

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN SINH LÝ HỌC

SINH LÝ HỌC

TẬP I



NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y HÀ NỘI
BỘ MÔN SINH LÝ HỌC

SINH LÝ HỌC

TẬP I

(Tái bản lần thứ năm có sửa chữa)

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC
HÀ NỘI - 2006

CHỦ BIÊN:

PGS. TRỊNH BÌNH DÝ

THAM GIA BIÊN SOẠN:

PGS: TRỊNH BÌNH DÝ

GS. TS. PHẠM THỊ MINH ĐỨC

TS. PHÙNG XUÂN BÌNH

PGS. TS. LÊ THU LIÊN

CỦNHÂN HOÀNG THẾ LONG

LỜI NÓI ĐẦU

Sinh lý học là môn học cơ sở của y học. Sinh lý học y học chuyên nghiên cứu về hoạt động chức năng của các tế bào, các cơ quan, hệ thống cơ quan trong mối liên hệ giữa chúng với nhau và giữa chúng với môi trường sống, đồng thời nghiên cứu về sự điều hòa chức năng để đảm bảo cho cơ thể tồn tại, phát triển và thích ứng được với sự biến đổi của môi trường.

Sách giáo khoa sinh lý học xuất bản lần này nhằm cung cấp cho sinh viên y những kiến thức cơ bản về sinh lý học để vận dụng vào các môn y học lâm sàng cũng như y học dự phòng. Sách cũng có thể dùng làm tài liệu tham khảo cho các học viên sau đại học chuyên ngành y học. Sách trình bày những điểm cơ bản nhất mang tính cập nhật và có số liệu của Việt Nam.

Trong thời đại bùng nổ thông tin ngày nay, những tiến bộ của khoa học kỹ thuật luôn đem lại những kiến thức mới cho sinh lý học và theo thời gian sẽ có những khái niệm mới, định nghĩa mới, bởi vậy cứ ba đến năm năm cần được xuất bản lại để cập nhật kiến thức mới.

Chủ biên và ban biên soạn cuốn sách này là những cán bộ lâu năm của bộ môn đã có nhiều công trình nghiên cứu khoa học, đã giảng và biên soạn sách giáo khoa sinh lý học, đã tham gia làm công tác chẩn đoán tại các bệnh viện và thường xuyên tiếp xúc với ngành sinh lý học y học nước ngoài.

Trong quá trình biên soạn và xuất bản mặc dù đã có nhiều cố gắng nhưng chắc chắn còn có thiếu sót, chúng tôi mong nhận được những ý kiến đóng góp của các đồng nghiệp và bạn đọc.

GS.TS. PHAM THỊ MINH ĐỨC
Chủ nhiệm Bộ môn Sinh lý học
Trường đại học Y Hà Nội

MỤC LỤC

<i>Lời nói đầu</i>	3
Mục lục	5

Chương 1

SINH LÝ ĐẠI CƯƠNG

NHIẬP MÔN SINH LÝ HỌC. <i>Phạm Thị Minh Đức</i>	21
1. Định nghĩa và đối tượng nghiên cứu	21
1.1. Sinh lý học là một ngành của sinh học	21
1.2. Sinh lý học người là một chuyên ngành của ngành sinh lý học nói chung	21
2. Vị trí của môn sinh lý học trong các ngành khoa học tự nhiên và y học	22
2.1. Vị trí của môn sinh lý học trong các ngành khoa học tự nhiên	22
2.2. Vị trí của môn sinh lý học trong y học	22
3. Lịch sử phát triển môn sinh lý học	23
3.1. Thời kỳ cổ xưa	23
3.2. Thời kỳ phát triển của nền khoa học tự nhiên	23
3.3. Thời đại sinh học phân tử	24
4. Phương pháp nghiên cứu và học tập sinh lý học	24
4.1. Phương pháp nghiên cứu	24
4.2. Phương pháp học tập	25
ĐẠI CƯƠNG VỀ CƠ THỂ SỐNG VÀ HẸNG TÍNH NỘI MÔI. <i>Phạm Thị Minh Đức</i>	25
1. Đặc điểm của sự sống	25
1.1. Đặc điểm thay cũ đổi mới	26
1.2. Đặc điểm chịu kích thích	26
1.3. Đặc điểm sinh sản giống mình	26

2. Nội môi, hằng tính nội môi	27
2.1. Nội môi	27
2.2. Hằng tính nội môi	27
3. Điều hòa chức năng	30
3.1. Điều hòa bằng đường thần kinh	30
3.2. Điều hòa bằng đường thể dịch	32
3.3. Cơ chế điều hòa ngược	34
4. Kết luận	36
 SINH LÝ TẾ BÀO VÀ MÀNG TẾ BÀO. <i>Trịnh Bình Dy</i>	36
1. Đại cương về chức năng tế bào	36
2. Cấu trúc chức năng màng tế bào	37
2.1. Lớp kép lipid của màng tế bào	37
2.2. Các protein của màng tế bào	38
2.3. Các glucid của màng tế bào. Áo glucid	38
3. Chức năng vận chuyển chất qua màng tế bào	39
3.1. Hàng rào lipid và vấn đề vận chuyển qua màng	39
3.2. Khuếch tán	40
3.3. Vận chuyển tích cực	46
4. Vận chuyển tích cực qua lớp tế bào	50
 ĐIỆN THẾ MÀNG VÀ ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG. <i>Trịnh Bình Dy, Hoàng Thế Long</i>	51
1. Cơ sở vật lý của điện thế màng	51
1.1. Điện thế khuếch tán	51
1.2. Tương quan giữa điện thế khuếch tán và hiệu nồng độ ion. Phương trình Nernst	52
1.3. Cách tính điện thế khuếch tán khi màng thấm nhiều ion khác nhau	52
1.4. Đo điện thế màng	53
2. Điện thế nghỉ của dây thần kinh	53
2.1. Sơ lược về tỉ lệ nồng độ và về sự rò rỉ	53
2.2. Nguồn gốc của điện thế nghỉ	54
3. Điện thế hoạt động	55

3.1. Định nghĩa. Các giai đoạn	55
3.2. Nguyên nhân của điện thế hoạt động	56
3.3. Sự phát sinh điện thế hoạt động	58
3.4. Sự lan truyền điện thế hoạt động	59
CHUYỂN HÓA VÀ ĐIỀU NHIỆT. <i>Trịnh Bình Dy</i>	60
1. Khái niệm đại cương	60
1.1. Năng lượng trong liên kết hóa học	61
1.2. Các con đường chuyển hóa	62
2. Chuyển hóa glucid	63
2.1. Đường phân	64
2.2. Chu trình Krebs	66
2.3. Tổng hợp glucose và dự trữ glycogen	68
2.4. Chu trình pentose phosphat	69
2.5. Sinh đường mới	70
3. Chuyển hóa lipid	70
3.1. Mô trung tính	70
3.2. Các lipoprotein	72
3.3. Các thể ceton	72
3.4. Cholesterol và phospholipid	73
3.5. Liên quan chuyển hóa glucid, lipid	73
4. Chuyển hóa protein	74
4.1. Các acid amin	74
4.2. Vai trò chuyển hóa của protein	74
4.3. Cơ chế hormon điều hòa chuyển hóa protein	76
4.4. Liên quan chuyển hóa glucid, lipid và protein	77
5. Chuyển hóa năng lượng	77
5.1. Năng lượng là gì?	77
5.2. ATP và ti lạp thể	80
5.3. Sự phosphoryl hóa oxy hóa	82
5.4. Sử dụng năng lượng	84

5.5. Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ chuyển hóa	87
5.6. Chuyển hóa cơ sở	89
5.7. Điều hòa chuyển hóa	89
6. Điều nhiệt	91
6.1. Thân nhiệt	91
6.2. Quá trình sinh nhiệt	92
6.3. Quá trình mất nhiệt	92
6.4. Các cơ chế chống nóng	94
6.5. Các cơ chế chống lạnh	96
6.6. Điều hòa thân nhiệt	97
6.7. Rối loạn chức năng điều nhiệt	99

Chương 2

SINH LÝ MÁU VÀ CÁC DỊCH THỂ. *Phùng Xuân Bình*

HỒNG CẦU	101
1. Chức năng của hồng cầu	101
2. Hình thái và số lượng của hồng cầu	101
3. Lượng Hb trong hồng cầu	102
4. Quá trình sinh sản hồng cầu	102
4.1. Nguồn gốc của các tế bào máu	102
4.2. Các giai đoạn biệt hóa của hồng cầu	103
4.3. Sự điều hòa quá trình sinh hồng cầu. Vai trò của erythropoietin	103
4.4. Nhu cầu vitamin B ₁₂ và acid folic cho sự chín của hồng cầu	104
5. Quá trình tạo Hb	105
6. Chuyển hóa sắt	106
6.1. Sự vận chuyển và dự trữ của sắt	106
6.2. Lượng sắt mất hàng ngày	107
6.3. Hấp thu sắt ở ruột non	107
7. Sự phân hủy hồng cầu	107
8. Rối loạn lâm sàng của dòng hồng cầu	108

8.1. Thiếu máu	108
8.2. Đa hồng cầu	109

NHÓM MÁU VÀ TRUYỀN MÁU	110

1. Hệ thống nhóm máu OAB	110
1.1. Các kháng nguyên A và B	110
1.2. Các kháng thể của nhóm máu	111
1.3. Các phản ứng truyền máu	111
1.4. Phân loại nhóm máu	112
2. Hệ thống nhóm máu Rh	112
2.1. Các kháng nguyên của hệ Rh	112
2.2. Đáp ứng miễn dịch với Rh	113
2.3. Hội chứng tăng nguyên hồng cầu ở bào thai	113
3. Những tai biến do truyền nhầm nhóm máu	115
4. Ghép mô và ghép cơ quan	116
4.1. Các loại ghép	116
4.2. Ghép các mô tế bào	116
4.3. Các biện pháp để khắc phục phản ứng miễn dịch trong ghép mô	116

BẠCH CẦU HẠT VÀ HỆ THỐNG MÔNÔ-ĐẠI THỰC BÀO	118

1. Đại cương về bạch cầu	118
1.1. Những đặc tính chung của bạch cầu	118
1.2. Quá trình sản sinh bạch cầu	119
1.3. Đời sống của bạch cầu	119
1.4. Những đặc tính bảo vệ của bạch cầu trung tính và mônô-đại thực bào	119
1.5. Thực bào	120
2. Hệ thống mônô-đại thực bào và hệ thống võng nội mô	121
2.1. Đại thực bào trong da và các mô dưới da (tổ chức bào)	122
2.2. Đại thực bào của các hạch bạch huyết	122
2.3. Đại thực bào phế nang	122
2.4. Đại thực bào trong các xoang của gan (tế bào Kupffer)	122

2.5. Đại thực bào của lách và tủy xương	122
3. Quá trình viêm và chức năng của bạch cầu trung tính và đại thực bào	123
3.1. Quá trình viêm	123
3.2. Đáp ứng của đại thực bào và bạch cầu hạt trung tính đối với quá trình viêm	124
4. Bạch cầu hạt ưa toan	126
5. Bạch cầu ưa kiềm	126
6. Giảm bạch cầu	127
7. Leukemia	127

BẠCH CẦU LYMPHO VÀ QUÁ TRÌNH MIỄN DỊCH 128

1. Miễn dịch	128
1.1. Miễn dịch bẩm sinh	128
1.2. Miễn dịch tập nhiễm	129
1.3. Tiêm chủng	140
1.4. Miễn dịch thụ động	141
2. Đáp ứng	141
2.1. Đáp ứng xảy ra trong người bình thường: đáp ứng phản ứng chậm	141
2.2. Đáp ứng ở những người có cơ địa dị ứng	142

SINH LÝ CẢM MÁU VÀ ĐÔNG MÁU 143

1. Quá trình cảm máu	143
1.1. Co mạch	143
1.2. Sự hình thành nút tiểu cầu	143
1.3. Sự hình thành cục máu đông ở mạch máu bị tổn thương	145
1.4. Tan cục máu đông. Sự hình thành mô xơ	145
2. Cơ chế đông máu	145
2.1. Quá trình chuyển protrombin thành trombin	145
2.2. Quá trình chuyển fibrinogen thành fibrin. Sự hình thành cục máu đông	146
2.3. Khởi động quá trình đông máu: sự hình thành phức hợp protrombinase	147
2.4. Mối liên quan giữa đông máu ngoại sinh và đông máu nội sinh	150
2.5. Vòng luân chuyển của sự hình thành cục máu đông	150

2.6. Sự ngăn cản đông máu trong hệ thống mạch bình thường. Những chất chống đông trong mạch máu	151
2.7. Những chất chống đông sử dụng trong lâm sàng	152
3. Co cục máu đông. Huyết thanh	154
4. Tan cục máu đông. Plasmin	154
4.1. Sự hình thành plasmin và sự tan cục máu đông	154
4.2. α 2-antiplasmin: chất ức chế plasmin	154
4.3. Ý nghĩa của hệ thống plasmin	154
5. Rối loạn cầm máu ở lâm sàng	155
5.1. Giảm phức hệ protrombin (II, VII, IX, X) do thiếu hụt vitamin K	155
5.2. Hemophilia	155
5.3. Giảm tiểu cầu	156
5.4. Huyết khối	156
5.5. Đông máu rải rác trong huyết quản	156
CÁC DỊCH CỦA CƠ THỂ	157
1. Dịch nội bào và dịch ngoại bào	157
2. Huyết tương	158
3. Dịch kẽ	159
4. Dịch bạch huyết	160
4.1. Thành phần	160
4.2. Cấu tạo của các mao mạch bạch huyết	161
4.3. Lưu lượng bạch huyết	161
4.4. Chức năng của hệ thống bạch huyết	162
5. Dịch não tủy	162
5.1. Nhắc lại về giải phẫu	162
5.2. Thành phần dịch não tủy	163
5.3. Áp suất dịch não tủy	163
5.4. Hàng rào máu-dịch não tủy và hàng rào máu-não	164
5.5. Chức năng của dịch não tủy	164
6. Dịch nhãn cầu	165

1. Vai trò của hệ thống đệm trong điều hòa cân bằng toan kiềm	166
1.1. Các hệ thống đệm	166
1.2. Vai trò của hệ thống đệm bicarbonat $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$	167
1.3. Vai trò của hệ đệm phosphat $\text{HPO}_4^{--}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$	168
1.4. Hệ thống đệm protein	168
2. Vai trò của hô hấp trong điều hòa cân bằng toan kiềm	169
3. Vai trò của thận trong điều hòa cân bằng toan kiềm	169
3.1. Sự bài tiết ion H^+ , tái hấp thu HCO_3^- và tái hấp thu Na^+	170
3.2. Sự bài tiết ion H^+ của tế bào ống thận	170
3.3. Trong điều kiện pH của dịch ngoại bào bình thường ($\text{pH} = 7,4$)	171
3.4. Hoạt động của thận khi cơ thể nhiễm toan	171
3.5. Vai trò của thận khi cơ thể nhiễm kiềm	172
3.6. Tốc độ điều hòa cân bằng toan kiềm của thận	173
4. Những rối loạn cân bằng toan kiềm trong lâm sàng	173
4.1. Nhiễm toan và nhiễm kiềm hô hấp	173
4.2. Nhiễm kiềm và nhiễm toan chuyển hóa	173
5. Ảnh hưởng của nhiễm toan và nhiễm kiềm trên cơ thể	175
5.1. Nhiễm toan	175
5.2. Nhiễm kiềm	175
5.3. Điều trị nhiễm toan và nhiễm kiềm	175

Chương 3

SINH LÝ TUẦN HOÀN *Trịnh Bình Dy*

CHỨC NĂNG BƠM MÁU CỦA TIM

176

1. Đặc điểm cấu trúc chức năng của tim	176
1.1. Sự phân buồng tim và van tim	176
1.2. Sợi cơ tim	177
1.3. Hệ nút của tim	177

2. Những thuộc tính sinh lý của cơ tim	178
2.1. Tính hưng phấn của cơ tim	178
2.2. Tính dẫn truyền của cơ tim	179
2.3. Tính trợ có chu kỳ của cơ tim	179
2.4. Tính nhịp điệu của cơ tim	179
3. Chu kỳ hoạt động tim	180
3.1. Phát sinh điện thế hoạt động nút xoang	180
3.2. Trình tự các hiện tượng trong chu kỳ hoạt động tim	181
4. Sự song hành hưng phấn-co cơ	183
5. Điện tim trong chu kỳ tim	183
6. Áp suất ở nhĩ và tĩnh mạch đồ	184
7. Chức năng của tâm thất: cái bơm vừa hút vừa đẩy	184
7.1. Lấy máu về thất trong tâm trương	184
7.2. Đẩy máu khỏi thất trong tâm thu	184
8. Chức năng van và tiếng tim	185
9. Lưu lượng và công của tim	186
10. Điều hòa hoạt động tim	187
10.1. Tự điều hòa tim theo cơ chế Frank-Starling	187
10.2. Điều hòa do các yếu tố ngoài tim	188

CƠ SỞ VẬT LÝ CỦA TUẦN HOÀN MÁU

1. Đặc điểm vật lý chung của sự tuần hoàn	189
1.1. Các phần chức năng của hệ mạch	190
1.2. Lượng máu, thiết diện và áp suất ở các phần của cây mạch	190
2. Lý thuyết cơ bản về chức năng tuần hoàn	191
2.1. Lưu lượng máu tới mỗi loại mô đều được điều chỉnh rất đúng nhu cầu	191
2.2. Điều hòa lưu lượng tim chủ yếu là do lưu lượng máu tại chỗ ở mô	191
2.3. Nói chung huyết áp động mạch được điều hòa một cách độc lập đối với điều hòa dòng máu tại chỗ, và đối với điều hòa lưu lượng tim	191
3. Mối liên quan áp suất, lưu lượng, sức cản và công thức Poiseuille	191
3.1. Lưu lượng	192

3.2. Huyết áp	193
3.3. Sức cản đối với dòng chảy (ký hiệu R)	194
3.4. Công thức Poiseuille	194
4. Tính giãn nở của mạch	195
4.1. Ý nghĩa chức năng của tính giãn nở	195
4.2. Hệ số nở mạch	195
4.3. Hệ số nở tương đối của mạch	196
4.4. Đồ thị thể tích-áp suất của mạch	196
4.5. Sự nở mạch muộn hay là sự nở mạch sau thời gian bị căng ra	196

SINH LÝ TUẦN HOÀN ĐỘNG MẠCH 197

1. Hiện tượng mạch đập	197
1.1. Đồ thị dao động áp suất	197
1.2. Mạch quay	198
1.3. Lan truyền áp suất ra ngoại vi	199
2. Đo huyết áp ở lâm sàng	200
2.1. Đo huyết áp bằng phương pháp nghe	200
2.2. Đo huyết áp bằng phương pháp dao động	201
2.3. Huyết áp kế tự động điện tử	201
2.4. Các thông số của huyết áp	201
2.5. Huyết áp người Việt Nam theo tuổi	202
3. Điều hòa tuần hoàn động mạch	202
3.1. Cơ chế thần kinh. Hệ thần kinh thực vật	202
3.2. Cơ chế điều hòa nhanh huyết áp do vai trò hệ thần kinh	206
3.3. Cơ chế dài hạn điều hòa huyết áp do vai trò thận	210
3.4. Các yếu tố thể dịch khác ảnh hưởng đến huyết áp	215
3.5. Cách nhìn tổng hợp về một hệ thống nhiều cơ chế điều hòa huyết áp	216

SINH LÝ TUẦN HOÀN TÍNH MẠCH 217

1. Áp suất tĩnh mạch ở trung tâm (nhĩ phải) và ở ngoại vi	217
1.1. Sức cản tĩnh mạch và áp suất tĩnh mạch ngoại vi	218

1.2. Tác dụng áp suất thủy tĩnh và vấn đề mức số không đối chiếu áp suất	218
1.3. Van tĩnh mạch và bơm tĩnh mạch đối với áp suất tĩnh mạch	219
2. Chức năng chứa máu của tĩnh mạch	219
3. Dòng máu tĩnh mạch về	220

SINH LÝ VI TUẦN HOÀN 221

1. Cấu trúc của hệ mao mạch	221
2. Vận mạch và trao đổi qua thành mao mạch	223
2.1. Vận mạch và chức năng trung bình của hệ mao mạch	223
2.2. Trao đổi chất giữa máu và dịch kẽ	223
3. Động học của trao đổi qua thành mao mạch	225
3.1. Áp suất ở mao mạch	225
3.2. Áp suất ở dịch kẽ	226
3.3. Áp suất thẩm thấu keo của huyết tương	228
3.4. Áp suất thẩm thấu keo của dịch kẽ	228
3.5. Trao đổi chất dịch qua màng mao mạch	229
3.6. Thăng bằng Starling đối với trao đổi qua thành mao mạch	230

TUẦN HOÀN ĐỊA PHƯƠNG 232

1. Tuần hoàn phổi	232
1.1. Đặc điểm hình thái học	232
1.2. Động học máu ở hệ mạch phổi	234
1.3. Động học máu ở mao mạch phổi	235
1.4. Điều hòa tuần hoàn phổi	237
2. Tuần hoàn mạch vành	237
2.1. Đặc điểm hình thái học	238
2.2. Động học máu trong hệ mạch vành	238
2.3. Điều hòa tuần hoàn mạch vành	239
3. Tuần hoàn não	241
3.1. Cơ sở hình thái học	241
3.2. Động học của tuần hoàn não	242

3.3. Ảnh hưởng một số chức năng khác đối với tuần hoàn não	244
3.4. Điều hòa tuần hoàn não	245
MỘT SỐ KỸ THUẬT THĂM DÒ CHỨC NĂNG TIM MẠCH	247
1. Điện tâm đồ, <i>Lê Thu Liên</i>	247
1.1. Các chuyển đạo tim	247
1.2. Các bước tiến hành ghi điện tim	249
1.3. Phân tích một điện tâm đồ	251
1.4. Kết luận	260
2. Siêu âm tim	260
2.1. Cơ sở vật lý học của phương pháp	260
2.2. Hình ảnh siêu âm tim kiểu TM	262
2.3. Hình ảnh siêu âm cắt lớp (siêu âm hai bình diện)	263
2.4. Sơ lược ứng dụng lâm sàng và phối hợp hình ảnh siêu âm TM với siêu âm cắt lớp	263
3. Tâm thanh đồ	266
3.1. Nguyên lý của phép ghi tiếng tim	267
3.2. Các tiếng tim	268
3.3. Các tiếng thổi tim mạch	272

Chương 4

SINH LÝ HÔ HẤP. *Trịnh Bình Dy*

CHỨC NĂNG THÔNG KHÍ CỦA PHỔI	275
1. Cơ sở hình thái học	275
1.1. Đường dẫn khí	276
1.2. Phế nang và màng hô hấp: nơi trao đổi khí	277
1.3. Quan hệ giữa phổi và lồng ngực	277
1.4. Thuộc tính vật lý của phổi	278
2. Động tác hô hấp	280
2.1. Khái niệm về áp suất âm trong màng phổi	280

2.2. Động tác hít vào	281
2.3. Động tác thở ra	282
3. Các thể tích, dung tích và lưu lượng thở	282
3.1. Các thể tích và các dung tích tĩnh của phổi	282
3.2. Các thể tích động và các lưu lượng tối đa	284
3.3. Khoảng chết và lưu lượng thông khí phế nang	285

CHỨC NĂNG VẬN CHUYỂN KHÍ CỦA MÁU 286

1. Những nguyên lý của khuếch tán khí qua màng hô hấp	286
1.1. Cơ sở phân tử của khuếch tán khí	287
1.2. Phân áp mỗi khí trong một hỗn hợp khí	287
1.3. Khuếch tán khí qua nước, qua các dịch và các mô	289
1.4. Khuếch tán khí qua màng hô hấp	290
1.5. Tỷ lệ thông khí-thông máu phổi $\dot{V}_A/\dot{Q}$	292
2. Máu vận chuyển oxy	294
2.1. Dạng kết hợp với hemoglobin	294
2.2. Hiệu ứng Bohr và những chuyển dịch đồ thị Barcroft tạo hiệu suất vận chuyển cao	295
2.3. Một số khía cạnh khác của vận chuyển oxy	296
2.4. Máu lấy oxy ở phổi nhường oxy ở mô	296
3. Máu vận chuyển carbon dioxid	297
3.1. Các dạng hóa học vận chuyển carbon dioxid	298
3.2. Đồ thị phân ly carbon dioxid và hiệu ứng Haldane	299
3.3. Một số vấn đề liên quan với sự vận chuyển carbon dioxid	300
3.4. Máu nhận CO_2 ở mô, thải CO_2 ở phổi	301

ĐIỀU HÒA HÔ HẤP 301

1. Trung tâm hô hấp	302
1.1. Nhóm nơron hô hấp lưng: chức năng hít vào và chức năng tạo nhịp thở	302
1.2. Trung tâm điều chỉnh thở	303
1.3. Nhóm nơron hô hấp bụng: chức năng cả hít vào lẫn thở ra	303
1.4. Một "trung tâm ngừng thở" ở phần dưới của cầu não	304

1.5. Phản xạ căng phổi Hering-Breuer	304
2. Cơ chế hóa học điều hòa hô hấp	304
2.1. Vùng nhạy cảm hóa ở trung tâm hô hấp và cơ chế hóa học trực tiếp của CO_2 và H^+	304
2.2. Oxy không quan trọng trong tác dụng trực tiếp lên trung tâm hô hấp	306
3. Hệ cảm thụ hóa ở ngoại vi và vai trò oxy điều hòa hô hấp	306
3.1. Receptor và neuron truyền về trong vòng feedback thần kinh điều hòa hô hấp	306
3.2. Phân áp oxy thấp ở máu động mạch là yếu tố kích thích các receptor	307

THĂM ĐO CHỨC NĂNG HÔ HẤP 309

1. Những vấn đề chung	309
1.1. Vị trí của thăm dò chức năng hô hấp	309
1.2. Vấn đề cộng tác và số đối chiếu	310
2. Thông khí phổi	310
2.1. Máy đo thông khí	310
2.2. Hai hội chứng về thông khí phổi	312
2.3. Dung tích sống (VC)	312
2.4. Thể tích thở ra tối đa giây (FEV_1) và chỉ số Tiffeneau (FEV_1/VC)	313
2.5. Các lưu lượng tối đa trung bình: các FEF	315
2.6. Các lưu lượng tối đa tức thì: các MEF	316
3. Cơ học phổi và các phương pháp đo thể tích cặn	317
3.1. Cơ học phổi I: tính đàn hồi của phổi	317
3.2. Cơ học phổi II: sức cản hô hấp	318
3.3. Phương pháp ghi thể tích toàn thân	318
3.4. Các phương pháp đo thể tích cặn	321
4. Khuếch tán khí	323

Chương 5

TIÊU HÓA. Phàm Xuân Bình

TIÊU HÓA Ở MIỆNG VÀ THỰC QUẢN 324

1. Các hiện tượng cơ học ở miệng gồm sự nhai và sự nuốt	324

1.1. Sự nhai	324
1.2. Nuốt	325
2. Sự bài tiết nước bọt	326
2.1. Thành phần và những đặc tính của nước bọt	326
2.2. Vai trò của nước bọt	326
2.3. Điều hòa bài tiết nước bọt	327
3. Kết quả tiêu hóa ở miệng	327

TIÊU HÓA Ở DẠ DÀY 328

1. Các hiện tượng cơ học	328
1.1. Chức năng chứa đựng của dạ dày	328
1.2. Các cơ bóp của dạ dày	328
1.3. Sự tổng thức ăn khỏi dạ dày	329
1.4. Điều hòa sự tổng thức ăn khỏi dạ dày	329
2. Bài tiết dịch vị	331
2.1. Sự bài tiết HCl	331
2.2. Sự bài tiết và hoạt hóa pepsinogen	332
2.3. Sự bài tiết chất nhầy	332
2.4. Sự bài tiết yếu tố nội	333
2.5. Tác dụng của dịch vị	333
2.6. Điều hòa bài tiết dịch vị	334
3. Sự hấp thu ở dạ dày	336
4. Kết quả tiêu hóa ở dạ dày	336

TIÊU HÓA Ở RUỘT NON 337

1. Nhắc lại về giải phẫu	337
2. Hiện tượng cơ học	338
2.1. Vận động lắc lư	338
2.2. Cơ bóp phân đoạn	338
2.3. Cơ bóp nhu động	338
2.4. Vận động của nhung mao	339

3. Sự bài tiết dịch	339
3.1. Dịch tụy	339
3.2. Dịch mật	343
3.3. Dịch ruột	347
4. Kết quả tiêu hóa ở ruột non	348
5. Sự hấp thu ở ruột non	348
5.1. Hấp thu các chất dinh dưỡng	349
5.2. Hấp thu các vitamin	351
5.3. Hấp thu nước và các chất điện giải	352

TIÊU HÓA Ở RUỘT GIÀ 353

1. Nhắc lại giải phẫu	353
2. Hiện tượng cơ học ở ruột già	354
2.1. Đóng mở van hồi manh tràng	354
2.2. Các vận động của ruột già	354
2.3. Động tác đại tiện	355
3. Sự bài tiết ở ruột già	355
4. Sự hấp thu ở ruột già	355
5. Tác dụng của vi khuẩn ở ruột già	356
6. Thành phần của phân	356

NIHƯNG RỐI LOẠN LÂM SÀNG CỦA ỐNG TIÊU HÓA 356

1. Viêm niêm mạc dạ dày	356
2. Loét dạ dày	357
3. Bệnh sprue	358
4. Táo bón	358
5. Ỉa chảy	359
6. Nôn	359

GAN 359

Các chức năng của gan	360

CHƯƠNG 1

SINH LÝ ĐẠI CƯƠNG

NHẬP MÔN SINH LÝ HỌC

1. ĐỊNH NGHĨA VÀ ĐỐI TƯỢNG NGHIÊN CỨU

1.1. SINH LÝ HỌC LÀ MỘT NGÀNH CỦA SINH HỌC

Nhiệm vụ của chuyên ngành này là nghiên cứu hoạt động chức năng của cơ thể sống, tìm cách giải thích vai trò của các yếu tố vật lý, hóa học về nguồn gốc, sự phát triển và sự tiến hóa của sự sống ở những sinh vật đơn giản nhất có cấu tạo đơn bào như amip cho đến những sinh vật phức tạp nhất như con người. Mỗi sinh vật có những đặc trưng khác nhau và hoạt động chức năng riêng của mình. Vì vậy, sinh lý học được chia thành nhiều chuyên ngành khác nhau như sinh lý học virus, sinh lý học vi khuẩn, sinh lý học thực vật, sinh lý học động vật, sinh lý học người.

1.2. SINH LÝ HỌC NGƯỜI LÀ MỘT CHUYÊN NGÀNH CỦA NGÀNH SINH LÝ HỌC NÓI CHUNG

Sinh lý học người chuyên nghiên cứu về chức năng và hoạt động chức năng của từng tế bào, từng cơ quan và hệ thống cơ quan trong mối liên hệ giữa chúng với nhau và giữa cơ thể với môi trường; nghiên cứu về sự điều hòa chức năng để đảm bảo cho sự tồn tại, phát triển và thích ứng của cơ thể với sự biến đổi của môi trường sống.

Sinh lý học y học lại có thêm màu sắc riêng của nó. Đó là nghiên cứu về hoạt động chức năng của các tế bào, các cơ quan, hệ thống cơ quan, sự điều hòa chức năng để đảm bảo cho cơ thể tồn tại, phát triển một cách bình thường và thích ứng được với sự biến đổi của môi trường sống. Kết quả nghiên cứu của các nhà sinh lý học sẽ tạo cơ sở cho các nhà bệnh lý học giải thích được và xử lý được những rối loạn hoạt động chức năng của cơ thể trong tình trạng bệnh lý, từ đó có thể đề xuất những biện pháp nhằm đảm bảo và nâng cao sức khỏe cho con người.

Như vậy đối tượng nghiên cứu và phục vụ của sinh lý học y học là cơ thể con người.

Nhiệm vụ của các nhà sinh lý học là phải nghiên cứu phát hiện các chức năng của cơ thể từ mức tế bào đến cơ quan, hệ thống cơ quan và toàn bộ cơ thể, các cơ chế hoạt động và điều hòa hoạt động của chúng, các cơ chế thích ứng của cơ thể với môi trường và đặc biệt cần phải xác định được các chỉ số biểu hiện hoạt động chức năng của các cơ quan, hệ thống cơ quan và có thể đo lường được chúng trong trạng thái hoạt động bình thường nhằm giúp các nhà bệnh lý học và các nhà lâm sàng học có tiêu chuẩn để so sánh và đánh giá tình trạng bệnh lý.

Tuy nhiên trong quá trình nghiên cứu, để đi đến kết luận và áp dụng cho con người, nhiều khi các nhà sinh lý học phải nghiên cứu trên các động vật thực nghiệm. Tùy mục tiêu nghiên cứu, các nhà sinh lý học có thể chọn những loài động vật thực nghiệm thích hợp.

2. VỊ TRÍ CỦA MÔN SINH LÝ HỌC TRONG CÁC NGÀNH KHOA HỌC TỰ NHIÊN VÀ Y HỌC

2.1. VỊ TRÍ CỦA MÔN SINH LÝ HỌC TRONG CÁC NGÀNH KHOA HỌC TỰ NHIÊN

Sinh lý học là một ngành của sinh học, nó có liên quan đến các ngành khoa học khác nhau như hóa học, vật lý học, toán học, môi trường học... Những thành tựu nghiên cứu về sinh lý học thường được bắt nguồn từ những thành tựu của các ngành khoa học khác đặc biệt hóa học và vật lý học. Ngược lại, những kết quả nghiên cứu hoặc yêu cầu của sinh lý học lại có tác dụng thúc đẩy các ngành khoa học khác phát triển. Trong ngành sinh học, sinh lý học y học cũng có mối quan hệ với các chuyên ngành sinh lý khác như sinh lý virus, sinh lý vi khuẩn, sinh lý những động vật ký sinh, sinh lý động vật... Các chuyên ngành sinh lý học này thường có mối quan hệ qua lại, kết quả nghiên cứu của chuyên ngành này có thể tạo tiền đề nghiên cứu cho chuyên ngành kia hoặc ngược lại.

2.2. VỊ TRÍ CỦA MÔN SINH LÝ HỌC TRONG Y HỌC

- Sinh lý học là một ngành khoa học chức năng vì vậy nó liên quan chặt chẽ với các ngành khoa học hình thái như giải phẫu học, mô học. Trong quá trình tiến hóa của sinh vật, chức năng quyết định cấu trúc. Tuy nhiên để hiểu được chức năng của từng cơ quan, bộ phận trong cơ thể cần có những hiểu biết về hình thái, cấu tạo và mối liên quan về giải phẫu giữa chúng với nhau.

- Sinh lý học là môn học có liên quan chặt chẽ với hóa sinh học và lý sinh học. Những hiểu biết về hóa sinh học và lý sinh học sẽ giúp chuyên ngành sinh lý học tìm hiểu được bản chất của các hoạt động sống, hoạt động chức năng và góp phần giải

thích các cơ chế của hoạt động chức năng và điều hòa chức năng.

- Sinh lý học là môn học cơ sở rất quan trọng của y học. Những kiến thức về sinh lý học trực tiếp phục vụ cho các môn bệnh học và là cơ sở để giải thích và phát hiện các rối loạn chức năng trong tình trạng bệnh lý.

3. LỊCH SỬ PHÁT TRIỂN MÔN SINH LÝ HỌC

Lịch sử phát triển sinh lý học song song với lịch sử phát triển của các ngành khoa học tự nhiên và luôn luôn gắn liền với sự thay đổi về quan niệm triết học. Có thể nói lịch sử phát triển của sinh lý học trải qua 3 thời kỳ khác nhau.

3.1. THỜI KỲ CỔ XƯA

Ngay từ thời kỳ cổ xưa con người đứng trước những hiện tượng tự nhiên hoặc những hiện tượng xảy ra của bản thân luôn đặt câu hỏi tại sao? Để giải thích các hiện tượng này người ta thường dựa vào những luận thuyết huyền bí như mọi hoạt động của con người hay sự sống tồn tại được là nhờ có linh hồn. Khi chết, linh hồn siêu thoát khỏi thể xác, con người chỉ chết về mặt thể xác còn linh hồn sẽ tồn tại mãi. Quan niệm này chính là nguồn gốc của tôn giáo.

Để giải thích các hiện tượng của tự nhiên người ta dựa vào thuyết âm dương ngũ hành hoặc vạn vật trong vũ trụ đều do thượng đế sinh ra.

Vào thế kỷ thứ 5 trước công nguyên Hippocrate là người đầu tiên đưa ra thuyết hoạt khí để giải thích một số hiện tượng như không khí từ bên ngoài vào phổi rồi vào máu và lưu thông trong máu. Đến thế kỷ thứ 2 Galien đã phát triển thuyết này để giải thích một số hiện tượng khác.

3.2. THỜI KỲ PHÁT TRIỂN CỦA NỀN KHOA HỌC TỰ NHIÊN

Vào khoảng thế kỷ thứ XVI đến nửa đầu thế kỷ XX, nền kinh tế các nước châu Âu phát triển, chế độ tư bản ra đời và khoa học tự nhiên có những bước tiến bộ quan trọng. Lần đầu tiên hai nhà khoa học là Copernic (1473-1543) và Galilée (1564-1642) đã tuyên bố quả đất xoay quanh mặt trời, lời tuyên bố này đã đi ngược với quan niệm thần thánh của Thiên chúa giáo. Song song với những phát minh về vật lý học nhiều phát hiện nghiên cứu về sinh lý học đã xuất hiện như việc tìm ra tuần hoàn phổi nhờ phương pháp giải phẫu của Servet (1511-1553), phát hiện hệ thống tuần hoàn máu của Harvey (1578-1657), tuần hoàn mao mạch phổi của Malpighi (1628-1694) nhờ quan sát bằng kính hiển vi.

Những phát hiện về hoạt động chức năng của các bộ phận trong cơ thể của các nhà sinh lý học thông qua thực nghiệm ngày càng nhiều hơn, cụ thể hơn và bắt đầu

tìm cách giải thích bản chất các hiện tượng của sự sống như bản chất của quá trình hô hấp và tiêu hóa là do hoạt động của hệ thống men hoặc là quá trình thiêu đốt (Boe de Sylvius 1614-1672; Lavoisier 1713-1794) hoặc Galvani đã tìm ra dòng điện sinh vật (1737-1798)...

Nửa sau thế kỷ XIX một số nhà khoa học như Dubois Raymond (1818-1896), Marey (1830-1904), Ludwig (1816-1895) đã sáng tạo ra một số dụng cụ nghiên cứu như máy kích thích điện, trống Marey hoặc huyết áp kế. Nhờ các dụng cụ này các nhà sinh lý học đã tiến hành các nghiên cứu thực nghiệm để tìm hiểu về hoạt động chức năng của các cơ quan và hệ thống cơ quan của cơ thể.

Từ nửa sau thế kỷ XIX đến nửa đầu thế kỷ XX nhờ nhịp độ phát triển của khoa học kỹ thuật phát triển mạnh nên nhiều thành tựu về sinh lý học cũng đã đạt được trong thời kỳ này như quan niệm về hằng tính nội môi của Claude Bernard (1813-1873), nghiên cứu về sinh lý học thần kinh của Sherrington (1859-1947), Setchenov (1829-1905), Broca (1861) và đặc biệt Pavlov nhờ nghiên cứu thực nghiệm trên cơ thể toàn vẹn đã đưa ra học thuyết thần kinh để giải thích về điều hòa chức năng.

3.3. THỜI ĐẠI SINH HỌC PHÂN TỬ

Năm 1940 nhờ có kính hiển vi điện tử ra đời, một loạt các thành tựu mới đã đạt giải thưởng Nobel như phát minh về cấu trúc xoắn kép của acid nucleic của Watson và Crick (1953); phát minh về RNA thông tin của Jacob và Monod (1965); phát minh về mã di truyền của Nirenberg, Holdey, Khorana; phát minh về cơ chế tác dụng của hormon của Sutherland... Những kết quả nghiên cứu không chỉ dừng ở mức phân tử mà ngay từ năm 1961 Szent-Gyorgy đã đề cập đến vai trò của các điện tử trong một số bệnh như rối loạn tâm thần.

Tóm lại có thể nói lịch sử của sinh học nói chung và sinh lý học nói riêng luôn luôn gắn liền với lịch sử phát triển của các ngành khoa học tự nhiên đặc biệt hóa học và vật lý học. Những phát minh về khoa học và sáng chế các công cụ nghiên cứu đã giúp các nhà sinh lý học ngày càng đi sâu nghiên cứu về chức năng không chỉ ở mức cơ thể nói chung, hệ thống cơ quan, cơ quan, tế bào thậm chí còn ở mức phân tử hoặc dưới phân tử.

4. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU VÀ HỌC TẬP SINH LÝ HỌC

4.1. PHƯƠNG PHÁP NGHIÊN CỨU

Phương pháp chủ yếu được sử dụng để nghiên cứu hoạt động chức năng của các cơ quan, hệ thống cơ quan, mối liên quan giữa chúng với nhau và giữa chúng với môi

trường là quan sát và thực nghiệm trên động vật hoặc trên chính cơ thể người.

- Có thể nghiên cứu trên cơ thể toàn vẹn (in vivo).
- Có thể nghiên cứu một cơ quan bằng cách tách rời cơ quan hoặc một bộ phận ra khỏi mối liên hệ thần kinh với cơ thể toàn vẹn nhưng vẫn giữ nguyên sự nuôi dưỡng bằng đường mạch máu (in situ).
- Có thể nghiên cứu bằng cách tách rời một cơ quan, cơ thể hoặc tế bào ra khỏi cơ thể và nuôi dưỡng trong điều kiện dinh dưỡng và nhiệt độ giống như trong cơ thể (in vitro).

Với 3 phương pháp thực nghiệm trên kết hợp với việc thay đổi các tác nhân tác động về cơ học, lý học, hóa học, nhiệt học... các nhà sinh lý học có thể quan sát được những hoạt động chức năng, những thay đổi chức năng của tế bào, cơ quan, cơ thể bằng những phương tiện quan sát, đo lường chính xác để từ đó tìm hiểu được hoạt động và cơ chế hoạt động của cơ thể.

4.2. PHƯƠNG PHÁP HỌC TẬP

Cấu trúc và chức năng có mối liên quan chặt chẽ trong đó chức năng quyết định cấu trúc vì vậy muốn học tập tốt môn sinh lý học trước hết phải có những kiến thức về giải phẫu và mô học. Đồng thời phải có những kiến thức cơ bản về sinh học, hóa học, vật lý học, đặc biệt hóa sinh học và lý sinh học vì nhờ nó ta có thể hiểu biết cặn kẽ và giải thích được bản chất các hoạt động chức năng và điều hòa chức năng của cơ thể.

Để học tốt môn sinh lý học cần có sự so sánh liên hệ về chức năng giữa các cơ quan và hệ thống cơ quan, phải đặt chúng trong mối liên quan với nhau và mối liên quan giữa cơ thể với môi trường và phải biết áp dụng các kiến thức sinh lý học để giải thích các hiện tượng, các triệu chứng trong trường hợp bệnh lý.

ĐẠI CƯƠNG VỀ CƠ THỂ SỐNG VÀ HẸNG TÍNH NỘI MÔI

1. ĐẶC ĐIỂM CỦA SỰ SỐNG

Đơn vị sống cơ bản của cơ thể là tế bào. Mỗi cơ quan là một tập hợp gồm vô số các tế bào, những tế bào này liên kết với nhau nhờ các cấu trúc liên tế bào. Trong cơ thể có nhiều loại tế bào khác nhau, mỗi loại tế bào đều có những đặc trưng riêng của nó. Tuy vậy chúng đều có những đặc điểm chung, những đặc điểm đó được gọi là đặc điểm của sự sống.

1.1. ĐẶC ĐIỂM THAY CŨ ĐỔI MỚI

Các tế bào trong cơ thể tồn tại và phát triển được nhờ quá trình luân thay cũ đổi mới. Thực chất của quá trình thay cũ đổi mới là quá trình chuyển hóa và gồm 2 quá trình:

- Quá trình đồng hóa: là quá trình thu nhận vật chất, chuyển vật chất thành chất dinh dưỡng, thành thành phần cấu tạo đặc trưng của tế bào để cho sinh vật tồn tại và phát triển.
- Quá trình dị hóa: là quá trình phân giải vật chất, giải phóng năng lượng cho cơ thể hoạt động và đào thải các sản phẩm chuyển hóa ra khỏi cơ thể.

Hai quá trình này liên quan chặt chẽ với nhau, là hai mặt thống nhất của quá trình chuyển hóa và thường phải cân bằng với nhau để cơ thể có thể tồn tại và phát triển. Chuyển hóa ngừng là ngừng sự sống. Rối loạn chuyển hóa là rối loạn hoạt động chức năng của cơ thể.

Chuyển hóa là một quá trình bao gồm nhiều giai đoạn từ tiêu hóa, hô hấp đến giai đoạn chuyển hóa chất xảy ra trong tế bào rồi giai đoạn bài tiết. Các hoạt động tiêu hóa, hô hấp, bài tiết là những hoạt động trao đổi giữa trong và ngoài cơ thể. Còn hoạt động chuyển hóa cơ bản được xảy ra trong tế bào.

1.2. ĐẶC ĐIỂM CHỊU KÍCH THÍCH

Khả năng chịu kích thích là khả năng đáp ứng với các tác nhân kích thích vật lý như cơ học, điện học, quang học, nhiệt học; với các kích thích hóa học, tâm lý học.. Ví dụ chạm vào vật nóng làm tay rút lại, ánh sáng làm co đồng tử, thức ăn chua làm chảy nước bọt, sợ hãi làm tim đập nhanh, kích thích vào các tuyến gây bài tiết dịch và men, kích thích điện vào cơ làm cơ co... Khả năng chịu kích thích này có thể biểu hiện ở mức tế bào, cơ quan hoặc toàn bộ cơ thể.

