thận chỉ trưởng thành hoàn toàn sau khi sinh. Mặc dù thận không cần thiết cho sự tồn tại của thai nhi nhưng lại cần thiết cho sự phát triển tương ứng của phổi và dịch ối. Do đó nếu thai nhi không có thận thì trẻ sinh ra sẽ chết do phổi chưa trưởng thành.

2.4.4. Máu

Máu được sinh ra từ giai đoạn đầu từ phôi, sau đó là gan, và cuối cùng là tủy xương. Phôi sản xuất 3 loại hemoglobin là Porland ($\zeta_2\gamma_2$), Gower 1 ($\zeta_2\varepsilon_2$) và Gower 2 ($\alpha_2\varepsilon_2$). Những loại hemoglobin này ít quan trọng trên lâm sàng vì chúng chỉ xuất hiện ở giai đoạn đầu của thai kỳ

Khi gan và lách giữ vai trò tổng hợp hồng cầu thì HbF ($\alpha_2\beta_2$) bắt đầu được sản xuất. Hemoglobin người lớn HbA cũng được sản xuất với lượng nhỏ, nhưng HbF vẫn trội hơn trong suốt thai kỳ

HbA được tổng hợp tăng lên khi tủy xương bắt đầu tạo máu. Khi mới sinh, HbF chiếm 75%, còn HbA chỉ chiếm 25%. HbF giảm nhanh chóng trong năm đầu tiên sau khi ra đời. Ở người trưởng thành, HbF chỉ chiếm 1%. Sự khác nhau giữa hemoglobin của thai nhi và người trưởng thành vô cùng quan trọng. HbF có ái lực cao với oxy hơn HbA, do đó trong thời kỳ thai nghén, oxy được vận chuyển bởi HbA từ mẹ đến rau thai sẽ dễ dàng giải phóng nhường oxy để gắn vào HbF. Thêm vào đó, HbF không gắn với 2,3 diphosphoglycerat nên không thể phân ly oxy dễ dàng nhường ngược trở lại cho HbA.

3. CHẨN ĐOÁN VÀ THEO DÕI THAI NGHÉN ĐỊNH KỲ

Mỗi phụ nữ muốn có thai kỳ khỏe mạnh nên đi khám bác sỹ trước khi thụ thai. Tuy nhiên, đa phần phụ nữ không quan tâm đến vấn đề này. Việc đi khám bác sỹ trước thụ thai giúp đánh giá sức khỏe tổng thể về tiền sử gia đình, bản thân, khả năng sinh sản và các xét nghiệm cần thiết: công thức máu, nhóm máu ABO, Rh, kháng thể hồng cầu, phân tích nước tiểu, rubella, xét nghiệm huyết thanh thông thường, xét nghiệm đông máu, HIV, HBV. Tùy thuộc vào nguy cơ gia đình có thể làm thêm các xét nghiệm di truyền như bệnh Tay-Sachs, thalassemia, hồng cầu hình liềm. Cần đảm bảo chế độ ăn uống thích hợp để chuẩn bị thụ thai, ví dụ bổ sung acid folic giúp làm giảm nguy cơ dị tật ống thần kinh.

3.1. Chẩn đoán thai nghén

Phần lớn phụ nữ chỉ gặp bác sỹ khi thấy chậm kinh và nghi ngờ có thai. Có rất nhiều xét nghiệm hiện nay có thể giúp chẩn đoán và theo dõi quá trình thai nghén bình thường hoặc bệnh lý. Test nhanh nước tiểu bằng que thử thai dương tính (tương đương với lượng HCG 25 IU/l) gặp ở một nửa phụ nữ bắt đầu chậm kinh-tức là khoảng 2 tuần sau khi thụ thai.

Ngoài ra, người ta còn định lượng HCG máu và nước tiểu trong một số trường hợp giúp chẩn đoán sớm thai nghén và đánh giá tình trạng bệnh lý. Nồng độ HCG đạt khoảng 5 UI/L ở ngày thứ 8 đến ngày 11 sau thụ thai và có thể định lượng phát hiện. Nếu HCG tăng sớm thì có thể do đa thai hoặc bệnh lý nguyên bào nuôi, chửa trứng hoặc khối u sinh HCG khác.

3.2. Xét nghiệm định kỳ theo dõi thai nghén

Để đánh giá tình trạng thai nghén chính xác và có can thiệp kịp thời, thai phụ cần đi theo dõi định kỳ 1 tháng/lần. Thông thường nên thăm khám tổng thể, siêu âm thai, so sánh sự phát triển của thai nhi với tuổi thai tính từ ngày đầu của kỳ kinh cuối cùng, đo tần số nhịp tim khi tử cung co ngẫu nhiên hoặc thai nhi di chuyển và làm các xét nghiệm cần thiết. Theo dõi dị tật ống thần kinh và hội chứng Down nên thực hiện ở tất cả phụ nữ mang thai ở tuần 16-18 thai kỳ. Riêng hội chứng Down có thể phát hiện sớm hơn ở tuần thứ 10. Nghiệm pháp dung nạp glucose nên làm ở tuần thứ 24 đến 28. Một số bác sĩ dự đoán nguy cơ chuyển dạ ở tuần 24 đến 30. Mặc dù định lượng PL và estriol cũng giúp ích theo dõi sự phát triển bình thường của thai nhi nhưng hiện nay không dùng với mục đích này nữa.

3.3. Các xét nghiệm chẩn đoán thai nghén bệnh lý

Bệnh lý thai nghén bao gồm bệnh lý ở mẹ, bệnh lý ở con và bệnh lý rau thai

3.3.1. Bệnh lý ở mẹ

Bệnh lý ở mẹ bao gồm chửa ngoài tử cung, nhiễm độc thai nghén, tiền sản giật, hội chứng HELLP (tan huyết, tăng men gan, giam tiểu cầu trong bệnh cảnh tiền sản giật), bệnh gan, bệnh Grave, và tan huyết thai nhi. Bác sỹ lâm sàng phải phân biệt được thai nghén bệnh lý và những biến đổi sinh lý thời kỳ thai nghén nhờ các xét nghiệm. Lưu ý bilirubin toàn phần, 5'nucleotidase, GGT, AST, ALT không tăng trong thời kỳ thai nghén.

Chửa ngoài tử cung

Có thể phát hiện nhờ siêu âm hoặc định lượng HCG. Do thai làm tổ không đúng vị trí nên sự phát triển của bánh rau kém, nồng độ HCG không tăng nhanh như thai nghén thông thường. Khi phát hiện có trứng trong buồng tử cung bằng siêu âm, bình thường nồng độ HCG đạt khoảng 6500 UI/L, nhưng cũng giai đoạn này nếu là chửa ngoài tử cung thì chỉ đạt 1500 UI/L. Tuy nhiên xét nghiệm này có độ nhạy chỉ đạt 42% và có độ đặc hiệu 81%. Ngoài ra, nên kết hợp với định lượng progesterone sẽ cho chẩn đoán chính xác hơn. Nếu progesterone thấp dưới 6ng/ml ở tuần thứ 8 tính từ ngày đầu kỳ kinh cuối cùng có nguy cơ chửa ngoài tử cung. Cần lưu ý rằng ở nồng độ progesterone huyết thanh ở phụ nữ mang thai bình thường thời kỳ này trung bình là 10 ng/ml, túi phôi không quan sát được trên siêu âm. Một nghiên cứu lớn đã thấy rằng nếu HCG < 3000 IU/L và progesteron < 12,6 ng/ml thì 97% là thai nghén bất thường; nhưng chỉ cần HCG > 3000 IU/L hoặc progesterone > 12,6 ng/ml thì đó là thai nghén bình thường.