Cường độ tối thiểu tạo ra đáp ứng với mỗi tác nhân kích thích được gọi là ngưỡng kích thích. Ngưỡng kích thích thay đổi tùy thuộc đặc tính của từng loại tế bào, từng loại cơ quan, từng cơ thể, tùy thuộc vào tác nhân kích thích.

Đặc tính chịu kích thích vừa là biểu hiện của sự sống vừa là điều kiện tồn tại của sự sống.

1.3. ĐẶC ĐIỂM SINH SẢN GIỐNG MÌNH

Đây là phương thức tồn tại của nòi giống. Hoạt động sinh sản là một hoạt động tổng hợp bao gồm nhiều chức năng và được thực hiện nhờ mã di truyền nằm trong phân tử DNA của các tế bào; nhờ đó mà nó tạo ra được các tế bào con giống hệt tế

bào mẹ. Mỗi khi có tế bào già, chết hoặc bị hủy hoại do quá trình bệnh lý, các tế bào con lại có khả năng tái tạo ra các tế bào mới cho đến khi bổ sung được một số lượng phù hợp. Nhờ có đặc điểm sinh sản này mà cơ thể có thể tồn tại và phát triển.

2. NỘI MÔI, HẰNG TÍNH NỘI MÔI

Claude Bernard (1813-1878) là người đầu tiên từ nghiên cứu trên thực nghiệm đã đưa ra quan niệm "nội môi".

2.1. NỘI MÔI

Khoảng 56% trọng lượng cơ thể người trưởng thành là dịch. Hầu hết dịch của cơ thể nằm trong tế bào, lượng dịch này được gọi là dịch nội bào. Số còn lại chiếm khoảng 1/3 tổng lượng dịch cơ thể nằm ở ngoài tế bào và được gọi là dịch ngoại bào. Dịch ngoại bào luôn luôn được vận chuyển khắp cơ thể nhờ hệ thống tuần hoàn mà chủ yếu là tuần hoàn máu. Máu và dịch nằm trong tế bào được trao đổi qua lại nhờ sự khuếch tán dịch và vật chất qua thành mao mạch. Dịch ngoại bào cung cấp chất dinh dưỡng cần thiết cho sự tồn tại và phát triển của các tế bào. Như vậy về căn bản các tế bào trong cơ thể đều được sống trong cùng một môi trường đó là dịch ngoại bào và vì vậy dịch ngoại bào được gọi là môi trường bên trong của cơ thể hay còn gọi là *nội môi*. Thuật ngữ này đã được nhà sinh lý học Claude Bernard đề ra từ thế kỷ thứ XIX. Các tế bào chỉ có thể tồn tại, phát triển và thực hiện được chức năng của nó khi được sống trong môi trường thích hợp và ổn định về nồng độ các chất như oxygen, glucose, các ion, các acid amin, các acid béo và các thành phần khác. Khái niệm về sự ổn định nồng độ các chất trong dịch ngoại bào được Cannon (1871-1945) gọi là "homeostasis".

Sự khác nhau cơ bản giữa dịch ngoại bào với dịch nội bào đó là dịch ngoại bào chứa nhiều chất dinh dưỡng như oxygen, acid amin, acid béo, chứa một lượng lớn các ion Na^+ , Cl^- , HCO_3^- trong khi đó dịch nội bào lại chứa nhiều ion K^+ , Mg^{++} , PO_4^{---} . Cơ chế đặc biệt về sự vận chuyển các ion qua màng tế bào để duy trì sự khác biệt này sẽ được đề cập đến trong những phần tiếp theo của chương trình sinh lý học.

2.2. HẰNG TÍNH NỘI MÔI

Thuật ngữ hằng tính nội môi (homeostasis) được các nhà sinh lý học dùng với nghĩa là sự duy trì tính hằng định của nội môi vì đây chính là điều kiện để các tế bào, các cơ quan và hệ thống cơ quan trong cơ thể có thể đảm bảo được chức năng của chúng.

Hằng tính nội môi được thực hiện nhờ ba hệ thống đó là hệ thống tiếp nhận chất

dinh dưỡng, tiêu hóa và chuyển hóa chất dinh dưỡng; các chất dinh dưỡng sẽ được chuyển đến các tế bào nhờ hệ thống vận chuyển mà chủ yếu là tuần hoàn máu; trong quá trình chuyển hóa các tế bào sử dụng các chất dinh dưỡng cần thiết và thải các sản phẩm chuyển hóa ra dịch ngoại bào và qua hệ thống bài tiết, các sản phẩm chuyển hóa không cần thiết cho cơ thể được thải ra ngoài.

2.2.1. Hệ thống tiếp nhận chất dinh dưỡng, tiêu hóa và chuyển hóa chất dinh dưỡng bao gồm hệ tiêu hóa, hệ hô hấp và hệ thống các tế bào trong cơ thể

– *Hệ tiêu hóa*: thức ăn được cung cấp từ bên ngoài vào cơ thể được vận chuyển qua ống tiêu hóa đi từ miệng đến thực quản, dạ dày, ruột non, ruột già. Trong quá trình vận chuyển thức ăn được nghiền nhỏ và vận chuyển nhờ cơ chế cơ học và được tiêu hóa thành các sản phẩm có khả năng hấp thu được nhờ các men tiêu hóa và các thành phần khác trong các dịch tiêu hóa do các tuyến tiêu hóa bài tiết. Nhờ có hệ thống này mà cơ thể có thể tiếp nhận đủ các chất dinh dưỡng như glucose, acid béo, acid amin, các ion, các vitamin...

Rối loạn hoạt động của hệ thống này cơ thể sẽ không tiếp nhận đủ các chất dinh dưỡng để đảm bảo tính hằng định của nội môi – một điều kiện để cơ thể tồn tại và phát triển.

– *Hệ hô hấp* bao gồm từ mũi đến khí quản, phế quản, các phế nang, màng khuếch tán khí, màng phổi cho đến các cơ hô hấp và lồng ngực. Sự hoạt động của hệ thống này đảm bảo sự lưu thông khí từ ngoài vào cơ thể và từ cơ thể ra ngoài để đảm bảo cung cấp đủ lượng oxygen cho tế bào đồng thời thải CO_2 ra ngoài. Tổn thương hoặc rối loạn hoạt động hệ thống hô hấp sẽ dẫn đến rối loạn hoạt động của cơ thể vì oxygen không chỉ là nhiên liệu cho quá trình thiêu đốt vật chất mà còn là một trong những yếu tố tham gia vào quá trình điều hòa hằng tính nội môi.

– *Gan*: không phải tất cả các chất dinh dưỡng được hấp thu qua hệ thống tiêu hóa đều có thể được sử dụng ngay cho tế bào. Gan có nhiệm vụ thay đổi thành phần hóa học của nhiều chất thành những dạng thích hợp hơn cho tế bào. Gan cũng là nơi tổng hợp một số chất khi các tế bào sử dụng không hết trở thành dạng dự trữ cho cơ thể và ngược lại nó lại có khả năng phân giải chúng để cung cấp cho tế bào khi cần thiết.

– *Hệ thống cơ*: hệ thống cơ vân giúp cơ thể vận động để tìm kiếm, chế biến thức ăn. Hệ thống cơ trơn giúp cho việc tiếp nhận, vận chuyển khí và chất dinh dưỡng từ ngoài vào cơ thể và từ cơ thể thải ra ngoài.

2.2.2. Hệ thống vận chuyển chất dinh dưỡng: đó là hệ thống dịch ngoại bào như máu, dịch bạch huyết, dịch kẽ, dịch não tủy... đặc biệt máu.

Máu là loại dịch ngoại bào đóng vai trò quan trọng nhất trong hệ thống vận chuyển

chất dinh dưỡng đến các tế bào trong cơ thể. Tuần hoàn máu gồm hai giai đoạn: giai đoạn thứ nhất là các chất dinh dưỡng được vận chuyển trong hệ tuần hoàn đến các mô và giai đoạn thứ hai là sự trao đổi dịch và chất dinh dưỡng giữa mao mạch và các tế bào. Tại mô liên tục có sự trao đổi dịch và chất dinh dưỡng giữa máu và dịch kẽ. Dịch này chứa đầy trong các khoảng giữa tế bào. Thành của mao mạch có các lỗ nhỏ khiến cho dịch và phần lớn các chất có thể khuếch tán qua lại dễ dàng từ mao mạch ra dịch kẽ và ngược lại. Nhờ vậy ở bất cứ vị trí nào trong cơ thể, dịch ngoại bào cả trong máu và trong dịch kẽ luôn trộn vào nhau và duy trì được tính đồng nhất. Để đảm bảo được sự vận chuyển liên tục này cơ thể có một hệ thống bơm bao gồm tim và hệ thống mạch. Rối loạn hoạt động hệ thống này sẽ rối loạn quá trình vận chuyển chất dinh dưỡng đến tế bào và hoạt động chức năng của tế bào.

2.2.3. Hệ thống bài tiết các sản phẩm chuyển hóa: đây là chặng cuối cùng trong quá trình tạo hằng tính nội môi. Các tế bào tiếp nhận và sử dụng các chất dinh dưỡng cho quá trình chuyển hóa trong tế bào. Trong quá trình chuyển hóa, năng lượng sẽ được sinh ra cho tế bào hoạt động, một số chất sẽ được tổng hợp để tái tạo tế bào đồng thời cũng sinh ra một số sản phẩm chuyển hóa mà cơ thể cần phải thải ra ngoài. Tham gia vào hệ thống bài tiết này có nhiều cơ quan và hệ thống cơ quan như hệ thống hô hấp, tiêu hóa, tiết niệu và da.

– *Hệ thống hô hấp:* cùng lúc phổi lấy oxygen từ không khí bên ngoài vào cơ thể rồi trao oxy cho tế bào thì máu cũng nhận CO_2 từ các tế bào rồi chuyển đến phổi và thải ra ngoài. Rối loạn thông khí phổi không chỉ ảnh hưởng đến sự tiếp nhận oxygen cho cơ thể mà cũng ảnh hưởng đến quá trình thải CO_2 và làm rối loạn hoạt động của cơ thể vì nồng độ CO_2 cũng là một trong những yếu tố điều hòa hoạt động chức năng của nhiều cơ quan trong cơ thể.

– *Hệ thống tiết niệu:* gồm thận, niệu quản, bàng quang và niệu đạo. Máu qua thận sẽ được thận lấy đi các chất không cần thiết cho cơ thể hoặc các chất cần thiết nhưng có nồng độ vượt quá yêu cầu của cơ thể rồi thải ra ngoài, ngược lại thận lại tái hấp thu các chất cho cơ thể khi nồng độ của nó thấp dưới mức bình thường.

Như vậy thận là cơ quan có nhiệm vụ lọc và thải bỏ các chất không cần thiết cho cơ thể như urê và một số các sản phẩm chuyển hóa khác và tham gia điều chỉnh nồng độ các chất trong máu.

– *Hệ thống tiêu hóa:* sau khi tiếp nhận, tiêu hóa các chất dinh dưỡng thành những sản phẩm cơ thể có thể hấp thu được, những sản phẩm còn lại mà cơ thể không sử dụng được như các chất xơ, xác các vi khuẩn đường ruột, dịch tiêu hóa.. sẽ được thải ra ngoài dưới dạng phân.

– *Da:* hệ thống da vừa là cơ quan bảo vệ cơ thể vừa là cơ quan bài tiết. Da đóng

vai trò quan trọng trong cơ chế điều nhiệt. Cân bằng thân nhiệt cũng là một trong những yếu tố quan trọng của hằng tính nội môi. Thông qua việc bài tiết mồ hôi mà da có thể tham gia điều hòa thân nhiệt, ngoài ra một số ion như Na^+ hoặc chì cũng được bài tiết qua da và niêm mạc.

Nhờ ba quá trình trên mà thành phần của nội môi được đổi mới không ngừng.

3. ĐIỀU HÒA CHỨC NĂNG

Con người sống trong môi trường tự nhiên luôn luôn chịu mọi tác động của môi trường, ngược lại con người cũng luôn luôn tác động trở lại nhằm cải thiện, nâng cao môi trường tự nhiên. Ngoài các yếu tố tự nhiên, con người ngay từ thời kỳ cổ xưa cho đến nay luôn cùng sống trong một cộng đồng, giữa từng cá thể và cộng đồng luôn có tác động qua lại với nhau và đó chính là môi trường xã hội.

Cả môi trường tự nhiên và môi trường xã hội đều luôn biến động đặc biệt trong thời đại ngày nay, tốc độ phát triển của khoa học, kinh tế và xã hội ngày càng nhanh. Con người luôn chịu mọi tác động của môi trường xung quanh hàng ngày, hàng giờ, hàng phút, để có thể tồn tại và phát triển con người cần luôn luôn thích ứng được với những biến động của môi trường.

Trong quá trình tiến hóa của sinh vật, con người đã có một cơ chế điều hòa chức năng nhanh và nhạy để thích ứng được với sự thay đổi của môi trường. Như vậy điều hòa chức năng chính là một cơ chế điều chỉnh để ổn định hằng tính nội môi, đảm bảo điều kiện cần thiết cho các tế bào trong cơ thể hoạt động nhằm tạo ra sự hoạt động thống nhất giữa các cơ quan, hệ thống cơ quan trong cơ thể và giữa cơ thể với môi trường.

Điều hòa chức năng được thực hiện nhờ hai hệ thống là hệ thống thần kinh và hệ thống thể dịch. Hai hệ thống này phối hợp hoạt động và tạo ra các hệ điều khiển trong cơ thể. Trong cơ thể có vô số các hệ điều khiển khác nhau, có hệ điều khiển đơn giản, có hệ điều khiển phức tạp; có hệ điều khiển ở mức tế bào, có hệ điều khiển ở mức cơ quan hoặc hệ thống cơ quan, có hệ điều khiển ở mức toàn bộ cơ thể. Nhìn chung bản chất của các hệ điều khiển này đều tuân theo cơ chế điều hòa ngược (feedback).

3.1. ĐIỀU HÒA BẰNG ĐƯỜNG THẦN KINH

Hệ thống thần kinh bao gồm các cấu trúc thần kinh trung ương, các dây thần kinh vận động, các dây thần kinh cảm giác, các dây thần kinh sọ và hệ thần kinh thực vật. Các cấu trúc thần kinh này tham gia điều hòa chức năng thông qua các phản xạ. Có

hai loại phản xạ là phản xạ không điều kiện và phản xạ có điều kiện. Cả hai loại phản xạ này đều được thực hiện nhờ 5 thành phần cơ bản hợp thành cung phản xạ.

3.1.1. Cung phản xạ gồm 5 bộ phận:

- Bộ phận cảm thụ: các phân tử cảm thụ thường nằm trên da, bề mặt khớp, thành mạch, bề mặt các tạng, cơ quan trong cơ thể.
- Đường truyền vào: thường là dây thần kinh cảm giác hoặc dây thần kinh thực vật.
- Trung tâm thần kinh.
- Đường truyền ra: thường là dây thần kinh vận động hoặc dây thần kinh thực vật.
- Bộ phận đáp ứng: thường là cơ hoặc tuyến.

3.1.2. Phản xạ không điều kiện (PXKDK): đây là loại phản xạ cố định có tính bản năng, tồn tại vĩnh viễn suốt đời và có khả năng di truyền sang đời sau. Loại phản xạ này có một cung phản xạ cố định. Với một kích thích nhất định, tác động vào một bộ phận cảm thụ nhất định sẽ gây một phản ứng nhất định.

Ví dụ khi thức ăn vào miệng kích thích vào niêm mạc miệng sẽ gây bài tiết nước bọt. Khi tay đụng vào lửa sẽ có phản xạ rút tay lại. Khi tim đập nhanh mạnh, máu tống qua động mạch chủ nhiều làm tăng áp suất máu ở quai động mạch chủ và xoang động mạch cảnh sẽ có phản xạ làm tim đập chậm lại và điều chỉnh huyết áp trở về bình thường...

Tất cả các phản xạ như trên, ngay từ khi sinh ra con người đã có, không cần tập luyện và tồn tại vĩnh viễn.

PXKDK có tính chất loài, trung tâm của phản xạ nằm ở phần dưới của hệ thần kinh. Ví dụ trung tâm của phản xạ gân-xương, phản xạ trương lực cơ nằm ở tủy sống; trung tâm của phản xạ giảm áp, phản xạ hô hấp nằm ở hành não...

PXKDK phụ thuộc vào tính chất của tác nhân kích thích và bộ phận cảm thụ, ví dụ ánh sáng chiếu vào mắt gây co đồng tử nhưng tiếng động không gây co đồng tử, trong khi đó nếu ánh sáng chiếu vào da không gây đáp ứng gì.

3.1.3. Phản xạ có điều kiện (PXCDK) (điều kiện hóa – conditioning). Khác với PXKDK, PXCDK là phản xạ được thành lập trong đời sống, sau quá trình luyện tập và phải dựa trên cơ sở của PXKDK, hay nói một cách khác muốn tạo ra PXCDK cần phải có tác nhân kích thích không điều kiện. Ví dụ phản xạ bài tiết nước bọt khi nhìn thấy quả chanh chỉ có ở những người đã từng ăn chanh và đã biết được vị chua của chanh.

Cung PXCDK phức tạp hơn. Muốn thành lập được PXCDK cần phải có sự kết hợp của hai tác nhân kích thích không điều kiện và có điều kiện và tác nhân có điều kiện bao giờ cũng đi trước và trình tự này phải được lặp lại nhiều lần. Trung tâm

của PXCDK có sự tham gia của vỏ não. PXCDK không phụ thuộc vào tính chất của tác nhân kích thích và bộ phận cảm thụ. Ví dụ ánh sáng chiếu vào mắt có thể gây bài tiết nước bọt.

PXCDK có tính chất cá thể và là phương thức thích ứng linh hoạt của cơ thể đối với môi trường. PXCDK này có thể mất đi sau một thời gian nếu không được củng cố và một PXCDK mới lại được hình thành trong một điều kiện mới. Nhờ các PXCDK mà cơ thể có thể luôn luôn thích ứng được với sự thay đổi của môi trường sống.

Chính vì những đặc điểm như đã trình bày về PXCDK nên sau này các nhà sinh lý học đã đưa ra một khái niệm mới mang tính chất khái quát hơn đó là khái niệm "điều kiện hóa" thay cho thuật ngữ PXCDK do Pavlov phát hiện ra.

"Điều kiện hóa" là cơ sở sinh lý học rất quan trọng để cơ thể có thể thiết lập những mối quan hệ mới nhằm thích ứng với môi trường tự nhiên và môi trường xã hội. "Điều kiện hóa" cũng chính là cơ sở quan trọng của quá trình học (learning).

3.2. ĐIỀU HOÀ BẰNG ĐƯỜNG THỂ DỊCH

Nhìn chung hệ thống thể dịch liên quan đến điều hòa các chức năng chuyển hóa của cơ thể như là điều hòa tốc độ của các phản ứng hóa học trong tế bào, hoặc sự vận chuyển vật chất qua màng tế bào hoặc một số hoạt động chức năng khác của cơ thể như sự phát triển và bài tiết. Yếu tố điều hòa trong đường thể dịch là các chất hòa tan trong máu và dịch thể như vai trò của nồng độ các chất khí, vai trò các ion, đặc biệt vai trò của các hormon.

3.2.1. Vai trò của nồng độ các chất khí trong máu: duy trì nồng độ oxygen và CO_2 là một trong những điều kiện quan trọng để đảm bảo hằng tính nội môi.

- Oxygen là một trong những chất chủ yếu cần cho các phản ứng hóa học trong tế bào. Cơ thể có một cơ chế điều khiển để luôn giữ nồng độ oxygen ở mức ổn định. Cơ chế điều khiển này chủ yếu phụ thuộc vào đặc tính hóa học của hemoglobin. Khi máu qua phổi tại đó nồng độ oxygen rất cao nên hemoglobin đã kết hợp với oxygen và được vận chuyển đến mô. Tại mô nếu nồng độ oxygen cao, hemoglobin sẽ không giải phóng oxygen, nhưng nếu nồng độ oxygen thấp hemoglobin sẽ giải phóng oxygen cho dịch kẽ với một lượng đủ để lập lại sự cân bằng về nồng độ oxygen cho tế bào. Sự điều khiển này được gọi là chức năng đệm oxygen của hemoglobin.

- CO_2 là một trong những sản phẩm cuối cùng chủ yếu của các phản ứng oxy hóa trong tế bào. Nếu tất cả CO_2 sinh ra không được thải ra ngoài mà cứ tích tụ lại trong dịch kẽ thì tự nó sẽ có tác dụng làm ngừng tất cả các phản ứng cung cấp năng lượng cho tế bào. Khác với cơ chế điều hòa nồng độ oxygen, CO_2 được điều hòa nhờ cơ chế thần kinh. Chính nồng độ CO_2 tăng một mặt sẽ kích thích trực tiếp vào trung tâm hô

hấp một mặt tác động thông qua các bộ phận cảm thụ hóa học tại quai động mạch chủ và xoang động mạch cảnh đã làm tăng thông khí để thải CO_2 ra ngoài và duy trì nồng độ CO_2 trong dịch ngoại bào ở mức ổn định.

Khi nồng độ oxygen và CO_2 thay đổi sẽ có tác dụng thay đổi hoạt động của tế bào và cơ quan như hoạt động thông khí phổi, hoạt động của tim và hệ thống tuần hoàn, hoạt động của hệ thần kinh-cơ...

Sự thay đổi nồng độ oxygen và CO_2 tạo ra những phản xạ điều chỉnh nhanh nhậy, ví dụ khi oxygen giảm và CO_2 tăng sẽ làm tăng thông khí phổi để tăng cường cung cấp oxygen và thải CO_2 nhằm điều chỉnh trở lại mức bình thường.

3.2.2. Vai trò của các ion trong máu: các ion K^+ , Na^+ , Ca^{++} , Mg^{++} , Mn^{++} , Fe^{++} , Cl^- , HCO_3^- ... đều đóng vai trò quan trọng trong điều hòa chức năng.

- Ion K^+ , Na^+ , Ca^{++} tham gia vào cơ chế tạo điện thế màng, dẫn truyền xung động thần kinh trong sợi thần kinh và qua synap. Rối loạn nồng độ các ion này sẽ làm mất tính ổn định của nội môi và dẫn đến rối loạn hoạt động ở các tế bào.

- Ion Ca^{++} và Mg^{++} tham gia vào cơ chế tác dụng và giải phóng các hormon tại tế bào. Rối loạn nồng độ của hai ion này sẽ dẫn đến rối loạn hoạt động của một số hormon và chất truyền đạt thần kinh.

- Ion Ca^{++} tham gia trong cơ chế co cơ, đông máu và ảnh hưởng đến tính hưng phấn của sợi thần kinh. Rối loạn nồng độ ion Ca^{++} sẽ dẫn đến rối loạn đông máu và rối loạn hoạt động của hệ thần kinh-cơ. Các ion khác cũng có những vai trò của nó trong từng hoạt động chức năng. Sự thay đổi nồng độ các ion này đều có ảnh hưởng đến điều hòa chức năng của cơ thể.

3.2.3. Vai trò của hormon: hormon là thành phần đóng vai trò chủ yếu trong cơ chế điều hòa thể dịch. Hormon có thể do các tuyến nội tiết bài tiết ra như vùng dưới đồi, tuyến yên, tuyến giáp, tuyến cận giáp, tuyến tụy, tuyến thượng thận và các tuyến sinh dục. Hormon cũng có thể được bài tiết từ các nhóm tế bào như histamin, prostaglandin, bradykinin.. Các hormon do các tuyến nội tiết bài tiết sẽ được vận chuyển theo máu tới khắp cơ thể giúp cho việc điều hòa chức năng các tế bào. Ví dụ hormon tuyến giáp làm tăng hoạt động chuyển hóa của hầu hết các tế bào trong cơ thể và do đó nó có thể làm tăng tốc độ hoạt động của cơ thể, hormon insulin của tuyến tụy làm tăng thoái hóa glucose ở tế bào do đó nó có tác dụng điều hòa nồng độ glucose trong máu, hormon cận giáp điều hòa nồng độ ion Ca^{++} trong máu...

Nhìn chung hormon là thành phần chủ yếu tham gia điều hòa chức năng chuyển hóa và phát triển cơ thể.

Đặc điểm của hormon là tác dụng với một nồng độ rất thấp vì vậy chỉ cần một thay đổi nhỏ về nồng độ cũng có thể làm thay đổi hoạt động chức năng của cơ thể.

3.3. CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA NGƯỢC

Trong cơ thể toàn vẹn, điều hòa chức năng dù bằng con đường thần kinh hay thể dịch thì phần lớn đều tuân theo cơ chế điều hòa ngược. Có hai kiểu điều hòa ngược là điều hòa ngược âm tính và điều hòa ngược dương tính.

3.3.1. Thế nào là điều hòa ngược?

Điều hòa ngược là kiểu điều hòa mà mỗi khi có một sự thay đổi hoạt động chức năng nào đó, chính sự thay đổi đó sẽ có tác dụng ngược trở lại để tạo ra một loạt các phản ứng liên hoàn nhằm điều chỉnh hoạt động chức năng đó trở lại bình thường. Ví dụ: có một chuỗi phản ứng từ $A \rightarrow B \rightarrow C \rightarrow D \dots \rightarrow Z$, nồng độ của chất Z có tác dụng ngược trở lại điều khiển nồng độ chất A ở đầu chuỗi phản ứng để cuối cùng quay trở lại điều chỉnh nồng độ chất Z.

Đây là một cơ chế điều hòa nhanh và nhạy để tạo ra trạng thái hoạt động ổn định của cơ thể.

3.3.2. Điều hòa ngược âm tính

Hầu hết các hệ điều khiển của cơ thể đều hoạt động theo kiểu điều hòa ngược âm tính.

Điều hòa ngược âm tính là kiểu điều hòa có tác dụng làm tăng nồng độ một chất hoặc tăng hoạt động của một cơ quan khi nồng độ chất đó hoặc hoạt động của cơ quan đó đang giảm và ngược lại sẽ giảm nếu nó đang tăng.

Ví dụ, trong trường hợp điều chỉnh nồng độ CO_2 , nồng độ CO_2 trong dịch ngoại bào tăng sẽ kích thích làm tăng thông khí phổi kết quả là nồng độ CO_2 sẽ giảm trở lại bình thường vì phổi đã thải ra ngoài một lượng lớn CO_2 . Ngược lại nếu nồng độ CO_2 quá thấp sẽ ức chế thông khí phổi và lại làm tăng nồng độ CO_2 .

Cơ chế điều chỉnh huyết áp động mạch cũng vậy, khi huyết áp tăng sẽ có một loạt các phản ứng như giảm nhịp tim và giảm sức co bóp của cơ tim để điều chỉnh huyết áp trở về bình thường. Ngược lại khi mất máu, huyết áp hạ lại có phản xạ làm co mạch, tim đập nhanh để làm tăng huyết áp trở lại.

Điều hòa ngược âm tính càng được thể hiện rõ trong điều hòa hoạt động chức năng nội tiết. Khi nồng độ hormone tuyến đích tăng sẽ có tác dụng ngược trở lại ức chế hoạt động của tuyến chi huy và kết quả là làm giảm hoạt động của tuyến đích và nồng độ hormone đang tăng được điều chỉnh trở lại bình thường. Ngược lại trong trường hợp hormone tuyến đích giảm lại có cơ chế điều hòa để tăng nồng độ trở lại bình thường.

Như vậy nói chung khi một yếu tố nào đó quá tăng hoặc quá giảm, hệ thống điều khiển sẽ thực hiện cơ chế điều hòa ngược âm tính, một loạt các biến đổi sẽ xảy ra nhằm đưa

yếu tố đó trở lại giới hạn bình thường. Với phương thức điều hòa này hằng tính nội môi luôn được duy trì. Tuy nhiên hiệu suất của cơ chế điều hòa này thường không đạt được 100%. Ví dụ bình thường huyết áp động mạch là 100mmHg, nếu chúng ta đưa thêm một lượng máu vào cơ thể đủ để huyết áp tăng lên 175mmHg nhưng trong thực tế huyết áp chỉ tăng ở mức 125mmHg. Nói một cách khác nhờ có cơ chế điều hòa ngược âm tính mà khi huyết áp tăng tới mức 175mmHg, huyết áp đã được điều chỉnh theo xu hướng trở về bình thường nhưng chưa thực sự trở về mức bình thường là 100mmHg. Như vậy khi các tác nhân bên ngoài có khuynh hướng gây tăng hoặc giảm huyết áp, nhờ có hệ thống điều khiển nó chỉ còn lại khoảng 1/3 tác dụng. Hiệu suất điều khiển cao hay thấp tùy thuộc vào đặc tính của từng loại hệ điều khiển, ví dụ: hiệu suất của hệ điều khiển nhiệt độ thường cao hơn hệ điều khiển áp suất.

3.3.3. Điều hòa ngược dương tính

Khi một yếu tố nào đó hoặc hoạt động chức năng của một cơ quan nào đó tăng, một loạt các phản ứng xảy ra dẫn tới kết quả làm tăng yếu tố đó hoặc hoạt động chức năng của cơ quan đó. Ngược lại khi đã giảm lại càng làm giảm thêm. Cách điều hòa này được gọi là điều hòa ngược dương tính. Ví dụ: một người bị mất đột ngột 2 lít máu, lượng máu trong cơ thể giảm xuống tới mức không đủ máu để tim bơm có hiệu quả, áp suất động mạch giảm và máu đến nuôi cơ tim cũng giảm. Kết quả này làm tim suy yếu và càng làm giảm hiệu suất bơm của tim vì lưu lượng máu đến mạch vành càng giảm và tim càng suy yếu. Chu trình này cứ tiếp diễn cho đến khi gây tử vong.

Như vậy bản chất của điều hòa ngược dương tính không dẫn tới sự ổn định mà ngược lại càng tạo ra sự mất ổn định hoạt động chức năng và có thể dẫn tới cái chết. Tuy nhiên trong cơ thể bình thường, các trường hợp điều hòa ngược dương tính thường có ích cho cơ thể. Những trường hợp ngược lại thường ít xảy ra vì cơ chế điều hòa ngược dương tính chỉ tác động đến một giới hạn nào đó thì xuất hiện vai trò của cơ chế điều hòa ngược âm tính để tạo lại sự cân bằng nội môi. Ví dụ hiện tượng đông máu, khi thành mạch bị vỡ, một loạt các men được hoạt hóa theo kiểu dây chuyền, các phản ứng hoạt hóa men ngày càng tăng thêm để tạo cục máu đông. Quá trình này cứ tiếp diễn cho đến khi lỗ thủng của thành mạch được bít kín và sự chảy máu dừng lại.

Số thai cũng là trường hợp có vai trò của điều hòa ngược dương tính. Khi các cơn co bóp của tử cung trở nên đủ mạnh để đẩy đầu thai nhi ra khỏi cổ tử cung, sự căng của cổ tử cung truyền tín hiệu đến thân tử cung và làm cho cơ tử cung càng co bóp mạnh hơn. Tử cung co bóp càng mạnh làm cho căng cổ tử cung, cổ tử cung căng lại tạo thêm các cơn co bóp mạnh của thân tử cung cho đến khi lực co bóp đủ mạnh thì đứa trẻ sẽ ra đời.

Từ những thí dụ trên chúng ta thấy cơ chế điều hòa ngược âm tính là cơ chế điều khiển cơ bản, nhờ nó mà cơ thể luôn tạo được tính ổn định và thích ứng với môi trường.

Trong một số trường hợp điều hòa ngược dương tính tuy không tạo ra sự cân bằng mà ngược lại càng làm tăng sự bất ổn nhưng lại rất cần thiết cho cơ thể. Tuy vậy ngay trong những trường hợp này điều hòa ngược dương tính cũng chỉ xảy ra trong một thời gian ngắn và chỉ là một phần của toàn bộ quá trình điều hòa ngược âm tính.

4. KẾT LUẬN

Cơ thể là một tập hợp bao gồm nhiều cơ quan và hệ thống cơ quan. Một cơ quan lại bao gồm hàng triệu triệu tế bào. Nhiều cơ quan lại hợp thành một hệ thống cơ quan. Như vậy đơn vị cấu tạo của cơ thể chính là tế bào. Mỗi tế bào, mỗi cơ quan đều có những đặc tính riêng biệt và chức năng riêng biệt nhưng chúng đều có liên quan chặt chẽ với nhau trong một cơ thể thống nhất để đảm bảo cho sự tồn tại và phát triển của cơ thể. Bản chất các hoạt động sống của cơ thể được thực hiện ở các tế bào, nhưng các tế bào không tiếp xúc và trao đổi trực tiếp với môi trường bên ngoài mà thông qua môi trường trung gian là nội môi. Nhờ có nội môi mà các tế bào trong cơ thể luôn được sống trong một môi trường đồng nhất. Để đảm bảo cho sự tồn tại và phát triển, các tế bào phải luôn thực hiện quá trình chuyển hóa. Tự thân sự hoạt động của các tế bào đã luôn luôn làm thay đổi thành phần của nội môi. Hơn nữa sống trong môi trường cơ thể luôn chịu tác động của môi trường bên ngoài, để thích ứng với sự thay đổi của môi trường, các hoạt động chức năng của các cơ quan và hệ thống cơ quan luôn thay đổi, những thay đổi này cũng góp phần làm thay đổi thành phần của nội môi. Để đảm bảo cho tế bào có thể hoạt động bình thường cần phải có một cơ chế điều hòa nhằm đảm bảo sự ổn định hằng tính nội môi. Mỗi tế bào, cơ quan, hệ thống cơ quan đều có một chức năng riêng nhưng thực chất đều tham gia vào quá trình duy trì hằng tính nội môi – điều kiện để tế bào tồn tại, hoạt động và phát triển. Chức năng và sự điều hòa chức năng của tế bào, của từng cơ quan, hệ thống cơ quan sẽ được đề cập đến trong toàn bộ chương trình sinh lý học.

SINH LÝ TẾ BÀO VÀ MÀNG TẾ BÀO

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ CHỨC NĂNG TẾ BÀO

Tế bào là đơn vị nhỏ nhất của sự sống, là đơn vị cấu trúc và chức năng của mọi sinh vật cũng như của người. Cơ thể người có từ 75 đến 100 triệu triệu tế bào. Muốn hiểu chức năng sinh lý các cơ quan, các cấu trúc cơ thể, trước hết hãy nên tìm hiểu

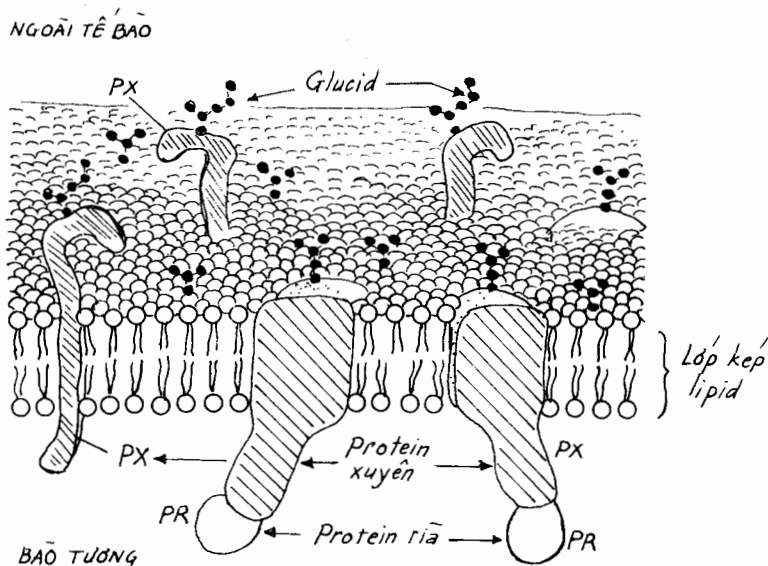
cấu trúc và những chức năng cơ bản của tế bào và các phần tế bào.

Tế bào có màng, bào tương, nhân, các bào quan. Tế bào có các chức năng trao đổi chất, thực bào, tiêu hóa, tổng hợp protein, sinh năng lượng, v.v... Một số vấn đề cũng thuộc sinh lý tế bào, nhưng bàn bạc ở chỗ khác có nhiều thuận tiện hơn, như ty thể, phân giải protein sẽ giới thiệu ở bài Chuyển hóa và điều nhiệt. Bài này tập trung vào hai vấn đề có ý nghĩa cực kỳ quan trọng đối với các chức năng sinh lý của các cơ quan và của toàn cơ thể, đó là màng tế bào và chức năng vận chuyển chất qua màng.

2. CẤU TRÚC CHỨC NĂNG MÀNG TẾ BÀO

Màng là bao hàm cả màng bọc xung quanh toàn tế bào, và các màng bên trong tế bào: bao bọc nhân tế bào và bao bọc các bào quan như ty thể, bộ Golgi, v.v... Tuy có nhiều loại màng như vậy, nhưng các loại đều có thuộc tính và chức năng cơ bản giống nhau, chúng ta sẽ chỉ xem xét những điểm chung của màng tế bào mà thôi.

Màng tế bào đàn hồi, rất mỏng, bề dày chỉ từ 7,5 đến 10 nanomet ($1\text{nm} = 10^{-9}$ mét), thành phần chủ yếu là protein và lipid (Hình 1-1).



Hình 1-1. Cấu trúc màng tế bào.

PX: protein xuyên; PR: protein rìa.

2.1. LỚP KÉP LIPID CỦA MÀNG TẾ BÀO

Cấu trúc cơ bản màng tế bào là một lớp kép lipid, đó là một lá lipid rất mỏng bề dày chỉ có hai phân tử, lá mỡ mỏng này liên tục bao quanh tế bào. Lác đác đây đó

trên lá mỏng có những phân tử lớn protein cầu. Thành phần hóa học của lớp kép hầu như toàn là phospholipid và cholesterol. Phospholipid có hai đầu, một đầu là gốc phosphat ưa nước, đầu kia là các gốc acid kỵ nước. Cholesterol cũng có hai đầu, một đầu là gốc hydroxyl ưa nước, còn đầu kia là nhân steroid kỵ nước (tan trong mỡ).

Thế là cả hai loại phân tử đó đều giống nhau ở chỗ có một đầu ưa nước, một đầu kỵ nước. Đầu kỵ nước bị nước gian bào cũng như nước nội bào đẩy, nên quay vào trong gặp nhau, hấp dẫn lẫn nhau, đó là phần kỵ nước tức là phần mỡ chiếm lớp giữa hai lớp kép của màng, còn phần ưa nước thì quay ra mặt ngoài tiếp giáp với nước bao quanh.

Lớp lipid đó là rào ngăn các chất tan trong nước, như glucose, các ion, v.v. Còn các chất tan trong mỡ như oxy, carbon dioxide, rượu, thì qua màng dễ dàng.

Đặc điểm lớp kép lipid là *mềm mại* chứ không cứng dờ, có thể uốn khúc trượt đi trượt lại.

2.2. CÁC PROTEIN CỦA MÀNG TẾ BÀO

Có các khối protein cầu, nổi bập bênh trên lớp kép mỡ, hầu hết đó là glycoprotein. Có hai loại protein, một là protein xuyên, phân tử protein này nằm xuyên qua màng thò ra hai bên mặt, còn loại nữa là protein rìa (còn gọi là ngoại vi) chỉ bám vào một bên mặt của màng mà không thâm nhập vào lớp màng (Hình 1-1).

Nhiều phân tử protein xuyên làm thành những kênh (hoặc gọi là lỗ) qua đó các chất tan trong nước, đặc biệt các ion có thể khuếch tán qua lại giữa dịch ngoại bào và dịch nội bào. Các protein đó không là những cái cửa mở thụ động để các chất tự do qua lại, mà là protein có thuộc tính chọn lọc, cho phép một chất này khuếch tán qua ưu tiên hơn chất khác. Một số phân tử protein xuyên lại là những protein mang (carrier, tức là làm nhiệm vụ mang, vận chuyển) có chức năng vận chuyển chất theo chiều ngược với chiều khuếch tán tự nhiên, gọi là vận chuyển tích cực. Một số phân tử protein khác nữa lại có hoạt tính men.

Các protein rìa thường hoàn toàn ở một bên mặt phía trong của màng, và bám vào các protein xuyên, chúng có chức năng và hoạt tính hầu như hoàn toàn là men (Hình 1-1).

2.3. CÁC GLUCID CỦA MÀNG TẾ BÀO. ÁO GLUCID

Các glucid của màng hầu như bao giờ cũng hóa hợp với protein và với lipid dưới dạng các glycoprotein và các glycolipid. Phần lớn các protein xuyên là các glycoprotein và chừng một phần mười số phân tử lipid là các glycolipid. Như vậy hầu như bao giờ phần protein cũng nằm chìm trong bề dày màng tế bào, còn phần "glucid" của các phân tử đó thì thò ra phía ngoài tế bào và lác lư ra mặt ngoài của tế bào. Lại có các hợp chất glucid gọi là proteoglycan. Đó là những phân tử glucid bám xung quanh cái lõi

nhỏ là protein, lõi protein thì thường nằm chìm trong lớp màng, còn phần glucid bám vào phía mặt ngoài của màng, và bám một cách lỏng lẻo. Thế là toàn bề mặt ngoài tế bào có một lớp áo glucid lỏng lẻo gồm phần glucid của ba loại hợp chất kể trên (glycoprotein, glycolipid và proteoglycan), lớp áo đó được gọi là áo glucid hay vỏ glucid (glycocalix).

Cái áo đó gồm những mẩu glucid (những đuôi glucid) bám vào mặt ngoài tế bào và có nhiều chức năng quan trọng như sau: (1) các mẩu glucid thường tích điện âm, làm cho toàn lớp áo mặt ngoài tế bào tích điện âm và xua đẩy những vật có tích điện âm; (2) có khi áo glucid tế bào này bám vào áo glucid tế bào khác, như vậy làm các tế bào dính nhau; (3) nhiều glucid là những chất cảm thụ (receptor) có chức năng gắn hormon, và khi gắn như vậy, nó hoạt hóa phân tử protein xuyên mà nó gắn vào, phân tử này lại hoạt hóa một loại men nội bào; (4) một số tham gia phản ứng miễn dịch.

Tóm lại màng tế bào có đặc điểm cấu trúc không chỉ liên quan đến chức năng bao bọc về mặt cơ học như một cái túi đựng, mà trên màng tế bào có nhiều cấu trúc liên quan đến nhiều chức năng quan trọng của tế bào.

3 . CHỨC NĂNG VẬN CHUYỂN CHẤT QUA MÀNG TẾ BÀO

Nếu ta xem xét thành phần các chất ở dịch ngoại bào và dịch nội bào, đặc điểm cấu trúc màng, và đặc điểm của sự khuếch tán vật lý thì ta sẽ thấy những đặc điểm đó là cơ sở của những chức năng của màng cực kỳ quan trọng đối với sự sống tế bào.

3.1. HÀNG RÀO LIPID VÀ VẤN ĐỀ VẬN CHUYỂN QUA MÀNG

Phần trên đã nói màng tế bào chủ yếu là một lớp kép lipid, có rải rác nhiều phân tử protein lênh bênh trên mặt lớp lipid. Lớp lipid là một hàng rào ngăn không cho nước hoặc chất tan trong nước qua lại giữa hai khu vực trong tế bào và ngoài tế bào. Tuy vậy, như thấy ở hình 1-2 với mũi tên bên trái, có một số chất đi qua lớp kép lipid để ra hoặc vào tế bào.

Mặt khác, các phân tử protein còn có nhiều cách khác vận chuyển chất qua màng. Phân tử protein chiếm một chỗ ở lớp kép lipid, và chỗ đó là một *con đường thay thế* có nghĩa là phân tử hay ion nào không qua được lớp lipid, thì có thể dùng con đường đó mà đi qua màng được. Vậy phần lớn các protein xuyên là *protein vận chuyển*. Có nhiều loại protein, mỗi loại có cách hoạt động khác nhau. Một số protein có một khoảng ống nước chạy xuyên suốt qua phân tử protein đó làm thành một con đường, hay cũng gọi là con kênh, cho phép các ion và các phân tử tự do qua lại, đó là những

protein kênh. Lại có những protein khác, gọi là *protein mang*, nó gắn với chất cần được vận chuyển, rồi phân tử protein biến dạng hình thái, do đó đưa chất được vận chuyển đi qua các khe bên trong phân tử protein, nhờ đó qua màng sang mặt bên kia của màng. Hai loại protein vừa nói, tức là protein kênh và protein mang, đều có tính chọn lọc cao đối với loại phân tử ion mà nó đưa xuyên qua màng.

Khái niệm về khuếch tán thụ động và vận chuyển tích cực

Vận chuyển chất qua màng tế bào có thể thực hiện qua một trong hai quá trình cơ bản, là *khuếch tán* và *vận chuyển tích cực*. Khuếch tán cũng còn gọi là vận chuyển thụ động (và ai muốn nhấn mạnh có thể nói là khuếch tán vật lý thụ động). Khuếch tán có nghĩa là sự vận động phân tử ngẫu nhiên của một chất, làm cho từng phân tử của chất đó đi qua màng, hoặc là lách qua khe liên phân tử của màng, hoặc là gắn với một protein mang. Năng lượng gây khuếch tán không có gì khác hơn là chính năng lượng tự nhiên sẵn có của vận động động học của vật chất. Ngược lại, vận chuyển tích cực là đưa chất đi xuyên qua màng do kết hợp với protein mang, lại có thêm sự đi qua *ngược bậc thang năng lượng*, thí dụ đi từ nồng độ thấp chuyển sang chỗ nồng độ cao, quá trình này đòi hỏi phải cung cấp thêm năng lượng từ bên ngoài.

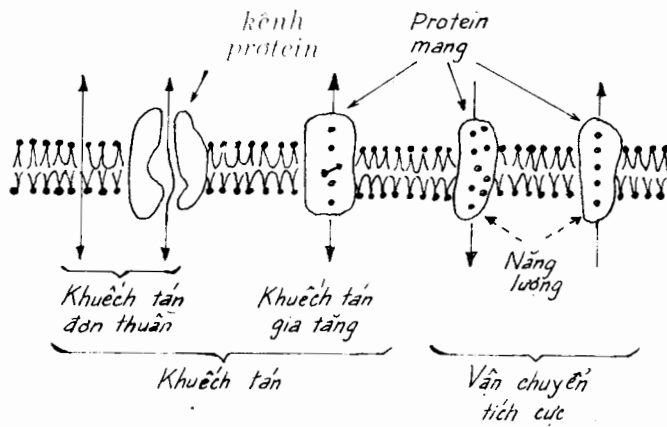
3.2. KHUẾCH TÁN

Khuếch tán là sự liên tục vận động các hạt vật chất, hạt đó có thể là ion, là phân tử nước, là chất tan trong dung dịch bất kỳ, trong dịch thân thể hoặc là chất khí. Vật lý học gọi vận động đó là nhiệt, vận động càng nhiều thì nhiệt độ càng cao, không bao giờ ngừng vận động, chỉ ở độ không tuyệt đối (-273°C) thì mới ngừng vận động. Khi một hạt A vận động, đập vào hạt B trên đường đi, A giảm vận động tức là mất một phần động năng, B tăng vận động vì có thêm động năng. Trong một giây đồng hồ, một phân tử trong dung dịch va chạm vào các hạt xung quanh tới hàng tỉ lần.

3.2.1. Khuếch tán đơn thuần qua lớp kép lipid

Khuếch tán của chất là lipid và chất tan trong mỡ: Người ta thực nghiệm tạo một màng nhân tạo chỉ có lớp kép lipid mà không có protein vận chuyển thì thấy yếu tố quan trọng nhất khiến một chất vận động qua lớp kép lipid là độ tan trong mỡ của chất đó. Các chất tan trong mỡ như oxy, nitơ, carbon dioxid và rượu, đi qua màng tế bào rất nhanh. Tốc độ khuếch tán qua màng tỉ lệ thuận với độ tan trong lipid (Hình 1-2)

Vận chuyển nước và các phân tử không tan trong lipid: Tuy nước rất không tan trong lipid màng tế bào, nhưng nước đi qua màng rất nhanh, phần lớn đi thẳng qua lớp kép lipid, một phần nhỏ đi qua kênh protein. Nước khuếch tán rất nhanh, tới mức 1



Hình 1-2. Những cơ chế cơ bản của vận chuyển qua màng tế bào.

giây đồng hồ lượng nước vào hồng cầu bằng 100 lần thể tích hồng cầu. Nguyên nhân chưa rõ tại sao nước qua nhanh, nhưng người ta cho rằng do phân tử nước nhỏ, lại có động năng cao, nên phần kỵ nước của màng chưa kịp ngăn, thì phân tử nước đã qua rồi.

Các ion không khuếch tán qua lớp kép mỡ tuy kích thước ion nhỏ. Nguyên nhân ngăn cản ion qua màng là do điện tích, với hai cơ chế khác nhau : (1) điện tích

làm cho các phân tử nước gắn vào ion tạo thành những ion gắn nước có kích thước rất to không qua được màng; (2) cơ chế thứ hai là điện tích của ion bị điện tích của lớp kép lipid xua đẩy, không cho lọt qua màng.

3.2.2. Khuếch tán đơn thuần qua kênh protein và "cánh cổng" ngăn kênh

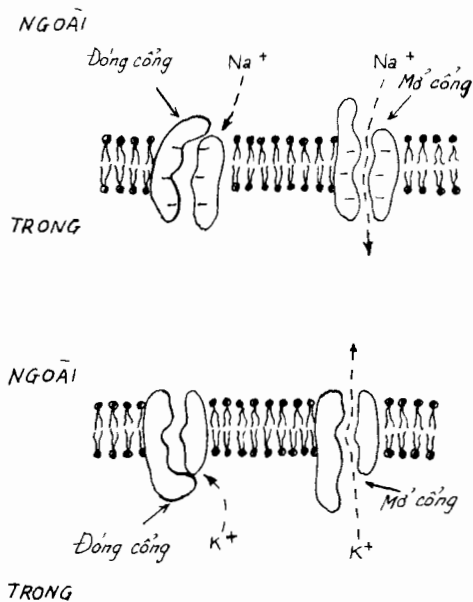
Người ta cho rằng các kênh protein là những con đường sống nước chạy qua các khoảng khe trong phân tử protein. Thực vậy, người ta đã dùng máy tính dựng lại kiến trúc ba chiều của một số protein và chứng minh đó là những kênh hình ống, nối dịch ngoại bào với dịch nội bào.

Kênh có tính thẩm chọn lọc cao, do kích thước, do hình dáng và do bản chất điện tích ở mặt trong ống kênh, có tác dụng lên chất đi qua màng.

Cổng của kênh protein: cổng (gate) là một phương tiện kiểm soát tính thẩm của kênh. Người ta nghĩ rằng cổng (hay là cánh cổng mở đóng) là sự phát triển của cơ chế phân tử protein vận chuyển. Cổng có thể khép cánh đóng lại hoặc đẩy cánh mở ra, đóng hay mở là do biến đổi hình dạng phân tử protein. Natri có nhiều ở dịch ngoại bào, và cánh cổng của kênh natri đóng mở ở phía mặt ngoài của màng tế bào; còn kali có nồng độ cao trong tế bào, và cánh cổng của kênh kali đóng mở ở mặt trong tế bào, phía giáp bào tương (Hình 1-3).

Có hai cơ chế kiểm soát việc đóng và mở cổng:

Đóng mở do điện thế (voltage gating) là do điện thế màng làm thay đổi hình dáng phân tử của cổng. Điện tích âm trong màng làm cổng natri đóng chặt, khi mặt trong màng mất điện tích âm thì cổng natri mở làm lượng lớn natri chạy vào qua kênh natri.



Hình 1-3. Vận chuyển ion natri và ion kali qua các kênh protein. Lưu ý sự biến đổi hình dạng của phân tử protein kênh. Sự biến dạng này làm mở "cổng" hay đóng "cổng" để cho qua kênh hay không cho qua.

Vì có vai trò chất mang nên quá trình này cũng còn gọi là khuếch tán qua chất mang.

Khuếch tán tăng cường khác khuếch tán đơn thuần qua kênh mở, do một điều quan trọng sau đây là tốc độ khuếch tán. Trong khuếch tán đơn thuần qua kênh mở, tốc độ khuếch tán tăng tỉ lệ thuận với nồng độ chất khuếch tán. Trong khuếch tán tăng cường có điểm khác là tốc độ khuếch tán tăng dần tới một điểm tối đa gọi là V_{max} , tới đấy thì ngừng lại, dù nồng độ chất khuếch tán tiếp tục tăng nữa nhưng tốc độ khuếch tán không tăng.

Có giả thuyết cho rằng sở dĩ có điểm giới hạn tối đa về tốc độ khuếch tán là vì chất được khuếch tán, khi đi qua phân tử protein mang, đi trong một con đường bên trong phân tử mang đến giữa đường thì nghẽn lại vì bị dính vào một nơi gọi là điểm gắn (binding) hoặc còn gọi là điểm tiếp nhận (receptor). Sau đó phải có thời gian cho protein mang thay đổi hình dáng khiến cho phân tử khuếch tán tách được ra khỏi điểm tiếp nhận, và tiếp tục lộ trình đi hết con đường, sang mặt bên kia của màng tế bào. Thời gian protein mang thay đổi hình dáng, chính là yếu tố giới hạn tốc độ khuếch tán ở trị số V_{max} .

Giả thuyết này có thể đúng, hoặc có thể sẽ có thuyết khác đúng hơn. Dù sao có

Đó là nguyên nhân cơ bản của điện thế hoạt động ở dây thần kinh khi có xung thần kinh.

Đóng mở do chất kết nối (ligand) là sự đóng mở kênh do protein kênh gắn với một phân tử khác. Phân tử gắn vào được gọi là chất kết nối (ligand, do từ ligar nghĩa là nối, buộc). Một thí dụ quan trọng là tác dụng của acetylcholin đối với kênh acetylcholin. Cổng này rất quan trọng đối với việc chuyển đạt tín hiệu từ một tế bào thần kinh này sang tế bào thần kinh khác.

3.2.3. Khuếch tán được tăng cường

Khuếch tán tăng cường còn gọi là khuếch tán thuận hóa (facilitated diffusion) là sự khuếch tán chịu tác dụng của chất mang (carrier) tạo điều kiện thuận lợi, khiến cho sự khuếch tán dễ dàng hơn, tăng cường độ trở thành thực hiện được, mà nếu thiếu chất mang thì không thực hiện được khuếch tán.

điều đã biết chắc chắn, khuếch tán tăng cường là cơ chế qua màng tế bào của những chất rất quan trọng như glucose và nhiều acid amin. Người ta đã biết phân tử protein mang có trọng lượng phân tử chừng 45.000, và còn có thể vận chuyển những monosaccarid có cấu trúc giống glucose như mannose, galactose, xylose và arabinose. Insulin làm tốc độ khuếch tán tăng cường của glucose tăng lên gấp 10 đến 20 lần. Cơ chế quan trọng của insulin điều khiển việc sử dụng glucose sẽ xem xét kỹ ở bài Chuyển hóa và điều nhiệt và bài Tụy nội tiết.

3.2.4. Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ khuếch tán

Thông thường khi nói một chất khuếch tán qua màng với một tốc độ nào đó, thì người ta hiểu đó là tốc độ khuếch tán thực (net diffusion) vì khi dung dịch một chất có nồng độ khác nhau ở hai bên màng, thì đồng thời có hai dòng khuếch tán qua màng với hai tốc độ khác nhau. Sự khuếch tán chất từ bên nồng độ cao sang bên nồng độ thấp, có một tốc độ cao (nhanh). Đồng thời lại có dòng khuếch tán chất từ bên nồng độ thấp sang bên nồng độ cao với tốc độ thấp hơn (chậm). Như vậy điều chúng ta quan tâm, và cũng là hiện tượng liên quan đến sự sống tế bào, là tốc độ khuếch tán thực, tốc độ đó là hiệu giữa tốc độ khuếch tán của hai dòng vận chuyển chất theo hai chiều qua màng. Tốc độ khuếch tán thực chịu ảnh hưởng của bốn yếu tố là: tính thấm của màng, hiệu nồng độ chất hai bên màng, hiệu áp suất qua màng, và hiệu điện thế hai bên màng (trong trường hợp chất qua màng là ion).

Tính thấm của màng đối với một chất (tính thấm ký hiệu là P, permeability) là tốc độ khuếch tán thực chất đó qua một đơn vị diện tích màng, dưới tác dụng một đơn vị hiệu nồng độ (khi không có hiệu áp suất và hiệu điện thế). Tính thấm của màng chịu ảnh hưởng của: (1) bề dày màng (càng dày càng khuếch tán chậm); (2) độ tan trong mỡ (độ tan càng cao, càng qua nhanh); (3) số lượng kênh protein (tốc độ khuếch tán tỉ lệ thuận với số kênh cho một đơn vị diện tích); (4) nhiệt độ (tỉ lệ thuận với nhiệt độ); (5) trọng lượng phân tử chất khuếch tán (TLPT thấp thì dễ khuếch tán, mối quan hệ này rất đa dạng chứ không đơn giản).

Hệ số khuếch tán của màng tế bào, ký hiệu là D (diffusion) chính là tính thấm P của toàn màng, do đó bằng tính thấm P nhân với diện tích A toàn màng:

$$D = P \times A$$

Ảnh hưởng của hiệu nồng độ: Tốc độ khuếch tán thực tỉ lệ với hiệu nồng độ chất hai bên màng.

$$\text{Khuếch tán thực} = \alpha D (C_0 - C_i)$$

Trong công thức trên, C_0 là nồng độ ngoài màng (out), C_i là nồng độ trong màng (in), D là hệ số khuếch tán.

Ảnh hưởng của hiệu áp suất: Khi có hiệu áp suất lớn hai bên màng, thì có dòng

phân tử vận động từ bên áp suất cao sang bên áp suất thấp. Thí dụ trong trường hợp ở màng mao mạch, áp suất trong mao mạch cao hơn ngoài mao mạch chừng 20 mm Hg, nước và các chất tan trong huyết tương khuếch tán ra ngoài mao mạch.

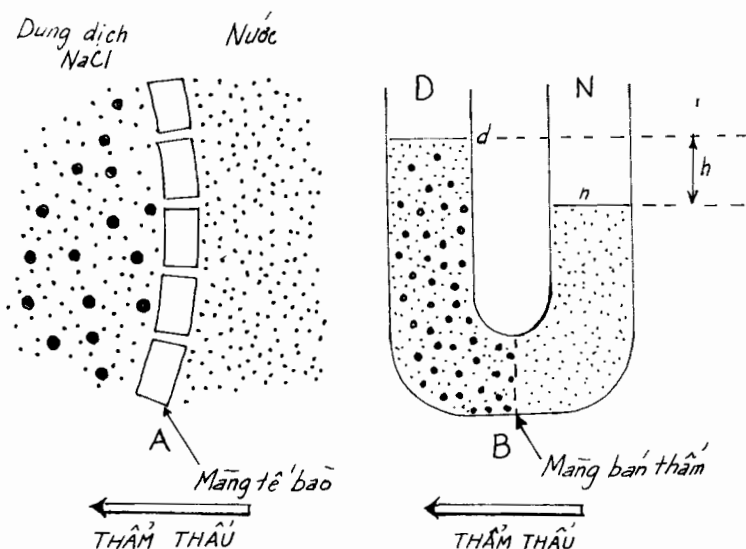
Ảnh hưởng của hiệu điện thế: Khi có hiệu điện thế hai bên màng, thì có một gradient điện qua màng (tức bậc thang chênh lệch điện thế). Điện tích dương hấp dẫn các ion âm còn điện tích âm đẩy các ion âm, tạo nên một chênh lệch nồng độ. Chênh lệch nồng độ tăng dần đến mức xu thế khuếch tán do chênh lệch nồng độ bằng xu thế khuếch tán do hiệu điện thế, thì lúc này hệ thống ở vào trạng thái thăng bằng động. Ở nhiệt độ cơ thể (37°C), hiệu điện thế tạo cân bằng với hiệu nồng độ của các ion hóa trị một, như natri (Na^+), kali (K^+), hoặc clorua (Cl^-), và hiệu điện thế được xác định do phương trình Nernst như sau:

$$\text{EMF (milivon)} = \pm 61 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Trong đó EMF là lực điện động (tức điện thế) giữa bên 1 và bên 2 của màng, C_1 là nồng độ ion ở bên 1, C_2 là nồng độ ion ở bên 2. Tính phân cực, tức là dấu hiệu điện thế ở bên 1 trong phương trình trên, là dương (+) đối với các ion âm, và là âm (-) đối với các ion dương. Hệ thức này là cực kỳ quan trọng để hiểu bản chất của sự truyền đạt xung thần kinh.

3.2.5 Khuếch tán nước và thẩm thấu

Nước là chất có nhiều phân tử nhất đi qua màng, nhiều hơn hẳn mọi chất khác



Hình 1-4. A: thẩm thấu qua màng tế bào khi một bên (trái) là dung dịch NaCl, và bên kia (phải) là nước; B: chứng minh áp suất thẩm thấu ở hai bên của một màng bán thấm.

trong cơ thể. Nước thường xuyên khuếch tán qua màng tế bào. Chẳng hạn, ta đã biết có lượng nước bình thường khuếch tán ra khỏi một hồng cầu, đồng thời là có lượng nước khuếch tán trở vào hồng cầu, lượng nước khuếch tán trong một giây đồng hồ như vậy là bằng khoảng 100 lần thể tích của chính hồng cầu. Tuy nước chạy vào chạy ra với lượng khổng lồ đến như vậy, nhưng bình thường có cân bằng giữa lượng vào và

lượng ra. Cân bằng này được điều hòa chính xác cao độ đến mức số phân tử ra bằng đúng số phân tử vào. Như vậy không có dòng vận chuyển thực (net transport). Tổng lượng nước đang có trong hồng cầu giữ nguyên không suy giảm về thể tích. Tuy nhiên trong một số điều kiện có thể phát sinh *hiệu nồng độ nước* (tức là chênh lệch nồng độ nước) qua hai bên màng ngăn hồng cầu. Ta hãy xem xét ở hình 1-4.A có một màng ngăn, bên phải là nước tinh khiết, bên trái là dung dịch một chất tan, màng thấm nước nhưng không thấm chất tan, gọi là *màng bán thấm*, tức là chỉ thấm nước tinh khiết. Bên phải có nhiều phân tử nước (chấm nhỏ) đập vào màng, bên trái có một số phân tử chất tan (chấm to) chiếm chỗ của nước nên số phân tử nước đập vào màng ít hơn bên phải, ta nói là ở bên phải nước có nồng độ cao hơn bên trái, và ta có một hiệu nồng độ nước. Rất dễ hiểu là bên phải nồng độ nước cao, số phân tử nước đập vào màng nhiều và lọt qua "lỗ" màng nhiều hơn bên trái, kết quả cuối cùng là có một dòng nước vận chuyển thực từ phải sang trái. Ta nói rằng nước vận chuyển từ nơi nước có nồng độ cao sang nơi nước có nồng độ thấp. Sự vận chuyển này gọi là sự *thấm thấu* (osmosis).

Áp suất thẩm thấu: Hình 1-4 B có một màng bán thấm như hình 1-4A, hai bên màng là hai nhánh của ống nghiệm hình U, nhánh N bên phải là nước (tinh khiết), nhánh D bên trái là dung dịch tức là có nước và chất tan không thấm qua màng. Lúc đầu mực nước ở hai nhánh N và D ngang nhau. Do bên phải N có nồng độ nước cao hơn, nên nước khuếch tán sang nhánh D bên trái, làm mặt nước nhánh D dâng, sự dâng lên chậm dần rồi dừng ở mức *d*, còn bên nhánh N mặt nước hạ xuống chậm dần rồi dừng ở *n*. Mức *n* và *d* chênh nhau chiều cao *h*. Lúc này một cân bằng mới đã được thiết lập: lực đẩy do nồng độ nước cao bên N đẩy nước khuếch tán sang D, đã bị một lực đối kháng làm triệt tiêu, đó là áp suất thủy tĩnh của cột nước chiều cao *h* có xu thế đẩy nước ngược trở lại từ D sang N. Về lý thuyết vật lý, ta có thể nói nồng độ cao của nước bên N tạo lực đẩy nước từ N sang D, còn về thực hành y học người ta thường nói áp suất thẩm thấu của dung dịch ở nhánh D hút nước từ N về D. áp suất thẩm thấu này đo bằng số centimet nước của cột *h*.

Vấn đề số hạt thẩm thấu (tức là nồng độ mol) có tầm quan trọng ở chỗ áp suất thẩm thấu là do số hạt trong một thể tích, chứ không phải do khối lượng của chất tan trong dịch. Số hạt của chất không thấm qua màng, dù hạt to hay nhỏ không ảnh hưởng, mà cứ mỗi hạt không thấm qua màng là chiếm chỗ của một phân tử nước, như tượng trưng bằng chấm to của hình 1-4. Hạt to, hạt nhỏ đều trao đổi năng lượng sang nhau trong vận động phân tử, để tất cả đều có một động năng trung bình *k* bằng nhau tất cả, mà giá trị của *k* là theo phương trình $k = \frac{mv^2}{2}$ trong đó *m* là khối lượng, *v* là vận tốc của hạt. Mỗi hạt thẩm thấu là một phân tử của chất không phân ly, hoặc là một

ion của phân tử phân ly thành ion.

Khái niệm về osmol, và nồng độ osmol kilogam so với nồng độ osmol lít: Áp suất thẩm thấu có giá trị bao nhiêu là do số hạt chất tan chứ không do khối lượng chất tan, vì vậy nồng độ chất tan tạo áp suất thẩm thấu không biểu thị bằng số gam mà phải biểu thị bằng số hạt chất tan. Đơn vị nồng độ số hạt thẩm thấu là osmol.

Một osmol là số phân tử có trong một phân tử gam chất không phân ly (không ion hóa), thí dụ glucose là chất không phân ly và có phân tử gam bằng 180. Vậy 180 gam glucose là một osmol. Thí dụ khác, NaCl là chất phân ly hoàn toàn trong dung dịch nước thành ion, và phân tử gam NaCl là 58,5 g; như vậy 58,5 g NaCl là hai osmol.

Khi dung dịch có 1 osmol chất tan trong 1 kilogam nước (1 kg), ta nói là *nồng độ osmol kilogam (osmolality)* của dung dịch đó là 1 osmol cho 1 kilogam (1osm/kg). Trong sinh lý học, thông dụng đơn vị miliosmol (mosm). Dịch nội bào và dịch ngoại bào có nồng độ osmol kg chừng 300 mosm/kg. Trong thực hành, dùng số lít hay mililit nước (hay huyết tương) rất tiện hơn cân, nên người ta thường dùng đơn vị osmol cho 1 lít nước để biểu thị *nồng độ osmol lít (osmolarity)*. Đúng về ý nghĩa khoa học chặt chẽ thì nồng độ osmol kg (osmolality) mới là yếu tố quyết định áp suất thẩm thấu, nhưng nồng độ osmol lít (osmolarity) có giá trị xấp xỉ như nồng độ osmol kg (osmolality) chênh nhau không tới 1 phần trăm, nên hầu hết các nghiên cứu sinh lý học đều dùng đơn vị của *nồng độ osmol lít (osmolarity)* vì ích lợi thực hành. Trong tiếng Việt Nam, nếu nói tắt "nồng độ osmol" thì thường hiểu là osmol lít (osmolarity), đó là thực tế, nhưng có giá trị như osmol kg tức osmolality.

Tương quan định lượng giữa nồng độ osmol kg và áp suất thẩm thấu: Cần phân biệt áp suất thẩm thấu (osmotic pressure) và nồng độ osmol lít (osmolarity) là hai khái niệm khác nhau. Áp suất thẩm thấu là lực biểu thị bằng kg/cm² hoặc mm Hg, còn nồng độ osmol lít là nồng độ biểu thị bằng số hạt/lít. Ở 37°C (thân nhiệt) nồng độ 1 miliosmol/lít tạo áp suất thẩm thấu 19,3 mm Hg. Dịch thân thể có 300 mosm, vậy tính ra là 5790 mm Hg, nhưng do thực tế chỉ được chừng 5500 mmHg. Chênh lệch đó là do trong dịch thân thể, nhiều loại ion như Na⁺ và Cl⁻ hấp dẫn lẫn nhau nên vận động như 1 hạt phân tử chứ không như 2 hạt ion. Số hạt osmol giảm thì tác dụng thẩm thấu giảm. Vì vậy áp suất thẩm thấu đo thực, chỉ bằng chừng 0,95 trị số tính toán từ nồng độ osmol.

3.3. VẬN CHUYỂN TÍCH CỰC

Vận chuyển tích cực là chuyển động ngược chiều bậc thang điện hóa. Bậc thang điện hóa (electrochemical gradient) là tổng các lực tạo ra khuếch tán, gồm hiệu nồng độ, hiệu điện thế và hiệu áp suất. Khuếch tán thụ động là đi xuôi chiều các bậc thang đó.

Sự sống tế bào nhiều khi đòi hỏi phải chuyển động ngược bậc thang, thí dụ phải đưa ion K^+ vào tế bào là nơi đã có nồng độ K^+ rất cao hơn bên ngoài rồi, lại phải đưa Na^+ từ tế bào ra dịch ngoại bào mặc dầu dịch ngoại bào đã có nồng độ Na^+ cao hơn trong tế bào rồi. Người ta gọi như vậy là đi ngược dòng, đi lên dốc.

Trong số những chất được vận chuyển tích cực qua màng tế bào, có Na^+ , K^+ , Ca^{++} , H^+ , Cl^- , I^- , ion sắt, ion urat, nhiều loại đường, nhiều acid amin.

Khái niệm về vận chuyển tích cực nguyên phát và thứ phát

Người ta chia vận chuyển tích cực làm hai loại tùy theo loại năng lượng được dùng. Loại nguyên phát dùng năng lượng trực tiếp từ phân giải ATP (hoặc hợp chất phosphat giàu năng lượng khác). Loại thứ phát dùng năng lượng lấy từ bậc thang nồng độ ion, bậc thang này là thứ phát, là hệ quả của vận chuyển tích cực trước đó.

Cả hai loại vận chuyển tích cực nguyên phát lẫn thứ phát đều dùng *protein mang* là phân tử protein nằm xuyên qua bề dày màng giống như trong khuếch tán tăng cường. Tuy vậy protein này có cách hoạt động khác so với khuếch tán tăng cường, ở chỗ protein chia năng lượng cho chất được vận chuyển.

3.3.1. Vận chuyển tích cực nguyên phát

Bơm natri-kali là cơ chế được nghiên cứu rất chi tiết, đó là cơ chế bơm ion natri ra khỏi tế bào đồng thời bơm ion kali vào trong tế bào. Loại bơm này có ở mọi tế bào.

Bơm natri-kali là một *protein mang* gồm hai phân tử protein cầu, một to có phân tử lượng chừng 100.000 và một nhỏ chừng 55.000. Protein to có ba điểm quan trọng về chức năng như sau: (1) có ba trung tâm tiếp nhận ion natri, các trung tâm này nằm ở phần protein thò vào bên trong tế bào; (2) có hai trung tâm tiếp nhận ion kali ở phần thò ra ngoài tế bào, và (3) phần thò vào trong, giáp với trung tâm gắn natri, có hoạt tính ATPase.

Khi có ba ion natri đã gắn vào đầu trong và hai ion kali gắn vào đầu ngoài của protein mang, thì hoạt tính ATPase được phát động. Một phân tử ATP tách thành ADP và giải phóng một dây nối giàu năng lượng. Người ta cho rằng năng lượng này làm đổi hình dáng phân tử protein mang, do đó đẩy ion natri ra ngoài và ion kali vào trong.

Bơm Na^+-K^+ có vai trò kiểm soát thể tích tế bào, đó là một chức năng rất quan trọng. Ta biết rằng trong tế bào có nhiều ion âm (protein, các chất hữu cơ) có xu thế hấp dẫn ion dương. Nếu hấp dẫn được thì sẽ có quá nhiều ion trong tế bào tạo áp suất thẩm thấu hút nước vào làm tế bào phình to mà vỡ. Nhưng bơm đưa 3 ion Na^+

ra mà chỉ cho 2 ion K^+ vào, tức là thực tế cuối cùng có một dòng ion dương chạy ra ngoài tế bào, nhờ đó có tác dụng thẩm thấu đưa nước ra ngoài tế bào. Mỗi khi vì có gì đó tế bào phình nước thì điều đó tự động phát động bơm $Na^+ - K^+$ hoạt động tăng, nhờ đó thể tích tế bào duy trì bình thường.

Người ta nói là *bơm $Na^+ - K^+$ có bản chất sinh điện* vì cứ mỗi vòng quay của bơm (mỗi nhát bơm) thực tế đẩy một ion dương ra ngoài tế bào ($3Na^+ - 2K^+$), tạo điện tích dương bên ngoài, và điện tích âm bên trong tế bào.

Bơm calci là một loại bơm vận chuyển tích cực nguyên phát.

Nồng độ ion calci trong bào tương chỉ bằng 1/10.000 ở dịch ngoại bào, nhờ hoạt động của hai loại bơm calci. Một loại bơm nằm trên màng tế bào, bơm calci ra ngoài tế bào. Một loại bơm nữa bơm ion calci vào bào quan, thí dụ vào mạng nội bào tương hoặc vào ty thể. Phân tử protein màng cũng nằm xuyên qua màng tế bào và cũng có hoạt tính ATPase giống như trường hợp bơm natri.

Sự bão hòa của vận chuyển tích cực: quá trình vận chuyển tích cực có thể bị bão hòa, hoặc còn gọi là đạt tới điểm giới hạn, gọi là V_{max} giống như trường hợp giới hạn của khuếch tán tăng cường. Ở đây cũng vậy, tốc độ phản ứng bị giới hạn do cần có đủ thì giờ cho protein biến đổi hình dạng mà gắn hay nhả chất được vận chuyển.

Tiêu dùng năng lượng trong vận chuyển tích cực: năng lượng dùng vận chuyển chất, không kể phần mất theo nhiệt trong phản ứng hóa học, là tỉ lệ theo mức độ tập trung chất, còn gọi là mức độ tăng nồng độ chất. Khi vận chuyển tích cực để một bên màng có nồng độ cao gấp trăm lần bên kia màng, thì tốn năng lượng gấp hai lần so với tạo nồng độ cao gấp mười. Nói cách khác là nhu cầu năng lượng tỷ lệ thuận với logarit của sự tăng nồng độ chất, theo công thức:

$$\text{Năng lượng (calo/osmol)} = 1400 \log \frac{C_1}{C_2}$$

Có nhiều trường hợp tế bào tiêu dùng rất nhiều năng lượng vào việc này, thí dụ tế bào ống thận và một số tuyến dùng tới 90 phần trăm năng lượng của mình để tập trung nồng độ chất.

3.3.2. Vận chuyển tích cực thứ phát : dòng vận chuyển và vận chuyển đổi chỗ

Ở phần trên, đã bàn bạc xong về vận chuyển tích cực nguyên phát là loại vận chuyển dùng năng lượng trực tiếp từ ATP.

Nay xem xét vận chuyển tích cực thứ phát là loại vận chuyển dùng năng lượng gián tiếp, tức là mượn thế năng khuếch tán của một chênh lệch nồng độ đã được tạo lập trước đó do vận chuyển tích cực nguyên phát.

Ta biết rằng cái bơm natri đã tạo một nồng độ cao ion natri ngoài tế bào. Nồng độ cao này là một thế năng có xu hướng làm ion natri khuếch tán trở vào, khi trở vào

thì "nhân tiện kèm theo" một chất khác. Tùy theo cách thức đem đi theo mà gọi là *đồng vận chuyển* với natri hay là *vận chuyển đổi chỗ* với natri. Những chất cần đi cùng chiều với natri vào tế bào thì đồng vận chuyển, những chất cần đi ngược chiều natri để ra ngoài thì vận chuyển đổi chỗ.

Glucose và acid amin qua màng tế bào do cơ chế đồng vận chuyển với natri: Protein mang có hai trung tâm tiếp nhận ở phần ngoài của phân tử, một trung tâm nhận natri, một nhận glucose. Natri có nồng độ bên ngoài tế bào rất cao hơn bên trong, nên thế năng đi vào đó cung cấp năng lượng đưa luôn cả glucose vào theo. Protein mang sẽ có biến đổi hình dạng phù hợp để chuyển hai chất qua màng. Protein mang có đặc điểm là chừng nào mới tiếp nhận một chất natri thì chưa biến dạng để vận chuyển, chỉ khi nào tiếp nhận đủ hai chất thì mới tự động biến dạng, và khi đó chuyển luôn cả hai chất qua màng vào trong tế bào. Hiện tượng đó giống một người lái xe có hai chỗ cho khách, mà một khách đến thì xe chưa đi, chỉ khi có đủ hai khách ngồi kín hai chỗ mới nổ máy cho xe đi. Đồng vận chuyển acid amin cũng tương tự mọi mặt như đồng vận chuyển glucose, chỉ khác là có tới năm loại protein vận chuyển ứng với năm acid amin.

Lại có hai cơ chế đồng vận chuyển nữa như sau: (1) *đồng vận chuyển natri-kali-hai clorua* là quá trình đưa hai ion Cl^- vào tế bào, đi cùng chiều với một ion K^+ và một ion Na^+ đều vào cả; (2) *đồng vận chuyển kali và clorua* đưa ion K^+ và ion Cl^- từ bên trong tế bào, hai ion cùng nhau ra ngoài. Ngoài ra cũng còn cơ chế đồng vận chuyển các ion I^- , sắt, urat.

Các ion Ca^{++} và H^+ vận chuyển đổi chỗ với Na^+ : Có hai cơ chế quan trọng là đổi chỗ $\text{Na}^+ - \text{Ca}^{++}$ và đổi chỗ $\text{Na}^+ - \text{H}^+$. Khi đổi chỗ *natri-calcium* thì ion natri đi vào tế bào, đổi chỗ cho ion calci đi ra, cả hai ion đều gắn lên một phân tử protein mang, phân tử biến đổi hình dạng theo phương thức đổi chỗ. Phương thức này bổ sung cho vận chuyển nguyên phát calci ở một số tế bào. Cơ chế đổi chỗ *natri-hydro* là một quá trình rất quan trọng trong ống lượn gần của thận. Ion natri từ lòng ống đi vào tế bào ống, đổi chỗ cho ion hydro từ tế bào ống đi ra dịch ở lòng ống, như vậy vừa thải được ion H^+ cần bã của chuyển hóa, vừa giữ được ion Na^+ cần cho cơ thể. Đây là một quá trình rất quan trọng mà từ lâu nay các tài liệu sinh lý học vẫn thường nói đến, gọi là sự đổi chỗ $\text{Na}^+ - \text{H}^+$.

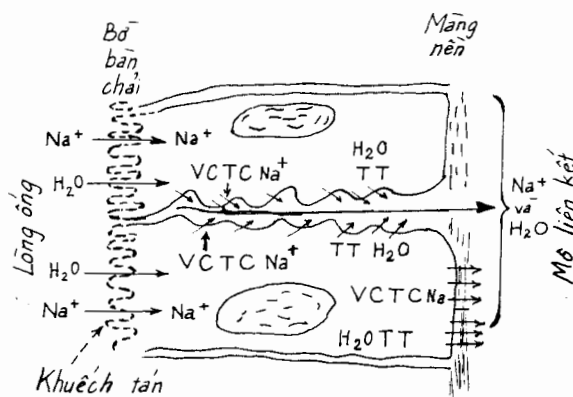
Trong vận chuyển đổi chỗ còn phải kể *trao đổi cation* giữa một bên màng tế bào là Ca^{++} hoặc Na^+ , và bên kia màng là Mg^{++} hoặc K^+ ; lại có *trao đổi anion* giữa ion clorua (Cl^-) đi theo một chiều, và ion bicarbonat hoặc sulfat đi theo chiều ngược lại.

4. VẬN CHUYỂN TÍCH CỰC QUA LỚP TẾ BÀO

Nhiều khi vấn đề không chỉ đơn giản là vận chuyển chất qua màng mỏng của tế bào, mà là vận chuyển qua cả một lớp tế bào, thí dụ đi qua một lớp biểu mô.

Cơ chế cơ bản vận chuyển qua lớp tế bào có hai phần chính: (1) vận chuyển tích cực chất qua màng tế bào vào trong tế bào; (2) khuếch tán đơn thuần hoặc tăng cường qua màng tế bào để ra phía bên kia của tế bào. Hai bước vận chuyển trên chỉ là một sơ đồ rất đơn giản của vận chuyển qua một lớp tế bào. Thực tế đa dạng hơn nhiều, thí dụ vận chuyển từ trong lòng ống qua lớp biểu mô vào hệ tuần hoàn như ở ruột, ở ống thận, hoặc vận chuyển theo chiều ngược lại đưa các chất ra phía lòng ống như ở túi mật, tuyến ngoại tiết. Phía bên nào của biểu mô là vận chuyển tích cực (nguyên phát hoặc thứ phát), và phía bên nào là khuếch tán (đơn thuần hoặc tăng cường) là tùy từng cơ quan.

Sau đây hình 1-5 là một thí dụ minh họa tính đa dạng nhiều mặt của vận chuyển qua một lớp tế bào, so với tính đơn thuần của vận chuyển qua màng tế bào. Lớp tế bào gồm các tế bào biểu mô mà phía giáp lòng ống thì tế bào gắn nhau rất chặt và kín, do đó từ phía lòng ống Na^+ không thể qua khoảng khe giữa các tế bào, mà chỉ có thể qua màng ở phần giáp với lòng ống. Mặt giáp lòng ống có tính thấm cao với ion natri và nước, do đó hai chất này khuếch tán nhanh vào bên trong tế bào. Sau đó



Hình 1-5. Quá trình vận chuyển tích cực qua một lớp tế bào. TT: thẩm thấu; VCTC: vận chuyển tích cực.

ở phần bên của tế bào (giáp tế bào bên cạnh) và ở phần nền của tế bào (giáp màng nền) ion natri được vận chuyển tích cực sang dịch ngoại bào, kéo theo nước do thẩm thấu (vận chuyển tích cực tạo nồng độ ion natri cao, ion natri có tác dụng thẩm thấu kéo nước theo).

Ngoài ra còn một số chất có thể đồng vận chuyển với natri. Các ion âm Cl^- có thể được hấp dẫn theo ion dương Na^+ . Glucose hoặc acid amin được

đồng vận chuyển theo natri ở mặt giáp lòng ống, do đó glucose có nồng độ cao trong tế bào. Sau đó glucose khuếch tán tăng cường qua các bờ bên và bờ phía nền của tế bào, mà vào dịch ngoại bào.

ĐIỆN THẾ MÀNG VÀ ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

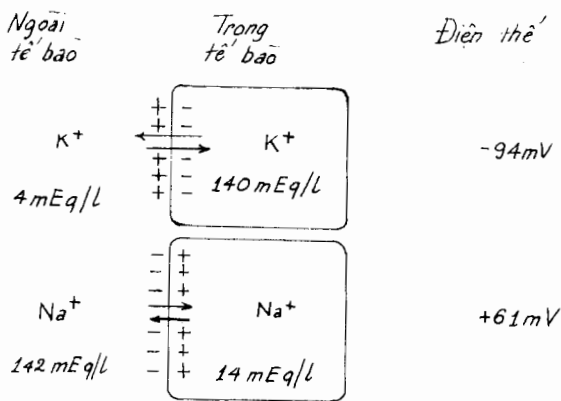
Hầu như mọi tế bào của cơ thể đều có điện thế ở hai bên màng tế bào. Ngoài ra tế bào thần kinh và tế bào cơ có tính hưng phấn (excitability) tức là có khả năng phát sinh những xung động điện hóa ở màng, những xung động đó truyền đạt tín hiệu dọc theo màng. Lại có loại tế bào khác như tế bào tuyến, đại thực bào, tế bào lông, có những biến đổi điện thế màng có chức năng khác.

Bài này tập trung vào điện thế màng lúc nghỉ và lúc hoạt động của tế bào thần kinh và tế bào cơ.

1. CƠ SỞ VẬT LÝ CỦA ĐIỆN THẾ MÀNG

1.1. ĐIỆN THẾ KHUẾCH TÁN

Điện thế khuếch tán là điện thế màng được tạo ra do sự khuếch tán ion qua màng. Hình 1-6 trình bày một sợi thần kinh, bên trong màng có nồng độ kali rất cao, ngoài màng nồng độ kali thấp. Giả thử đến lúc này màng trở thành rất thấm một loại ion



Hình 1-6. Điện thế khuếch tán, giữa hai bên màng tế bào, do ion kali khuếch tán từ trong ra ngoài tế bào, và ion natri khuếch tán từ ngoài vào trong tế bào.

là ion kali mà không thấm ion nào khác. Kali có xu thế khuếch tán ra ngoài, như vậy kali mang các điện tích dương ra ngoài màng, để lại các điện tích âm bên trong (các anion âm không qua màng). Sự phân ly các điện tích đó làm xuất hiện một hiệu điện thế kéo các ion kali điện tích dương trở về phía trong màng. Trong một khoảng khắc thời gian, chỉ chừng một miligiây (1msec), điện thế đạt tới mức ngăn không cho ion kali ra ngoài màng nữa, tuy nồng độ kali bên trong tế bào vẫn

còn cao hơn bên ngoài. Ở sợi dây thần kinh động vật có vú, điện thế 94 milivon (94mV) âm bên trong màng, là đủ để giữ ion kali không khuếch tán ra thêm nữa.

Giả thử lúc này lại có một tình huống tương tự như trên, nhưng thay vì cho ion kali, lần này là ion natri nồng độ cao ngoài màng, lúc này màng chỉ thấm ion natri mà thôi. Sự khuếch tán ion natri tạo điện thế màng trái dấu với trường hợp ion kali, tức là âm ngoài màng, dương trong màng; điện thế tăng vọt lên đến giá trị đủ ngăn không

cho ion natri khuếch tán vào nữa, lúc này điện thế 61 mV, điện tích dương ở bên trong màng.

Sự phát sinh điện thế do khuếch tán ion, mà chủ yếu nhất là các ion natri và kali, là cơ sở vật lý giải thích các hiện tượng điện ở các mô sống và mô có tính hưng phấn, là những vấn đề sẽ còn nhiều lần bàn bạc tới trong sinh lý học.

1.2. TƯƠNG QUAN GIỮA ĐIỆN THẾ KHUẾCH TÁN VÀ HIỆU NỒNG ĐỘ ION. PHƯƠNG TRÌNH NERNST

Điện thế giữa hai bên màng, khi đạt giá trị vừa vặn đủ để ngăn sự khuếch tán thực (net) của ion qua màng, gọi là *điện thế Nernst* đối với ion đó.

Giá trị của điện thế Nernst được quyết định do tỉ lệ nồng độ ion hai bên màng, tỉ lệ nồng độ càng lớn thì xu thế khuếch tán ion càng mạnh, và điện thế Nernst càng cao. Mối tương quan đó thể hiện bằng phương trình Nernst sau đây:

$$EMF (mV) = \pm 61 \log \frac{C_i}{C_o}$$

Trong đó EMF là lực điện động, tức là điện thế, C_i là nồng độ ion trong tế bào, C_o là nồng độ ngoài tế bào.

Dùng phương trình này có thể tính điện thế Nernst đối với các ion hóa trị một ở 37°C. Với phương trình này người ta đặt điện thế ngoài màng bao giờ cũng bằng không, và trị số điện thế Nernst tính ra được là điện thế bên trong màng. Dấu của điện thế là dương khi ta có ion âm, và dấu của điện thế là âm khi ta có ion dương.

Với thí dụ trên, nếu là ion dương K^+ bên trong có nồng độ cao gấp 10 lần bên ngoài tế bào, thì logarit của 10 là 1, như vậy điện thế Nernst tính được sẽ là -61 mV bên trong màng.

1.3. CÁCH TÍNH ĐIỆN THẾ KHUẾCH TÁN KHI MÀNG THẤM NHIỀU ION KHÁC NHAU

Khi màng thấm nhiều ion khác nhau thì điện thế khuếch tán phụ thuộc ba yếu tố: (1) dấu của điện tích ion; (2) tính thấm P của màng đối với mỗi ion, và (3) nồng độ C_i của ion bên trong màng và nồng độ C_o ngoài màng. Do đó có *phương trình Goldman - Hodgkin - Katz*, thường gọi gọn là *phương trình Goldman* tính điện thế bên trong màng khi có hai ion dương hóa trị một là natri và kali, và một ion âm hóa trị một là clorua.

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

Trong đó P là tính thấm của màng đối với ion tương ứng.

Phương trình Goldman có bốn điểm đáng lưu ý.

Một là các ion natri, kali và clorua đều rất quan trọng trong việc tạo điện thế màng ở dây thần kinh, cơ, và ở tế bào nơon trong hệ thần kinh trung ương.

Hai là mức độ quan trọng của mỗi ion trong việc tạo điện thế, là tỉ lệ thuận với tính thấm của màng đối với ion tương ứng. Thí dụ nếu lúc đó màng không thấm K^+ và Cl^- , thì điện thế màng chỉ phụ thuộc bậc thang nồng độ Na^+ và sẽ bằng đúng trị số phương trình Nernst đối với ion natri.

Ba là nếu nồng độ ion dương bên trong màng cao hơn bên ngoài màng, thì bậc thang đó tạo điện thế âm trong màng vì ion dương khuếch tán ra ngoài để lại anion không lọt qua màng, ở lại tạo điện thế âm trong màng. Với ion âm cũng thế nhưng dấu ngược lại.

*Bốn là tính thấm kênh natri và kênh kali biến đổi cực nhanh khi có xung động thần kinh, trong khi tính thấm kênh clorua biến đổi chậm, cho nên tính thấm *natri* và *kali* là có ý nghĩa *chủ yếu* đối với sự truyền đạt tín hiệu trên dây thần kinh.*

1.4. ĐO ĐIỆN THẾ MÀNG

Phương pháp đo điện thế màng là đơn giản về mặt lý thuyết, chỉ cần có hai điện cực, một cái đặt vào bên trong màng, một đặt vào bên ngoài màng, rồi nối với điện kế, thế là xong. Trong thực hành việc đó khó vì sợi thần kinh rất nhỏ. Người ta dùng điện cực thăm dò là một pipet cực nhỏ chừng 1 micromet, chứa đầy dung dịch điện giải rất mạnh như KCl, chọc qua màng vào bên trong sợi thần kinh. Cực nữa gọi là cực trung tính đặt vào dịch ngoại bào. Hai vi điện cực đó nối vào một điện kế cho ta điện thế màng. Vì trị số điện thế rất nhỏ nên phải dùng loại điện kế rất nhạy là dao động kế.

2. ĐIỆN THẾ NGHỈ CỦA DÂY THẦN KINH

Điện thế nghỉ của dây thần kinh là điện thế màng nơon lúc đang nghỉ, không phát xung động.