Bệnh lý gan

Có rất nhiều rối loạn liên quan đến gan đặc trưng ở thời kỳ thai nghén như nhiễm độc thai nghén, bán tắc mật thai nghén, gan nhiễm mỡ, tiền sản giật và sản giật, hội chứng HELLP. Những triệu chứng xét nghiệm bệnh lý rất dễ bị bỏ qua do máu thai phụ bị pha loãng và tăng sinh lý một số enzym như ALP. Tuy nhiên cần lưu ý AST, ALT, GGT, bilirubin toàn phần không thay đổi.

Nhiễm độc thai nghén

Xảy ra ở thời kỳ đầu, đặc trưng bởi triệu chứng nôn nhiều, nặng có thể gây mất nước, rối loạn điện giải, suy dinh dưỡng. Xét nghiệm men gan có thể giảm 4 lần so với giới hạn tham chiếu, nhưng cao ở 50% bệnh nhân, tăng nhẹ bilirubin.

Bán tắc mật thai nghén

Xảy ra ở giai đoạn 3 với biểu hiện lành tính ngứa ngoài da và khoảng 20 – 60% vàng da, phân nhạt màu, nước tiểu sẫm, hay gặp ở phụ nữ uống thuốc tránh thai, tăng nguy cơ đẻ non, thai chết lưu. Xét nghiệm men gan tăng nhẹ, bilirubin ít khi tăng trên 5 mg/dl, ALP tăng gấp 2 đến 4 lần. Xét nghiệm acid mật huyết thanh không cần thiết trên lâm sàng mặc dù một số bác sỹ lâm sàng hay chỉ định xét nghiệm này.

Gan nhiễm mỡ

Xảy ra ở 1/7000 thai phụ, nguyên nhân có thể do ảnh hưởng của thai nhi làm rối loạn quá trình oxy hóa acid béo ở ty thể, thiếu hụt enzym 3-hyroxyacyl-CoA dehydrogenase cho acid béo mạch dài. Triệu chứng lâm sàng buồn nôn, nôn, đau bụng xảy ra ở tuần thứ 37. Xét nghiệm ALT, AST tăng nhưng chỉ dưới 6 lần giới hạn tham chiếu trên, trong đó AST tăng nhiều hơn ALT. Bilirubin tăng trên 6 mg/dl.

Tiền sản giật và sản giật

Đặc trưng bởi tăng huyết áp, protein niệu, và phù. Xảy ra ở nửa sau thai kỳ cuối giai đoạn 2 hoặc đầu giai đoạn 3. Triệu chứng ở gan là thiếu máu gây tổn thương cục bộ, AST, ALT tăng gấp 4 đến 10 lần có thể kèm vàng da.

Hội chứng HELLP

Xảy ra khoảng 0,1%, đặc trưng bởi tình trạng giảm tiểu cầu và hội chứng đông máu nội mạch rải rác (DIC), xảy ra ở tuần thứ 37 – 36 hoặc ngay sau đẻ. Thai phụ cảm thấy mệt mỏi, đau nửa người trên hoặc đau ¼ người trên bên phải, đau đầu, buồn nôn, nôn. Xét nghiệm tăng AST, ALT từ 2 đến 10 lần; LDH có thể tăng rất cao.

Bệnh lý gan liên quan đến thai nghén có rất nhiều, tuy nhiên cần phải phân biệt với bệnh lý gan có sẵn từ trước khi mang thai ví dụ viêm gan virus, do rượu... nhờ các xét nghiệm trước mang thai hoặc trong lúc mang thai (HBsAg, antiHBs...).

Bệnh Grave

Nếu mẹ bị bệnh Grave thì tự kháng thể sẽ xâm nhập vào con qua rau thai kích thích tuyến giáp con gây cường giáp. Định lượng TBII-thyrptropin-binding inhibitory immunoglobulin có thể đánh giá được nguy cơ cường giáp ở con.

3.3.2. Bệnh lý ở con

Các bệnh lý như dị tật ống thần kinh, hội chứng Down, có thể phát hiện nhờ xét nghiệm máu mẹ. Khi thăm khám thai định kỳ, ngoài việc theo dõi sự phát triển của thai nhi cần kết hợp với các xét nghiệm để chẩn đoán trước sinh các bệnh lý thai nhi xử lý kịp thời.