2.1. SƠ LƯỢC VỀ TỈ LỆ NỒNG ĐỘ VÀ VỀ SỰ RÒ RỈ

Tỉ lệ nồng độ ion hai bên màng là khác nhau tùy loại ion, do đó ảnh hưởng khác nhau đối với việc tạo điện thế màng. Ta đã biết mọi tế bào trong thân thể đều có bơm natri-kali nằm trên màng, liên tục bơm natri ra, và bơm kali vào tế bào, đưa đến hai hệ quả đáng lưu ý. *Thứ nhất* là bơm đưa ba ion natri ra thì bơm hai ion kali vào, kết quả cuối cùng về mặt điện tích là trong một vòng bơm có một ion dương đi ra, tạo điện thế âm bên trong màng. Hệ quả *thứ hai* là bơm tạo nồng độ chênh nhau hai bên

Một là các ion natri, kali và clorua đều rất quan trọng trong việc tạo điện thế màng ở dây thần kinh, cơ, và ở tế bào nơron trong hệ thần kinh trung ương.

Hai là mức độ quan trọng của mỗi ion trong việc tạo điện thế, là tỉ lệ thuận với tính thấm của màng đối với ion tương ứng. Thí dụ nếu lúc đó màng không thấm K^+ và Cl^- , thì điện thế màng chỉ phụ thuộc bậc thang nồng độ Na^+ và sẽ bằng đúng trị số phương trình Nernst đối với ion natri.

Ba là nếu nồng độ ion dương bên trong màng cao hơn bên ngoài màng, thì bậc thang đó tạo điện thế âm trong màng vì ion dương khuếch tán ra ngoài để lại anion không lọt qua màng, ở lại tạo điện thế âm trong màng. Với ion âm cũng thế nhưng dấu ngược lại.

*Bốn là tính thấm kênh natri và kênh kali biến đổi cực nhanh khi có xung động thần kinh, trong khi tính thấm kênh clorua biến đổi chậm, cho nên tính thấm *natri* và *kali* là có ý nghĩa *chủ yếu* đối với sự truyền đạt tín hiệu trên dây thần kinh.*

1.4. ĐO ĐIỆN THẾ MÀNG

Phương pháp đo điện thế màng là đơn giản về mặt lý thuyết, chỉ cần có hai điện cực, một cái đặt vào bên trong màng, một đặt vào bên ngoài màng, rồi nối với điện kế, thế là xong. Trong thực hành việc đó khó vì sợi thần kinh rất nhỏ. Người ta dùng điện cực thăm dò là một pipet cực nhỏ chừng 1 micromet, chứa đầy dung dịch điện giải rất mạnh như KCl, chọc qua màng vào bên trong sợi thần kinh. Cực nữa gọi là cực trung tính đặt vào dịch ngoại bào. Hai vi điện cực đó nối vào một điện kế cho ta điện thế màng. Vì trị số điện thế rất nhỏ nên phải dùng loại điện kế rất nhạy là dao động kế.

2. ĐIỆN THẾ NGHỈ CỦA DÂY THẦN KINH

Điện thế nghỉ của dây thần kinh là điện thế màng nơron lúc đang nghỉ, không phát xung động.

2.1. SƠ LƯỢC VỀ TỈ LỆ NỒNG ĐỘ VÀ VỀ SỰ RÒ RỈ

Tỉ lệ nồng độ ion hai bên màng là khác nhau tùy loại ion, do đó ảnh hưởng khác nhau đối với việc tạo điện thế màng. Ta đã biết mọi tế bào trong thân thể đều có bơm natri-kali nằm trên màng, liên tục bơm natri ra, và bơm kali vào tế bào, đưa đến hai hệ quả đáng lưu ý. *Thứ nhất* là bơm đưa ba ion natri ra thì bơm hai ion kali vào, kết quả cuối cùng về mặt diện tích là trong một vòng bơm có một ion dương đi ra, tạo điện thế âm bên trong màng. Hệ quả *thứ hai* là bơm tạo nồng độ chênh nhau hai bên

màng, bậc thang nồng độ khác nhau tùy loại ion. Gọi C_i là nồng độ bên trong, C_o là nồng độ bên ngoài màng, thì ta có các nồng độ như sau:

$$C_{Na_o}^+ : 142 \text{ mEq/l}$$

$$C_{Na_i}^+ : 14 \text{ mEq/l}$$

$$C_{K_o}^+ : 4 \text{ mEq/l}$$

$$C_{K_i}^+ : 140 \text{ mEq/l}$$

Và các tỉ lệ như sau:

$$C_{Na_o}^+ / C_{Na_i}^+ : 10,0 \text{ Hay } C_{Na_i}^+ / C_{Na_o}^+ : 0,1$$

$$C_{K_i}^+ / C_{K_o}^+ : 35,0$$

Tỉ lệ là 10 đối với ion natri, và rất cao hơn, là 35, đối với ion kali.

Sự rò rỉ kali qua màng: người ta biết có protein kênh trên màng tế bào để kali và natri có thể rò rỉ qua mà sang bên kia màng, và do đó gọi là *kênh "rò rỉ" kali-natri*. Có nhiều loại protein kênh và nhiều kiểu rò rỉ. Tuy nhiên rò rỉ kali là đáng chú ý hơn cả vì tính thấm màng đối với kali rất cao, tới gấp 100 lần với natri. Đặc điểm này có ảnh hưởng tới điện thế màng lúc nghỉ.

2.2. NGUỒN GỐC CỦA ĐIỆN THẾ NGHỈ

Dưới đây sẽ lần lượt xem xét các yếu tố đóng góp tạo điện thế màng, đó là: khuếch tán K^+ , khuếch tán natri, bơm $Na^+ - K^+$ và các ion âm ở trong tế bào.

Điện thế do khuếch tán kali: Ta đã biết tỉ lệ nồng độ kali giữa trong và ngoài màng là rất cao, tới 35. Logarit của 35 là 1,54 cho nên theo phương trình Nernst, khuếch tán kali tạo điện thế $-61 \times 1,54 = -94\text{mV}$, khi kali là yếu tố duy nhất tạo điện thế màng.

Điện thế do khuếch tán natri: Phần đóng góp cho điện thế màng do khuếch tán natri, là điện thế theo phương trình Nernst đối với natri. Với natri, tỉ số nồng độ là 0,1 nên logarit 0,1 là -1, điện thế Nernst là $+61 \text{ mV}$. Ngoài ra lại có khuếch tán đôi chút do rò rỉ. Ta biết rằng bình thường tính thấm màng đối với kali cao chừng gấp 100 lần hơn với natri, do đó phần đóng góp của kali là nhiều hơn phần của natri. Dựa vào phương trình Goldman, tính ra được kết quả điện thế màng là -86mV , đó là phần đóng góp của khuếch tán kali, và của khuếch tán natri gộp lại.

Điện thế do bơm natri-kali: Cuối cùng là phần đóng góp của bơm $Na^+ - K^+$ cho điện thế màng. Ta biết cứ mỗi vòng bơm có ba ion natri đi ra ngoài, và hai ion kali đi vào trong màng, như thế là liên tục có sự mất điện tích dương ra ngoài màng, tạo thêm một điện thế âm ở bên trong màng. Phần điện thế âm do bơm natri đóng góp là -4mV .

Cuối cùng điện thế màng lúc nghỉ là -90mV do cả ba yếu tố tạo nên: natri, kali và bơm natri-kali.

Trị số -90mV là điện thế màng xấp xỉ của các sợi thần kinh và các sợi cơ tương đối kích thước to. Lại có một số loại tế bào khác, như sợi thần kinh đường kính nhỏ, sợi có đường kính nhỏ (thí dụ cơ trơn), và nhiều loại nơron trong hệ thần kinh trung ương, có điện thế màng chỉ từ -40 đến -60 mV .

Các ion âm ở trong tế bào cũng góp phần làm điện thế bên trong màng âm hơn bên ngoài.

3. ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Điện thế hoạt động di chuyển dọc theo màng nơron truyền đạt các tín hiệu thần kinh, do đó đem thông tin về thế giới bên ngoài từ giác quan đến hệ thần kinh trung ương, đem mệnh lệnh từ hệ thần kinh trung ương ra cơ và tuyến gây vận động và bài tiết. Điện thế hoạt động là một cơ sở điện hóa (electrochemical) của các quá trình xử lý thông tin trong hệ thần kinh, bước đầu tiến tới hình thành nhận thức và tư duy.

3.1. ĐỊNH NGHĨA. CÁC GIAI ĐOẠN

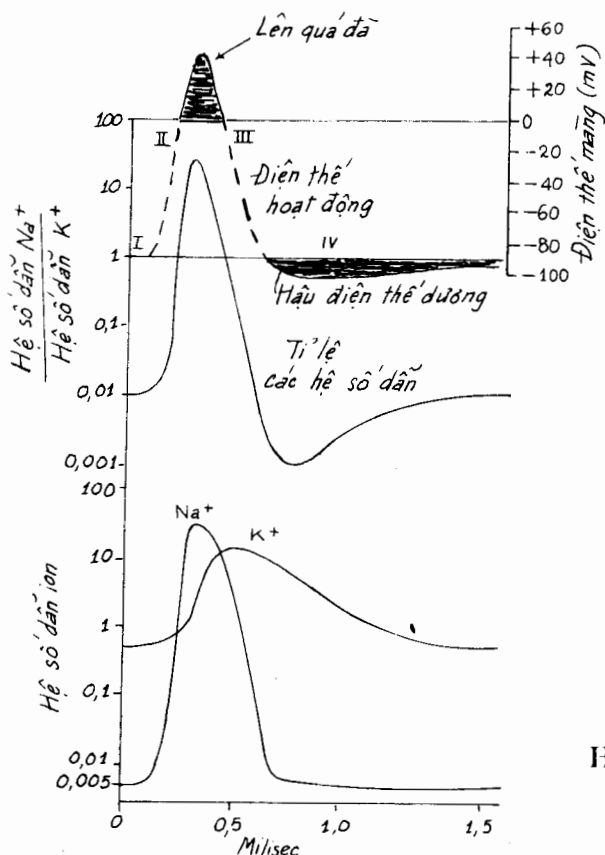
Điện thế hoạt động là quá trình biến đổi rất nhanh của điện thế màng lúc nghỉ. Mỗi điện thế hoạt động bắt đầu bằng sự biến đổi đột ngột từ điện thế âm lúc nghỉ sang điện thế dương của màng, rồi lại quay trở lại cũng rất nhanh trở về điện thế âm. Muốn truyền tín hiệu đi, thì điện thế hoạt động di chuyển dọc sợi dây thần kinh cho đến tận cùng cuối sợi. Các quá trình biến đổi điện thế xảy ra nhanh như bùng nổ, chỉ trong khoảng thời gian một vài phần vạn giây.

Điện thế hoạt động có những giai đoạn sau đây (Hình 1-7).

Trước khi xuất hiện điện thế hoạt động màng đang có điện thế nghỉ. Người ta nói là màng ở trạng thái cực hóa (polarization) tức là chia cực, một bên âm một bên dương (âm ở phía bên trong). Thuật ngữ Việt Nam có sách còn gọi là phân cực (Hình 1-7, I).

Giai đoạn khử cực

Màng đột nhiên trở thành rất thấm ion natri (có tính thấm rất cao đối với Na^+) làm cho một lượng lớn ion natri ồa vào bên trong sợi trục nơron. Trạng thái cực hóa ở -90mV bị mất, điện thế chuyển nhanh sang phía điện thế dương. Hiện tượng này gọi là khử cực (depolarization) tức là khử bỏ trạng thái cực hóa. Ở những sợi thần kinh lớn, còn có hiện tượng "quá đà" (overshoot) tức là không những từ -90mV lên tới số không (0 mV) mà còn đi qua đó lên trị số dương ít nhiều; nhưng ở những sợi



Hình 1-7. Biến đổi hệ số dẫn (conductance) các ion qua màng nơron, và biến đổi điện thế màng, qua các giai đoạn của điện thế hoạt động.

gọi đây là hậu điện thế âm, nhưng từ "dương" có nguyên nhân lịch sử, thời xưa đo điện thế lần đầu tiên người ta lấy bên ngoài màng là âm, nên gọi như vậy, đến nay đã quen, người ta vẫn cứ gọi các điện thế quá âm đó là "hậu điện thế dương" (afterpotential).

3.2. NGUYÊN NHÂN CỦA ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Nguyên nhân của điện thế hoạt động là sự thay đổi hoạt động của các kênh và bơm, trong đó có vai trò kênh natri, kênh kali, và vai trò của các ion khác.

3.2.1. Vai trò kênh natri

Người ta gọi kênh natri là kênh có cánh cổng điện thế (voltage-gated channel) vì điện thế có tác dụng điều khiển việc đóng mở kênh. Kênh có hai cổng ở hai đầu kênh (Hình 1-8), cổng phía đầu ngoài (ra phía ngoài tế bào) gọi là *cổng hoạt hóa*, cổng phía trong gọi là *cổng khử hoạt*. Trên hình có ba trạng thái khác nhau của kênh natri là bình thường, hoạt hóa và khử hoạt.

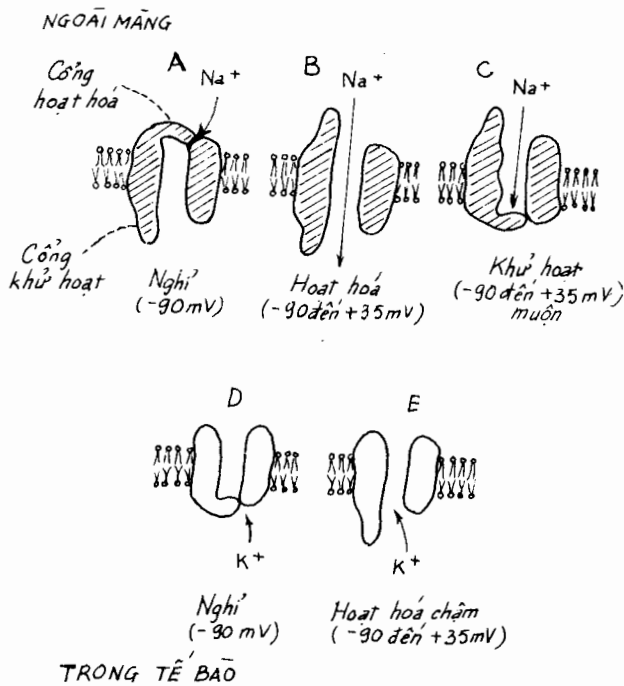
thần kinh nhỏ và ở nơron của hệ thần kinh trung ương thì điện thế âm chỉ lên tới, hoặc gần tới mức trị số không, chứ không vọt quá đà lên trị số dương (Hình 1-7, II).

Giai đoạn tái cực

Ngay trong khoảnh khắc vài phần vạn giây sau khi màng tăng vọt tính thấm với ion natri, thì kênh natri đã bắt đầu đóng, và kênh kali mở rộng ra. Ion kali khuếch tán nhanh ra ngoài tái tạo lại trạng thái cực hóa lúc nghỉ, do đó gọi là giai đoạn tái cực (repolarization). Điện thế nghỉ của màng cũng được tái tạo lại với trị số -90 mV (Hình 1-7, III).

Hậu điện thế dương (ưu phân cực)

Sau giai đoạn tái cực, điện thế màng không chỉ trở về mức điện thế lúc nghỉ (-90 mV), mà còn trở thành âm tính thêm hơn nữa (tới chừng -100 mV) trong vài miligiây. Nói cho đúng, phải



Hình 1-8. Các kênh natri và kali có cổng điện thế (giải thích trong bài).

hóa, thì đồng thời cũng làm đóng cổng khử hoạt. Đáng lưu ý là việc đóng cổng khử hoạt diễn ra ngay sau khi mở cổng hoạt hóa, chỉ sau khoảnh khắc vài phần vạn giây. Có điều là mở cổng hoạt hóa thì nhanh, còn đóng cổng khử hoạt thì từ từ. Thế là kênh natri lại đóng, ion natri không vào tế bào được nữa, lúc này điện thế màng lại trở về trạng thái nghỉ, đó là quá trình tái cực.

Tóm lại: (1) ở giai đoạn nghỉ, màng ở trạng thái bình thường tức là cực hóa, kênh natri đóng (Hình 1-8 A); (2) sang giai đoạn khử cực, kênh natri hoạt hóa mở ra (Hình 1-8 B); (3) đến giai đoạn tái cực, kênh natri khử hoạt hóa lại đóng (Hình 1-8 C). Hai cổng của kênh natri lần lượt mở đóng theo giai đoạn, dưới sự điều khiển của điện thế (gọi là kênh voltage-gated).

Đáng lưu ý một điều là chỉ khi nào điện thế màng đã quay trở về tới, hoặc gần tới mức điện thế nghỉ lúc đầu, thì cổng khử hoạt mới lại mở ra, đó là cơ sở của việc kế tiếp đóng mở kênh natri, tạo nên một xung thần kinh.

3.2.2. Vai trò kênh kali

Kênh kali cũng là loại kênh có cánh cổng điện thế. Hình 1-8 D và E trình bày hai trạng thái của kênh. Ở trạng thái nghỉ (D) cổng kênh đóng, ion kali không ra được. Khi điện thế màng từ trị số -90mV tăng lên về phía số không, điện thế đó làm đổi

Ở trạng thái bình thường (Hình 1-8A), điện thế màng lúc nghỉ là -90mV cổng hoạt hóa đang đóng, ion natri không vào được. Còn cổng khử hoạt thì dễ mở.

Hoạt hóa kênh natri (Hình 1-8 B): Điện thế màng trở thành kém âm, tăng dần từ -90mV về phía số không, khi lên tới trị số khoảng -70 đến -50mV thì điện thế đó tạo một biến đổi đột ngột của hình dáng cổng hoạt hóa, cánh cổng này chuyển sang vị trí mở cửa, ion natri ồa qua kênh mà vào trong tế bào. Tính thấm màng đối với natri lúc này tăng lên gấp 500 cho tới 5000 lần. Trạng thái này chỉ kéo dài một khoảnh khắc vài phần vạn giây.

Khử hoạt kênh natri (Hình 1-8 C): Sự tăng điện thế làm mở cổng hoạt

hình dạng cổng, cổng mở từ từ, kali *khuếch tán qua kênh* (E). Thời gian mở kênh kali trùng vào thời gian giảm tốc độ natri vào tế bào, điều đó khiến cho quá trình tái cực có tốc độ rất nhanh chỉ vài phần vạn giây đã hoàn thành việc tái cực (tái tạo trạng thái phân cực).

Đi sâu vào cơ chế mở đóng kênh do các cánh cổng điện thế (voltage-gated channel), hai nhà khoa học Hodgkin và Huxley đã có một phương pháp rất khéo léo, dùng thiết bị gọi là "cái kẹp điện thế" đo lưu lượng ion qua các kênh, hai ông đã được giải Nobel do công trình của mình.

3.2.3. Vai trò các ion khác

Còn có ít ra ba loại ion khác góp phần tạo điện thế hoạt động.

Các ion âm bên trong sợi trục (các anion) không thấm qua được màng, gồm các phân tử protein, các hợp chất phosphat hữu cơ, các hợp chất sulfat, v.v. Vai trò các ion không thấm này là tạo điện tích âm bên trong sợi trục.

Ion calci được bơm từ bên trong tế bào ra ngoài tế bào, và cũng bơm từ bào tương vào mạng nội bào tương do tác dụng một cái bơm tạo bậc thang ion calci gấp chừng 10.000 lần. Cũng có *kênh calci* với cổng điện thế (điện thế điều khiển đóng mở cổng), khi kênh mở, cả ion calci lẫn một ít ion natri đều vào trong sợi trục, do đó đôi khi người ta còn gọi là kênh calci-natri. Kênh calci hoạt hóa chậm, lâu gấp 10 lần đến 20 lần kênh natri, nên người ta cũng gọi kênh calci là *kênh chậm*, kênh natri là *kênh nhanh*. Kênh calci có nhiều ở cơ tim và cơ trơn là loại cơ co chậm và có tương đối ít kênh natri.

Khi ion calci giảm ở dịch kẽ, thì các kênh natri hoạt hóa tức là mở ra, do đó sợi thần kinh có tính hưng phấn cao (dễ phát xung). Khi nồng độ ion calci chỉ còn 30 đến 50 phần trăm mức bình thường, thì nhiều dây thần kinh ngoại vi phát xung một cách tự phát gây co cơ liên tục gọi là "tetany".

Ion clorua là ion âm ở trong màng và không lọt qua màng, tuy vậy ion clorua có rò rỉ qua màng. Dù sao quá trình rò rỉ là thụ động và tính thấm của các kênh rò rỉ clorua ít đổi trong lúc có điện thế hoạt động. Nồng độ clorua là 3-4 mEq/lít trong màng, so với 103 mEq/l ngoài màng, tỉ lệ đó tạo điện thế Nernst đúng bằng -90 mV của điện thế màng. Tất cả những đặc điểm trên làm cho ion clorua ảnh hưởng không nhiều đến điện thế hoạt động.

3.3. SỰ PHÁT SINH ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Nếu có câu hỏi cái gì đã làm phát sinh ra điện thế hoạt động, thì câu trả lời sẽ rất đơn giản: một vòng feedback dương mở kênh natri đã tạo điện thế hoạt động.

Một feedback dương mở kênh natri

Quá trình này có hai bước chính. *Thứ nhất* là các sự kiện dẫn đến mở kênh natri. Lúc nghỉ, chỉ có điện thế nghỉ -90 mV . Có một yếu tố nào đó làm tăng đôi chút điện thế màng lên giá trị hướng về số không. Bản thân việc tăng điện thế màng đó làm mở một số kênh natri có cổng điện thế. Kênh mở để ion natri chạy vào làm cho điện thế màng tăng thêm, điện thế màng tăng lại làm kênh natri khác mở thêm. Cứ như thế hai yếu tố tăng điện thế và mở kênh tương tác vòng tròn thành một vòng luẩn quẩn làm cho các kênh natri trong khoảng khắc rất ngắn đã mở hoàn toàn (hoạt hóa hoàn toàn). Rõ ràng đó là một quá trình feedback dương cũng gọi là vòng luẩn quẩn. *Tiếp sau đó* các kênh natri bị khử hoạt và các kênh kali bắt đầu mở, làm cho điện thế hoạt động nhanh chóng kết thúc.

Ngưỡng tạo điện thế hoạt động

Sự tăng điện thế màng phải đạt một mức nào đó mới làm phát sinh điện thế hoạt động. Thường sự tăng đột ngột 15 đến 30 mV là cần thiết, tức là đang từ mức -90 mV , tăng lên đến khoảng -75 mV hoặc mức -60 mV thì bắt đầu bùng nổ điện thế hoạt động. Người ta thường lấy mức -65 mV gọi là *ngưỡng kích thích*.

Sự thích nghi của màng nơron

Nếu điện thế màng tăng rất từ từ trong nhiều miligiây thay vì cho tăng vọt trong vài phần vạn giây, thì khi các cổng hoạt hóa bắt đầu mở, đúng lúc ấy các cổng khử hoạt của kênh natri cũng đã đóng rồi. Do đó không có dòng natri tạo điện thế hoạt động. Hiện tượng này gọi là sự thích nghi của màng đối với kích thích, trong điều kiện này điện thế màng cần phải vượt qua một ngưỡng kích thích cao nữa, thậm chí lên các trị số dương, mới tạo được điện thế hoạt động.

3.4. SỰ LAN TRUYỀN ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG

Cơ chế của lan truyền điện thế hoạt động là sự tạo nên một "mạch điện tại chỗ" giữa vùng đang khử cực (đang hoạt động) và phần màng ở vùng tiếp giáp: điện tích dương của ion natri trong sợi trục sẽ di dọc theo sợi trục xa tới 1 đến 3 milimet và làm phát sinh điện thế hoạt động ở vùng tiếp giáp. Bằng cách đó điện thế hoạt động cứ lan truyền dần đi mỗi lúc càng xa hơn, cho đến hết sợi trục. Làn sóng lan truyền như vậy gọi là *xung động thần kinh*. Sóng lan truyền ở cơ (gây co cơ) đôi khi gọi là *xung động ở cơ*.

Hướng lan truyền có thể là xuất phát từ chỗ phát sinh, lan ra cả hai hướng nếu ta thực nghiệm, thí dụ dùng dòng điện nhân tạo, kích thích một nơron. Trong cơ thể, sự truyền tín hiệu qua synap chỉ theo một chiều, nên thực tế phương hướng truyền

xung động dọc theo nơron cũng chỉ theo một chiều từ ngoại vi về trung tâm nếu là nơron cảm giác và từ trung tâm ra ngoại vi nếu là nơron vận động.

Định luật "tất hoặc không" là nguyên lý hoạt động của các mô có tính hưng phấn. Theo định luật này khi có một kích thích tác động lên một sợi thần kinh, nếu kích thích đó yếu dưới một mức nào đó (gọi là ngưỡng) thì sợi thần kinh không đáp ứng chút nào, điện thế màng vẫn giữ nguyên trị số -90mV của lúc nghỉ. Nếu kích thích đạt tới ngưỡng, hoặc mạnh hơn ngưỡng, thì sợi thần kinh đều đáp ứng tới đa tức là đáp ứng bằng tất cả cường độ đáp ứng thông thường của mình. Nói cách khác, sợi thần kinh chỉ có hai cách đáp ứng: hoặc là đáp ứng bằng tất cả cường độ của mình nếu kích thích bằng hoặc trên ngưỡng, hoặc là không đáp ứng chút nào nếu kích thích dưới ngưỡng, không có cách đáp ứng thứ ba "nửa vời". Nguyên lý đáp ứng như vậy gọi là "tất hoặc không".

CHUYỂN HÓA VÀ ĐIỀU NHIỆT

1. KHÁI NIỆM ĐẠI CƯƠNG

Chuyển hóa (metabolism) là toàn bộ những phản ứng hóa học diễn ra trong cơ thể sống. Người ta thường chia làm hai loại lớn các phản ứng hóa học: thứ nhất là các phản ứng *thoái hóa* hay còn gọi là *dị hóa*, là loại phân chia một phân tử ra thành các mảnh ngày càng nhỏ hơn mãi, thứ hai là các phản ứng *tổng hợp* hay còn gọi là *đồng hóa* là loại ghép các mảnh phân tử nhỏ lại để tạo thành phân tử lớn hơn.

Thành phần hóa học tế bào không cố định mà cực kỳ năng động, lúc nào cũng có một số phân tử đang phân chia và một số khác đang được tổng hợp. Lúc nào tế bào cũng có một bộ phận thành phần hữu cơ của mình đang phân rã và đang được thay thế bằng những phân tử mới, việc đó hoàn thành trong thời gian ngắn so với đời sống tế bào. Có phân tử chỉ vài phút sau đã được thay thế, lại có loại phân tử phải hàng ngày, hàng tuần, thậm chí hàng năm mới được thay thế. Có thể nói là một con người, đứng về mặt cấu trúc hóa học mà nói, chỉ từ sáng đến trưa, đã không còn nguyên là con người cũ nữa rồi. Tuy vậy, hai quá trình tổng hợp và phân giải hóa học là cân bằng nhau, cho nên người ta nói rằng thành phần cơ thể là ở trạng thái thăng bằng động. Bệnh có thể làm rối loạn cân bằng đó. Quá trình hóa già cũng ảnh hưởng đến thăng bằng hóa học của cơ thể.

Các phân tử cấu trúc tế bào luôn luôn được quay vòng và đổi mới. Ngoài ra, một số phân tử hữu cơ liên tục phân giải, giải phóng năng lượng chứa trong phân tử. Năng

lượng đó dùng cho tế bào duy trì cấu trúc và chức năng của mình. Tế bào cần năng lượng để tổng hợp các phân tử, và thực hiện công, như co cơ, vận chuyển tích cực các chất qua màng tế bào.

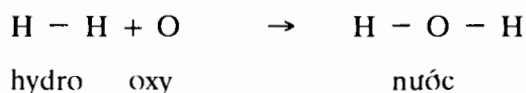
Các loại cơ thể sống, kể từ con vi khuẩn đơn bào, cho đến con người, đứng về mặt chuyển hóa chất thì giống nhau nhiều hơn là khác nhau. Tuy mỗi loại tế bào, mỗi loại cơ thể có thành phần và phương thức chuyển hóa đôi chút khác nhau, nhưng mọi tế bào đều giống nhau ở một điểm: giải phóng và sử dụng năng lượng hóa học.

Trong bài này, chúng ta sẽ xem xét mấy khía cạnh chính của chuyển hóa ở tế bào như sau: (1) cơ chế biến đổi hóa học, không phải trong ống nghiệm, mà trong một tế bào có thể diễn ra hàng trăm phản ứng khác nhau nhưng tiến hành cùng một lúc và một cách trật tự hài hòa; (2) cơ chế giải phóng năng lượng từ các phân tử, dùng năng lượng đó thực hiện chức năng tế bào; (3) cơ chế điều hòa các phản ứng, sao cho cân bằng nhau, sao cho phù hợp nhu cầu từng lúc.

Trước khi đi vào từng phản ứng chuyên biệt ở tế bào, chúng ta hãy xem xét một vài thuộc tính cơ bản chung cho mọi phản ứng hóa học trong ống nghiệm hay trong tế bào.

1.1. NĂNG LƯỢNG TRONG LIÊN KẾT HÓA HỌC

Ta hãy xem xét phản ứng giữa nguyên tố hydro và nguyên tố oxy tạo một phân tử nước:



Liên kết giữa hai nguyên tử hydro bị bẻ gãy, hình thành hai liên kết mới giữa các nguyên tử hydro với nguyên tử oxy. Như vậy đặc trưng hàng đầu của một phản ứng hóa học là bẻ gãy các liên kết hóa học giữa một số nguyên tử này, để rồi lại tạo một mạng liên kết khác giữa một số nguyên tử kia.

Ta lại xem một phương thức khác tạo phân tử nước, do phản ứng giữa các phân tử có chứa hydro và oxy, thí dụ giữa rượu và acid.



Ở đây ta cũng thấy bẻ gãy liên kết cũ, hình thành liên kết mới. H- của rượu hóa hợp với HO- của acid mà tạo nước. Như vậy là có rất nhiều cách bẻ gãy liên kết cũ và sắp xếp liên kết mới theo cách tổ hợp mới. Vấn đề liên kết nào bị bẻ gãy, và chọn kiểu liên kết mới nào để tạo dựng, điều đó được quyết định do cấu trúc hình học của

các phân tử và do phương thức phân phối năng lượng trong phân tử lúc xảy ra phản ứng.

Như vậy khái niệm năng lượng là then chốt, đó là chìa khóa mở cánh cửa tìm hiểu thuộc tính các phản ứng hóa học, để rồi cuối cùng tìm hiểu được thuộc tính các tế bào sống.

1.2. CÁC CON ĐƯỜNG CHUYỂN HÓA

Một con đường chuyển hóa là một chuỗi phản ứng hóa học có men xúc tác dẫn đến hình thành một sản phẩm nhất định. Chẳng hạn, 19 phản ứng chuyển glucose thành carbon dioxide và nước là con đường chuyển hóa phân giải glucose. Glucose lại có thể được dùng tổng hợp các phân tử mỡ, và chuỗi phản ứng đưa đến hình thành mỡ là con đường chuyển hóa tổng hợp mỡ. Toàn bộ các phản ứng chuyển hóa ở tế bào có thể chia thành một số con đường chuyển hóa, mỗi con đường có một loại phân tử chủ yếu như glucid, lipid và protein.

Có khi người ta chia loại chuyển hóa theo vị trí các men có ở tế bào. Nhiều con đường chuyển hóa cùng các men liên quan lại khu trú trong một số bào quan đặc biệt, mỗi bào quan được biệt hóa cho những phản ứng của những con đường chuyển hóa đặc biệt.

Nghiên cứu chuyển hóa bắt đầu bằng con đường của glucid vì loại phân tử này liên quan mật thiết với hình thành ATP. Ngoài glucid thì lipid và protein cũng là những chất mà quá trình phân giải có thể được tế bào ghép song hành với sự tổng hợp ATP. Dù sao, trên thực tế lipid và protein cần phân giải thành các sản phẩm chuyển hóa trung gian, các sản phẩm này cần gia nhập vào con đường chuyển hóa glucid, rồi sau đó sẽ tiếp tục phân giải để giải phóng năng lượng tạo ATP.

Tế bào không chỉ phân giải glucid, lipid và protein lấy năng lượng dùng tổng hợp ATP, mà cũng có tổng hợp ba loại chất đó. Nhiều khi con đường tổng hợp một phân tử nào đó, cũng giống con đường phân giải chính phân tử đó, chỉ khác là đảo ngược trình tự phản ứng, vẫn thông qua cùng những men xúc tác có hai chiều phản ứng.

Tuy nhiên, phần lớn các con đường tổng hợp có một số khía cạnh khác con đường phân giải. Ở một số điểm của con đường chuyển hóa thì men phân giải khác men tổng hợp, đặc biệt là nếu phản ứng được song hành với sự đưa năng lượng từ ATP vào một chiều hướng chuyển hóa nào đó, thì khi phản ứng đảo ngược lại không gây tổng hợp ATP mà chỉ đơn giản giải phóng phosphat vô cơ tự do.

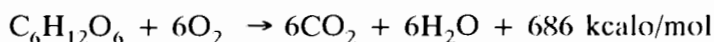
Có hàng trăm loại glucid, loại lipid và loại protein khác nhau trong tế bào, mỗi loại có con đường chuyển hóa để tổng hợp và con đường để thoái hóa khác nhau. Dù sao các con đường cũng giống nhau nếu là các phân tử liên quan với nhau chặt chẽ, cho

nên phần sau đây sẽ tập trung mô tả những con đường chung nhất.

Những chi tiết hóa học của các phản ứng là thuộc giáo trình hóa sinh. Trong giáo trình sinh lý học chuyển hóa chất này, sẽ: (1) điểm những quá trình chủ yếu của phản ứng hóa học ở tế bào; (2) phân tích ý nghĩa sinh lý của các quá trình đó, đặc biệt ý nghĩa trong duy trì hằng tính nội môi.

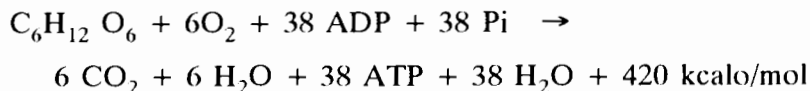
2. CHUYỂN HÓA GLUCID

Chức năng hàng đầu của glucid trong cơ thể là cung cấp năng lượng hóa học, và phần lớn phản ứng là song hành với tổng hợp ATP. Chất glucid chủ yếu trong cơ thể là glucose. Glucose với sự có mặt của oxy chuyển hóa thành carbon dioxid và nước, giải phóng năng lượng 686 kcal/mol.



Vì việc tổng hợp ATP từ ADP và phosphat vô cơ (Pi) cần năng lượng 7 kcal/mol, nên toàn bộ năng lượng giải phóng do phân giải glucose, nếu được phép song hành vào tổng hợp ATP, về mặt lý thuyết nếu lấy mức 7kcal/mol thì có thể tạo nên: $686 : 7 = 98$ mol ATP cho một mol glucose. Tuy nhiên, trên thực tế chỉ có chừng 40 phần trăm năng lượng đó chuyển thành ATP. phần còn lại trở thành nhiệt.

Cuối cùng toàn bộ phản ứng diễn biến trong tế bào như sau:



Tổng lượng 686 kcal năng lượng do glucose giải phóng không phải là giải phóng luôn tất cả trong một phản ứng mà là giải phóng dần dần từng ít một, suốt trong cả chuỗi dài phản ứng phân giải dần glucose thành carbon dioxid và nước. Một số phản ứng trong chuỗi đó được ghép song hành với tổng hợp ATP, còn lại các phản ứng khác giải phóng năng lượng dưới dạng nhiệt.

Con đường chuyển hóa phân giải glucose thành CO_2 và nước, chia làm hai giai đoạn. Giai đoạn đầu là phân giải glucose thành acid pyruvic và đôi khi thành acid lactic, gọi là đường phân (glycolysis). Giai đoạn sau là chuyển acid pyruvic thành carbon dioxid và nước với sự có mặt của oxy, gọi là chu kỳ Krebs. Mỗi giai đoạn được xúc tác do những men ở các vị trí khác nhau của tế bào. Cơ chế tổng hợp ATP cũng khác nhau tùy giai đoạn. Việc chia con đường chuyển hóa glucid làm hai giai đoạn là có ý nghĩa.

2.1. ĐƯỜNG PHÂN

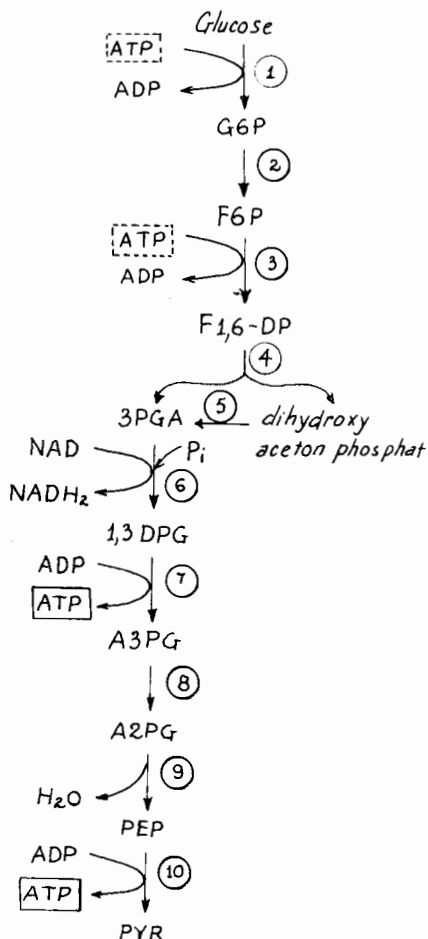
Đường phân là chuỗi phản ứng chuyển một phân tử glucose thành hai phân tử acid pyruvic hoặc hai phân tử acid lactic. Các men đường phân có trong bào tương, không

có ở bào quan nào. Tùy mức cung cấp oxy cho tế bào mà sản phẩm cuối cùng của đường phân sẽ là acid pyruvic hay acid lactic. Nếu đủ oxy thì được acid pyruvic và quá trình gọi là đường phân *hữu khí* (aerobic glycolysis); nếu thiếu oxy thì được acid lactic, đó là đường phân *vô khí* (anaerobic glycolysis).

Hình 1-9 trình bày các bước phản ứng đường phân hữu khí. Qua giai đoạn này, có thể thấy một số nguyên lý đại cương của chuyển hóa.

Suốt chuỗi phản ứng, mỗi bước đi chỉ gây biến đổi đôi chút về cấu trúc hóa học của phân tử ở bước trước; chỉ sau cùng, đến cuối toàn chuỗi phản ứng, mới thấy cấu trúc phân tử glucose đã biến đổi đáng kể. Đó là *nguyên lý đại cương về biến đổi dần cấu trúc hóa học* trong tế bào qua nhiều bước nhỏ, nguyên lý này xa lạ với sự thô bạo của biến đổi mạnh chỉ qua một phản ứng.

Lưu ý rằng các chất chuyển hóa trung gian từ glucose đến acid pyruvic đều có chứa một nhóm phosphat ion hóa. Ta biết rằng các phân tử hữu cơ thường không qua được hàng rào lipid của màng tế bào. Vậy thì, sau khi glucose được phosphoryl hóa ở phản ứng (1) của hình 1-9, thì từ đó trở đi các sản phẩm chuyển hóa trung gian của đường phân là bị giữ trong tế bào, không thể qua màng ra ngoài được. Còn riêng glucose vào tế bào là do một hệ thống khuếch tán được tăng cường qua chất mang, đó là hiện tượng khuếch tán vật lý được tăng thêm tốc độ còn gọi là được thuận hóa (facilitation) nhờ một chất mang



Hình 1-9. Con đường đường phân.

G6P: glucose 6-phosphat; F6P: fructose 6-phosphat; F1,6-DP: fructose 1,6-diphosphat; 3 PGA: 3-phospho glyceraldehyd; 1,3 DPG: 1,3 diphospho glycerat; A3PG: acid 3-phospho glyceric; A2PG: acid 2-phospho glyceric; PEP: phospho enolpyruvat; PYR: acid pyruvic; $\overline{\text{ATP}}$: phân tử ATP tiêu thụ đi; $\boxed{\text{ATP}}$: phân tử ATP sinh ra.

(carrier).

Một chức năng quan trọng của quá trình đường phân là chuyển năng lượng hóa

học từ tế bào đến ATP. Thế mà ở bước đầu lại có phosphat từ ATP chuyển đến glucose để tạo glucose 6-phosphat. Rồi đến phản ứng (3) lại một ATP nữa được dùng để chuyển phosphat đến fructose 1,6-diphosphat. Vậy phải chăng đó là đi ngược mục tiêu tạo ATP. Không phải như vậy, vì nếu nhìn toàn cục giai đoạn đường phân, ta thấy hai phân tử ATP dùng lúc đầu là cần thiết để giữ các sản phẩm chuyển hóa trong tế bào, thì đến phản ứng (7) thu hồi được hai phân tử đó, rồi sau sẽ tiếp tục tạo ATP từ glucose như dưới đây.

Phản ứng (4) tách một phân tử sáu carbon thành hai phân tử ba carbon, hai phân tử này đều thành 3-phosphoglyceraldehyd nhờ phản ứng (5). Đến phản ứng (7) là lần đầu tiên trực tiếp tổng hợp ATP trong con đường đường phân. Sự tổng hợp ATP này là do lấy một nhóm phosphat của phân tử có hai phosphat (1,3-diPG) chuyển trực tiếp đến ADP để tạo ATP mới. Phản ứng (7) là rất đặc biệt ở chỗ khi glucose đang trên con đường chuyển hóa trung gian, thì có một phần năng lượng của nó được chuyển trực tiếp tới ATP, nên phản ứng có tên gọi là sự phosphoryl hóa cơ chất (substrate phosphorylation), hiện tượng này khác với sự phosphoryl hóa oxy hóa. Trong phosphoryl hóa oxy hóa năng lượng trước hết phải chuyển đến một phân tử mang hydro, rồi sau đó phân tử này mới chuyển năng lượng sang ATP thông qua dây truyền vận chuyển điện tử. Như vậy, sự phosphoryl hóa cơ chất là một phương thức trực tiếp hơn, trong việc chuyển dịch năng lượng đến ATP.

Trên ta vừa thấy phản ứng (7) tổng hợp hai ATP, đó là phục hồi hai phân tử ATP đã dùng ở các phản ứng (1) và (3). Nay đến phản ứng (10) lại tổng hợp hai phân tử ATP nữa, thế là bắt đầu sản xuất dư ra hai ATP; và ở phản ứng (10) này cũng lại là tổng hợp thêm hai ATP nữa do quá trình trực tiếp của phosphoryl hóa cơ chất.

Ngoài ra ATP còn được tổng hợp từ NADH_2 của phản ứng (6) có quá trình phosphoryl hóa oxy hóa. Điều đó dẫn đến tổng hợp thêm sáu ATP, cứ mỗi phân tử NADH_2 tạo ở phản ứng (6) thì cho ba ATP. Quá trình phosphoryl hóa oxy hóa làm chuyển dịch hai nguyên tử hydro tới oxy, do đó giải phóng NAD cho quay về phản ứng (6) lần nữa.

Nếu không có mặt oxy, thì con đường này bị dừng lại, NADH_2 không chuyển thành NAD vì không có hydro và điện tử vào hệ cytocrom. Mà không có NAD thì phản ứng (6) ngừng, giai đoạn đường phân ngừng ở đây do thiếu oxy. Tuy vậy, trên thực tế lại có cách khác tạo NAD từ NADH_2 . Đó là sự tạo acid lactic bằng cách gắn hydro vào acid pyruvic, như vậy NADH_2 vẫn chuyển thành NAD và quá trình đường phân vẫn tiếp tục tiến hành, nhưng cuối giai đoạn ta có acid lactic thay vì cho acid pyruvic. Đó là quá trình đường phân vô khí.

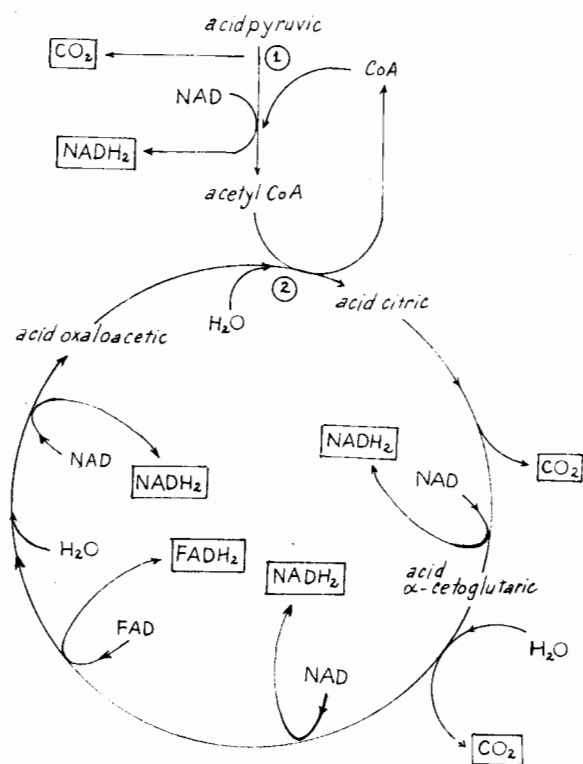
Đáng chú ý là trong đường phân vô khí, lượng ATP được tổng hợp do một phân

từ glucose, là ít hơn trong đường phân hữu khí (2 ATP so với 8 ATP) do kém 6 ATP từ hai NADH_2 qua phosphoryl hóa oxy hóa.

Năng lượng vô khí và nợ oxy: Năng lượng vô khí là năng lượng huy động với hiệu suất rất thấp vì phân giải 1 mol glucose chỉ được 2 ATP so với 8 ATP của quá trình hữu khí. Tuy vậy quá trình vô khí (anaerobic) này rất quan trọng vì là năng lượng dùng trong vận cơ năng bột phát thí dụ chạy gấp khỏi chỗ nguy hiểm. Đường phân vô khí gây tích tụ acid lactic, đó là món nợ oxy, mà sau đó có thể trả nợ oxy bằng cách tăng hô hấp, lấy oxy đưa acid lactic qua acid pyruvic vào chu trình Krebs.

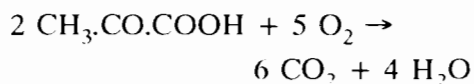
2.2. CHU TRÌNH KREBS

Giai đoạn 2 của con đường phân giải glucose là sự chuyển acid pyruvic thành CO_2 và nước với sự có mặt oxy phân tử, và ghép song hành các phản ứng đó với tổng hợp ATP (Hình 1-10).



Hình 1-10. Chu trình Krebs.

Men xúc tác giai đoạn này nằm trong chất cơ bản (matrix) ti lập thể, khác với men của giai đoạn đường phân tồn tại tự do trong bào tương. Hình 1-10 trình bày các phản ứng phân giải acid pyruvic. Phản ứng tổng quát là:



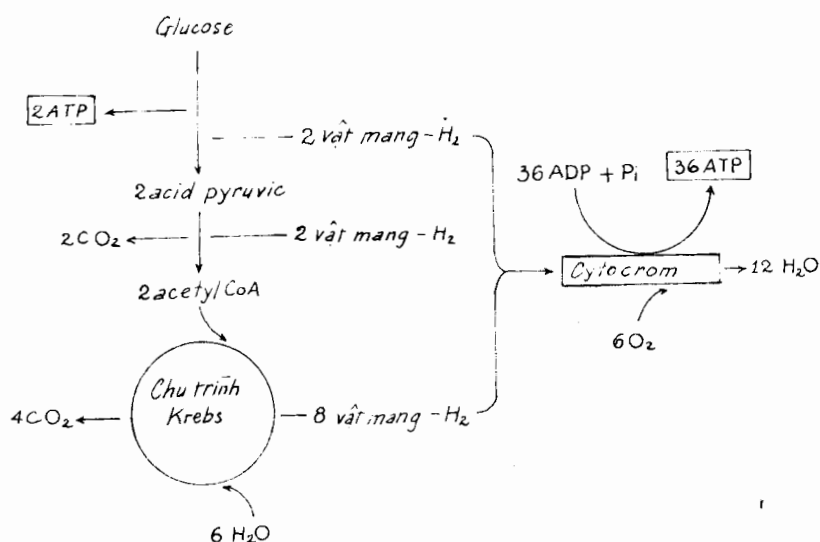
Ba nguyên tử C của acid pyruvic đều cuối cùng thành CO_2 . Phân tử CO_2 đầu tiên được tạo từ phản ứng (1), và hình thành do nhóm carboxyl của acid pyruvic. Còn lại mảnh 2 carbon gọi là mảnh acetat, được chuyển đến coenzym A tạo thành acetyl CoA (CoA = coenzym A). Phân tử coenzym A tác dụng như chất mang acetat, chuyển

acetat từ phân tử này sang phân tử kia, giống như NAD là chất mang hydro và ATP là chất mang phosphat. Coenzym A là dẫn xuất của acid pantothenic (vitamin nhóm B), nó mang mảnh acetat đến các phản ứng. Coenzym A không bị tiêu thụ vì sau khi chuyển acetat cho acid oxaloacetic ở phản ứng (2), nó quay lại trạng thái ban đầu.

Ở phản ứng (2) mảnh acetat 2C (hai-carbon) được chuyển đến acid oxaloacetic 4C,

tạo thành acid citric 6C. Còn lại 7 phản ứng nữa trong chu trình Krebs đi từ acid citric đến acid oxaloacetic rồi lại quay lại như từ đầu với acetat. Đây là hoạt động vòng tròn tức là sau một số phản ứng, lại trở lại acetat như từ đầu, gọi là một chu kỳ hay một chu trình. Người ta thường gọi là chu trình Krebs, là chu trình mang tên nhà khoa học Hans Krebs là người đã tìm ra trình tự các phản ứng vòng tròn đó vào những năm 1940, và đã được giải Nobel năm 1952 do công trình khoa học này. Chu trình Krebs còn gọi là chu trình acid citric hoặc chu trình tricarboxylic, đó là những từ đồng nghĩa. Ở Việt Nam quen dùng từ chu trình Krebs.

Chu trình Krebs chuyển 3 nguyên tử C của acid pyruvic thành 3 phân tử CO_2 và chuyển hydro của acid pyruvic tới các vật mang hydro. Như vậy không tiêu thụ oxy và không tổng hợp ATP, hầu hết năng lượng hóa học của acid pyruvic được chuyển đến vật mang hydro.



Hình 1-11. Tổng hợp ATP trong phân giải hữu khí glucose thành carbon dioxide và nước.

Các nguyên tử hydro đi vào phản ứng phosphoryl oxy hóa, tổng hợp ATP. Trong chu trình Krebs có 5 đôi nguyên tử H do từ một phân tử acid pyruvic. Mỗi đôi nguyên tử H chuyển đến gặp oxy thì tổng hợp được 3 phân tử ATP, như vậy phân giải một phân tử acid pyruvic thì tổng hợp

được 15 phân tử ATP.

Hình 1-11 trình bày con đường tổng hợp ATP với năng lượng được giải phóng do phân giải glucose qua đường phân và qua chu trình Krebs. Với sự có mặt oxy trong giai đoạn đường phân, 2 phân tử ATP hình thành do trực tiếp phosphoryl hóa cơ chất. Rồi sau đó sự phân giải glucose tiếp tục cho 12 đôi nguyên tử hydro trải qua quá trình phosphoryl hóa oxy hóa cho năng lượng tổng hợp 36 phân tử ATP. Thế là tổng số có 38 phân tử ATP hình thành từ mỗi phân tử glucose. Ta biết rằng tổng số 686 kcal năng lượng được giải phóng mỗi khi có 1 mol glucose chuyển hóa thành CO_2 và nước, và cứ 1 mol ATP hình thành thì nhận tối thiểu là 7 kcal năng lượng chuyển tới, vậy $38 \times (7 : 686) 100 = 39$ phần trăm của tổng thể năng trong glucose đã được chuyển đến ATP. Phần còn lại 61

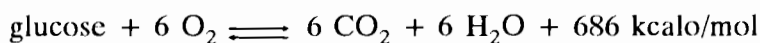
phần trăm năng lượng là đổi thành nhiệt.

Khi không có mặt oxy thì quá trình phosphoryl hóa oxy hóa không thể xảy ra, chỉ có thể tổng hợp được hai phân tử ATP do trực tiếp phosphoryl hóa cơ chất trong quá trình đường phân vô khí. Như vậy là trong đường phân vô khí, hiệu suất chuyển dịch năng lượng tới ATP chỉ là $2 \times (7 : 686) \times 100 = 2$ phần trăm tổng lượng thế năng trong glucose.

Tóm lại, trong tổng số ATP được tổng hợp do từ năng lượng glucose giải phóng ra, thì phần phụ thuộc vào sự có mặt oxy và vào quá trình phosphoryl oxy hóa ở ti lạp thể, chiếm tới $(36 : 38) \times 100 = 95$ phần trăm.

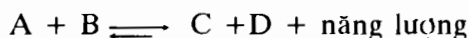
2.3. TỔNG HỢP GLUCOSE VÀ DỰ TRỮ GLYCOGEN

Về mặt lý thuyết, mọi phản ứng hóa học đều có thể diễn biến theo hai chiều thuận nghịch. Như vậy carbon dioxid và nước có thể tạo lại glucose và oxy, theo chiều ngược so với những phản ứng phân giải glucose. Ta có phản ứng thuận nghịch:

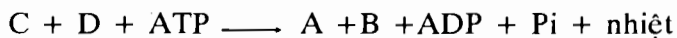


Muốn phản ứng theo chiều nghịch (từ phải sang trái) thì 686 kcal giải phóng ra, lại phải quay về các phân tử carbon dioxid và nước. Điều này thực tế đã diễn biến ở tế bào thực vật: các cây đã dùng năng lượng ánh sáng mặt trời tạo glucose và oxy, xuất phát từ CO_2 và nước, trong quá trình quang hợp. Nhưng tế bào động vật không có khả năng đảo ngược hoàn toàn phản ứng như vậy, vì lẽ như sau.

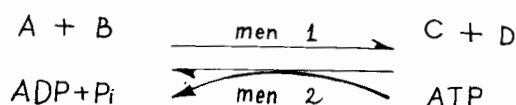
Một phản ứng giải phóng càng nhiều năng lượng bao nhiêu thì càng ít xác suất bấy nhiêu trong khả năng tiếp thu đủ số năng lượng để tiến hành phản ứng chiều ngược lại. Tức là phản ứng giải phóng nhiều năng lượng là loại phản ứng không thuận nghịch hay ít thuận nghịch, viết như sau:



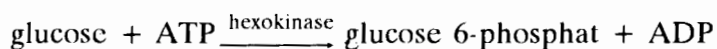
Muốn phản ứng đi theo chiều ngược lại, tế bào có cách ghép song hành phản ứng nghịch, với một nguồn năng lượng, thí dụ ATP, ta có:



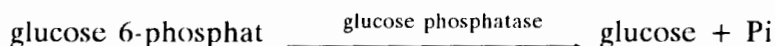
Thông thường năng lượng giải phóng do phân giải ATP lớn hơn lượng cần để C và D phản ứng, nên phần dư tỏa thành nhiệt. Nếu lượng nhiệt dư tỏa đi mà lớn, thì phản ứng chủ yếu là không đảo ngược. Tế bào có thể kết hợp hai phản ứng không đảo ngược để tạo thành một quá trình thuận nghịch, nhưng ở đây hai chiều phản ứng thì mỗi chiều có một con đường khác nhau và do men khác nhau.



Thí dụ về loại phản ứng này và phản ứng trong đường phân do men hexokinase xúc tác:



Phản ứng này không có chiều nghịch tuy vậy tế bào có thể được tạo glucose từ glucose 6-phosphat qua một phản ứng khác, với men xúc tác khác, là glucose phosphatase:



ATP và ADP không hề tham gia phản ứng này. Một số tế bào cơ thể không có men glucose phosphatase nên không tạo được glucose tự do bằng phản ứng này.

Như vậy, glucose phân giải thành acid pyruvic qua một loạt phản ứng có ít trao đổi năng lượng và có thể đảo ngược, do một men xúc tác có hai chiều thuận và nghịch. Lại có những bước có giảm mạnh năng lượng, và muốn tạo phản ứng ngược chiều thì phải đi con đường khác, với men khác, và có ATP tham gia phản ứng.

Đoạn đường từ acid pyruvic chuyển sang acetyl CoA và CO₂ là phản ứng không đảo ngược. Còn các phản ứng đường phân, từ glucose đến acid pyruvic đều là phản ứng thuận nghịch, hoặc trực tiếp, hoặc gián tiếp qua hệ men khác.

Glucose phân giải thành acid pyruvic giải phóng năng lượng dùng tổng hợp ATP. Do đó acid pyruvic chứa ít thế năng hóa học hơn glucose. Cung cấp ATP là cần thiết để có năng lượng nâng thế năng hóa học của phân tử, thí dụ từ acid pyruvic nâng lên mức glucose. Nhiều phản ứng tổng hợp khác của tế bào cũng vậy.

Glucose có thể được dự trữ trong tế bào dưới dạng glycogen là một polysaccarid có chứa glucose, hoặc cũng gọi là một polymer của glucose. Glucose 6-phosphat, chất chuyển hóa ở bước một của đường phân, có thể là chất xuất phát đi vào con đường tổng hợp glycogen. Glycogen được tổng hợp bằng cách gắn một mol glucose vào đuôi của chuỗi dài polysaccarid của glycogen, làm thành các chuỗi ngày càng dài thêm. Khi phân giải glycogen, thì các đơn vị glucose lại tách ra, tách từng phân tử một, và chuyển thành glucose 6-phosphat. Men xúc tác chuyển glucose thành glycogen, thì khác với men xúc tác tách glucose khỏi glycogen. Do đó khi có biến đổi lượng tương đối của hai men đó hoặc biến đổi hoạt độ men, thì chiều diễn biến phản ứng sẽ thay đổi, thí dụ khi men hexokinase có nhiều và hoạt tính cao, thì glucose đi vào đường phân. Glycogen là hình thức dự trữ glucose trong tế bào. Glucose từ trong phân tử glycogen tách ra, có thể đi vào con đường đường phân và vào chu kỳ Krebs, cho năng lượng tổng hợp ATP nhanh chóng.

2.4. CHU TRÌNH PENTOSE PHOSPHAT

Ở cơ, hầu hết glucid cho năng lượng là qua phân giải đường phân rồi oxy hóa trong

chu trình Krebs, nhưng cũng còn con đường nữa là chu trình pentose phosphat, hoặc còn gọi là *con đường phosphogluconat*, chuyển hóa chừng 30 phần trăm glucose ở gan. Con đường này không phụ thuộc các men của chu trình Krebs, do đó khi có bất thường về men ở tế bào thì nó là con đường thay thế.

Glucose sau một số biến đổi, giải phóng một phân tử CO_2 và 4 nguyên tử hydro, tạo ra đường 5 carbon, là D-ribulose. Chất đường này có thể chuyển hóa thành các đường khác, và có nhiều cách tái tổng hợp glucose. Dù sao, *cứ 6 phân tử glucose vào phản ứng thì cuối cùng chỉ tái tổng hợp được 5 glucose*. Như vậy mỗi vòng quay cần năng lượng phân giải của một phân tử glucose. Chu trình quay mãi toàn bộ glucose chuyển thành CO_2 và H_2O , và rồi hydro được phosphoryl hóa oxy hóa tạo ATP.

2.5. SINH ĐƯỜNG MỚI

Sinh đường mới (gluconeogenesis) là quá trình tạo glucose từ *acid amin* và từ *glycerol* của mỡ, một khi dự trữ glucid cơ thể bị thấp. Thường thì các acid amin bị khử amin, chuyển thành các loại đường. Thí dụ alanin khử amin thành acid pyruvic, vào con đường chuyển hóa glucid, thành glucose. Cũng có acid amin được khử amin, thành đường có thể vào con đường phosphogluconat (chu trình pentose), rồi tạo glucose. Khi tế bào thiếu glucid, có một cơ chế tuyến tiền yên tăng tiết ACTH, làm vỏ thượng thận tiết nhiều hormon loại glucocorticoid, đặc biệt là cortisol. Cortisol huy động protein từ tế bào, chuyển sang dạng acid amin trong các dịch, phần lớn sẽ khử amin rồi thành glucose.

3. CHUYỂN HÓA LIPID

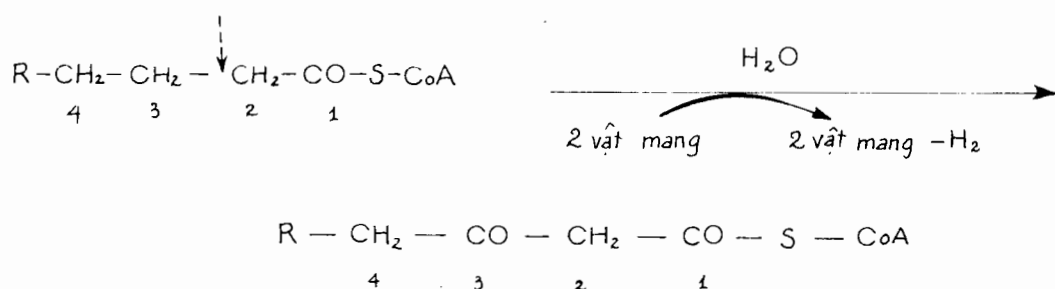
Lipid trong cơ thể gồm có: (1) mỡ trung tính tức triglycerid; (2) các phospholipid; (3) cholesterol; và (4) một số chất khác. Trong thành phần cơ bản của triglycerid và phospholipid có các acid béo là các acid hữu cơ có dãy dài carbon. Triglycerid có chức năng chủ yếu là cho năng lượng. Cholesterol và các phospholipid có chức năng khác ở tế bào.

3.1. MỠ TRUNG TÍNH

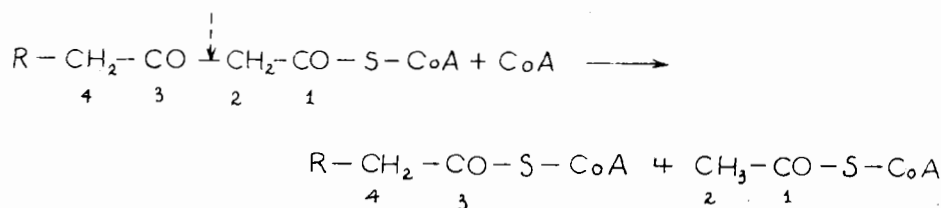
Mỡ trung tính có ba acid béo gắn vào phân tử glycerol ba carbon, loại mỡ này chiếm phần lớn mỡ cơ thể. Phân giải và tổng hợp mỡ trung tính liên quan chặt chẽ với chuyển hóa glucose, vì có nhiều chất chuyển hóa trung gian chung cho cả hai chất. Bước khởi đầu của phân giải mỡ trung tính là tách ba acid béo khỏi glycerol. Các acid béo và glycerol đi theo con đường chuyển hóa khác nhau. Glycerol ba carbon đi vào

con đường đường phân (do tạo dihydroxyaceton phosphat, Hình 1-9), rồi từ đó có thể đi nốt cho hết con đường đường phân và đi tiếp vào chu trình Krebs. Ngược lại, glucose có thể cung cấp glycerol để tổng hợp mỡ trung tính.

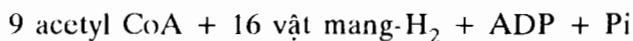
Phân giải acid béo cần có coenzym A và chất mang hydro, chẳng hạn như NAD. Phân tử coenzym A gắn vào nhóm carboxyl ở đuôi phân tử acid béo. Một phân tử ATP được dùng trong bước đầu tiên, cũng giống như bắt đầu phản ứng phân giải glucose. Có một loạt phản ứng diễn biến, một phân tử nước được gắn vào, và bốn nguyên tử hydro được chuyển đến hai vật mang hydro, là NAD và FAD.



Các phản ứng này chỉ liên quan đến ba nguyên tử carbon đầu tiên của phân tử acid béo. Liên kết giữa carbon 2 và carbon 3 bị cắt đứt (mũi tên chấm chấm) giải phóng một phân tử acetyl CoA đồng thời gắn một phân tử coenzym vào đuôi của đoạn acid còn lại (đoạn này ngắn bớt 2 carbon so với trước). Quá trình này gọi là *beta oxy hóa*



Kết quả cuối cùng là chuyển hai carbon tận cùng của acid béo để tạo thành acetyl CoA, đồng thời tạo hai phân tử mang-H₂. Phân tử acid béo-CoA mới có thể lại trải qua một loạt phản ứng như thế nữa, để lại chuyển hai carbon nữa tới acetyl CoA. Quá trình cứ lặp lại, toàn bộ phân tử acid béo được bẻ gãy thành các mảnh hai carbon là acetyl CoA. Phản ứng tổng quát là:



Thế là không có ATP tạo thành trực tiếp từ việc bẻ gãy các acid béo, nhưng đã hình thành các phân tử mang-H₂ và acetyl CoA. Chúng ta nhớ rằng ở phần trên (glucid) acetyl CoA hình thành từ acid pyruvic và vào chu trình Krebs. Như vậy tất cả các mảnh acetyl CoA do từ acid béo đều được phân giải thành carbon dioxit và nước và giải phóng năng lượng dùng vào việc tổng hợp ATP. Các phân tử mang-H₂ hình thành

khi bề gãy acid béo, có thể chuyển các hydro của mình tới đây chuyển vận chuyển điện tử trong ti lạp thể, như vậy là thêm nguồn năng lượng để tổng hợp ATP. Vì có mối liên quan chặt chẽ giữa sản phẩm phân giải acid béo, vật mang- H_2 và acetyl CoA, với sự chuyển hóa các chất đó ở ti lạp thể, cho nên những men xúc tác phân giải acid béo đều nằm trong ti lạp thể.

Tổng hợp acid béo tiến hành qua loạt phản ứng chủ yếu là nghịch chiều so với phân giải acid béo, nhưng hệ các men xúc tác thì hoàn toàn khác và các men đó nằm trong bào tương chứ không ở ti lạp thể. Điểm xuất phát tổng hợp acid béo là từ acetyl CoA; acid béo được tổng hợp cùng kiểu như khi phân giải nhưng theo chiều ngược lại tức là ghép dần từng mảnh hai carbon lại thành chuỗi dài. Quá trình này còn gọi là *vòng xoắn Lynen*. Cần phải cung cấp hydro qua vật mang hydro, acetyl CoA, và năng lượng qua ATP.

Acid béo tự do là dạng chủ yếu vận chuyển mỡ từ mô mỡ đến nơi sử dụng. Các acid béo ion hóa mạnh ở huyết tương, và hóa hợp ngay với phân tử albumin của protein huyết tương. Acid béo gần như vậy gọi là acid béo tự do (FFA, free fatty acid), hoặc là acid béo không ester hóa (NEFA).

3.2. CÁC LIPOPROTEIN

Các lipoprotein là dạng tồn tại chủ yếu của mỡ trong huyết tương sau khi hấp thu (sau bữa ăn), đó là những hạt rất nhỏ chứa triglycerid, cholesterol, các phospholipid, và protein. Có bốn loại lipoprotein như sau: (1) lipoprotein tỉ trọng rất thấp (VLDLP, very low density LP) là loại chứa nhiều triglycerid; (2) lipoprotein tỉ trọng trung gian (IDL, intermediate) có bớt triglycerid; (3) lipoprotein tỉ trọng thấp (LDLP, low) hầu như không có triglycerid, mà có cholesterol và phospholipid vừa phải; (4) lipoprotein tỉ trọng cao (HDL, high) có tới 30 phần trăm protein. *Chức năng lipoprotein* trước hết là vận chuyển lipid máu. Loại VLDLP vận chuyển triglycerid tổng hợp ở gan, chủ yếu đến mô mỡ. Các loại lipoprotein kia tham gia các khâu đi từ gan ra ngoại vi.

3.3. CÁC THỂ CETON

Các thể ceton là tên chỉ ba chất acid acetoacetic, acid β -hydroxybutyric và aceton. Sản phẩm phân giải acid béo diễn ra ở gan, hai mảnh acetat (Ac-CoA) ngưng tụ thành acid acetoacetic, phần lớn chuyển thành acid β -hydroxybutyric và một ít thành aceton. Các thể ceton được máu đưa đến mô ngoại vi, vào tế bào, theo phản ứng ngược chiều tạo lại phân tử acetyl CoA cho năng lượng. Khi nhịn đói, cơ thể thiếu glucid, phải huy động mỡ lấy năng lượng, nồng độ thể ceton huyết có thể có lúc tăng rất cao, gọi là chứng ceton huyết (ketosis). Sau bữa ăn nhiều mỡ, hoặc ở người bệnh đái đường (trong

bệnh này, không sử dụng được glucid), chúng ceton huyết cao. Dân Eskimo từ lâu đời sống ở vùng băng tuyết Bắc cực ăn rất nhiều mỡ, có người sống hoàn toàn bằng mỡ, đó là sự thích nghi với khí hậu cực lạnh (mỡ có nhiều năng lượng giúp chống rét). Những người này thích nghi chuyển hóa, ăn mỡ mà ceton huyết bình thường.

3.4. CHOLESTEROL VÀ PHOSPHOLIPID

Chức năng cấu trúc tế bào của cholesterol và phospholipid

Muốn tạo màng tế bào phải có chất không tan trong nước, do đó cần cholesterol, phospholipid (và một số protein không tan). Nồng độ cholesterol huyết tương bình thường ổn định nhờ một cơ chế điều khiển ngược. Cholesterol huyết tăng theo tuổi và tăng ở người có khẩu phần nhiều mỡ bão hòa.

Nồng độ cholesterol huyết tương dưới dạng lipoprotein tỉ trọng thấp (LDLP) là yếu tố quan trọng gây vữa xơ động mạch, bệnh của tuổi già. Ở các nước công nghiệp phát triển, gần nửa số người chết là do *vữa xơ động mạch* (athérosclerosis) theo Guyton. Ở nước ta và ở các nước đang phát triển tỉ lệ đó thấp hơn, nhưng đang có xu thế tăng dần theo mức công nghiệp hóa đất nước (Vữa xơ động mạch. GS. Phạm Khuê, NXB Y học, Hà Nội, 1992). Vì vậy *bệnh* vữa xơ động mạch hiện nay rất được quan tâm trên thế giới cũng như ở nước ta.

Hiện tượng vữa xơ động mạch thấy ở người bình thường với tỷ lệ khá cao ở tuổi trẻ, khi hoàn toàn chưa có dấu hiệu lâm sàng. *Quá trình nhiễm mỡ và hình thành mảng vữa* là một quá trình tự nhiên, gắn với sự tăng tuổi, đó là quá trình hao mòn chức năng theo thời gian. Thuốc lá và khẩu phần nhiều mỡ bão hòa là những yếu tố đẩy nhanh thêm quá trình nhiễm mỡ và vữa hóa tự nhiên. Lipoprotein tỉ trọng cao (HDLP) có tác dụng ngăn ngừa vữa xơ động mạch. Người ta cho rằng nó hấp thu các tinh thể cholesterol đang bắt đầu tụ đọng lên thành động mạch.

3.5. LIÊN QUAN CHUYỂN HÓA GLUCID, LIPID

Glycerol vào con đường đường phân, còn acetyl CoA vào chu kỳ Krebs. Đoạn đường acid pyruvic thành acetyl CoA là không đảo ngược, cho nên acetyl CoA do từ acid béo không thể dùng tổng hợp glucose, nhưng glucose thì có thể cung cấp acetyl CoA để tổng hợp acid béo. Thế là glucose có thể chuyển thành acid béo, nhưng quá trình ngược chiều thì không có được.

Năng lượng giải phóng do phân giải mỡ trung tính, được gắn song hành với tổng hợp ATP tại một số điểm. Glycerol qua con đường đường phân dẫn đến tạo ATP bằng cơ chế trực tiếp phosphoryl hóa cơ chất, cũng dẫn đến tạo NADH₂, và đôi khi dẫn đến acetyl CoA. Thế rồi NADH₂ và acetyl CoA gắn song hành với sự tổng hợp ATP

ở ti thể, kết quả cuối cùng là tạo 22 phân tử ATP từ mỗi phân tử glycerol. Cứ mỗi phân tử acid béo 18 carbon phân giải thì cho NADH_2 , FADH_2 và acetyl CoA để tổng hợp được 147 phân tử ATP. Mỗi phân tử mỡ trung tính có ba phân tử acid béo, nên tạo được 441 ATP. Cộng thêm vào đó 22 ATP từ glycerol, ta có 463 phân tử ATP do phân giải một phân tử mỡ trung tính. Phân giải một gam mỡ trung tính tạo được ATP nhiều gấp ba lần một gam glucose.

4. CHUYỂN HÓA PROTEIN

4.1. CÁC ACID AMIN

Chuyển hóa protein, so với glucid và lipid, thì phức tạp hơn rất nhiều. Protein hình thành từ 20 acid amin là glycine, alanine, serine, cysteine, acid aspartic, acid glutamic, asparagine, glutamine, tyrosine, proline, threonine, methionine, valine, leucine, isoleucine, lysine, arginine, phenylalanine, tryptophan, và histidine. Trong số này có 10 acid amin liệt kê ở cuối, kể từ threonine trở xuống, gọi là acid amin cần thiết. Mỗi acid amin có một cấu trúc riêng, và một con đường chuyển hóa riêng. Hơn thế nữa, tổng hợp protein không chỉ là tạo liên kết hóa học giữa các acid amin, mà còn phải sắp xếp các loại acid amin theo một trình tự rất xác định. Tổng hợp protein là vấn đề rất lớn, thường nói ở một chương riêng khác, tức là chương về sự chuyển thông tin từ ADN đến các cơ chế tổng hợp protein ở tế bào. Còn ở đây nói về phân giải protein thì không có vấn đề trình tự acid amin, mà chỉ đơn giản có vấn đề cắt dây liên kết giữa các acid amin. Nhiều loại men có thể bẻ gãy protein thành acid amin, có loại cắt acid ở đuôi dây, lại có loại cắt liên kết giữa hai đoạn đặc biệt nằm ở giữa dây dài. Kết quả cuối cùng là men phân giải protein thành một kho acid amin trong tế bào.

Sự vận chuyển acid amin vào tế bào không phải là khuếch tán vật lý đơn thuần vì kích thước phân tử acid quá to không qua được lỗ màng tế bào. Acid amin chủ yếu qua màng là do vận chuyển tăng cường (facilitation), hoặc gọi là vận chuyển tích cực có vật mang (carrier).

Thăng bằng động giữa acid amin huyết tương và protein ở các phần cơ thể, được thực hiện do tổng hợp nhanh chóng protein ở gan từ acid amin huyết tương, đồng thời protein đó lại có thể nhanh chóng phân giải thành acid amin huyết tương đưa đi những nơi cần thiết. Thí dụ tế bào ung thư tổng hợp protein với tốc độ cao làm nhanh chóng giảm nồng độ acid amin huyết tương, thì lập tức các mô khác phân giải protein của mình bù đắp lại acid amin cho huyết tương.

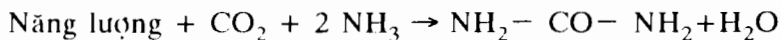
4.2. VAI TRÒ CHUYỂN HÓA CỦA PROTEIN

Có ba phân đoạn lớn của protein huyết tương là *albumin*, *globulin* và *fibrinogen*.

Chức năng chủ yếu của albumin là tạo áp suất thẩm thấu keo (colloid osmotic pressure), thường gọi tắt là áp suất keo, và tiếng Anh còn gọi là oncotic pressure. Áp suất keo giữ huyết tương khỏi thoát ra ngoài mao mạch. Globulin có chức năng men và chức năng miễn dịch. Fibrinogen tham gia chức năng cầm máu (tạo cục máu đông).

Trong số các acid amin cấu thành protein, có 10 acid amin có thể do cơ thể tổng hợp từ các sản phẩm chuyển hóa trung gian, gọi là các *acid amin không cần thiết*. Còn lại 10 acid amin cơ thể không tổng hợp được, hoặc chỉ tổng hợp được quá ít so với nhu cầu, cho nên thực tế là cần phải có các *acid amin cần thiết*. Danh mục 20 acid amin trong đó có 10 acid amin cần thiết, đã liệt kê ở phần đầu đoạn 4.1 (các acid amin). Từ "cần thiết" hay "không cần thiết" trong trường hợp này, nên hiểu là *cần thiết phải cung cấp trong khẩu phần*. Còn đứng về mặt chuyển hóa và cấu trúc cơ thể thì toàn bộ 20 acid amin đều quan trọng, đều không thể thiếu acid amin nào trong cơ thể.

Trong số những sản phẩm cuối cùng của chuyển hóa protein có một số hợp chất chứa nitơ, thí dụ ammonia (NH_3). Ammonia có tính phản ứng rất mạnh và có độ độc cao với tế bào, đặc biệt độc với tế bào thần kinh. Một số tế bào có khả năng khử độc nhanh chóng ammonia bằng cách chuyển nó thành urê không độc, phản ứng tổng quát như sau:



Thực tế có 8 phản ứng qua các bước trung gian, dẫn tới tổng hợp urê. Men tổng hợp urê có ở gan. Urê hình thành sẽ bài xuất ra nước tiểu. Trong phân tử một số acid amin, ngoài nitơ còn có các nguyên tử lưu huỳnh có thể cuối cùng chuyển hóa thành sulfat SO_4^{2-} , cũng thải ra nước tiểu.

Các acid amin có thể chuyển hóa thành loại chất khác, cho nên người ta gọi chúng là acid amin *sinh đường* (hoặc sinh đường mới), và acid amin *sinh ceton*. Thí dụ alanin có thể có cả hai quá trình sinh đường và ceton. Alanin được khử amin thành acid pyruvic, có thể sẽ chuyển thành glucose hoặc glycogen, đó là sự *sinh đường* (gluconeogenesis). Mặt khác nó cũng có thể thành acetyl CoA, và hai phân tử Ac-CoA trùng hợp thành acid acetoacetic là một thể ceton, đó là quá trình *sinh ceton* (ketogenesis). Sinh ceton liên quan đến lipid vì Ac-CoA có thể trùng hợp thành acid béo, thành phần của lipid. Trong 20 acid bị khử amin thì 18 có cấu trúc hóa học cho phép chuyển thành glucose, và 19 có thể chuyển thành acid béo.

Sự phân giải bắt buộc của protein

Một người dù không ăn protein, và đang có chế độ ăn rất dư dật năng lượng với glucid và lipid, nhưng vẫn có một lượng protein của cơ thể bản thân tiếp tục phân giải

thành acid amin, khử amin rồi oxy hóa. Đó là sự *mất bắt buộc* của protein, chừng 20 đến 30 gam một ngày. Muốn tránh mất protein như vậy, con người cần ăn tối thiểu mỗi ngày 20-30 gam protein, hoặc 50-60 gam thì an toàn hơn. Protein trong khẩu phần được gọi là *hoàn hảo* nếu có tỉ lệ các loại acid amin giống như tỉ lệ protein cơ thể người. Protein *không hoàn hảo* thì có tỉ lệ acid amin khác của người. Ăn liên tục loại protein này thì cơ thể khó khăn vì thiếu một số acid amin trong khi một số acid amin khác dư mà không dùng được, phải thải đi vô ích. Protein một loài động vật không giống thành phần protein người, tức là tỉ lệ acid amin khác của người, nhưng ăn nhiều loại protein động vật (thịt, trứng, cá thay đổi) thì toàn bộ khẩu phần có tỉ lệ acid amin gần giống của người và do đó mang tính hoàn hảo cao hơn, có giá trị dinh dưỡng cao hơn. Đó là cơ sở sinh lý học của khoa nấu bếp nhiều món và đổi món, để tăng khẩu vị.

4.3. CƠ CHẾ HORMON ĐIỀU HÒA CHUYỂN HÓA PROTEIN

Phần trên đã nói về tính *ổn định nồng độ* acid amin huyết tương nhờ cơ chế *tự động điều chỉnh* chuyển hóa theo định luật tác dụng khối lượng. Đó là một bộ phận của nguyên lý chung cho cơ thể động vật, là duy trì hằng tính nội môi (homeostasis).

Dưới đây sẽ nói về sự *phân phối lại các khu vực protein* ở mô, do *cơ chế hormon* có ý nghĩa đáp ứng nhu cầu của giai đoạn đời sống hoặc *thích nghi với hoàn cảnh* luôn biến động của môi trường.

Có loại hormon chuyển acid amin huyết tương thành protein mô (insulin, GH, hormon sinh dục), lại có loại chuyển ngược lại (cortisol, T_3 , T_4).

Insulin thúc đẩy tổng hợp protein qua tăng cường vận chuyển acid amin vào tế bào, qua tăng cường sử dụng glucose ở tế bào nhờ đó tiết kiệm acid amin trong việc lấy năng lượng. Khi thiếu insulin, tổng hợp protein hầu như ngừng lại.

Hormon tăng trưởng (GH) làm tăng tổng hợp protein tế bào, tăng protein mô.

Testosteron là hormon nam giới làm tăng tự động protein ở mô, đặc biệt các protein có thuộc tính cơ bắp của cơ. *Estrogen* là hormon nữ, cũng làm tự động protein nhưng với mức độ rất thấp hơn testosteron.

Glucocorticoid của vỏ thượng thận làm giảm protein ở nhiều loại mô, tăng acid amin huyết tương.

Thyroxin là hormon giáp. Khi thiếu glucid và lipid thì thyroxin gây phân giải nhanh protein lấy năng lượng, nếu dư glucid, lipid và dư cả acid amin thì thyroxin có thể gây tăng tổng hợp protein, đặc biệt ở động vật đang lớn.

LIÊN QUAN CHUYỂN HÓA GLUCID, LIPID VÀ PROTEIN

Ba loại phân tử hữu cơ, glucid, lipid và protein đều có liên quan với nhau trong quá trình chuyển hóa cũng như trong tổng hợp ATP.

Cả ba loại chất đều có thể vào chu trình Krebs qua một chất chuyển hóa trung gian, và cả ba đều có thể là nguồn cung cấp thế năng hóa học để tổng hợp ATP. Nguyên tử hydro là cơ chất cho phản ứng phosphoryl oxy hóa tạo ATP. Một số hydro đó là trực tiếp do từ chu trình Krebs, những nguyên tử hydro khác có thể do từ đường phân, hoặc từ phân giải acid béo. Glucose có thể chuyển thành mỡ hoặc acid amin qua các chất chuyển hóa trung gian chung như acid pyruvic, acid amin có thể chuyển thành glucose nếu đổi được thành một chất chuyển hóa trung gian thích hợp trên con đường đường phân. Các acid béo không thể thành glucose vì phản ứng acid pyruvic chuyển thành acetyl CoA là phản ứng một chiều không đảo ngược được, nhưng glycerol có thể chuyển thành glucose.

Như vậy chuyển hóa là một quá trình mang tính hợp nhất cao độ, gọi là quá trình tích hợp (integrated process), trong đó các loại chất đều có thể được sử dụng khi cần, để cung cấp năng lượng cho tế bào qua tổng hợp ATP, và mỗi loại chất dù là glucid, lipid hay protein đều có khả năng trong một phạm vi lớn, cung cấp nguyên liệu dùng tổng hợp các chất thuộc loại khác.

5. CHUYỂN HÓA NĂNG LƯỢNG

Sự sống từ mức đơn bào đến cơ thể con người, là liên tục chuyển hóa và sử dụng năng lượng. Thế năng hóa học chứa trong cấu trúc các phân tử hữu cơ thành phần các loại thức ăn, được giải phóng, và chứa trong dây nối giàu năng lượng của ATP là dạng sẵn sàng được tế bào sử dụng.

5.1. NĂNG LƯỢNG LÀ GÌ?

Định nghĩa năng lượng không đơn giản. Năng lượng không phải là một vật có kích thước, hình dáng hoặc khối lượng. Năng lượng là khả năng gây biến đổi, hay cụ thể hơn là khả năng thực hiện công. Người ta chỉ có thể phát hiện ra năng lượng khi đang có một sự biến đổi. Như vậy người ta dùng công để đo năng lượng, và công là lực tác động lên vật chất (matter) gây đổi chỗ vật chất.

Khi một hệ thống có biến đổi, năng lượng phải được chuyển từ điểm nọ sang điểm kia của hệ thống để gây biến đổi đó (biến đổi vật lý hoặc hóa học), nhưng tổng năng lượng chứa trong hệ thống thì không đổi. Trong bất kỳ quá trình vật lý hay hóa học nào, năng lượng không hề bào giờ được tạo ra hay được hủy đi, đó là một trong những

tiên đề quan trọng nhất của khoa học, gọi là *nguyên lý thứ nhất của nhiệt động học*, hoặc thông dụng hơn, gọi là *định luật bảo tồn năng lượng*.

Định luật này áp dụng cho mọi biến đổi lý và hóa, ở cả vật chất sống lẫn vật chất không sống.

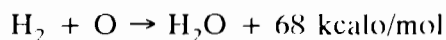
Tổng năng lượng chứa trong bất kỳ vật thể vật chất nào đều gồm hai phần, một là năng lượng liên quan với vật thể do vật đang chuyển chỗ, gọi là *động năng*, và hai là năng lượng liên quan với vật thể do vị trí hoặc do cấu trúc bên trong của vật, gọi là *thế năng*. Động năng của một vật đang di chuyển (chuyển chỗ) là đại lượng được xác định do khối lượng và vận tốc của nó. Vật di chuyển càng nhanh thì động năng của nó càng lớn, và ở một vận tốc di chuyển nhất định khối lượng vật càng lớn thì động năng của nó càng nhiều. Như vậy, di chuyển là một dạng năng lượng, và muốn cho một vật chuyển chỗ thì phải đem năng lượng đến cho nó. Thí dụ khi bóp cơ chúng ta cử động thì động năng đó là do hóa năng chuyển thành. Động năng cũng còn liên quan đến vận động các phân tử. Một vật thể càng nóng thì các phân tử của nó vận động càng nhanh và động năng các phân tử càng lớn. Như vậy nhiệt là một dạng năng lượng, đó là động năng của sự vận động phân tử.

Thế năng là năng lượng do cấu trúc hay do vị trí của vật, là năng lượng đang có tiềm năng sẽ trở thành động năng một khi được giải phóng. Thí dụ ta chuyển năng lượng đến cuốn sách khi nhấc sách lên giá cao; khi ở trên giá, sách có thế năng. Nếu ta để sách tự do rơi từ trên giá xuống sàn thì thế năng (thế năng do vị trí ở trên cao) chuyển thành động năng là sự rơi sách. Khi sách đập xuống sàn, động năng của sự rơi được chuyển thành tiếng động (rơi đánh "bịch") và thành nhiệt năng. Tiếng động và nhiệt đều là sự tăng vận động phân tử và đó là các dạng động năng. Một thí dụ trong cơ thể, ở thì tâm thu, tâm thất trái bơm máu vào động mạch chủ, dòng máu mạnh làm giãn thành quai động mạch chủ. Đó là động năng của dòng máu đã có một phần chuyển thành thế năng chứa trong cấu trúc đàn hồi của thành mạch. Sang thì tâm trương, tâm thất nghỉ, nhưng thành động mạch chủ có sức co đàn hồi tiếp tục duy trì dòng máu chảy liên tục, đó là thế năng chuyển về thành động năng.

Các chất dinh dưỡng có chứa hóa năng là một dạng thế năng nằm trong cấu trúc phân tử. Trong phản ứng hóa học (chuyển hóa trong cơ thể), cấu trúc tức là cách sắp xếp các nguyên tử trong phân tử có thay đổi, làm giải phóng thế năng. Thế năng hóa học tương tự như một lò xo bị căng, chứa thế năng. Công đã dùng kéo căng lò xo chuyển thành thế năng chứa trong lò xo bị căng. Khi lò xo được thả, không kéo căng nữa, thì thế năng được giải phóng trở thành động năng xuất hiện thành sự di chuyển đầu lò xo, và thành nhiệt, đó là lúc lò xo trở về trạng thái cũ. Liên kết hóa học giữa hai nguyên tử là do lực hấp dẫn điện tử có điện tích âm và proton mang điện tích dương. Sự cân bằng các lực đó trong liên kết hóa học chính là thế năng, cũng giống

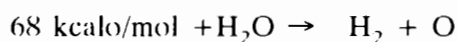
như cân bằng các lực ở dây lò xo bị kéo căng và cột lại ở trạng thái căng đó. Nếu liên kết hóa học bị bẻ gãy, thì thế năng có thể được giải phóng thành nhiệt. Ngược lại, có loại phản ứng hóa học phải cung cấp thêm năng lượng cho phân tử trong lúc tạo liên kết mới. Điều đó tương tự việc ta kéo căng dây lò xo dài thêm để tăng thế năng trong lò xo. Những biến đổi năng lượng trong bất kỳ phản ứng hóa học nào, đều có thể được trắc đạc (được đo) trong phòng thí nghiệm bằng cách đo lượng nhiệt nhả ra hay lấy vào phân tử trong phản ứng.

Năng lượng không thể được tạo ra, cũng không hủy đi, cho nên chênh lệch giữa thế năng phân tử tham gia phản ứng so với thế năng phân tử sản phẩm, là đúng bằng năng lượng đã cung cấp cho phản ứng hoặc được giải phóng ra. Chẳng hạn phản ứng giữa hydro và oxy tạo thành nước giải phóng lượng lớn nhiệt năng, đơn vị đo nhiệt lượng là calo, đó là lượng nhiệt nâng một gam nước lên thêm một độ Celsius (1°C). Các phản ứng hóa học thường liên quan đến hàng nghìn calo, nên dùng đơn vị kilo calo ($1 \text{ kcal} = 1000 \text{ cal}$). Tạo một mol nước từ hydro và oxy giải phóng 68 kcal nhiệt năng, phản ứng như sau:



Thế năng hóa học chứa trong 1 mol nước, so với thế năng vốn có trong các phân tử hydro và oxy, là giảm bớt đi 68 kcal.

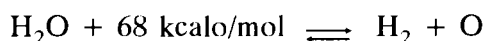
Quá trình có thể đảo ngược, tức là ta có thể bẻ gãy liên kết hóa trong phân tử nước và sắp xếp lại các liên kết để tạo lại các phân tử hydro và oxy ban đầu. Muốn làm được như vậy, phải cung cấp 68 kcal năng lượng cho 1 mol nước khiến cho các phân tử hydro và oxy lại chứa mức năng lượng cao như cũ. Phản ứng đảo ngược có thể viết như sau:



Phân tử nước nhận năng lượng là do trong lúc các phân tử nước va chạm nhau thì động năng được chuyển sang nhau. Trong một dung dịch, mỗi phân tử có một lượng động năng do phân tử đang vận động, và các phân tử đang vận động thì liên tục va chạm vào nhau. Khi hai phân tử va chạm nhau, thì động năng phân tử này có thể chuyển giao sang phân tử kia, y hệt hai quả cầu trên bàn bi-a. Người chơi bi chọc gây, quả cầu A lăn đi, nó đang có động năng. Quả A va vào quả B, quả A dừng lại, quả B lăn đi, đó là động năng quả A đã được chuyển giao sang quả B. Một phân tử khi va vào phân tử khác mà mất động năng sang cho phân tử sau, thì phân tử đầu giảm tốc độ vận động (trong thí dụ bi-a thì quả A giảm tốc độ đến mức dừng lại). Còn phân tử sau, nhận được năng lượng do va chạm mang lại, nên tăng vận tốc. Không phải bao giờ va chạm cũng truyền động năng từ phân tử nọ sang phân tử kia, mà có khi bẻ gãy kiến trúc điện tử của phân tử. Điều đó khiến cho động năng truyền vào phân tử có

tác dụng làm tăng thế năng bên trong cấu trúc phân tử. Một phân tử nước, thông qua việc va chạm với các phân tử khác có thể tiếp nhận một lượng thế năng bằng thế năng của các phân tử hydro và oxy tự do, lúc này phân tử nước có thể có phản ứng tạo ra hydro và oxy.