Dị tật ống thần kinh, hội chứng Down, trisomy 18

Ba dị tật trên hiện nay được sàng lọc trước sinh nhờ các xét nghiệm huyết thanh mẹ kết hợp. Đó là xét nghiệm định lượng AFP, uE3 (unconjugated estriol), và HCG huyết thanh mẹ giai đoạn 2 thai kỳ (triple test), phân tích kết hợp với tuổi mẹ. Một số nơi còn sử dụng thêm xét nghiệm định lượng DIC (dimeric inhibin A). Kết quả của các xét nghiệm này sẽ được quy đổi thành đơn vị nguy cơ MoM tương ứng với tuổi thai. Người ta sử dụng đơn vị MoM (multiple of the Median) để đánh giá mức độ nguy cơ so với giá trị trung bình của các xét nghiệm có kết quả trung vị trên người mang thai theo tuần hoặc theo ngày.

MoM sẽ được điều chỉnh theo trọng lượng thai phụ, chủng tộc...Trọng lượng thai tương quan trực tiếp với thể tích tuần hoàn người mẹ nên MoM cần được điều chỉnh theo trọng lượng người mẹ sẽ chính xác hơn. Chủng tộc khác nhau cũng có kết quả xét nghiệm khác nhau. Ví dụ: nồng độ AFP ở phụ nữ da đen cao hơn 10% so với phụ nữ da trắng và da vàng, nên MoM cần giảm 10% trước khi đem phân tích. Đối với phụ nữ đái tháo đường typ I, nồng độ AFP lại thấp hơn bình thường 20-40%, cần nhân thêm hệ số thích hợp (x0,7).

Cuối cùng, thai nhi được tính nguy cơ MoM cần điều chỉnh theo tuổi thai phụ bằng cách sử dụng thuật toán biến đổi phân bố Gauss gối nhau. Sau đó, kết quả điều chỉnh theo tuổi này sẽ được nhân với tỷ lệ khả năng để ra được kết quả cuối cùng chẩn đoán nguy cơ các hội chứng. Từ đó, bác sỹ lâm sàng có căn cứ để ra chỉ định phù hợp.

Bất thường dị tật ống thần kinh xảy ra ở giai đoạn sớm thai kỳ. Nguyên nhân chủ yếu do thiếu acid folic làm khiếm khuyết quá trình cuộn lại của ngoại bì hình thành ống thần kinh dẫn đến phát triển hình thành não bộ và tủy sống không hoàn chỉnh. Quá trình này bắt đầu từ ngày thứ 19 sau thụ thai kéo dài đến hết tuần thứ 4, tức là khoảng 10 ngày. Hầu hết những trường hợp dị tật ống thần kinh thiếu một phần não và 95% màng não mở thông ra ngoài, không có da bao phủ, tiếp xúc trực tiếp với dịch ối. Do đó các protein huyết thanh của thai nhi sẽ giải phóng ra dịch ối, từ đó làm tăng nồng độ của chúng trong tuần hoàn máu mẹ, trong đó có AFP. Người ta định lượng AFP huyết thanh mẹ phát hiện được 90% trường hợp dị tật ống thần kinh. Xét nghiệm này nên thực hiện ở tuần 16 đến hết tuần 18 là thời gian hoàn thiện ống thần kinh, hoặc có thể sớm hơn vào tuần 15, nhưng nếu làm sớm hơn nữa thì không chính xác .