Trên đây là những nguyên lý về trao đổi năng lượng ứng dụng cho mọi phản ứng hóa học, và bất kỳ phản ứng nào cũng có thể đảo ngược lại nếu ta cung cấp đủ năng lượng cho hệ thống. Lấy ví dụ phản ứng của nước, ta có thể viết:



Trong đó hai mũi tên song song ngược chiều chỉ tính thuận nghịch của phản ứng.

Tiếp sau vấn đề năng lượng là vấn đề các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng hóa học như nồng độ, định luật tác dụng khối lượng, men, v.v. Những vấn đề này thường bàn bạc ở giáo trình hóa sinh hơn là ở sách sinh lý học.

5.2. ATP VÀ TY THỂ

5.2.1. Vai trò của ATP

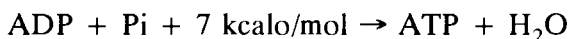
ATP là phân tử mang năng lượng, có chức năng vận chuyển năng lượng đến các nơi cần thiết cho tế bào sử dụng. Chỉ có thông qua ATP, tế bào mới sử dụng được thế năng hóa học cất dấu trong cấu trúc phân tử hữu cơ. Thực vậy khi một phân tử glucose phân giải thành CO_2 và nước, thì có 686 kcal/mol được giải phóng. Ở ống nghiệm, năng lượng đó tỏa đi dưới dạng nhiệt, mà chỉ có máy hơi nước mới có khả năng chuyển nhiệt thành công cơ học, còn tế bào thì không có khả năng đó.

Hóa năng được giải phóng trong tế bào sẽ được một cơ chế chuyển dịch thế năng hóa học, truyền dần từ phân tử nọ sang phân tử kia; nghĩa là năng lượng mà một phân tử mất đi, sẽ được chuyển dịch (được chuyển giao) sang cấu trúc hóa học của một phân tử khác, do đó không chuyển thành nhiệt.

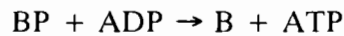
Ở mọi tế bào sống, từ vi khuẩn đến người, phân tử mang năng lượng chủ yếu là ATP tức *adenosin triphosphat*. Phân tử này có 3 phần: một cấu trúc vòng có các nguyên tử C, H, và N, gọi là adenin; một phân tử đường 5 carbon, là ribose và 3 nhóm phosphat kế tiếp nhau nối vào chất đường. Phân tử ATP phân giải, nhả năng lượng như sau. Với sự có mặt của nước, khi gãy dây liên kết giữa oxy với nguyên tử phospho (P) cuối cùng, thì tách ra một phân tử phosphat vô cơ (P_i), còn lại là adenosin diphosphat (ADP), và có 7 kcal/mol được giải phóng:



Ngược lại, muốn tổng hợp ATP từ ADP và P_i thì cần cung cấp 7 kcal/mol :



Người ta coi như năng lượng được đưa vào ATP và được giải phóng khỏi ATP, trong quá trình chuyển phosphat từ phân tử nọ sang phân tử kia, thí dụ ở đây, phosphat chuyển từ phân tử B sang phân tử C, theo loạt phản ứng như sau (P là phosphat)



Tức là năng lượng nằm trong nhóm phosphat chuyển từ phân tử B sang phân tử C, mà ATP chỉ là chất trung gian mang năng lượng và chuyển giao năng lượng.

Năng lượng chứa trong ATP có thể dùng thực hiện công ở tế bào, như co cơ, vận chuyển chất qua màng tế bào, tổng hợp các phân tử hữu cơ, v. v.

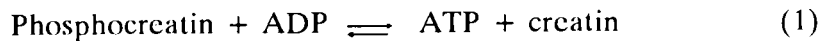
Năng lượng được liên tục quay vòng trong tế bào, qua ATP. Một phân tử ATP chỉ tồn tại vài giây thì năng lượng của nó đã được chuyển luôn sang phân tử khác, và ATP trở thành ADP, phân tử ADP mới được tạo ra này lại nhanh chóng được chuyển trở lại thành ATP do được ghép song hành với các phản ứng giải phóng năng lượng (tức là phản ứng phân giải glucid, lipid và protein). Tuy phân tử ATP chứa năng lượng trong cấu trúc của mình, nhưng chức năng của nó là vận chuyển năng lượng hơn là làm kho chứa năng lượng. Tổng năng lượng chứa trong toàn bộ các phân tử ATP một tế bào cũng chỉ đủ dùng cho tế bào đó trong vài giây.

Nhờ sử dụng được chất mang năng lượng thông dụng như ATP, tế bào có được khả năng linh hoạt sử dụng năng lượng. Hóa năng do phân giải glucid, lipid và protein giải phóng ra, có thể được ghép song hành với tổng hợp ATP, rồi ATP sẽ được tế bào sử dụng ở bất kỳ nơi nào cần đến. Hoạt động chức năng của tế bào đòi hỏi phải được cung cấp đủ năng lượng dưới dạng ATP, chứ thường không phụ thuộc vào nguồn đặc hiệu của năng lượng, điều đó thể hiện như sau. Giả sử năng lượng do phân giải glucose giải phóng ra, mà được chuyển thẳng đến các acid amin trong quá trình tổng hợp protein, thì như vậy tổng hợp protein sẽ phụ thuộc trực tiếp vào sự có mặt glucose, tức là sẽ đòi hỏi phải có mặt glucose ở ngay tại vị trí tổng hợp protein. Như vậy, nếu không có glucose ngay tại chỗ, thì sẽ không tổng hợp được protein. Nhưng trong thực tế sự sống, thiên nhiên đã tạo ra phân tử ATP là chất trung gian mang năng lượng, nhờ đó sự tổng hợp protein không còn đòi hỏi phải có mặt glucose tại chỗ cung cấp trực tiếp nữa, vì đã có năng lượng trữ trong ATP, mà năng lượng này có thể có được từ rất nhiều nguồn, không chỉ từ glucid mà từ lipid, hoặc từ protein đều được. Vật mang năng lượng trung gian ATP lại còn cho phép các phản ứng giải phóng năng lượng cứ việc diễn biến tại một vị trí của tế bào, trong khi các phản ứng sử dụng năng lượng lại xảy ra tại vị trí khác của tế bào cũng không sao, vì có ATP khuếch tán từ nơi giải phóng năng lượng sang nơi sử dụng năng lượng. Chính vì vậy, người ta còn gọi

ATP là "tiền" rất dễ đem đi sử dụng ở đâu cũng được.

5.2.2. Phosphocreatin

Ngoài ATP, cơ thể còn có phosphocreatin cũng là chất có liên kết giàu năng lượng. Phosphocreatin khác ATP ở chỗ không chuyển được năng lượng từ thức ăn sang các hệ chức năng của tế bào. Nhưng nó trao đổi năng lượng với ATP, khi dư ATP thì năng lượng đó chuyển creatin thành phosphocreatin giàu năng lượng, khi ATP được dùng vội đi thì năng lượng trong phosphocreatin lại chuyển về tái tạo ATP.



Nhờ đó nồng độ ATP hằng định ở mức cao và người ta gọi hệ ATP-phosphocreatin là một hệ đệm ATP.

5.2.3. Ty thể

Ty thể là những bào quan hình gậy (dài) hoặc hình hạt (tròn) dưới kính hiển vi quang học. Nay với độ phóng đại cao, dưới kính hiển vi điện tử, đó là những cấu trúc có trình độ tổ chức cao. Ty thể có hai màng phân biệt rõ rệt, màng ngoài thẳng trơn bao quanh toàn ty thể, còn màng trong có từng đoạn có nếp gấp chạy vào trung tâm làm thành những mào (cristae). Khoảng ở phần trung tâm gọi là chất cơ bản (matrix). Hầu hết ty thể hình gậy (hình trụ), số ít hình cầu. Kích thước lớn nhỏ tùy loại mô, nhưng thông thường đường kính 0,5 đến 1,0 μm và dài 3 μm . Số lượng ty thể trong một số tế bào nhiều ít tùy thuộc mức tiêu dùng năng lượng của loại tế bào như tế bào cơ tim dùng nhiều năng lượng có nhiều ty thể. Tế bào gan có chừng 800 ty thể, tế bào tinh trùng nhỏ hơn nhiều, chỉ có chừng 20.

Chức năng hàng đầu của ty thể là ghép song hành phản ứng tổng hợp ATP với phản ứng phân giải các phân tử hữu cơ giải phóng năng lượng. Nhiều người gọi ty thể là nhà máy cung cấp năng lượng (xí nghiệp điện lực) của tế bào, vì hầu hết ATP của tế bào được tổng hợp ở đây, cụ thể có tới 95% ATP do từ phân giải glucose và 100% do từ phân giải acid béo. Sự tổng hợp ATP trong ty thể diễn biến trong một quá trình song hành rất biệt hóa gọi là quá trình phosphoryl hóa oxy hóa (xem đoạn sau).

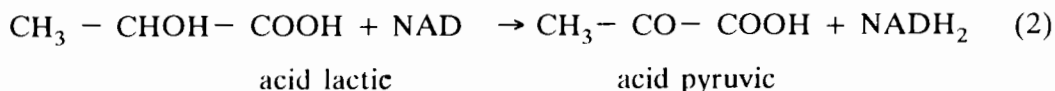
Ty thể có một số thuộc tính đặc biệt đáng lưu ý, là có khả năng vận chuyển tích cực một số ion qua màng, có thuộc tính co ngấn, có khả năng tổng hợp protein, thậm chí có thể sinh sản.

5.3. SỰ PHOSPHORYL HÓA OXY HÓA

Quá trình phosphoryl hóa oxy hóa (oxidative phosphorylation) là phản ứng gắn

phosphat vô cơ tự do vào ADP để tạo ATP và đòi hỏi sự có mặt của oxy dạng phân tử (cũng còn dịch là phosphoryl oxy hóa). Lượng oxy mà ty thể tiêu dùng trong quá trình này, chiếm hầu hết tổng lượng oxy tiêu dùng ở tế bào. Không có mặt oxy thì không tổng hợp được ATP bằng phosphoryl hóa oxy hóa, và tế bào chết do không có năng lượng. Bên trong ty thể, oxy kết hợp với hydro tạo thành nước.

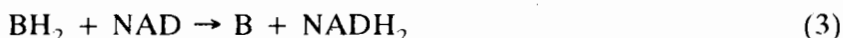
Trong quá trình phân giải glucid, mỡ và protein, có nhiều phản ứng hóa học có khâu lấy nguyên tử hydro từ các loại phản ứng trung gian trong quá trình phân giải. Các phản ứng đó (phản ứng lấy hydro) thường cần có một phân tử coenzym, như NAD chẳng hạn, để trong khi phản ứng diễn biến thì phân tử đó (NAD) nhận nguyên tử hydro chuyển đến. Một thí dụ cụ thể là sự chuyển acid lactic thành acid pyruvic, NAD nhận hydro từ acid lactic chuyển đến như sau:



Phương trình lấy hydro trên đây có thể viết dưới dạng khái quát hóa để thấy bản chất vấn đề:



Với phương trình khái quát hóa (3) này, ta thấy thế năng hóa học chứa trong phân tử BH_2 đã được chuyển tới phân tử NADH_2 , chuyển cùng với hai nguyên tử hydro. Tính chất năng lượng học của phản ứng (3) là rất giống sự chuyển dịch năng lượng khi phosphat từ cơ chất BP được chuyển trực tiếp tới ADP như đã thấy ở phần trên, với phản ứng (1). Có thể xếp hai phản ứng cạnh nhau:



Xếp như vậy, ta thấy rõ rằng:

Ở (1) năng lượng theo cùng phosphat di chuyển đến ADP

Ở (3) năng lượng theo cùng 2 nguyên tử H di chuyển đến NAD.

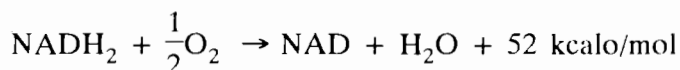
Kết quả của các di chuyển là thế năng hóa học của phân tử các loại cơ chất (glucid, mỡ, protein) có thể được chuyển đến các phân tử coenzym như kiểu NADH_2 . Năng lượng đó được quá trình phosphoryl oxy hóa sử dụng. Ta biết rằng nguyên tử H có thể được cung cấp do từ rất nhiều loại phân tử hữu cơ trong tế bào, vì vậy năng lượng từ các nguồn khác nhau đều có thể quy tụ cả về một chất mang năng lượng chung là ATP.

Năng lượng từ các phân tử mang hydro được chuyển sang ATP như sau. Để chuyển dần năng lượng từ NADH_2 sang ATP, có một loạt nhiều phản ứng ở màng ty thể,

làm cho thế năng trong NADH₂ được giải phóng dần từng ít một, liên quan với sự chuyển dịch điện tử từ hydro sang tới oxy, qua trung gian một dây chuyền vận chuyển điện tử nằm ở màng bên trong (màng khuôn) của ty thể. Dây truyền này gồm một loạt chất nhận điện tử (acceptor), trong đó có flavoprotein, nhiều protein, sulfua sắt, ubiquinon, và các cytocrom B, C₁, C, A, và A₃. Các nguyên tử sắt trong cytocrom có thể tồn tại dưới dạng feric Fe³⁺ hoặc dưới dạng ferơ Fe⁺⁺.

Dạng feric khi nhận thêm một điện tử thì chuyển sang dạng ferơ. Dạng ferơ của cytocrom có thế năng cao hơn dạng feric nên năng lượng đi kèm theo cùng điện tử mà vào phân tử dạng ferơ. Điện tử được truyền qua một loạt cytocrom. Hydro chuyển dịch từ vật mang hydro này sang vật mang khác. Cứ mỗi cytocrom dạng ferơ kế tiếp sau, lại có mức năng lượng thấp hơn cytocrom phía trước, cho nên có một năng lượng được giải phóng mỗi khi có chuyển dịch điện tử. Đến cuối dây thì cytocrom chuyển giao điện tử trực tiếp vào nguyên tử oxy, tạo ra oxy ion hóa kết hợp với các ion hydro tạo thành nước. Cứ mỗi bước đi trong lộ trình đó thì lại giải phóng một lượng nhỏ năng lượng.

Ta biết rằng nếu NADH₂ gặp trực tiếp và phản ứng trực tiếp với oxy, tạo ra 52 kcalol:



thì toàn bộ năng lượng đó được giải phóng dưới dạng nhiệt mà cơ thể không dùng để tổng hợp ATP được. Nhưng nếu hướng theo con đường dây chuyền vận chuyển điện tử, thì vẫn tổng lượng năng lượng đó được giải phóng, nhưng giải phóng từng bước nhỏ một, theo dần từng bước chuyển dịch điện tử. Mỗi khi năng lượng giải phóng trong bước nhỏ đó, thì phản ứng giải phóng năng lượng lại được ghép song hành với tổng hợp ATP, thế là tế bào có một phương thức chuyển dịch có hiệu lực cao để chuyển dần hóa năng đến ATP. Phản ứng cuối cùng của dây chuyền là các ion hydro gặp ion oxy, thì cũng chỉ giải phóng lượng nhỏ năng lượng vì thế năng nằm trong NADH₂ đã được giải phóng dần qua các bước trước rồi.

5.4. SỬ DỤNG NĂNG LƯỢNG

5.4.1. Các dạng năng lượng trong cơ thể

Hóa năng chứa trong các loại thức ăn glucid, lipid, protein là nguồn năng lượng của cơ thể. Cơ thể tiêu hóa, chuyển hóa các chất thành glucose sẵn sàng phân giải cho ATP, và thành glycogen là dạng dự trữ của glucose. Phần lớn nguồn năng lượng dự trữ trong cơ thể là dưới dạng mỡ trung tính, một gam mỡ cho 9 calo trong khi một gam glucid hoặc protein chỉ cho khoảng 4 calo. Protein là thành phần cấu trúc cơ thể, nhưng khi cần cũng có thể phân giải cho năng lượng dùng thực hiện công.

Phân tử ATP mang năng lượng thực hiện công, hoàn thành các chức năng của tế bào. Tế bào thực hiện *công hóa học* tạo các dây nối peptid giữa các acid amin trong quá trình tổng hợp protein. Tùy loại acid amin mà mỗi mol cần từ 500 đến 5000 calo để tổng hợp. Ngoài ra ATP còn cho năng lượng tổng hợp các chất trong cơ thể: tái tạo glucose từ acid lactic, tổng hợp acid béo từ acetyl coenzym A, tổng hợp cholesterol, các phospholipid, các hormon, tổng hợp urê là dạng đào thải ammonia (NH_3) rất độc cho cơ thể, dưới dạng không độc, v.v. .

Năng lượng của ATP còn dùng thực hiện *công cơ học*. ATP phân giải, cho năng lượng co cơ khi vận động.

Năng lượng của ATP còn dùng *vận chuyển chất qua màng tế bào*, như đưa K^+ vào trong tế bào, đưa Na^+ ra ngoài tế bào, thải H^+ ra khỏi tế bào ống thận, v.v. Cần có năng lượng mới đưa được các chất đi ngược bậc thang điện hóa như đưa chất từ chỗ nồng độ thấp lên chỗ nồng độ cao.

Năng lượng dùng cho *tuyến bài tiết* bao gồm việc tổng hợp các sản phẩm bài tiết và việc vận chuyển nước và các chất bài tiết ngược bậc thang điện hóa, thí dụ bài tiết nước bọt là đưa nước đi ngược bậc thang áp suất thẩm thấu.

Truyền xung động trên dây thần kinh cũng cần năng lượng vì xung động là sự lan truyền điện thế hoạt động dọc theo màng sợi thần kinh, mà muốn có điện thế thì cần vận chuyển các ion dương ra ngoài màng ngược chiều sự hấp dẫn của các ion âm bên trong màng sợi trục thần kinh.

5.4.2. Cơ thể tiêu dùng năng lượng

Mọi mặt hoạt động của cơ thể đều cần phải tiêu dùng năng lượng.

Chuyển hóa cơ sở là mức tiêu dùng năng lượng tối thiểu để duy trì sự sống dù lúc đó cơ thể không tiêu hóa, không cử động (nằm nghỉ). Đó là năng lượng dùng cho tim đập, cho cơ hô hấp thực hiện động tác thở, và cho thận tạo nước tiểu.

Khi *vận cơ*, công cơ học thực hiện là do hóa năng từ dây nối giàu năng lượng của ATP chuyển sang. Khi *điều nhiệt* cũng cần năng lượng, trời lạnh thì tốn nhiệt năng để sinh nhiệt chống lạnh, trời nóng thì tốn năng lượng sản xuất và bài tiết mồ hôi. Khi *tiêu hóa* cần có năng lượng phân giải các phân tử thức ăn, hấp thu chất dinh dưỡng vào dòng máu. Trên đây là phần năng lượng dùng duy trì sự sống của cơ thể.

Cơ thể trẻ đang phát triển còn cần thêm năng lượng dư so với cơ thể trưởng thành, dùng để tổng hợp protein và tổng hợp mô xương phát triển cơ thể. Để duy trì nòi giống, phải thực hiện *chức năng sinh sản*, bà mẹ mang thai không những cần một lượng thức ăn dư để có nguyên liệu tạo lập một cơ thể mới, mà còn cần một năng lượng dư để tạo lập những liên kết peptid và những liên kết hóa học khác trong quá trình tổng hợp protein và tổng hợp bộ xương đứa bé, tổng hợp xấp xỉ 4 kilogam thai và nhau.

5.4.3. Đo mức tiêu dùng năng lượng

Đo mức tiêu dùng năng lượng có nhiều ứng dụng thực hành y học.

Các phương pháp đo

Phép đo nhiệt lượng trực tiếp dùng một buồng cách nhiệt, đối tượng được đo ở hẳn trong buồng đó. Tất cả các dạng năng lượng cuối cùng đều thoái hóa thành nhiệt, nhiệt có thể làm nóng dòng nước chảy qua phòng, từ đó tính được lượng nhiệt đã tỏa ra, rồi đổi sang năng lượng đã tiêu dùng theo đơn vị calo (*). Để chứng minh nguyên lý thứ nhất của nhiệt động học trên cơ thể sống (hóa năng thức ăn trừ hóa năng chất thải, bằng các dạng năng lượng đã tiêu dùng trong cơ thể, và bằng lượng nhiệt thải ra) người ta đã thực nghiệm dài ngày và cân thức ăn cũng như chất thải (phân, nước tiểu).

Thực nghiệm đã xác minh sự đúng đắn của nguyên lý bảo tồn năng lượng, năng lượng không tạo ra, không mất đi, chỉ chuyển dạng tồn tại. Nguyên lý đó ứng dụng cho thể giới vô cơ cũng như cho cơ thể phức tạp như con người. Phép đo trực tiếp kể trên là phức tạp, cồng kềnh nên chỉ dùng nghiên cứu khoa học trong số ít trường hợp. Trong thực hành giữ sức khỏe con người, có các phương pháp tiện dụng hơn.

Phép đo nhiệt lượng gián tiếp dựa trên cơ sở "đương lượng nhiệt" của oxy, có độ đúng rất cao vì trên 95 phần trăm năng lượng là do phản ứng thức ăn với oxy. Khi 1 lít oxy chuyển hóa với glucose thì giải phóng 5,01 calo năng lượng, với tinh bột cho 5,06 calo, với mỡ 4,70 calo, còn với protein là 4,60 calo. Với khẩu phần trung bình, *cứ 1 lít oxy tiêu thụ trong cơ thể thì giải phóng 4,825 calo*, trị số 4,825 calo là *đương lượng nhiệt của oxy*. Nếu trong lúc đo cơ thể chỉ chuyển hóa glucid, hoặc chỉ chuyển hóa mỡ (hiếm) thì kết quả có thể sai hụt hoặc sai dư chừng 4 phần trăm. Trong thực hành, coi đó là sai nhỏ bỏ qua được.

Máy đo chuyển hóa thông dụng lâu nay là máy thiết kế theo nguyên lý đo thể tích thở (spirometer theo nguyên lý volumetry). Vì vậy có người gọi là máy đo hô hấp hay đo thông khí (spirometer) (Hình 4-9). Máy có một chuông úp lên thùng nước, trong chuông có oxy, ống dẫn để thở vào trong chuông. Đối tượng hít vào thì chuông hạ, thở ra thì chuông dâng lên, ghi thành một đồ thị. Đường chân đồ thị chênh lệch dần thể hiện mức tiêu thụ oxy vì cơ thể liên tục tiêu thụ oxy trong chuông, trong khi carbon dioxide nhả ra thì được hấp thụ vào vôi soda. Chỉ cần đo trong 6 phút, rồi từ mức chênh lệch của chân đồ thị hô hấp, tính ra số lít oxy tiêu thụ trong 1 giờ (= 6 phút x 10), và nhân với đương lượng nhiệt của oxy, ta có số calo năng lượng mà cơ thể đã tiêu dùng.

(*) Ở đây chính là kilocalo, có nước viết là "kcalo", có nước viết "Calo", ở ta những thập kỷ qua nhiều tài liệu quen viết calo và hiểu là kilocalo.

5.5. CÁC YẾU TỐ ẢNH HƯỞNG ĐẾN TỐC ĐỘ CHUYỂN HÓA

Vận động bắp cơ

Vận động bắp cơ là yếu tố mạnh nhất làm tăng mức chuyển hóa. Có tối đa một cơ bất kỳ có thể làm tăng mức chuyển hóa (sinh nhiệt) lên gấp trăm lần lúc nghỉ, như thể được vài giây. Hoạt động toàn cơ thể thì có thể tăng chuyển hóa gấp 50 lần trong vài giây, rồi gấp 20 lần trong nhiều phút ở một lực sĩ có rèn luyện.

Nhu cầu năng lượng đời thường

Một người nặng trung bình 55 kilogam, nằm yên suốt ngày, tiêu dùng chừng 1400calo. Ăn và tiêu hóa cần thêm chừng 180 calo, như vậy là nằm và ăn vừa phải thì tiêu dùng chừng 1600 calo. Ngồi trên ghế thì tiêu dùng 1800 đến 2000 calo. Lấy số tròn, mức chuyển hóa đủ sống nhẹ nhàng là cỡ 1800 calo một ngày.

Lao động

Lên thang gác trong ít phút cần năng lượng chừng gấp 17 lần so với nằm ngủ. Một ngày lao động chân tay dùng khoảng 5000 - 6000 calo, tức là cỡ 3 - 4 lần chuyển hóa cơ sở.

Tác dụng động lực đặc hiệu của protein

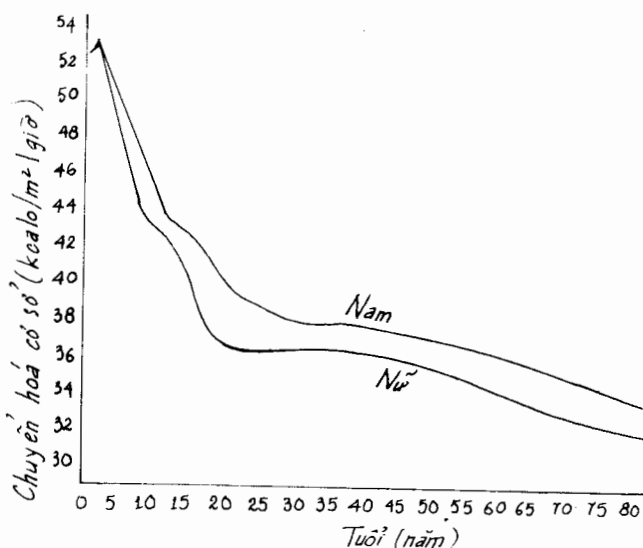
Sau bữa ăn nhiều glucid hoặc mỡ, mức chuyển hóa tăng chừng 4 phần trăm. Sau bữa ăn nhiều protein, chuyển hóa tăng trong một giờ thì đạt mức tối đa là 30 phần trăm cao hơn lúc nghỉ, và kéo dài mức tăng đó trong 3 tới 12 giờ. Đó là tác dụng động lực đặc hiệu của protein, người ta cho rằng tác dụng đó do nhiều yếu tố, mà chủ yếu là do một số acid amin gây tăng phản ứng hóa học ở tế bào.

Tuổi

Mức chuyển hóa cơ sở tăng từ sau khi sinh đến quãng 2 tuổi thì giảm dần cho đến già (Bảng 1 - 1 và Hình 1 - 12).

Hormon giáp

Khi tuyến bài tiết thyroxin tối đa, thí dụ trong bệnh Basedow, chuyển



Hình 1-12. Chuyển hoá cơ sở theo giới và tuổi.

hóa tăng 50 đến 100 phần trăm. Khi không bài tiết hormon tuyến giáp (mất tuyến, suy giáp nặng) chuyển hóa giảm chừng 40 phần trăm.

Hệ giao cảm và sự sinh nhiệt không run

Những xung động của hệ giao cảm gây giải phóng adrenalin và noradrenalin làm tăng mức sinh nhiệt mà cơ không run (khác sự run sinh nhiệt trong phản ứng khi bị rét) gọi là sự sinh nhiệt không run.

Bảng 1-1. CHUYỂN HOÁ CƠ SỞ NGƯỜI VIỆT NAM

Tuổi	Nam	Nữ	Tuổi	Nam	Nữ
4,5	56,4	53,4	25	39,0	36,1
6,5	55,1	51,1	26	38,5	37,8
8,5	52,5	49,1	27	38,1	37,3
10	49,6	47,3	28	39,4	37,6
11	47,8	47,2	29	38,0	37,6
12	48,1	45,7	30-34	39,1	36,1
13	46,7	44,6	35-39	38,4	37,5
14	44,6	42,9	40-44	39,2	36,6
15	43,5	42,4	45-49	39,2	36,2
16	42,0	39,5	50-54	38,8	36,0
17	42,2	39,0	55-59	36,9	36,6
18	41,6	38,9	60-64	37,9	36,8
19	40,1	38,2	65-69	38,7	36,0
20	41,5	37,7	70-74	36,6	35,6
21	40,5	37,3	75-79	34,5	35,2
22	39,3	37,4	80-84	35,9	-
23	39,6	37,2	85-89	35,4	-
24	38,5	37,7	90-110	33,6	33,2

Hormon tăng trưởng GH và hormon sinh dục nam làm tăng chuyển hóa 15 đến 20 phần trăm nhưng hormon sinh dục nữ tác dụng không rõ.

Khí hậu: người dân vùng nhiệt đới có chuyển hóa thấp hơn vùng băng giá địa cực chừng 10 đến 20 phần trăm, đó là sự thích nghi của tuyến giáp.

Giấc ngủ bình thường làm giảm chuyển hóa 10 - 15 phần trăm do giảm trương lực cơ và giảm hoạt động thần kinh giao cảm.

Suy dinh dưỡng kéo dài, làm giảm chuyển hóa 20 - 30 phần trăm. Ở giai đoạn

cuối của nhiều bệnh, trạng thái suy dinh dưỡng làm giảm chuyển hóa, thậm chí giảm nhiệt độ thân thể trước lúc chết.

5.6. CHUYỂN HÓA CƠ SỞ

Chuyển hóa cơ sở (CHCS) là mức tiêu dùng năng lượng tối thiểu trong điều kiện cơ sở. Điều kiện cơ sở là điều kiện cơ thể nghỉ ngơi hoàn toàn, không vận cơ, không tiêu hóa, không điều nhiệt, và vẫn đang thức. Điều kiện cơ sở được cụ thể hóa trong lúc đo chuyển hóa như sau: (1) chưa ăn gì từ ít ra 12 giờ đồng hồ; (2) đo buổi sáng sau một đêm ngủ yên tĩnh; (3) không vận cơ, không hút thuốc trước đó 1 giờ, từ nhà đi xe đến phòng xét nghiệm; (4) không suy nghĩ hoặc căng thẳng đầu óc trong lúc đo; (5) nhiệt độ phòng từ 20°C đến 26°C.

Ghi kết quả: kết quả đo chuyển hóa cơ sở (CHCS) là số kilocalo tiêu dùng trong một giờ, cho một mét vuông diện tích thân thể (kcalo/giờ/m^2) quy thành phần trăm tăng giảm so với số bình thường. Các toán đồ giúp tính diện tích thân thể và tính kết quả nhanh chóng. Trị số bình thường theo giới và theo tuổi đã được nhiều tác giả Âu Mỹ nghiên cứu, số liệu của Fleisch tổng hợp từ số liệu gốc của các tác giả có uy tín, là bảng số được sử dụng nhiều nhất (Hình 1-12). Số liệu trên người Việt Nam từ 50 tuổi trở xuống không khác biệt đáng kể so với số liệu của Fleisch (Bảng 1-1).

Ứng dụng của đo CHCS trong những thập kỷ qua là đã góp phần chẩn đoán bệnh tuyến giáp qua đánh giá tác dụng ngoại vi của hormon giáp. Ngày nay xét nghiệm hóa sinh và phóng xạ đã định lượng được hormon giáp và cho số liệu cùng hình ảnh có giá trị về chức năng giáp, nên không đo CHCS chẩn đoán bệnh tuyến giáp nữa. Tuy vậy, đo CHCS còn ích lợi khi: (1) không tiện xét nghiệm phóng xạ sau khi dùng iod; (2) thăm dò khả năng mỡ hoặc đói thuốc. Hiện nay có máy đo CHCS xách tay, nhanh gọn, không phiền hà, dựa trên nguyên lý đo độ dẫn điện của mô.

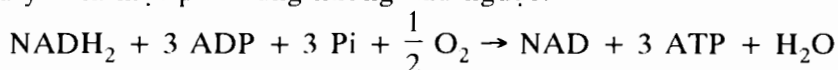
5.7. ĐIỀU HÒA CHUYỂN HÓA

Các phản ứng trình bày trên đều có thể tiến hành đồng thời trong một tế bào, nhưng tốc độ và hướng diễn biến mỗi phản ứng thì luôn có biến đổi. Có hai yếu tố trực tiếp ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng, là nồng độ các cơ chất trong tế bào, và hoạt độ các men của tế bào.

Phải có sẵn cơ chất, thì phản ứng mới diễn ra. Tính thấm của màng và hoạt động của các hệ vận chuyển, có ảnh hưởng đến lượng nguyên liệu bên trong tế bào. Càng có nhiều cơ chất, thì tốc độ phản ứng càng tăng, cho tới khi men đã bão hòa cơ chất, từ đó phản ứng là đạt mức tối đa.

Ta hãy xem xét phản ứng phosphoryl oxy hóa được điều hòa như thế nào, và chịu

ảnh hưởng thế nào của chuyển hóa glucid và lipid. Quá trình tổng quát của phosphoryl oxy hóa chủ yếu là một phản ứng không đảo ngược:



Tốc độ phản ứng tổng quát phụ thuộc vào nồng độ các cơ chất NADH_2 , ADP, Pi và O_2 . Chỉ một trong bốn thứ cơ chất thiếu, thì phản ứng không xảy ra. Thông thường, tế bào có đủ oxy nên nồng độ NADH_2 , ADP và Pi là những yếu tố hàng đầu quyết định tốc độ chung. Nếu có các chất đó với nồng độ cao, thì tế bào tiêu thụ lượng lớn oxy và phản ứng diễn biến nhanh. Nếu một trong ba cơ chất có nồng độ thấp, thì phản ứng chậm, oxy được tiêu thụ ít.

Tổng lượng ATP và ADP trong một tế bào thường có giá trị hằng định, tổng lượng NAD và NADH_2 cũng vậy. Khi nồng độ ATP tăng, thì nồng độ ADP giảm vì ADP dùng để tạo ATP. Với NADH_2 và NAD cũng vậy khi NADH_2 tăng thì NAD giảm. Giả sử một tế bào có đủ lượng glucose và acid béo, có thể được phân giải cho năng lượng tổng hợp ATP. Ta hãy xem xét mức tiêu thụ oxy ở tế bào để tổng hợp ATP.

Tốc độ tế bào dùng ATP để tổng hợp các chất, để co cơ, vận chuyển tích cực, là tùy theo môi trường đòi hỏi ở tế bào. Khi cơ co, năng lượng chuyển từ ATP sang sợi cơ, và ATP phân giải khiến cho môi trường có lượng lớn ADP và Pi. Theo định luật tác dụng khối lượng, điều đó làm tăng tốc độ phosphoryl oxy hóa và tăng tiêu thụ oxy miễn là có cung cấp đủ NADH_2 .

Nồng độ so sánh giữa ATP và ADP cũng ảnh hưởng tới tốc độ chuyển hóa glucose và acid béo. Ta nhớ rằng trong đường phân, ATP được hình thành từ ADP qua phosphoryl hóa cơ chất. Trong điều kiện cơ thể nghỉ ngơi, khi nồng độ ADP thấp, tốc độ phân giải glucose do đó cũng thấp tương ứng. Vì ATP được dùng tổng hợp glycogen, và ATP có nồng độ cao khi nghỉ, nên lúc này tổng hợp glycogen ưu thế hơn phân giải glucose. Như vậy là hàm lượng ATP và ADP ảnh hưởng lên hai con đường chuyển hóa đó qua nguyên lý tác dụng khối lượng.

Khi nghỉ ngơi, tốc độ phosphoryl oxy hóa chậm, do đó NADH_2 chuyển thành NAD cũng chậm theo. Hàm lượng NADH_2 tế bào cao, còn NAD thấp. Vì NAD là một cơ chất trong đường phân, NAD thấp thì phân giải glucose chậm, cũng giống như ADP thấp làm glucose phân giải chậm. Tác dụng NAD lên phân giải acid béo cũng theo hướng đó. Lúc nghỉ, ATP và NADH_2 đều có nồng độ cao nên thúc đẩy tổng hợp acid béo. Lúc hoạt động, nồng độ NADH_2 giảm và NAD tăng làm phân giải acid béo và phân giải glucose.

Tóm lại, ta thấy nồng độ tương đối ATP so với ADP, và NADH_2 so với NAD, có ảnh hưởng đến một số con đường chuyển hóa, là do thông qua nguyên lý *tác dụng khối lượng*. Khi nghỉ, tiêu thụ oxy thấp vì nồng độ ADP tế bào thấp. Nồng độ ADP

thấp đồng thời ATP và NADH_2 cao, đưa tế bào vào con đường tổng hợp glycogen và acid béo. Khi hoạt động, nồng độ ADP tăng làm tiêu thụ oxy tăng, trong khi nồng độ ATP và NADH_2 thấp có tác dụng thúc đẩy phân giải glucose và acid béo.

Sau tác dụng khối lượng, là *hoạt độ men* trong tế bào có ảnh hưởng đến tốc độ phản ứng. Tổng số phân tử men phụ thuộc vào tốc độ tổng hợp protein, một khi phân tử men đã hình thành thì hoạt độ của nó còn phụ thuộc vào một số yếu tố ảnh hưởng đến sự phản ứng của cơ chất đối với *trung tâm hoạt động* của men (active site, còn gọi là vị trí hoạt động). Nếu nhiều loại cơ chất cùng phản ứng với một men, nồng độ cao của một cơ chất A chẳng hạn có thể làm giảm tác dụng men lên cơ chất B do trung tâm hoạt động đó bị cơ chất A nồng độ cao chiếm chỗ nhiều thời gian.

Có trường hợp có một phân tử gắn chặt vào trung tâm hoạt động của men, làm men này không còn tác dụng với cơ chất bình thường nữa. Lại có khi một phân tử bám vào men nhưng không bám vào trung tâm hoạt động, mà vào một nơi khác, gây biến đổi hình dạng protein men. Các hiện tượng đó gọi là tương tác đối hình (allosteric interactions) có thể làm thay đổi hoạt độ men.

Có trường hợp nồng độ sản phẩm cuối cùng của một con đường chuyển hóa đã tăng cao và có tác dụng ức chế quá trình tiếp tục tạo sản phẩm, do đó tế bào có thể đưa cơ chất đầu dãy đi vào một con đường chuyển hóa khác. Đây là một *cơ chế điều khiển ngược* (feedback) ức chế một chuỗi phản ứng men, cơ chế này phát huy tác dụng khi nguyên lý tác dụng khối lượng không có khả năng kiểm chế tốc độ phản ứng, một khi sản phẩm cuối cùng có nồng độ quá cao.

6. ĐIỀU NHIỆT

6.1. THÂN NHIỆT

6.1.1. Hằng nhiệt và biến nhiệt

Nhiệt độ thân thể, gọi tắt là thân nhiệt, là một trị số hằng định ở các động vật cao cấp như Người, lớp Có vú, lớp Chim. Vì vậy các động vật này gọi là động vật *hằng nhiệt* hoặc còn gọi là động vật máu nóng. Còn các động vật thấp hơn, như lớp Lưỡng thê, lớp Bò sát, lớp Cá, gọi là động vật *biến nhiệt* (poikilotherme) vì thân nhiệt của chúng biến động theo nhiệt độ môi trường.

Cơ thể người có một cơ chế hoàn chỉnh giữ nhiệt độ thân thể ổn định, bao gồm các hiện tượng vật lý trao đổi nhiệt, các quá trình hóa học sinh nhiệt, được điều hòa qua hệ thần kinh trung ương.

6.1.2. Nhiệt độ trung tâm và ngoại vi

Người ta phân biệt nhiệt độ trung tâm và nhiệt độ ngoại vi.

Nhiệt độ trung tâm là nhiệt độ ở các phần sâu trong cơ thể như gan, não, các tạng, v.v. Nhiệt độ đó rất ổn định quanh trị số 37°C . Người ta còn gọi nhiệt độ trung tâm là nhiệt độ *phần lõi* cơ thể. Nhiệt độ trung tâm có thể dao động từ 36°C đến $37,5^{\circ}\text{C}$ vẫn coi là bình thường nhưng con số từ $36,5^{\circ}\text{C}$ đến 37°C là hay gặp nhất. Đo ở trực tràng trị số nhiệt độ cao hơn ở miệng chừng $0,5^{\circ}\text{C}$, đo ở nách thấp hơn miệng chừng $0,5^{\circ}\text{C}$, đo buổi chiều nhiệt độ cao hơn buổi sáng chừng nửa độ. Trong những điều kiện rất đặc biệt như đang vận cơ rất mạnh nhiệt độ trực tràng có thể lên tới $38 - 39^{\circ}\text{C}$ thậm chí 40°C , còn ở môi trường lạnh thì nhiệt độ trực tràng có thể xuống 36°C .

Nhiệt độ ngoại vi còn gọi là *nhiệt độ da* hay nhiệt độ *phần vỏ* cơ thể thì luôn luôn biến động theo nhiệt độ môi trường, và thấp hơn nhiệt độ trung tâm.

6.2. QUÁ TRÌNH SINH NHIỆT

Sinh nhiệt là do chuyển hóa, tức là do các quá trình phản ứng hóa học ở tế bào.

Nhiệt là sản phẩm phụ của chuyển hóa. Sự điều hòa chuyển hóa năng lượng sinh nhiệt còn gọi là điều hòa hóa học đối với nhiệt độ thân thể. Có các loại quá trình sinh nhiệt sau đây: (1) chuyển hóa cơ sở ở mọi tế bào; (2) chuyển hóa tăng thêm do cơ cơ, kể cả lao động, thể dục thể thao, và run cơ khi bị rét; (3) chuyển hóa tăng thêm do tác dụng thyroxin; (4) chuyển hóa tăng thêm do kích thích giao cảm bao gồm các xung động thần kinh giao cảm đến tế bào, và tác dụng adrenalin và noradrenalin, (5) chuyển hóa tăng thêm do tăng nhiệt độ của chính các tế bào.

6.3. QUÁ TRÌNH MẤT NHIỆT

Nếu như sinh nhiệt là quá trình hóa học diễn biến trong cơ thể (chuyển hóa ở tế bào) thì mất nhiệt là các quá trình vật lý của cơ thể tiếp xúc với môi trường.

Mất nhiệt có hai bước chính, bước một là chuyển nhiệt từ phần "lõi" ra phần "vỏ" ở phần ngoài cơ thể, và bước hai là sự chuyển nhiệt từ mặt da phần "vỏ" ra môi trường xung quanh.

6.3.1. Đặc điểm cấu trúc cơ thể

Thiên nhiên đã tạo cho các động vật hằng nhiệt, ít ra là hai cấu trúc có thuộc tính thuận lợi cho việc cơ thể giữ nhiệt lại cơ thể hay thải nhiệt khỏi cơ thể tùy nhu cầu, đó là lớp cách nhiệt và hệ tỏa nhiệt.

Lớp cách nhiệt bao gồm da, các mô dưới da, mỡ dưới da trong đó mỡ là chất cách nhiệt tốt nhất vì độ dẫn nhiệt của mỡ chỉ bằng một phần ba các mô khác. Bình thường, khi da không ở trạng thái giãn mạch đỏ ửng có nhiều máu mang nhiệt từ nội tạng ra, thì lớp cách nhiệt có hiệu lực bằng quãng ba phần tư hiệu lực một bộ quần áo thường.

Lớp cách nhiệt của đàn bà tốt hơn đàn ông vì lớp mỡ dưới da dày hơn.

Gấu và cá voi ở Bắc cực có lớp mỡ dưới da rất dày hơn gấu và cá voi ở vùng ấm áp.

Nhờ có lớp cách nhiệt, bề mặt da có thể có nhiệt độ thấp xuống xấp xỉ như không khí môi trường, ở 20°C chẳng hạn, mà nhiệt độ trung tâm vẫn dễ dàng duy trì xung quanh 37°C .

Hệ tỏa nhiệt, và dòng máu mang nhiệt từ trung tâm ra lớp da: Nếu như lớp cách nhiệt tác dụng như một cấu trúc thụ động, có thuộc tính đơn thuần và ít biến đổi là ngăn trở sự trao đổi nhiệt, thì hệ tỏa nhiệt là một hệ thống năng động điều chỉnh dòng máu từ trung tâm ra ngoài da. Dòng máu này được điều chỉnh tăng giảm không theo nhu cầu nuôi dưỡng cơ thể, mà theo nhu cầu giữ nhiệt hay thải nhiệt.

Có nhiều mạch máu đi từ bên trong cơ thể, xuyên qua lớp mỡ dưới da cách nhiệt, phân chia chằng chịt ngay sát dưới mặt da. Đặc biệt quan trọng trong số này là các búi tĩnh mạch khá dày đặc ngay dưới da và nhận máu từ các mao mạch đi thẳng qua các mạch nối thông động tĩnh mạch mà vào búi tĩnh mạch. Các cấu trúc này có thể thay đổi lưu lượng máu chảy rất nhiều, từ chỗ không để máu qua, đến mức cho lọt qua tới 30 phần trăm lưu lượng tim. Ngoài ra các cấu trúc này rất phát triển ở những phần cơ thể phơi ra ngoài trời, như bàn tay, bàn chân, vành tai. Ở nhiệt độ không khí 24°C , hệ mạch này co nhỏ hoàn toàn, hệ số dẫn nhiệt của hệ thống này là 1 đơn vị, ở không khí 43°C hệ mạch này giãn rộng, hệ số dẫn nhiệt lên 7 đơn vị. Với hệ thống này, da là một vật tỏa nhiệt, và dòng máu mang nhiệt từ trung tâm cơ thể ra mặt da (từ lõi ra vỏ) có thể giảm khi cần giữ nhiệt, và tăng khi cần thải nhiệt. Lưu lượng dòng máu chịu sự điều khiển của hệ thần kinh giao cảm.

6.3.2. Cơ sở vật lý học của thải nhiệt ở da

Các hiện tượng vật lý thải nhiệt từ da ra môi trường xung quanh là bức xạ, dẫn nhiệt và bay hơi.

Bức xạ nhiệt là sự phát ra tia nóng hồng ngoại là loại sóng điện từ, tia hồng ngoại này mang nhiệt từ vật có nhiệt độ cao như da người ở 30°C , đến vật có nhiệt độ thấp hơn như tường, đồ đạc ở 20°C . Một người không quần áo ngồi trong phòng mát có thể bức xạ tới 60 phần trăm tổng lượng nhiệt mình sinh ra. Bức xạ chỉ phụ thuộc nhiệt độ da và nhiệt độ đồ vật xung quanh và ở cách xa, không phụ thuộc vật tiếp xúc với da như không khí. Khi đồ vật có nhiệt độ cao hơn da thì các vật đó bức xạ nhiệt vào trong cơ thể.

Dẫn nhiệt là sự truyền nhiệt trực tiếp từ mặt da sang vật tiếp xúc với da. Da có thể tiếp xúc với không khí, hoặc với nước khi ngâm mình trong nước, hoặc với vật rắn

như khi da dẹt chạm vào bàn, ghế, tường, v.v. Trời nóng người còi trần trong nhà là làm tăng dần nhiệt sang không khí, và còi trần nằm sàn gạch hoa là làm tăng dần nhiệt sang sàn. Bình thường, mất nhiệt do dẫn nhiệt chiếm 18 phần trăm lượng nhiệt cơ thể. Thái nhiệt bằng *đối lưu* là một biến thể của thái nhiệt do dẫn nhiệt, vì thực chất đó là dẫn nhiệt từ da sang không khí và ngay sau đó không khí đối lưu (tức là không khí chuyển chỗ, thành gió) đưa khí nóng ra chỗ khác và có không khí mát lại đến tiếp xúc với da. Quanh cơ thể luôn có dòng đối lưu nhỏ vì không khí tiếp xúc với da nóng lên trở thành nhẹ và bốc lên cao để có một làn không khí khác còn mát đến thay thế. Khi có gió thì gió có tác dụng đối lưu rất mạnh, làm nhanh chóng thái nhiệt do đối lưu. Ở tốc độ thấp thì hiệu lực làm lạnh của gió xấp xỉ tỉ lệ với *căn bậc hai của vận tốc gió*. Thí dụ gió thổi với vận tốc 2 mét/1 giây so với vận tốc 0,5 mét/1giây là vận tốc nhanh gấp 4 thì hiệu lực làm lạnh chỉ gấp 2 lần vì căn bậc hai của 4 thì bằng 2. *Khi cơ thể ngâm nước* thì sự truyền nhiệt và đối lưu nhiệt nhanh hơn rất nhiều so với ở không khí, vì tỉ nhiệt của nước cao hơn của không khí rất nhiều lần.

Bay hơi là phương thức thái nhiệt đặc biệt ích lợi cho cơ thể khi nhiệt độ môi trường cao hơn nhiệt độ da vì lúc này nhiệt không thể qua bức xạ và dẫn nhiệt mà tỏa ra khỏi cơ thể, thậm chí nhiệt từ không khí và từ các vật thể còn chuyển vào cơ thể. Một gam nước bay hơi trên mặt da lấy đi 0,58 kilocalo nhiệt. Khi cơ thể không ra mồ hôi vẫn có *bay hơi không cảm thấy*, đó là bay hơi qua da và qua phổi. Phương thức thái nhiệt này chiếm trung bình 22 phần trăm lượng nhiệt và là sự thái nhiệt bắt buộc, cơ thể không điều chỉnh theo nhu cầu điều nhiệt được. Nước bay hơi này là do liên tục khuếch tán các phân tử nước qua da và qua các bề mặt hô hấp. Sự *mất nhiệt do bay hơi mồ hôi* có thể được cơ thể điều khiển cho tăng giảm theo nhu cầu thái nhiệt tùy nhiệt độ môi trường. Ở môi trường *không khí có nhiệt độ cao* thì bay hơi là cơ chế duy nhất để thái nhiệt. Có người dân vùng lạnh bị tật bẩm sinh không có tuyến mồ hôi, người đó đáp ứng với khí hậu lạnh rất tốt, nhưng nếu sang ở xứ nhiệt đới có thể bị chết vì không ra mồ hôi thái nhiệt, và nhiệt độ tăng dần cho đến khi bị say nóng và chết.

6.4. CÁC CƠ CHẾ CHỐNG NÓNG

Tuyến mồ hôi nhận các sợi thần kinh *giao cảm tiết cholin*. Phần lớn các tuyến mồ hôi không nhận các sợi thần kinh tiết noradrenalin, tuy vậy các tuyến lại chịu tác dụng kích thích của các hormon adrenalin và noradrenalin trong máu. Điều sau cùng này là quan trọng vì khi cơ thể vận động thì tuyến tủy thượng thận tiết ra hai hormon đó, đúng vào lúc cơ thể đang cần thái lượng nhiệt dư do vận cơ tạo ra.

Cơ chế bài tiết mồ hôi

Tuyến mồ hôi hình ống, có hai phần là *phần búi* (ống cuộn) ở hạ bì là phần tiết

mồ hôi, và *phần ống* (ống dẫn thẳng) đi xuyên qua lớp bì và biểu bì. Phần búi tiết ra một chất lỏng gọi là *dịch dầu*, khi dịch này đi qua ống dẫn ra ngoài thì nồng độ và thành phần dịch thay đổi thành mồ hôi. Dịch dầu có thành phần rất giống huyết tương, chỉ khác là không có protein. Khi dịch dầu chảy qua phần ống dẫn ra ngoài thì các ion natri và clorua được hấp thu lại một phần. Ở người dân xứ lạnh nồng độ natri và clorua còn tương đối cao trong mồ hôi, tuy vậy mức độ mất các ion đó không nhiều vì lượng mồ hôi không lớn. Khi người xứ lạnh ở một thời gian ở môi trường nóng, cơ thể thích nghi với nóng do hai điều, một là tiết nhiều mồ hôi, hai là các ion natri và clorua được tái hấp thu nhiều hơn trong lúc dịch dầu đi qua ống dẫn. Sự thích nghi cho phép cơ thể chống nóng hiệu lực hơn (nhiều mồ hôi bay hơi thải nhiệt), đồng thời tiết kiệm natri và clorua trong điều kiện mất nhiều mồ hôi. Sự tiết kiệm natri này thực hiện dưới tác dụng của aldosteron là một hormon của vỏ thượng thận. Người xứ lạnh mới sang ở xứ nóng bị mất rất nhiều mồ hôi và mất muối theo mồ hôi. Sau thời gian thích nghi thì chỉ mất ít mồ hôi, và mồ hôi có hàm lượng muối thấp. Người Việt Nam thích nghi lâu đời với khí hậu nóng, có hàm lượng muối trong mồ hôi thấp hơn người xứ lạnh, và trong cùng một hoàn cảnh nhiệt độ cao như nhau, thường tiết mồ hôi ít hơn người xứ lạnh.

Tăng thông khí thải nhiệt

Một số loài động vật thấp có rất ít khả năng thải nhiệt ở bề mặt da vì có lông và vì có ít hoặc không có tuyến mồ hôi. Các loài đó phát triển cơ chế tăng thông khí thải nhiệt như sau. Ở vùng dưới đồi có trung tâm thông khí (panting center) có liên hệ mật thiết với trung tâm điều khiển thở (pneumotaxic center) ở cầu não. Khi máu có nhiệt độ cao lên thì tác động khiến trung tâm tăng thông khí phát xung động làm tăng lưu lượng thở. Đây là hiện tượng tăng thông khí thải nhiệt khác với tăng thông khí lấy oxy. Tăng thông khí lấy oxy khi vận cơ nặng, thì tăng cả tần số thở lẫn biên độ thở. Ngược lại tăng thông khí thải nhiệt phải sao cho chỉ tăng dòng khí qua lại để tăng mức đối lưu và bay hơi thải nhiệt ở niêm mạc đường hô hấp trên, nhưng đồng thời phải không tăng trao đổi khí phế nang kẻo sẽ gây rối loạn thăng bằng toan kiềm của cơ thể. Do đó trung tâm tăng thông khí thải nhiệt (còn gọi là trung tâm thở hỗn hển, thở dốc, panting center) tạo một kiểu thở nhanh và nông. Thở nông thì không tăng thông khí phế nang, tránh rối loạn thăng bằng toan kiềm.

Giãn mạch da thải nhiệt có thể xảy ra ở rất nhiều phần cơ thể, làm cho phần da đó đỏ lên. Khi giãn mạch hoàn toàn, lượng nhiệt thải từ trung tâm ra mặt da có thể tới gấp tám lần lúc thường. Giãn mạch là do ức chế các trung tâm thần kinh giao cảm ở phần sau của vùng dưới đồi.

Giảm mức sinh nhiệt do ức chế sự run cơ và ức chế sự sinh nhiệt hóa học (sinh nhiệt hóa học là sự sinh nhiệt dưới tác dụng của bài tiết adrenalin).

6.5. CÁC CƠ CHẾ CHỐNG LẠNH

Cơ thể có nhiều cơ chế tăng sinh nhiệt và giảm mất nhiệt để chống lạnh.

Co mạch da do các xung động giao cảm ở phần sau của vùng dưới đồi, có tác dụng giảm mức mang nhiệt từ trung tâm cơ thể ra ngoài da.

Dựng chân lông dưới tác dụng giao cảm làm tăng bề dày lớp lông cách nhiệt của các loài thú. Ở loài người, hiện tượng "són da gà" khi da bị lạnh, là một phản ứng với lạnh nhưng không có hiệu lực thực tế chống lạnh. Đó chỉ là vết tích còn lại của một chức năng chống lạnh thời xa xưa khi tổ tiên loài người là khi có lông, nhưng đến nay chức năng đó đã tiến hóa qua quá trình lâu dài thích nghi xã hội kỹ thuật (quần áo, nhà, sưởi).

Run cơ sinh nhiệt là một cơ chế chống lạnh dưới sự điều khiển của một trung tâm nằm ở quãng lưng giữa của phần sau của vùng dưới đồi, giáp vách não thất ba, gọi là *trung tâm run cơ*. Bình thường trung tâm này bị ức chế bởi trung tâm nhiệt ở vùng trước thị - trước dưới đồi, nhưng trở thành hoạt động khi nhận được tín hiệu lạnh do từ da vào. Khi đó trung tâm run cơ phát xung động qua các nơron, đến các cơ, đó là những tín hiệu không gây co cơ mà làm tăng trương lực toàn bộ các cơ, khi trương lực vượt lên trên một ngưỡng nhất định thì phát sinh run. Khi run cơ do rét, lượng nhiệt sinh ra nhiều tới gấp bốn lần lúc thường.

Sinh nhiệt hóa học là sự sinh nhiệt do tăng chuyển hóa tế bào dưới tác dụng adrenalin và noradrenalin trong máu, và tác dụng các xung động thần kinh giao cảm. Cơ chế sinh nhiệt hóa học là sự khử song hành phản ứng phosphoryl oxy hóa, tức là tách phản ứng oxy hóa khỏi phosphoryl hóa, chỉ có oxy hóa hoàn toàn sinh nhiệt không tạo ATP. Sinh nhiệt hóa học liên quan rất chặt chẽ với một loại mỡ đặc biệt gọi là mỡ nâu, mỡ này chứa nhiều ty thể loại đặc biệt chỉ tiến hành oxy hóa mà không gắn song hành với phosphoryl hóa tạo ATP. Tế bào mỡ nâu nhận nhiều sợi thần kinh giao cảm.

Động vật thực nghiệm thích nghi với lạnh thì tăng mức sinh nhiệt hóa học 100 đến 500 phần trăm, còn chưa thích nghi thì chỉ tăng một phần ba so với động vật đã thích nghi. Loài người không có mỡ nâu, ít tăng sinh nhiệt hóa học, riêng trẻ nhỏ, nhất là sơ sinh thì có mỡ nâu.

Tăng tiết thyroxin chống lạnh: thực nghiệm đặt lạnh lên vùng trước thị trước dưới đồi có tác dụng thông qua tuyến yên làm tuyến giáp tiết thyroxin. Thyroxin làm tăng chuyển hóa tế bào toàn cơ thể nhưng theo một cơ chế sinh nhiệt hóa học khác với mô tả ở phần trên. Người ta chỉ biết rằng thực nghiệm cho động vật thích nghi với lạnh thì sau nhiều tuần lễ, tuyến giáp phì đại mới có cơ chế tăng sinh nhiệt này.

Bộ đội miền vĩ tuyến dưới, lên đóng quân ở Bắc cực nhiều tháng thì tăng chuyển hóa cơ sở. Dân Eskimo là thổ dân ở Bắc cực có chuyển hóa cơ sở cao.

6.6. ĐIỀU HÒA THÂN NHIỆT

Điều hòa thân nhiệt, gọi tắt là điều nhiệt, là quá trình cơ thể điều chỉnh và cân đối cường độ của sinh nhiệt và của mất nhiệt, sao cho nhiệt độ trung tâm của cơ thể được duy trì ổn định xung quanh trị số 37°C . Một người không quần áo ở trong phòng không khí khô, với các nhiệt độ từ 0°C đến 70°C , thì phản ứng như sau. Trong vòng 15°C đến 55°C , cơ thể điều nhiệt được và nhiệt độ duy trì quanh 37°C . Dưới 15°C hoặc trên 55°C cơ thể không điều nhiệt nổi, sẽ chết vì nhiệt độ thân thể xuống thấp quá, hoặc lên cao quá.

Trên đây là số liệu thực nghiệm trên người Âu, trong không khí khô. Người Việt Nam do thích nghi có thể quen chịu nóng hơn, yếu chịu rét hơn, và ở không khí ẩm nhiệt độ khó chống nóng hơn, nên phạm vi duy trì thân nhiệt có thể khác đôi chút so với số liệu đã dẫn. Dù sao có điều chắc chắn là "chỉ có thể điều nhiệt trong một phạm vi nhiệt độ nhất định". Sự điều nhiệt được thực hiện hầu như hoàn toàn do cơ chế feedback thần kinh, các quá trình thần kinh điều hòa đó diễn biến ở vùng dưới đồi. Không phải là một trung tâm mà là có nhiều trung tâm điều nhiệt nằm tại vùng dưới đồi.

Để thực hiện cơ chế feedback điều nhiệt, cơ thể có những bộ phận cảm thụ nhiệt (receptor), bộ phận phát hiện nhiệt (detector) có các trung tâm tích hợp, và các nơron đáp ứng.

Các receptor nhiệt ở ngoại vi (ở da và ở mô sâu)

Các receptor nhiệt (cảm thụ nhiệt) ở ngoại vi cơ thể bao gồm cả cảm thụ nóng và cảm thụ lạnh, trong đó có nơi số lượng bộ phận cảm thụ lạnh nhiều gấp mười số cảm thụ nóng. Như vậy sự nhận biết tình hình nhiệt độ ở ngoại vi, chủ yếu là nhận biết lạnh. Khi da bị lạnh, các cảm thụ lạnh truyền xung động về trung ương gây sinh nhiệt, như run, ức chế tiết mồ hôi, co mạch da.

Cơ quan phát hiện nhiệt ở vùng dưới đồi

Phản ứng đáp ứng điều nhiệt có mô hình kinh điển *cung phản xạ* 5 phần: receptor da - truyền vào - trung tâm - truyền ra - cơ quan đáp ứng.

Ngoài ra, phản ứng điều nhiệt lại còn có thể được phát động do tác động trực tiếp của nhiệt lên khâu *trung tâm* ở não nữa. Thực nghiệm với kim nhiệt có dòng nước bên trong làm đổi nhiệt độ kim, đặt kim đó vào các vùng của não, cho thấy có một vùng

kiểm soát thân nhiệt là nơi có các nhân trước thị và các nhân phản trước của vùng dưới đồi, gọi chung là vùng trước thị-trước dưới đồi.

Vùng trước thị-trước dưới đồi có nhiều nơron nhạy cảm nóng, và ít nơron nhạy cảm lạnh (chúng một phần ba) gọi chung là các cơ quan phát hiện nhiệt (detector). Các detector phát xung gây phản ứng điều nhiệt, như vậy là tác dụng trung tâm, khác với tác dụng phản xạ là do thông tin từ các receptor ở ngoại vi (da) truyền về. Như vậy là đã có những tác giả dùng thuật ngữ phân biệt receptor ở ngoại vi, detector ở trung ương. Dù sao có hai loại đều là các nơron, và đều hoạt động như những cảm biến (sensor). Có tác giả gọi vùng trước thị hay vùng rộng trước thị-trước dưới đồi là một *trung tâm điều nhiệt*. Đến đây đã thấy rằng vùng dưới đồi có cấu trúc và chức năng vô cùng phong phú, đa dạng và phức tạp tuy chúng ta mới đề cập đến một phần của chức năng điều nhiệt. Vùng dưới đồi còn rất nhiều chức năng quan trọng khác.

Phần sau của vùng dưới đồi tích hợp các tín hiệu nhiệt

Phần quan trọng của các tín hiệu nhiệt là xuất phát từ các receptor ở ngoại vi (ở da) và các tín hiệu đó đóng góp điều nhiệt là thông qua vùng dưới đồi, và là ở hai rìa bên của phần sau của vùng dưới đồi.

Phần sau của vùng dưới đồi là nơi tích hợp các loại tín hiệu nhiệt. Có hai loại tín hiệu chính xuất xứ từ hai vùng khác nhau. Thứ nhất là loại xuất xứ từ các receptor ngoại vi cơ thể thông báo về tình hình nhiệt ở ngoài da, thứ hai là loại tín hiệu xuất xứ từ vùng trước thị-trước dưới đồi thông báo về tình hình nhiệt ở trung tâm cơ thể. Hai loại tín hiệu này đều hội tụ về phần sau của vùng dưới đồi, và tại đó được tích hợp (integration) tức là được hợp nhất, thống nhất, đưa đến nhận định toàn cảnh về tình hình nhiệt, từ đó sẽ đưa ra các mệnh lệnh về phản ứng sinh nhiệt hay thải nhiệt.

Các cơ chế đáp ứng nơron

Sau khi các trung tâm ở phần sau vùng dưới đồi đã tích hợp mọi loại tín hiệu và đã đánh giá là cơ thể đang nóng quá hay lạnh quá, thì chúng phát xung ra các cơ quan đáp ứng ngoại vi thực hiện các biện pháp tăng nhiệt hay giảm nhiệt đã nói ở các phần trên (đoạn 6.4 và đoạn 6.5).

Khái niệm về một "điểm chuẩn" để giữ nhiệt độ ổn định

Để có ý niệm về cái gọi là "điểm chuẩn" (set point) giữ nhiệt độ ổn định, ta hãy xem xét một mô hình điểm chuẩn nhiệt đơn giản trong dụng cụ kỹ thuật của đời thường. Cái bàn là có nút vặn ở nấc 1 thì nóng già để là quần áo thường, vặn nấc 2 thì nóng vừa để là đồ len dạ. Hai nấc đó là hai "điểm chuẩn" nhiệt độ, vặn nút ở nấc nào thì các rô-le điện giữ nhiệt độ ở mức đó cho hợp nhu cầu. Cơ thể bình thường

có "điểm chuẩn" ở 37°C , khi bị cơn sốt rét (malaria), là "nút" điều nhiệt được "vặn lên" điểm chuẩn cao (thí dụ 39°C), cơ thể run đặc trưng của cơn sốt rét, run cơ là một cơ chế sinh nhiệt, đưa nhiệt độ thân thể lên điểm chuẩn 39°C . Sau đó "nút" lại vặn về điểm chuẩn bình thường 37°C , và cơ thể bắt đầu ra mồ hôi, đó là cơ chế thải nhiệt đưa nhiệt độ thân thể về dần mức 37°C .

Ở những nơi có bệnh sốt rét lưu hành rất dễ chứng kiến hai giai đoạn run và ra mồ hôi điển hình của cơn sốt rét cấp tính, đó là một minh họa của hai lần "vặn nút điểm chuẩn" điều nhiệt. Đương nhiên, cấu trúc các trung tâm điều nhiệt vùng dưới đồi là vô cùng phức tạp hơn cái nút điện có ro-le cắt mạch, dù sao các tài liệu sinh lý học hiện nay thường vẫn dùng từ ngữ hình ảnh "điểm chuẩn" (set point) để diễn tả hiện tượng sinh lý đó.

6.7. RỐI LOẠN CHỨC NĂNG ĐIỀU NHIỆT

6.7.1. Sốt

Sốt là trạng thái thân nhiệt cao hơn bình thường, có thể do rối loạn hoạt động bình thường của bản thân não, hoặc do các chất độc tác động lên các trung tâm điều nhiệt. Sốt có nhiều nguyên nhân như bệnh nhiễm khuẩn, u não, v.v.

Nhiều chất như *protein*, sản phẩm phân giải *protein*, *độc tố lipopolysaccharid* của vi khuẩn có thể vặn lại cái nút *điểm chuẩn nhiệt* ở vùng dưới đồi, cho lên một mức nhiệt độ cao hơn bình thường. Các chất đó gọi là *chất gây sốt*.

Interleukin-1 và *cơ chế tác dụng của chất gây sốt*: Có chất đưa vào cơ thể thì tác dụng trực tiếp lên vùng dưới đồi, nâng điểm chuẩn nhiệt, do đó gây sốt. Lại có chất khác tác dụng gián tiếp sau nhiều giờ, thí dụ nội độc tố của vi khuẩn Gram âm. Vi khuẩn vào cơ thể liền bị thực bào, sản phẩm cuối cùng của thực bào đưa vào các dịch thân thể chất *interleukin-1* còn gọi là *chất gây sốt của bạch cầu* hay *chất gây sốt nội sinh*, chỉ cần lượng 0,1 microgam độc tố lipopolysaccharid gặp hệ bạch cầu là đủ gây sốt. Chỉ cần vài nanogam interleukin-1 được tạo ra cũng gây sốt.

Người ta cho rằng interleukin-1 tạo nên một *prostaglandin*, chất này tác dụng lên vùng dưới đồi gây sốt. *Aspirin* ức chế sự tạo thành prostaglandin nên làm giảm sốt và gọi là chất chống sốt.

Tổn thương não (thí dụ mô não) hoặc chèn ép não do u nhiều khi gây sốt.

Khi bắt đầu cơn sốt, có tăng cường các quá trình sinh nhiệt như co mạch, dựng chân lông, bài tiết adrenalin, run cơ. Khi hết cơn có các quá trình tăng thải nhiệt như giãn mạch, ra mồ hôi.

6.7.2. Cơ thể ở môi trường rất nóng

Say nóng là tăng thân nhiệt khi nhiệt độ môi trường quá cao, vượt khả năng thải nhiệt. Nếu môi trường không khí khô và có đối lưu gió thì thải nhiệt do bay hơi còn thuận lợi, nếu độ ẩm môi trường đến 100%, thì nhiệt độ không khí 34°C đã có thể làm tăng thân nhiệt. Thân nhiệt lên đến cỡ 41,5 - 42 °C thì bị say nóng. Khi nhiệt độ tăng cao, hiệu lực điều nhiệt của vùng dưới đồi giảm đi, nên lại càng tăng thân nhiệt, thành vòng luẩn quẩn. Triệu chứng say nóng là hoa mắt, choáng váng, da nóng và đỏ, có thể mê sảng và bất tỉnh. Triệu chứng nặng thêm nếu có *sốc tuần hoàn* do mất nước và điện giải qua mồ hôi. *Say nắng* là một dạng của say nóng, có thêm tia bức xạ mặt trời.

Sự thích nghi với nóng cao: các tư liệu nghiên cứu trên công nhân làm việc dưới mỏ sâu 2 kilomet, không khí nóng gần 37°C, độ ẩm gần 100 phần trăm, cũng như trên bộ đội rèn luyện di năng, cho thấy có hiện tượng thích nghi sau vài tuần lễ sức chịu đựng gánh nặng nhiệt tăng lên. Thích nghi thể hiện bằng tăng mồ hôi, tăng thể tích huyết tương, giảm thải muối (do tăng tiết aldosteron).

6.7.3. Cơ thể ở môi trường rất lạnh

Khi bị lạnh như rơi vào nước có băng vài chục phút có thể chết do tim ngừng hoặc rung tim, thân nhiệt xuống khoảng 25°C. Khi thân nhiệt xuống tới 29 - 30 °C thì vùng dưới đồi hầu như không còn hiệu lực điều nhiệt nữa. Đối tượng thấy buồn ngủ, giảm hoạt động thần kinh, và có thể hôn mê.

Lạnh cứng: những phần thân thể phơi ra lạnh có thể bị lạnh cứng, như ngón tay, ngón chân, vành tai. Ở xứ băng tuyết, lạnh cứng có thể tạo tinh thể băng trong tế bào đưa đến tổn thương vĩnh viễn, hoại tử.

Giãn mạch do lạnh là một phản ứng bảo vệ khi quá lạnh, giãn mạch đem máu ấm từ trung tâm ra giữ cho đầu chi đỡ cứng, lúc này ngón chân ngón tay đỏ và như sưng lên.

Hạ thân nhiệt nhân tạo là phương pháp dùng hỗn hợp an thần (sedative) ức chế hoạt động điều nhiệt của vùng dưới đồi, rồi ủ lạnh thân thể cho đến khi thân nhiệt xuống tới mức mong muốn, thí dụ 30°C. Ở nhiệt độ này biến đổi sinh lý không có gì nghiêm trọng, tim đập chậm và chuyển hóa giảm. Ở nhiệt độ thấp và với tiêu thụ oxy ít như vậy, cơ thể tăng sức chịu đựng phẫu thuật, tăng thời gian chịu đựng ngừng tim khi mổ tim.

CHƯƠNG 2

SINH LÝ MÁU VÀ CÁC DỊCH THỂ

HỒNG CẦU

1. CHỨC NĂNG CỦA HỒNG CẦU

Chức năng chủ yếu của hồng cầu là vận chuyển hemoglobin (Hb) rồi Hb sẽ vận chuyển oxy từ phổi tới các mô. Ở một số động vật bậc thấp, Hb lưu thông như một protein tự do trong huyết tương, nhưng ở trên người, nếu Hb cũng ở dạng tự do trong huyết tương thì khoảng 3% Hb sẽ thoát qua thành mao mạch để vào khoảng kẽ hoặc qua màng lọc cầu thận để vào dịch lọc cầu thận. Vì vậy, để cho Hb có thể được giữ lại trong máu tuần hoàn, chúng phải được chứa đựng bên trong các hồng cầu.

Ngoài ra hồng cầu còn có những chức năng khác nhau như hồng cầu chứa một lượng lớn men carbonic anhydrase. Men này xúc tác cho phản ứng giữa CO_2 và H_2O , làm tăng tốc độ của phản ứng này lên hàng ngàn lần, giúp cho máu có thể vận chuyển một lượng lớn CO_2 từ các mô đến phổi dưới dạng ion HCO_3^- . Hb là một chất đệm có tác dụng điều hòa cân bằng toan kiềm làm cho khả năng đệm của hồng cầu bằng khoảng 70% khả năng đệm của máu toàn phần.

2. HÌNH THÁI VÀ SỐ LƯỢNG CỦA HỒNG CẦU

Hồng cầu có hình đĩa lõm hai mặt, đường kính trung bình khoảng 7,5 micromet, chiều dày là 2 micromet ở ngoại vi, và ở trung tâm vào khoảng 1 micromet. Thể tích trung bình của mỗi hồng cầu là $83 \mu\text{m}^3$. Hồng cầu có thể thay đổi hình dạng khi đi qua các mao mạch. Hồng cầu là những cái túi nên chúng có thể biến đổi thành bất cứ hình dạng gì. Hơn nữa vì hồng cầu có hình đĩa lõm hai mặt nên tỉ lệ giữa diện tích của màng bao bọc tế bào so với nội dung chứa bên trong tế bào rất lớn; do đó khi tế bào biến dạng, nó không làm căng màng ra và không làm vỡ tế bào.

Số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi như sau:

Số lượng HC ở nam $= 5,11 \pm 0,3$ triệu /mm³

Số lượng HC ở nữ $= 4,6 \pm 0,25$ triệu/mm³

3. LƯỢNG Hb TRONG HỒNG CẦU

Hồng cầu có thể chứa tới 34 gam Hb/100 ml tế bào, đó là độ bão hòa Hb của hồng cầu vì đó là giới hạn chuyển hóa của cơ chế tạo Hb trong hồng cầu. Khi sự sản xuất Hb bị giảm trong tủy xương, tỉ lệ % của Hb trong hồng cầu có thể giảm rất thấp kéo theo sự giảm thể tích của hồng cầu.

Khi hematocrit và lượng Hb trong mỗi tế bào hồng cầu đều bình thường thì lượng Hb trong máu của nam là 16 g/100 ml và của nữ là 14 g/100 ml máu. Mỗi gam Hb có thể kết hợp với 1,39 ml oxy, do đó ở nam giới có 21 ml oxy/100 ml máu và ở nữ giới có 19 ml oxy/100 ml máu.

4. QUÁ TRÌNH SINH SẢN HỒNG CẦU

Nơi sinh hồng cầu: trong những tuần đầu của bào thai các hồng cầu có nhân do là thai giữa sinh ra. Ba tháng giữa của thời kỳ có thai, gan là cơ quan chính sinh hồng cầu, ngoài ra lách và các hạch bạch huyết cũng góp phần tạo hồng cầu. Trong ba tháng cuối của thời kỳ có thai và sau khi sinh, tủy xương là nơi duy nhất sinh hồng cầu.

4.1. NGUỒN GỐC CỦA CÁC TẾ BÀO MÁU

Trong tủy xương, tổ tiên của các tế bào máu là các tế bào gốc vạn năng. Các tế bào này có khả năng sinh sản trong suốt cuộc đời. Một phần tế bào này được giữ lại trong tủy xương để duy trì nguồn cung cấp tế bào gốc, một phần lớn hơn của tế bào gốc sẽ biệt hóa để tạo ra các dòng khác nhau của tế bào máu gọi là những tế bào gốc biệt hóa. Các tế bào gốc biệt hóa này đem nuôi cấy trong môi trường sẽ tạo ra những cụm tế bào máu đặc biệt; vì thế tế bào gốc biệt hóa sản sinh ra hồng cầu được gọi là đơn vị tạo cụm của dòng hồng cầu (colony forming unit erythrocyte) và gọi tắt là CFU.E.

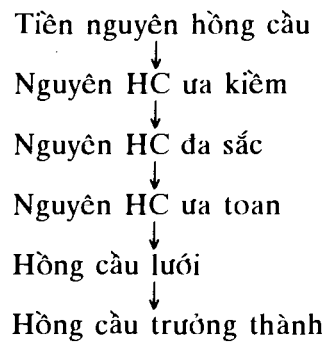
Sự tăng trưởng và sinh sản của các tế bào gốc được kiểm soát bởi nhiều protein gọi là những chất kích thích tăng trưởng, ví dụ interleukin-3 kích thích sự tăng trưởng và sinh sản của mọi loại tế bào gốc.

Các tế bào gốc biệt hóa qua nhiều giai đoạn để trở thành các tế bào trưởng thành dưới sự kiểm soát của các chất gây biệt hóa (differentiation inducer). Còn sự sản xuất của bản thân các chất gây tăng trưởng và gây biệt hóa lại chịu ảnh hưởng của những

yếu tố ở bên ngoài tủy xương ví dụ thiếu oxy trong một thời gian dài sẽ kích thích sự tăng trưởng, biệt hóa và sản sinh một số lớn hồng cầu.

4.2. CÁC GIAI ĐOẠN BIỆT HÓA CỦA HỒNG CẦU

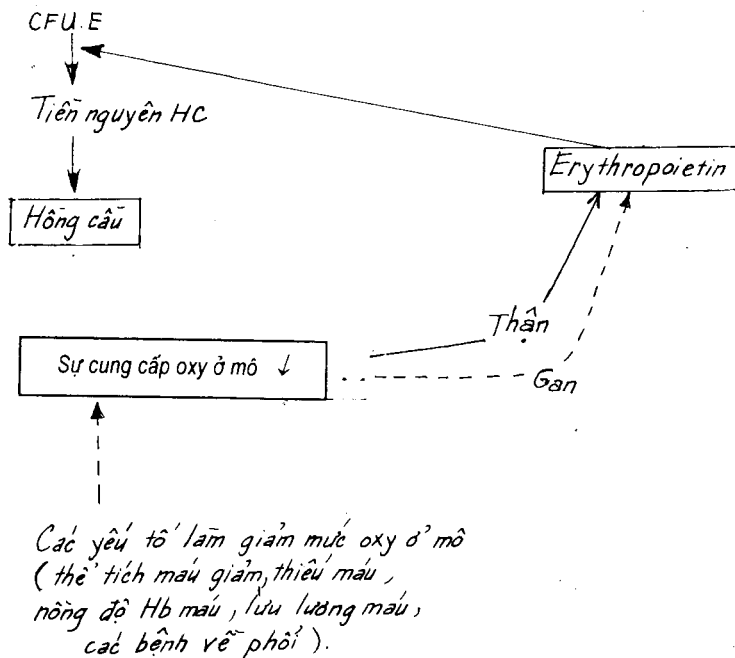
Tế bào đầu dòng hồng cầu mà ta có thể nhận biết được là tiền nguyên hồng cầu, do các CFU.E sinh ra trong những điều kiện thích hợp. Sau đó các tiền nguyên hồng cầu sẽ phân chia và biệt hóa qua các giai đoạn sau:



Hồng cầu lưới từ tủy xương ra máu ngoại vi và sau khoảng 1 đến 2 ngày chúng trở thành hồng cầu. Hồng cầu lưới chiếm khoảng 1 % số hồng cầu trong máu.

4.3. SỰ ĐIỀU HÒA QUÁ TRÌNH SINH HỒNG CẦU. VAI TRÒ CỦA ERYTHROPOIETIN

Số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi được kiểm soát rất chặt chẽ nhằm cung cấp



đủ lượng oxy cho các tế bào mà số lượng hồng cầu cũng không quá nhiều để ảnh hưởng đến sự lưu thông của máu. Cơ chế điều hòa được thực hiện như sau: bất cứ một nguyên nhân nào làm giảm lượng oxy đến các mô đều làm tăng quá trình sinh sản hồng cầu.

Ví dụ một bệnh nhân bị thiếu máu nặng do chảy máu thì tủy xương sẽ lập tức sản xuất một

Hình 2-1. Vai trò của erythropoietin trong điều hoà sinh hồng cầu.

số lượng hồng cầu rất lớn. Hoặc khi tủy xương bị tổn thương một phần do điều trị bằng tia X thì phần tủy còn lại sẽ tăng sinh để cố gắng cung cấp đủ hồng cầu cho cơ thể.

Ở vùng cao, nồng độ oxy trong không khí rất thấp, lượng oxy cung cấp cho các mô không đủ, sự sản xuất hồng cầu tăng nhanh đến mức số lượng hồng cầu trong máu ngoại vi tăng lên rất nhiều. Như vậy rõ ràng không phải số lượng hồng cầu máu ngoại vi kiểm soát tốc độ sinh sản hồng cầu mà yếu tố kiểm soát ở đây chính là sự oxy hóa ở các mô. Suy tim và các bệnh của phổi gây thiếu oxy ở các mô sẽ làm tăng sản xuất hồng cầu, kết quả là hematocrit tăng.

Erythropoietin và chức năng điều hòa sinh hồng cầu: Yếu tố chủ yếu kích thích quá trình sinh hồng cầu là hormon erythropoietin, một glycoprotein có trọng lượng phân tử 34.000. Ở người bình thường, khoảng 80 đến 90% erythropoietin do thận sản xuất, phần còn lại là do gan.

Tất cả những nguyên nhân gây thiếu oxy ở mô như đã kể ở trên sẽ kích thích thận và gan sản xuất ra erythropoietin trong vài phút hoặc vài giờ, và sản xuất erythropoietin đạt đến tốc độ tối đa trong 24 giờ. Erythropoietin có những tác dụng sau:

- * Kích thích quá trình sinh tiền nguyên hồng cầu từ các CFU.E trong tủy xương và làm cho các giai đoạn của quá trình sinh hồng cầu xảy ra nhanh hơn bình thường. Khi một lượng lớn erythropoietin được sinh ra, quá trình sinh hồng cầu có thể tăng gấp 10 lần bình thường.

- * Ngoài ra erythropoietin cũng kích thích quá trình tổng hợp Hb trong bào tương và làm tăng quá trình vận động của hồng cầu lưới trong máu ngoại vi.

4.4. NHU CẦU VITAMIN B₁₂ VÀ ACID FOLIC CHO SỰ CHÍN CỦA HỒNG CẦU

Các tế bào tủy xương là những tế bào tăng trưởng và sinh sản với tốc độ nhanh nhất so với những tế bào khác của cơ thể. Vì vậy tốc độ sinh sản và sự chín của tế bào khác chịu ảnh hưởng rất lớn của tình trạng dinh dưỡng.

Vitamin B₁₂ và acid folic có vai trò đặc biệt quan trọng trong sự chín của hồng cầu, cả hai đều rất cần cho sự tổng hợp thymidin triphosphat, một trong những thành phần quan trọng của DNA. Thiếu vitamin B₁₂ hoặc acid folic sẽ làm giảm DNA – tế bào không phân chia và không chín được. Các nguyên hồng cầu trong tủy xương không những không tăng sinh nhanh chóng mà còn có kích thước lớn hơn bình thường gọi là các nguyên bào khổng lồ. Các hồng cầu trưởng thành có hình bầu dục không đều đặn và màng hồng cầu mỏng hơn bình thường nên có đời sống ngắn chỉ bằng 1/3 đến 1/2 đời sống tế bào bình thường. Cơ chế của việc sinh ra các tế bào bất thường đó như sau: do tế bào không tổng hợp đủ DNA nên sự sinh sản của tế bào chậm lại,

nhưng lượng RNA trong mỗi tế bào lại trở nên lớn hơn của tế bào bình thường và dẫn đến sự sản xuất hemoglobin và các bào quan trong bào tương nhiều hơn làm tế bào to ra. Cũng do sự bất thường của một số gen (DNA) mà thành phần cấu trúc của màng tế bào và khung xương của tế bào cũng bị biến đổi làm cho tế bào bị biến dạng và dễ bị vỡ.

Một nguyên nhân thường gặp của thiếu máu hồng cầu khổng lồ là do vitamin B₁₂ không được hấp thu qua đường tiêu hóa. Bình thường tế bào viền của các tuyến dạ dày bài tiết ra một glycoprotein gọi là yếu tố nội. Yếu tố nội sẽ gắn với vitamin B₁₂ để bảo vệ cho vitamin B₁₂ khỏi bị tiêu hóa bởi các enzym của ống tiêu hóa. Phức hợp yếu tố nội - vitamin B₁₂ gắn vào receptor đặc hiệu ở niêm mạc ruột của tế bào biểu mô của niêm mạc dạ dày, rồi được tái hấp thu bằng quá trình ẩm bào. Những người bị teo niêm mạc dạ dày, không bài tiết yếu tố nội thì vitamin B₁₂ không hấp thu và bị thiếu máu ác tính.

Vitamin B₁₂ sau khi được hấp thu sẽ được dự trữ ở gan rồi được giải phóng dần cho cơ thể sử dụng. Nhu cầu tối thiểu vitamin B₁₂ mỗi ngày cho sự chín của hồng cầu là từ 1 đến 3 μg . Dự trữ B₁₂ của gan và các mô khác gấp 1000 lần số này.

Ở những bệnh nhân bị loét đường tiêu hóa (bệnh sprue), sự hấp thu vitamin B₁₂ và acid folic cũng giảm do đó gây thiếu máu ác tính.

Acid folic có nhiều trong rau xanh, hoa quả và thịt. Acid folic dễ bị phá hủy trong quá trình nấu thức ăn.

5. QUÁ TRÌNH TẠO Hb

Sự tổng hợp Hb bắt đầu từ giai đoạn tiền nguyên hồng cầu tiếp tục cho đến tận cùng giai đoạn hồng cầu lưới.

Những bước cơ bản của quá trình tổng hợp Hb như sau:

- $2 \text{ succinyl CoA} + 2 \text{ glycin} \rightarrow \text{pyrrol}$
- $4 \text{ pyrrol} \rightarrow \text{protoporphyrin IX}$
- $\text{Protoporphyrin IX} + \text{Fe} \rightarrow \text{hem}$
- $\text{Hem} + \text{polypeptid} \rightarrow \text{chuỗi hemoglobin } (\alpha \text{ hoặc } \beta)$.
- $2 \text{ chuỗi } \alpha + 2 \text{ chuỗi } \beta \rightarrow \text{HbA}$

Các chuỗi polypeptid của Hb là chuỗi α , chuỗi β , chuỗi γ , chuỗi delta. Hb của người trưởng thành (HbA) có 2 chuỗi α và 2 chuỗi β .

Mỗi phân tử Hb có 4 nguyên tử sắt; mỗi nguyên tử này có thể gắn với 1 phân tử oxy, như vậy mỗi phân tử Hb có thể vận chuyển 4 phân tử oxy. Trọng lượng phân tử

của Hb là 64.458.

Bản chất của các chuỗi Hb quyết định ái lực gắn của Hb đối với oxy. Sự bất thường của các chuỗi có thể làm thay đổi những tính chất vật lý của phân tử Hb. Ví dụ trong bệnh thiếu máu hồng cầu hình lưỡi liềm, ở vị trí thứ 6 của các chuỗi β , valin bị thay thế bởi acid glutamic và HbA trở thành HbS. Khi các mô bị thiếu oxy, có những tinh thể kéo dài (có thể tới $15\ \mu\text{m}$) ở bên trong hồng cầu làm cho những hồng cầu này không thể di qua được các mao mạch nhỏ. Các tinh thể dài này cũng dễ làm vỡ màng hồng cầu dẫn đến thiếu máu.

Sự kết hợp của Hb với oxy

Đặc tính quan trọng nhất của phân tử Hb là khả năng kết hợp lỏng lẻo và thuận nghịch với oxy (xem chương Sinh lý hô hấp). Hb có khả năng kết hợp với oxy ở phổi và giải phóng oxy ở các mô. Oxy không kết hợp với hai cầu nối (+) của sắt trong phân tử Hb, mà nó gắn lỏng lẻo với 1 trong 6 cầu nối "phối hợp" của nguyên tử sắt. Đó là một cầu nối cực kỳ lỏng lẻo làm cho sự kết hợp là thuận nghịch. Oxy được vận chuyển đến mô dưới dạng phân tử chứ không phải là dạng ion do đó ở mô oxy được giải phóng dưới dạng phân tử oxy hòa tan.

6. CHUYỂN HÓA SẮT

Sắt là thành phần quan trọng của Hb, myoglobin, cytochrom, cytochrom oxydase, peroxydase, catalase...

Toàn bộ sắt trong cơ thể vào khoảng 4 g trong đó 65 % là ở trong Hb, 4 % ở trong myoglobin, 0,1 % gắn với transferrin trong huyết tương, 15 đến 30 % dự trữ trong hệ thống vông nội mô và các tế bào nhu mô của gan dưới dạng ferritin.

6.1. SỰ VẬN CHUYỂN VÀ DỰ TRỮ CỦA SẮT

Sau khi được hấp thu từ ruột vào máu, sắt kết hợp ngay với một globulin của huyết tương gọi là apotransferrin để tạo thành transferrin và được vận chuyển trong huyết tương. Vì sắt gắn lỏng lẻo với phân tử globulin nên nó có thể được giải phóng vào bất cứ tế bào nào ở bất cứ điểm nào của cơ thể nhưng đặc biệt là trong những tế bào vông nội mô và tế bào gan. Trong bào tương sắt kết hợp với một protein gọi là apoferritin để tạo thành ferritin. Ferritin là dạng dự trữ của sắt.

Một lượng nhỏ của sắt được dự trữ dưới dạng hemosiderin. Hemosiderin tạo thành những đám lớn trong tế bào.

Đặc tính duy nhất của transferrin là nó gắn rất mạnh với các receptor ở màng

nguyên hồng cầu trong tuỷ xương rồi đi vào bên trong tế bào bằng quá trình nhập bào. Ở bên trong tế bào, transferrin sẽ giải phóng sắt vào ty thể (mitochondria) để tổng hợp hem ở đó. Ở những người có nồng độ transferrin thấp, chất này không cung cấp được sắt cho nguyên hồng cầu nên họ sẽ bị thiếu máu nhược sắc.

Khi các hồng cầu già bị thực bào, Hb sẽ bị phân hủy, sắt được giải phóng ra sẽ được dự trữ dưới dạng ferritin hoặc sử dụng lại để tạo Hb.

6.2. LƯỢNG SẮT MẤT HÀNG NGÀY

Ở nam giới, mỗi ngày có khoảng 1 mg sắt được bài tiết theo phân, mồ hôi. Ở phụ nữ do có kinh nguyệt nên lượng sắt bị mất trung bình hàng ngày khoảng 2 mg. Như vậy nhu cầu sắt mỗi ngày ít nhất phải bằng lượng sắt bị mất khỏi cơ thể.

6.3. HẤP THU SẮT Ở RUỘT NON

Sắt được hấp thu ở ruột non theo cơ chế sau: apoferritin do gan bài tiết sẽ theo mặt vào tá tràng. Ở ruột non apoferritin sẽ gắn với sắt tự do hoặc với hợp chất sắt như Hb, myoglobin của cơ để tạo ra transferrin. Transferrin được gắn vào receptor ở màng tế bào biểu mô của niêm mạc ruột, vào tế bào biểu mô rồi được hấp thu vào máu để trở thành transferrin của huyết tương. Tốc độ hấp thu sắt rất chậm, khoảng vài miligam mỗi ngày cho dù lượng sắt có trong thức ăn rất nhiều.