Hội chứng Down là hội chứng di truyền do đột biến nhiễm sắc thể trisomy 21 hoặc chuyển đoạn NST 22 gắn vào NST 21 dẫn đến bệnh lý nghiêm trọng ở hệ thống thần kinh, bệnh lý tim bẩm sinh.... Tỷ lệ phát hiện và dương tính giả phụ thuộc vào nhiều yếu tố: số test sử dụng sàng lọc, lựa chọn khoảng giá trị nguy cơ, cách tính tuổi thai và tuổi thai. Bảng 17.1 sẽ trình bày các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả MoM sàng lọc nguy cơ hội chứng Down

Thông thường người ta hay sử dụng phổ biến triple test với khoảng nguy cơ tương đương với nguy cơ đẻ con mắc hội chứng Down ở phụ nữ 35 tuổi (1:270 hoặc 1:350 ở giai đoạn 2 thai kỳ). Khoảng nguy cơ này sử dụng cách tính tuổi thai bằng ngày đầu của kỳ kinh cuối cùng, triple test sẽ có tỷ lệ dương tính thấp nhất là 6,6% và tỷ lệ khi phát hiện là 70%. Nếu tính tuổi thai băng siêu âm thì tỷ lệ phát hiện tăng lên 74% và tỷ lệ dương tính giảm 6,5%. Một số nơi sử dụng khoảng nguy cơ tỷ lệ dương tính là 5% (4,6% vơi cách tính dựa vào ngày đầu kỳ kinh cuối cùng).

Bảng 17.1. Các yếu tố ảnh hưởng đến kết quả MoM sàng lọc nguy cơ hội chứng Down

Khoảng nguy cơ	Tuổi thai phụ và số xét nghiệm sàng lọc	Tỷ lệ phát hiện (%)		Tỷ lệ dương tính giả (%)		Yếu tố nguy cơ phụ	
		KK*	SA*	KK	SA	KK	SA
1:150 (200)	AFP, uE3, HCG	61	67	3,6	3,7	43	40
	AFP, uE3, HCG, DIA	68	71	2,8	2,9	30	29
1:190 (250)	AFP, uE3, HCG	65	70	4,6	4,7	51	49
	AFP, uE3, HCG, DIA	71	74	3,5	3,7	36	36
1:270 (350)	AFP, uE3, HCG	70	74	6,6	6,5	69	64
	AFP, uE3, HCG, DIA	75	78	5,0	5,1	48	48
* KK: Tuổi thai tính bằng ngày đầu của kỳ kinh cuối cùng							
* SA: Tuổi thai tính bằng kích thước trên siêu âm							

Trisomy 18 ít gặp hơn hội chứng Down, việc sàng lọc dị tật này cũng khó hơn hội chứng Down, vì vậy khoảng giá trị dương tính cũng thấp hơn so với hội chứng Down. Khoảng nguy cơ tối thiều là 1:100 ở giai đoạn 2 thai kỳ. Khoảng 60% phụ nữ mang thai trisomy 18 được phát hiện; 0,5% thai phụ có dương tính sàng lọc.

Những phụ nữ dương tính với các test sàng lọc sẽ được cân nhắc làm những xét nghiệm về NST và gen phù hợp để chẩn đoán xác định. Để làm được xét nghiệm này cần có thủ thuật can thiệp ảnh hưởng đến sức khỏe của bà mẹ và thai nhi. Đó là chọc ối, lấy tế bào thai nhi xác định karyotyp. Khoảng 1/50 thai phụ có sàng lọc dương tính xác định karyotyp mắc hội chứng Down.

Xét nghiệm đánh giá sự trưởng thành phổi thai nhi (FLM)

Xét nghiệm này rất có ý nghĩa trong trường hợp cần quyết định cho thai nhi ra đời sớm vì một lý do nào đó mà thai phụ không thể tiếp tục mang thai để cứu sống mẹ và con. Trường hợp hay gặp nhất là những ca mổ đẻ lần 2 mà không chắc chắn về tuổi thai nhi. Những chỉ định khác như dọa đẻ non, tiền sản giật, mẹ bị bệnh lý tim mạch, gan, thận,... phải đình chỉ thai nghén.

Người ta định lượng chất surfactant hoặc thành phần cấu tạo của nó trong dịch ối để đánh giá sự trưởng thành phổi. Có 6 phương pháp gồm: tỷ lệ lecithin/sphingomyelin (L/S); DSPC; phosphatidylglycerol, sự duy trì bọt, huỳnh quang phân cực, đếm thể surfactant. Trong đó phương pháp huỳnh quang phân cực ngày càng chiếm ưu thế.

Xét nghiệm theo dõi tình trạng tan huyết thai nhi

Thông thường nồng độ bilirubin trong dịch ối rất thấp (0,17-0,51 µmol/l). Khi tan huyết thai nhi do bất đồng nhóm máu mẹ-con (Rh, ABO,...), do bệnh lý hồng cầu thai nhi,... nồng độ bilirubin sẽ tăng lên. Người ta định lượng bilirubin trong dịch ối giúp đánh giá tình trạng tan huyết thai nhi. Tuy nhiên, xét nghiệm này rất dễ bị dương tính giả do khi chọc ối có thể lẫn máu mẹ hoặc thai nhi. Phân biệt bằng cách ly tâm thấy dịch ối có hồng cầu lắng xuống dưới.

3.3.3. Xét nghiệm tiên lượng cuộc đẻ-fibronectin (fFN)

Fibronectin bản chất là glycoprotein có vai trò kết dính cùng với collagen liên kết các tế bào trong tổ chức. Chúng được tìm thấy ở hầu hết các mô, trên bề mặt tế bào, trong huyết thanh và dịch ối. Thai nhi có fibronectin đặc trưng, có thể định lượng bằng phương pháp miễn dịch với kháng thể đơn dòng FDC-6. Khi chuyển dạ, sự kiên kết giữa nhau thai và thành tử cung sẽ bị phá vỡ, nồng độ fibronectin thai nhi ở cổ tử cung và âm đạo tăng lên. Nếu thai phụ ở giai đoạn 2 hoặc 3 có nồng độ fibronectin cao hơn 50ng/ml (50 µg/l) sẽ có nguy cơ đẻ non rất cao. Những trường hợp này sẽ được điều trị để tăng liên kết giữa nhau thai và tử cung, kéo dài thời gian mang thai.

CÂU HỎI ÔN TẬP

1. Trình bày các giai đoạn mang thai và biến đổi chung tương ứng từng thời kỳ
2. Trình bày sự biến đổi sinh lý ở mẹ trong thời kỳ mang thai.
3. Trình bày sự biến đổi sinh lý ở con trong thời kỳ mang thai.
4. Trình bày xét nghiệm chẩn đoán xác định có thai và theo dõi thai định kỳ.
5. Trình bày xét nghiệm chẩn đoán bệnh lý thai nghén.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Carl A.Burtis, Edward R, Ashwood, David E.Bruns (2006). **Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diangnostics**, Elsevier Saunders.
2. Michael L.Bishop, Edward P.Fody, Larry E.Schoeff (2010). **Clinical Chemistry-Techniques, Principles, Correlations**, 6th Edition, Wolters Kluwer, Lippincott William & Wilkins.
3. Anderson SC and Cockayne S (1993). **Clinical Chemistry-Concepts and Applications**, WB Sauder company.
4. Delvin TM (1993). **Textbook of Biochemistry With Clinical Correlation**, 3rd Edition, Wiley-Liss.
5. Lothar Thomas (1998). **Clinical Laboratory Diagnostics-Use and Assessment of Clinical Laboratory Results**, English Edition, TH-Books.
6. William J.Marshall (1997). **Clinical Chemistry**, 3rd Edition, Mosby.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

HÓA SINH LÂM SÀNG

Chịu trách nhiệm xuất bản
HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập: BS. TÔ ĐÌNH QÙY
Sửa bản in: TÔ ĐÌNH QÙY
Trình bày bìa: NGUYỆT THU
Kt vi tính: BÙI HUỆ CHI

GIÁ: 91.000 Đ

In 1000 cuốn, khổ 19 x 27 cm tại Công ty in Y học. Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2013/CXB/187-185/YH. Số xuất bản: 253/QĐ-YH ngày 02/7/2013. In xong và nộp lưu chiểu quý III năm 2013.