Sự điều hòa hấp thu sắt ở ruột non được thực hiện theo hai cơ chế:

- Khi toàn bộ apoferritin trong cơ thể đã bão hòa sắt thì transferrin sẽ không giải phóng cho các mô và cũng không nhận thêm sắt mới từ ruột, do đó quá trình hấp thu sắt từ lòng ruột vào tế bào biểu mô sẽ ngừng lại.
- Khi cơ thể thừa sắt, gan giảm sản xuất apoferritin làm cho nồng độ apoferritin trong máu và trong mật đều giảm do đó sự hấp thu sắt ở ruột giảm.

Tuy nhiên, nếu một người ăn quá nhiều thức ăn có các hợp chất sắt, sắt thừa sẽ đi vào máu và dẫn đến sự lắng đọng hemosiderin trong các tế bào võng nội mô của cơ thể, gây hậu quả xấu.

7. SỰ PHÂN HỦY HỒNG CẦU

Đời sống trung bình của hồng cầu trong máu ngoại vi khoảng 120 ngày. Tuy hồng cầu là một tế bào không có nhân và các bào quan, nhưng cũng vẫn có enzym tham gia quá trình chuyển hóa glucose để tạo ra một lượng nhỏ ATP. ATP của hồng cầu có những chức năng sau:

- Duy trì tính mềm dẻo của màng tế bào.
- Duy trì sự vận chuyển ion qua màng tế bào
- Giữ cho Fe của hem luôn ở dạng fero (hóa trị 2) để có thể vận chuyển oxy.
- Ngăn cản sự oxy hóa các protein trong hồng cầu. Nhưng hệ thống enzym của hồng cầu sẽ bị cạn dần, màng hồng cầu trở nên dễ vỡ và tế bào sẽ bị vỡ ra khi đi qua các mao mạch nhỏ của lách.

Hb được giải phóng ra bị thực bào ngay bởi các đại thực bào của gan, của lách và của tủy xương. Đại thực bào sẽ giải phóng sắt vào máu; sắt được vận chuyển dưới dạng transferrin đến tủy xương để tạo hồng cầu, hoặc đến gan và các mô khác để dự trữ dưới dạng ferritin. Phần porphyrin của hem trong các đại thực bào sẽ được chuyển qua nhiều giai đoạn thành sắc tố bilirubin, chất này được giải phóng vào máu, đến gan rồi được bài tiết vào mật.

8. RỐI LOẠN LÂM SÀNG CỦA DÒNG HỒNG CẦU

8.1. THIẾU MÁU

Thiếu máu là sự giảm Hb trong máu dưới những giá trị bình thường. Theo Tổ chức Y tế thế giới, người bị thiếu máu là người có nồng độ Hb giảm:

Ở nam giới	:	<13 gam Hb/100 ml máu
Ở nữ giới	:	< 12 gam Hb/100 ml máu
Ở trẻ sơ sinh	:	<14 gam Hb/100 ml máu

Thiếu máu có thể do sự mất máu quá nhanh hoặc do sự sản xuất hồng cầu quá chậm. Một số nguyên nhân thiếu máu thường gặp là:

8.1.1. Thiếu máu do mất máu

Sau khi bị chảy máu cấp, cơ thể sẽ hồi phục lại lượng huyết tương trong vòng 1 đến 3 ngày, nhưng số lượng hồng cầu vẫn rất thấp. Nếu không có chảy máu tiếp tục, số lượng hồng cầu sẽ trở lại bình thường trong 3 đến 4 tuần. Trong mất máu mạn tính, cơ thể không thể hấp thu đủ sắt để tạo Hb gây hậu quả thiếu máu nhược sắc, hồng cầu nhỏ.

8.1.2. Thiếu máu suy tủy

Tủy xương không có khả năng tạo máu do bị nhiễm tia γ (bị bom hạt nhân), do điều trị bằng tia X quá liều, do một số hóa chất công nghiệp, do mẫn cảm với một số thuốc, v.v..

8.1.3. Thiếu máu nguyên hồng cầu khổng lồ

Do thiếu acid folic, vitamin B₁₂ hoặc yếu tố nội trong các bệnh teo niêm mạc dạ dày, cắt toàn bộ dạ dày, loét ruột (sprue).

8.1.4. Thiếu máu tan máu

Những dạng bất thường của hồng cầu làm cho chúng bị vỡ ra khi đi qua các mao mạch của lách. Mặc dù số lượng hồng cầu được tạo ra vẫn bình thường, thậm chí cao hơn bình thường, nhưng đời sống hồng cầu quá ngắn nên gây ra thiếu máu.

Ví dụ:

* Bệnh thiếu máu hồng cầu hình cầu: hồng cầu có kích thước rất nhỏ, hình cầu, rất dễ bị vỡ khi qua lách. Đây là bệnh di truyền.

* Thiếu máu hồng cầu hình liềm: hồng cầu có HbS, khi tiếp xúc với phân áp oxy thấp, các HbS sẽ kết tủa thành những tinh thể dài bên trong hồng cầu làm cho hồng cầu có hình lưới liềm và màng hồng cầu dễ bị vỡ. Khoảng 0,3 đến 1 % người Tây Phi và người Mỹ da đen bị mắc bệnh này.

8.2. ĐA HỒNG CẦU

8.2.1. Đa hồng cầu thứ phát

Do các mô bị thiếu oxy sẽ kích thích thận và gan sản xuất ra erythropoietin thúc đẩy quá trình tạo hồng cầu ở tủy xương. Nguyên nhân gây ra thiếu oxy ở mô có thể là do sống ở vùng cao, suy tim, các bệnh đường hô hấp, v.v.. những điều kiện này sẽ gây tăng hồng cầu thứ phát và số lượng hồng cầu có thể tăng lên tới 6 đến 8 triệu/ mm³ máu.

Một nguyên nhân hay gặp nhất của tăng hồng cầu thứ phát gọi là tăng hồng cầu sinh lý của những dân tộc sống ở độ cao 4000 đến 5000 mét. Những người này có số lượng hồng cầu là 6-8 triệu/ mm³ máu.

8.2.2. Tăng hồng cầu thực sự

Trong bệnh này tủy xương sản xuất ra quá nhiều hồng cầu giống như một khối u của ngực sản xuất ra quá nhiều tế bào vú. Trong bệnh này số lượng bạch cầu và tiểu cầu cũng tăng.

Những người bị bệnh tăng hồng cầu thực sự có số lượng hồng cầu từ 7 đến 8 triệu/ mm³ hematocrit 60 đến 70% và thể tích máu cũng tăng, có thể gấp đôi bình thường. Hậu quả là hệ thống mạch bị quá tải, một số mao mạch bị bít kín do độ quánh của máu tăng gấp ba lần bình thường.

NHÓM MÁU VÀ TRUYỀN MÁU

Máu của những người khác nhau có những đặc tính kháng nguyên và kháng thể khác nhau làm cho kháng thể trong huyết tương của người này có thể phản ứng với kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu của người khác gây ra tai biến.

Trên màng hồng cầu người, người ta đã tìm ra khoảng 30 kháng nguyên thường gặp và hàng trăm kháng nguyên hiếm khác. Hầu hết những kháng nguyên này là kháng nguyên yếu và chỉ được dùng để nghiên cứu về di truyền gen để xác định quan hệ cha con. Tuy nhiên có hai nhóm kháng nguyên đặc biệt quan trọng có thể gây ra các phản ứng trong truyền máu, đó là hệ thống OAB và hệ thống Rh.

1. HỆ THỐNG NHÓM MÁU OAB

1.1. CÁC KHÁNG NGUYÊN A VÀ B

Các kháng nguyên A và B có trên bề mặt của hồng cầu. Một người có thể không có cả hai kháng nguyên này, có thể chỉ có 1 trong hai kháng nguyên và có thể có cả 2 kháng nguyên. Các kháng thể tương ứng có thể gắn với kháng nguyên trên bề mặt hồng cầu làm cho các hồng cầu này ngưng kết lại với nhau vì vậy người ta cũng gọi các kháng nguyên của nhóm máu là ngưng kết nguyên. Dựa trên cơ sở của sự có mặt hay vắng mặt của kháng nguyên A và B người ta phân chia máu thành 4 loại nhóm, là nhóm O (không có kháng nguyên A và B trên hồng cầu), nhóm A (có kháng nguyên A), nhóm B (có kháng nguyên B) và nhóm AB (có cả kháng nguyên A và B).

Tần suất của các nhóm như sau (%):

Nhóm máu	Người da trắng	Người Việt Nam (1996)
O	47	43
A	41	21,5
B	9	29,5
AB	3	6

Cách xác định gen của các kháng nguyên

Có 2 gen nằm trên một cặp nhiễm sắc thể quy định nhóm máu OAB. Hai gen đồng

dạng này có thể là 1 trong 3 loại O, A, B, trên mỗi nhiễm sắc thể. Gen O hầu như không hoạt động do đó nó không tạo ra được kháng nguyên O trên tế bào, trong khi gen A và gen B tạo ra những kháng nguyên mạnh A và B trên màng tế bào. Các gen này tạo ra 6 khả năng kết hợp là OO, OA, OB, AA, BB và AB gọi là các genotyp (kiểu gen) và mỗi người có 1 trong 6 genotyp kể trên. Những người có genotyp OO không có kháng nguyên trên hồng cầu và có nhóm máu O. Một người có genotyp AO hoặc AA sẽ có kháng nguyên A và có nhóm máu A. Genotyp BB hoặc OB cho nhóm máu B và genotyp AB cho nhóm máu AB.

1.2. CÁC KHÁNG THỂ CỦA NHÓM MÁU

Khi một người không có kháng nguyên A trên màng hồng cầu thì trong huyết tương của người đó sẽ có kháng thể anti-A. Cũng như vậy, khi không có kháng nguyên B trong hồng cầu thì sẽ có kháng thể anti-B trong huyết tương. Như vậy nhóm máu O vì không có kháng nguyên nên có cả 2 kháng thể anti-A và anti-B, nhóm A có kháng nguyên A và kháng thể anti-B; nhóm AB có cả A và B nên không có kháng thể.

Nồng độ của kháng thể nhóm máu: sau khi sinh, nồng độ kháng thể trong huyết tương hầu như bằng 0. Hai đến tám tháng sau khi sinh, đứa trẻ bắt đầu sản xuất ra kháng thể. Ở lứa tuổi 8 đến 10 tuổi nồng độ kháng thể đạt mức tối đa, rồi giảm dần trong những năm còn lại. Các kháng thể nhóm máu là các globulin miễn dịch IgM và IgG.

1.3. CÁC PHẢN ỨNG TRUYỀN MÁU

Khi truyền nhầm nhóm máu nghĩa là kháng thể anti-A hoặc anti-B bị trộn lẫn với hồng cầu chứa kháng nguyên A hoặc B thì quá trình ngưng kết hồng cầu xảy ra như sau: các kháng thể sẽ gắn vào hồng cầu, kháng thể loại IgG có 2 vị trí gắn, loại IgM có 10 vị trí gắn nên 1 phân tử kháng thể có thể gắn đồng thời với 2 hoặc 10 hồng cầu và làm cho hồng cầu dính lại với nhau và kết thành một khối. Các đám hồng cầu này bịt kín những mạch máu nhỏ trong hệ tuần hoàn. Trong vài giờ hoặc vài ngày tiếp theo, các đại thực bào và hệ thống vồng-nội mô sẽ phá hủy các hồng cầu ngưng kết này và giải phóng Hb vào huyết tương.

Hiện tượng vỡ hồng cầu trong tai biến truyền máu

Đôi khi ngay sau khi truyền nhầm nhóm máu, hồng cầu sẽ bị vỡ trong máu lưu thông. Nguyên nhân là do các kháng thể hoạt hóa hệ thống bổ thể, hệ thống này giải phóng ra các men tiêu protein làm vỡ màng hồng cầu, nhưng vỡ hồng cầu (cũng gọi là tan máu) trong mạch ngay lập tức thường ít gặp hơn là tan máu chậm sau khi ngưng kết hồng cầu vì hai lý do:

* Để gây tan máu lập tức cần phải có nồng độ kháng thể rất cao.

* Cần phải có kháng thể loại IgM gọi là hemolysin.

1.4. PHÂN LOẠI NHÓM MÁU

Trước khi truyền máu, cần phải xác định nhóm máu người nhận và người cho để truyền máu cho thích hợp. Phương pháp xác định nhóm máu như sau: pha loãng hồng cầu bằng nước muối sinh lý rồi nhỏ hồng cầu trên phiến kính. Sau đó nhỏ các giọt huyết thanh có kháng thể anti-A hoặc anti-B ở bên cạnh, trộn đều, sau vài phút đọc kết quả. Nếu có phản ứng kháng nguyên-kháng thể, hồng cầu sẽ ngưng kết thành từng đám. Bảng sau đây minh họa sự có ngưng kết (+) hay không có ngưng kết (-). Ngưng kết hồng cầu của bốn loại nhóm máu: nhóm O không có kháng nguyên nên không phản ứng với cả huyết thanh anti-A và anti-B. Máu nhóm A có kháng nguyên A nên ngưng kết với kháng thể anti-A. Máu nhóm B có kháng nguyên B và ngưng kết với kháng thể anti-B. Nhóm AB có cả kháng nguyên A và B nên ngưng kết với cả hai loại kháng thể anti-A và anti-B.

<i>Nhóm máu</i>	<i>Huyết thanh</i>	<i>Huyết thanh</i>
	anti-A	anti-B
O	-	-
A	+	-
B	-	+
AB	+	+

2. HỆ THỐNG NHÓM MÁU Rh

Cùng với hệ OAB, một hệ thống khác có vai trò rất quan trọng trong truyền máu là hệ Rh. Sự khác nhau cơ bản giữa hệ OAB và hệ Rh là kháng thể của hệ OAB là kháng thể tự nhiên trong khi kháng thể của hệ Rh là kháng thể miễn dịch.

2.1. CÁC KHÁNG NGUYÊN CỦA HỆ Rh

Có 6 loại kháng nguyên Rh, mỗi loại kháng nguyên này được gọi là một yếu tố Rh và được ký hiệu bằng C, D, E, c, d, e. Một người có kháng nguyên C sẽ không có kháng nguyên c, nhưng một người không có kháng nguyên C sẽ luôn luôn có kháng nguyên c. Với 2 cặp kháng nguyên D-d và E-e cũng tương tự như vậy vì mỗi người

chỉ có thể có 1 trong mỗi cặp, ví dụ có C-d-E hoặc CDE... Kháng nguyên D phổ biến nhất và cũng có tính kháng nguyên mạnh nhất so với các kháng nguyên khác của hệ Rh, nên người có kháng nguyên D được coi là người Rh (+); những người không có kháng nguyên D được gọi là người Rh(-). Tuy nhiên cũng cần lưu ý rằng ngay trong những người Rh(-) một số kháng nguyên Rh khác cũng có thể gây phản ứng truyền máu tuy rằng rất nhẹ. Khoảng 85% người da trắng là người Rh(+). Những người Mỹ da đen có tỉ lệ Rh(+) là 95% còn ở người Phi da đen tỉ lệ Rh(+) là 100%. Ở người Việt Nam, tỉ lệ Rh(+) là 99,92%, hay nói cách khác tỉ lệ Rh(-) chỉ 8 phần vạn do đó nhóm máu Rh gần như không thành vấn đề.

2.2. ĐÁP ỨNG MIỄN DỊCH VỚI Rh

Sự tạo thành kháng thể anti-Rh

Khi hồng cầu chứa yếu tố Rh hoặc những sản phẩm phân hủy của các hồng cầu này được tiêm cho người Rh(-), sự tạo thành kháng thể anti-Rh xảy ra rất chậm, nghĩa là khoảng 2 đến 4 tháng sau, nồng độ kháng thể mới đạt mức tối đa.

Sau nhiều lần tiếp xúc với yếu tố Rh, người Rh(-) trở nên "mẫn cảm" rất mạnh với yếu tố Rh.

Nếu một người Rh(-) chưa hề tiếp xúc với máu Rh(+) bao giờ thì việc truyền máu Rh(+) cho họ không gây ra bất kỳ một phản ứng tức thời nào. Tuy nhiên ở một số người Rh(-) nhận máu Rh(+) sẽ có sự tạo thành kháng thể anti-Rh trong vòng 2 đến 4 tuần sau đó. Lượng kháng thể này đủ để gây ngưng kết những hồng cầu Rh(+) của người cho vẫn còn tồn tại trong máu người nhận. Các hồng cầu này sau đó sẽ bị vỡ ra, bị thực bào và gây ra phản ứng truyền máu chậm nhưng thường là nhẹ. Nếu lần sau họ lại được truyền máu Rh(+), có thể xảy ra các tai biến truyền máu nặng như hệ thống OAB.

2.3. HỘI CHỨNG TĂNG NGUYÊN HỒNG CẦU Ở BÀO THAI

Đây là một bệnh của bào thai và trẻ sơ sinh, đặc trưng bởi sự ngưng kết hồng cầu tiến triển và sau đó các hồng cầu này bị thực bào. Trong hầu hết trường hợp, người mẹ là Rh(-), bố là Rh(+), đứa trẻ được di truyền Rh(+) từ người bố. Ở người mẹ sẽ có quá trình tạo kháng thể anti-Rh; các kháng thể này sẽ khuếch tán qua nhau thai vào bào thai để làm ngưng kết hồng cầu của bào thai.

2.3.1. Sự lưu hành của bệnh

Một người mẹ Rh(-) có thai lần đầu là Rh(+) thì cơ thể của người mẹ không sản xuất đủ kháng thể để gây nguy hiểm cho thai. Khoảng 3% bào thai thứ hai Rh(+) có

những triệu chứng của tăng nguyên hồng cầu bào thai. Khoảng 10% bào thai thứ ba Rh(+) bị bệnh và tỉ lệ mắc bệnh sẽ tăng dần lên cho những bào thai sau.

Người mẹ Rh(-) chỉ sản xuất ra kháng thể anti-Rh nếu bào thai là Rh(+). Nhiều người cha Rh(+) là dị hợp tử (khoảng 55%), do đó vào khoảng 1/4 số con cái của họ sẽ là Rh(-). Vì vậy, sau khi sinh một đứa con tăng nguyên hồng cầu, không nhất thiết đứa trẻ sau cũng bị bệnh này.

2.3.2. Tác dụng của kháng thể anti-Rh của mẹ trên bào thai

Sau khi được tạo ra trong cơ thể người mẹ, kháng thể anti-Rh sẽ khuếch tán chậm chạp qua màng nhau thai của mẹ vào máu bào thai và gây ngưng kết hồng cầu của thai. Sau đó những hồng cầu này vỡ ra, giải phóng Hb vào máu, rồi các đại thực bào sẽ chuyển Hb thành bilirubin và gây vàng da. Các kháng thể cũng có thể tấn công và làm tổn thương một số tế bào khác của cơ thể.

2.3.3. Hình ảnh lâm sàng của hội chứng tăng nguyên hồng cầu

Đứa trẻ sinh ra có triệu chứng thiếu máu, vàng da và tăng nguyên hồng cầu. Các kháng thể anti-Rh của mẹ có thể lưu hành trong máu của con trong 1 đến 2 tháng sau khi sinh, và tiếp tục phá hủy hồng cầu của đứa trẻ. Các mô sinh máu của đứa bé cố gắng sản xuất hồng cầu để thay thế những hồng cầu bị vỡ. Gan và lách to ra và sản xuất ra hồng cầu trong thời kỳ bào thai. Do tốc độ sản xuất hồng cầu quá cao, nhiều hồng cầu non có nhân cũng được đưa ra máu ngoại vi.

Những đứa trẻ bị tăng nguyên hồng cầu bào thai thường chết do thiếu máu nặng. Một số trẻ sống sót sẽ bị suy giảm trí tuệ hoặc bị tổn thương vùng vận động của vỏ não do sự kết tủa của bilirubin trong các neuron và phá hủy các neuron này vì vậy bệnh còn được gọi là bệnh vàng da nhân (kernicterus).

2.3.4. Điều trị cho trẻ bị tăng nguyên hồng cầu bào thai

Cách điều trị thông thường là thay thế máu sơ sinh bằng máu Rh(-); truyền 400 ml máu Rh(-) cho đứa bé trong vòng 1,5 đến 2 giờ, đồng thời máu Rh(+) của đứa bé được lấy đi.

Có thể nhắc lại liệu pháp này vài lần trong những tuần đầu sau khi sinh, chủ yếu để giữ cho nồng độ bilirubin không tăng, qua đó phòng ngừa được chứng vàng da nhân. Dần dần những hồng cầu Rh(-) được truyền vào này sẽ bị thay thế bởi những hồng cầu Rh(+) của chính đứa bé. Quá trình này đòi hỏi khoảng trên 6 tuần; những kháng thể anti-Rh của người mẹ sẽ bị phá hủy.

3. NHỮNG TAI BIẾN DO TRUYỀN NHÂM NHÓM MÁU

Hậu quả của truyền nhâm nhóm máu thường là sự ngưng kết hồng cầu người cho chú hiểm khi gặp sự ngưng kết hồng cầu người nhận. Lý do như sau: huyết tương của máu người cho ngay lập tức bị pha loãng bởi toàn bộ huyết tương của người nhận, do đó nồng độ kháng thể truyền vào rất thấp không đủ gây ngưng kết hồng cầu người nhận. Mặt khác, máu người cho không đủ để pha loãng kháng thể trong huyết tương người nhận, do đó các kháng thể này sẽ làm ngưng kết hồng cầu người cho.

Tất cả các phản ứng truyền máu thường làm vỡ hồng cầu, hoặc vỡ ngay lập tức do tác dụng của các hemolysin, hoặc sau khi những hồng cầu ngưng kết bị thực bào. Hb giải phóng ra sẽ được chuyển thành bilirubin, về gan rồi được bài tiết theo mật. Nồng độ bilirubin trong các dịch của cơ thể tăng cao sẽ gây vàng da, nghĩa là các mô của cơ thể sẽ nhuộm màu vàng. Nếu gan hoạt động bình thường, vàng da chỉ xuất hiện khi có từ 300 đến 500 ml máu bị vỡ trong một ngày.

Kẹt thận cấp sau khi truyền nhâm nhóm máu

Một trong những tác dụng gây tử vong của phản ứng truyền máu là sự kẹt thận cấp tính (acute kidney shutdown). Sự kẹt thận xảy ra trong vòng vài phút và tiếp tục cho đến khi bệnh nhân chết vì suy thận.

Nguyên nhân của kẹt thận:

- Phản ứng kháng nguyên-kháng thể giữa các nhóm máu kị nhau làm giải phóng những chất độc từ những hồng cầu bị vỡ sẽ gây co mạch thận.

- Sự giảm số lượng hồng cầu lưu thông cùng với những sự có mặt chất độc được giải phóng từ hồng cầu và từ phản ứng miễn dịch thường gây ra shock tuần hoàn. Huyết áp xuống rất thấp, lưu lượng máu qua thận giảm, lượng nước tiểu giảm.

- Nếu lượng Hb tự do trong máu lưu thông lớn hơn lượng Hb có thể gắn với haptoglobin (một protein trong huyết tương có khả năng gắn với một lượng nhỏ Hb), nhiều phân tử Hb thừa ra có thể đi qua màng lọc cầu thận để vào ống thận. Nếu chỉ lượng nhỏ Hb vào ống thận, lượng này sẽ được tái hấp thu qua tế bào biểu mô vào máu và không gây độc. Nếu lượng Hb lọt vào ống thận rất lớn thì chỉ một phần được tái hấp thu, trong khi nước ở ống thận vẫn tiếp tục được tái hấp thu làm cho nồng độ Hb trong ống thận tăng cao đến mức hemoglobin kết tủa và làm tắc nhiều ống thận. Nếu nước tiểu có độ toan cao thì sự kết tủa Hb trong ống thận càng thuận lợi.

Như vậy sự co mạch thận, shock tuần hoàn và sự tắc ống thận phối hợp gây ra kẹt thận cấp tính. Nếu thận bị kẹt hoàn toàn và không mở lại được nữa bệnh nhân sẽ chết trong vòng 1 tuần đến 12 ngày nếu không được điều trị bằng thận nhân tạo.

4. GHÉP MÔ VÀ GHÉP CƠ QUAN

Ngoài những kháng nguyên có mặt trên hồng cầu gây ra các phản ứng truyền máu còn có rất nhiều kháng nguyên trên các tế bào khác của cơ thể, vì vậy khi ghép những tế bào lạ cho người nhận có thể gây ra các đáp ứng miễn dịch và các phản ứng miễn dịch.

4.1. CÁC LOẠI GHÉP

Khi ghép một mô hay toàn bộ một cơ quan của một trong anh chị em sinh đôi cho người kia thì gọi là ghép đồng thể (isograft). Ghép của người này cho người khác hoặc của con vật này cho con vật khác trong cùng loài gọi là ghép đồng loài (allograft). Ghép của động vật bậc thấp cho người hoặc của động vật loài này cho động vật loài kia gọi là ghép khác loài (xenograft).

4.2. GHÉP CÁC MÔ TẾ BÀO

Trong trường hợp ghép đồng thể các tế bào ghép sẽ tồn tại lâu dài nếu được cung cấp đủ máu. Trong trường hợp ghép đồng loài hoặc ghép khác loài, các phản ứng miễn dịch luôn xảy ra, làm các tế bào ghép bị chết trong vòng 1 đến 5 tuần sau khi ghép nếu không có những biện pháp điều trị đặc hiệu để ngăn cản phản ứng miễn dịch. Những tế bào ghép đồng loài thường tồn tại lâu hơn ghép khác loài vì bản thân kháng nguyên của mô ghép đồng loài gần giống với của mô người nhận.

Khi các mô được phân loại và thấy mô nhận rất giống với mô ghép thì ghép đồng loài chắc chắn thành công mà không cần thuốc giảm miễn dịch.

Một số mô tế bào hoặc cơ quan đã được ghép trong thực nghiệm hoặc để điều trị là da, thận, tim, gan, các mô tuyến, tủy xương, phổi. Nhiều trường hợp ghép thận đồng loài đã sống được 5 đến 15 năm, ghép gan và tim được 1 đến 15 năm.

4.3. CÁC BIỆN PHÁP ĐỂ KHẮC PHỤC PHẢN ỨNG MIỄN DỊCH TRONG GHÉP MÔ

4.3.1. Phân loại mô. Phức hợp HLA của các kháng nguyên

Những kháng nguyên quan trọng nhất gây ra sự thải ghép là một phức hợp gọi là những kháng nguyên HLA. Các kháng nguyên HLA được chia thành 3 loại: loại 1 có trên bề mặt của mọi tế bào của cơ thể; loại 2 có trên bề mặt của những bạch cầu lympho có khả năng miễn dịch; loại 3 liên quan với bộ thể và những chất khác của quá trình miễn dịch.

Vì các kháng nguyên HLA loại 1 có trên bề mặt của mọi tế bào nên chúng là nguyên nhân chính gây thải ghép. Nhóm này gồm 150 kháng nguyên khác nhau và

được mã hóa bởi 6 gen trên một cặp nhiễm sắc thể. Đó là những gen đồng dạng và có thể mã hóa cho 6 kháng nguyên HLA khác nhau của bất kỳ một cá thể nào. Điều đó có nghĩa là có thể có trên một tổ hợp gen. Kết quả là không thể có hai người khác nhau lại có cùng 6 kháng nguyên HLA giống nhau trừ trường hợp sinh đôi. Sự phát triển miễn dịch chống lại một trong các kháng nguyên này sẽ gây thải ghép. Các kháng nguyên HLA có trong bạch cầu cũng như trong tế bào của các mô, vì vậy việc phân loại mô theo các kháng nguyên HLA được thực hiện trên các màng của bạch cầu lympho. Các bạch cầu lympho được trộn với kháng thể và bổ thể thích hợp rồi ủ trong một thời gian thích hợp. Sau đó tế bào được đem phân tích thường là bằng cách phân tích mức độ bắt thuốc nhuộm sống của bạch cầu lympho.

Để đảm bảo cho ghép thành công người ta thường chọn người cho và người nhận là anh chị em sinh đôi hoặc là những người trong cùng một gia đình.

4.3.2. Ngăn cản sự thải ghép bằng biện pháp trấn áp miễn dịch

Ở một người bị suy giảm miễn dịch, ghép có thể thành công mà không cần dùng bất cứ biện pháp nào để ngăn cản sự thải ghép. Tuy nhiên ở người bình thường cho dù đã chọn được người cho phù hợp về kháng nguyên HLA, ghép cũng chỉ tồn tại được vài tuần nếu không trấn áp hệ thống miễn dịch. Vì bạch cầu lympho T giết chết các tế bào ghép nên việc trấn áp các tế bào này quan trọng hơn nhiều sự trấn áp kháng thể của huyết tương.

Cho đến nay người ta đã sử dụng những thuốc sau:

- Các hormon vỏ thượng thận để trấn áp sự tăng trưởng của các mô bạch huyết, do đó làm giảm cả sự sản xuất kháng thể và tế bào T.
- Các loại thuốc gây độc trên hệ thống bạch huyết để ngăn sự tạo kháng thể và tế bào T, đặc biệt là thuốc azathioprin (Imuran).
- Cyclosporin có tác dụng ức chế đặc hiệu trên sự tạo thành tế bào T và không ảnh hưởng đến những phần khác của hệ miễn dịch.

Tuy nhiên khi dùng những thuốc trên, bệnh nhân không có khả năng chống lại bệnh tật nên quá trình nhiễm vi khuẩn hoặc virus có thể lan tràn. Nguy cơ mắc ung thư cũng lớn hơn ở những người bị trấn áp miễn dịch vì hệ miễn dịch có thể phá hủy các tế bào ung thư mới xuất hiện trước khi chúng có thể bắt đầu tăng sinh.

BẠCH CẦU HẠT VÀ HỆ THỐNG MÔNÔ-ĐẠI THỰC BÀO

Bình thường, cơ thể luôn phải tiếp xúc với vi khuẩn, virus, nấm, ký sinh trùng, đặc biệt ở da, đường hô hấp, đường tiêu hóa, niêm mạc mắt, đường tiết niệu. Các tác nhân kể trên có thể gây bệnh nếu chúng xâm nhập vào sâu trong cơ thể.

Rất may, cơ thể có một hệ thống đặc biệt chống lại các tác nhân gây nhiễm trùng và nhiễm độc, đó là các bạch cầu. Các bạch cầu bảo vệ cơ thể bằng quá trình thực bào và quá trình miễn dịch.

1. ĐẠI CƯƠNG VỀ BẠCH CẦU

Bạch cầu là những tế bào có khả năng vận động. Chúng được tạo ra một phần trong tủy xương và một phần trong các mô bạch huyết. Sau khi được tạo ra, chúng được đưa vào máu và được chuyển đến khắp cơ thể để được sử dụng, đặc biệt là các vùng đang bị viêm để chống lại các tác nhân gây nhiễm trùng.

1.1. NHỮNG ĐẶC TÍNH CHUNG CỦA BẠCH CẦU

1.1.1. Các loại bạch cầu

Các loại bạch cầu gồm bạch cầu hạt trung tính, bạch cầu hạt ưa toan, bạch cầu hạt ưa kiềm, bạch cầu mônô và bạch cầu lympho (bạch cầu ưa toan còn gọi là bạch cầu ưa acid hoặc bạch cầu ưa eosin, bạch cầu ưa kiềm còn gọi là bạch cầu ưa base, bạch cầu mônô còn gọi là bạch cầu đơn nhân). Gọi là bạch cầu hạt vì chúng có các hạt trong bào tương. Đôi khi ở lâm sàng, chúng được gọi là bạch cầu đa nhân.

1.1.2. Nồng độ của bạch cầu trong máu

Ở người trưởng thành có khoảng 7000 bạch cầu/ mm³ máu; tỉ lệ % của các loại bạch cầu như sau:

- BC hạt trung tính	68 ± 5
- BC hạt ưa toan	2 ± 2
- BC hạt ưa kiềm	0,4%
- BC mônô	1,4 ± 0,4
- BC lympho	27 ± 5

1.2. QUÁ TRÌNH SẢN SINH BẠCH CẦU

Bạch cầu hạt và bạch cầu mônô được tạo ra trong tủy xương. Còn bạch cầu lympho và tương bào được tạo ra chủ yếu từ các mô bạch huyết như các hạch bạch huyết, lách, tuyến ức, họng và các mô bạch huyết ở tủy xương, ruột và các nơi khác.

Các bạch cầu sau khi được sinh ra sẽ được dự trữ ở tủy xương. Khi cơ thể cần đến, chúng mới được đưa vào máu lưu thông.

1.3. ĐỜI SỐNG CỦA BẠCH CẦU

Bạch cầu hạt sau khi được giải phóng từ tủy xương sẽ tồn tại 4 đến 8 giờ trong máu và khoảng 4 đến 5 ngày trong các mô. Trong lúc cơ thể bị nhiễm khuẩn, đời sống của bạch cầu thường ngắn hơn vì bạch cầu vận động đến nơi bị viêm, thực hiện chức năng thực bào rồi bị phá hủy.

Bạch cầu mônô cũng chỉ tồn tại khoảng 10 đến 20 giờ trong máu lưu thông rồi xuyên mạch vào các mô và trở thành đại thực bào của mô, tồn tại hàng tháng, thậm chí hàng năm cho đến lúc bị phá hủy sau khi đã làm xong nhiệm vụ thực bào.

Bạch cầu lympho từ các hạch bạch huyết theo các bạch mạch rồi vào máu. Sau đó ít giờ chúng xuyên mạch vào các mô, trở lại bạch mạch rồi vào máu. Như vậy có sự tuần hoàn liên tục của bạch cầu lympho qua các mô. Bạch cầu lympho có đời sống dài hàng tháng hoặc hàng năm tùy thuộc vào nhu cầu của cơ thể.

1.4. NHỮNG ĐẶC TÍNH BẢO VỆ CỦA BẠCH CẦU TRUNG TÍNH VÀ MÔNÔ-ĐẠI THỰC BÀO

Bạch cầu trung tính là những tế bào đã trưởng thành nên chúng có thể tấn công và phá hủy vi khuẩn, virus ngay trong máu tuần hoàn. Bạch cầu mônô là những tế bào chưa chín nên không có khả năng này. Khi vào các mô, chúng biệt hóa thành đại thực bào có kích thước tăng gấp 5 lần, có một số lượng lớn lysosom trong bào tương. Đại thực bào tiêu diệt các tác nhân gây bệnh bằng quá trình thực bào.

Xuyên mạch

Bạch cầu trung tính và bạch cầu mônô có thể chui qua các lỗ của thành mạch cho dù kích thước của lỗ nhỏ hơn kích thước của bạch cầu.

Chuyển động theo kiểu amip

Bạch cầu trung tính và bạch cầu mônô có thể vận động theo kiểu amip ở trong các mô với tốc độ $40\mu\text{m}$ trong một phút.

Hóa ứng động

Nhiều loại hóa chất khác nhau có thể làm cho bạch cầu trung tính và đại thực bào

chuyển động về phía nguồn hóa chất này. Đó là hiện tượng hóa ứng động. Khi mô bị viêm nhiễm, có rất nhiều sản phẩm được tạo ra để hấp dẫn các bạch cầu vận động đến vùng bị viêm. Đó là: các độc chất của vi khuẩn, các sản phẩm thoái hóa của bản thân mô bị viêm, các sản phẩm phản ứng của "phức hợp bổ thể", các sản phẩm phản ứng của hiện tượng đông huyết tương trong vùng bị viêm và một số chất khác.

Hóa ứng động phụ thuộc vào bậc thang nồng độ của chất gây hóa ứng. Nồng độ cao nhất ở gần nguồn sẽ hấp dẫn bạch cầu rồi các mao mạch chuyển động về hướng đó.

1.5. THỰC BÀO

Chức năng quan trọng nhất của bạch cầu trung tính và đại thực bào là thực bào. Các tế bào này phải lựa chọn những chất để ăn; mặt khác, các tế bào hoặc các cấu trúc bình thường của cơ thể cũng có thể bị thực bào.

Có ba cách chọn vật bị thực bào:

- Nếu bề mặt của vật xù xì, chúng dễ bị thực bào.
- Các chất tự nhiên của cơ thể có những vỏ protein bao bọc. Các vỏ bọc này có tác dụng đẩy các tế bào thực bào. Các mô chết, các vật lạ không có vỏ bọc và thường tích điện rất mạnh do đó chúng dễ bị thực bào.
- Cơ thể có những phương tiện đặc biệt để nhận biết một số vật lạ; đó là chức năng của hệ thống miễn dịch. Hệ thống miễn dịch sản xuất ra kháng thể. Các kháng thể này gắn vào màng vi khuẩn làm chúng dễ bị thực bào. Đó là quá trình opsonin hóa.

1.5.1. Sự thực bào của bạch cầu hạt trung tính

Khi vào mô, bạch cầu trung tính đã là một tế bào trưởng thành và có thể thực bào ngay. Bạch cầu trung tính gắn vào vật lạ rồi phóng chân giả bao vây vật lạ, tạo thành một túi kín chứa vật lạ. Túi này xâm nhập vào khoang bào tương, tách khỏi màng ngoài của tế bào tạo ra túi thực bào trôi tự do ở bên trong bào tương. Bạch cầu trung tính có thể thực bào 5 đến 20 vi khuẩn trước khi bản thân nó bị chết.

1.5.2. Sự thực bào của đại thực bào

Sau khi được hoạt hóa bởi hệ thống miễn dịch, đại thực bào có khả năng thực bào mạnh hơn bạch cầu trung tính, nó có thể ăn tới 100 vi khuẩn. Chúng cũng có khả năng nuốt những vật lớn hơn nhiều, ví dụ chúng ăn hồng cầu, ký sinh trùng sốt rét, v.v. trong khi bạch cầu trung tính chỉ ăn được các vật có kích thước bằng cỡ vi khuẩn.

Sau khi tiêu hóa các vật lạ, đại thực bào có khả năng tổng các sản phẩm còn lại ra ngoài và chúng tiếp tục sống thêm nhiều tháng nữa.

1.5.3. Sự tiêu hóa các vật bị thực bào

Khi vật lạ bị thực bào, lysosom và các hạt khác trong bào tương sẽ đến tiếp xúc với túi thực bào, hòa màng, rồi trút các enzym tiêu hóa và các tác nhân giết khuẩn vào túi thực bào, như vậy túi thực bào trở thành túi tiêu hóa và sự tiêu hóa của vật bị thực bào bắt đầu ngay lập tức.

Cả bạch cầu trung tính và đại thực bào đều có nhiều lysosom chứa đựng các enzym tiêu protein có tác dụng tiêu hóa vi khuẩn và các protein lạ. Lysosom của đại thực bào còn chứa một lượng lớn lipase để tiêu hóa các màng lipid rất dày của một số vi khuẩn.

1.5.4. Khả năng giết vi khuẩn của bạch cầu trung tính và đại thực bào

Bạch cầu trung tính và đại thực bào cũng chứa những tác nhân giết vi khuẩn có khả năng giết hầu hết vi khuẩn ngay cả khi chúng không bị tiêu hóa bởi các enzym của lysosom. Điều này rất quan trọng vì một số vi khuẩn có vỏ bọc bảo vệ hoặc có các yếu tố khác ngăn cản tác dụng của các enzym tiêu hóa. Các chất này gồm: các tác nhân oxy hóa mạnh như superoxide (O_2^-), hydrogen peroxide (H_2O_2), ion hydroxyl (OH^-), chúng giết vi khuẩn với liều lượng rất nhỏ. Ngoài ra enzym myeloperoxidase của lysosom có tác dụng xúc tác cho phản ứng giữa H_2O_2 và ion Cl^- để tạo ra hypochlorite là chất giết khuẩn rất mạnh. Lysozym của lysosom cũng có tác dụng giết khuẩn vì nó làm tan màng lipid của vi khuẩn.

Mặc dù vậy, một số vi khuẩn, chủ yếu là vi khuẩn lao, có vỏ bọc chống lại các enzym của lysosom, đồng thời bài tiết những chất chống lại các tác nhân giết khuẩn của bạch cầu trung tính và đại thực bào. Các vi khuẩn này thường gây ra các bệnh mạn tính.

2. HỆ THỐNG MÔNÔ-ĐẠI THỰC BÀO VÀ HỆ THỐNG VÒNG NỘI MÔ

Một số lớn bạch cầu mônô di vào các mô và sau khi biệt hóa thành đại thực bào sẽ gắn với các mô và tồn tại ở đó hàng tháng hoặc hàng năm cho đến khi chúng được huy động đi làm các chức năng bảo vệ. Chúng cũng có khả năng thực bào một lượng lớn vi khuẩn, virus, các mô bị hoại tử và các vật lạ khác trong các mô giống như các đại thực bào lưu động. Khi bị kích thích chúng có thể rời khỏi nơi gắn, trở thành đại thực bào lưu động để đáp ứng với các kích thích hóa học hoặc các kích thích khác của quá trình viêm.

Hệ thống các bạch cầu mônô, đại thực bào lưu động, đại thực bào cố định ở các mô và một ít tế bào biểu mô đặc hiệu trong tủy xương, lách, hạch bạch huyết, được gọi là hệ thống vòng nội mô, bởi vì tất cả các loại tế bào này đều có những đặc tính

thực bào giống nhau và đều có nguồn gốc từ tế bào gốc của dòng mô trong tủy xương; vì vậy hệ thống võng nội mô cũng đồng nghĩa với hệ thống mônô-dại thực bào. Cho dù được gọi là hệ thống võng nội mô – là tên gọi quen thuộc trong các tài liệu y học – hay hệ thống mônô-dại thực bào, thì đều có nghĩa là một hệ thống thực bào khu trú ở tất cả các mô nhưng đặc biệt là ở những mô có một lượng lớn các hạt, chất độc, và những chất có hại khác cần phải bị phá hủy.

2.1. ĐẠI THỰC BÀO TRONG DA VÀ CÁC MÔ DƯỚI DA (TỔ CHỨC BÀO)

Khi da bị tổn thương, các tác nhân gây nhiễm khuẩn xâm nhập vào các mô dưới da và gây viêm tại chỗ. Khi đó các đại thực bào của mô sẽ phân bào để tạo ra nhiều đại thực bào hơn nữa rồi tấn công và phá hủy các tác nhân nhiễm khuẩn.

2.2. ĐẠI THỰC BÀO CỦA CÁC HẠCH BẠCH HUYẾT

Nếu các vật lạ không bị phân hủy tại chỗ, chúng sẽ vào bạch huyết rồi theo bạch mạch đi đến các hạch bạch huyết khu trú trên đường đi của bạch mạch. Chúng đi vào các xoang tủy và bị những đại thực bào khu trú ở đó phá hủy, do đó ngăn cản các vật lạ không lan rộng khắp cơ thể.

2.3. ĐẠI THỰC BÀO PHẾ NANG

Các vật lạ cũng có thể xâm nhập vào cơ thể qua đường hô hấp.

Tuy nhiên ở thành phế nang có một số lớn đại thực bào. Các đại thực bào sẽ ăn vật lạ và giải phóng các sản phẩm tiêu hóa vào bạch huyết. Nếu vật lạ không bị tiêu hóa, đại thực bào thường tạo ra "tế bào khổng lồ" bao quanh vật lạ cho đến khi vật lạ bị hòa tan dần dần. Những bao như vậy thường được tạo ra chung quanh vi khuẩn lao, hạt bụi silic và các hạt than.

2.4. ĐẠI THỰC BÀO TRONG CÁC XOANG CỦA GAN (TẾ BÀO KUPFFER)

Một số lớn vi khuẩn có thể xâm nhập vào cơ thể qua niêm mạc đường tiêu hóa để vào hệ thống cửa. Nhưng trước khi đi vào tuần hoàn chung, máu phải đi qua các xoang của gan, nơi khu trú của các đại thực bào của mô (gọi là tế bào Kupffer). Các tế bào này tạo thành một hệ thống lọc đặc biệt giữ lại các vi khuẩn không cho chúng đi vào tuần hoàn chung.

2.5. ĐẠI THỰC BÀO CỦA LÁCH VÀ TỦY XƯƠNG

Nếu có vật lạ đi được vào tuần hoàn chung, chúng cũng bị giữ lại bởi một hàng rào bảo vệ khác: các đại thực bào của lách và của tủy xương. Các tế bào này sẽ thực bào

các vật lạ. Đại thực bào của lách cũng thực bào các hồng cầu già hoặc hồng cầu bất thường.

3. QUÁ TRÌNH VIÊM VÀ CHỨC NĂNG CỦA BẠCH CẦU TRUNG TÍNH VÀ ĐẠI THỰC BÀO

3.1. QUÁ TRÌNH VIÊM

Khi mô bị tổn thương do bất cứ nguyên nhân gì: vi khuẩn, chấn thương, hóa chất, nhiệt, v. v. các mô tổn thương sẽ giải phóng ra nhiều chất làm biến đổi mô hơn nữa. Tập hợp toàn bộ những thay đổi của mô được gọi là hiện tượng viêm và gồm những đặc tính sau:

- Giãn mạch tại chỗ làm cho lưu lượng máu tại chỗ tăng lên.
- Tăng tính thấm mao mạch, do đó một lượng dịch rất lớn thoát vào khoảng kẽ.
- Đông dịch kẽ do quá nhiều fibrinogen và các yếu tố đông máu khác thoát vào khoảng kẽ.
- Một số lớn bạch cầu hạt và bạch cầu mônô vận động vào mô.
- Các tế bào mô bị phồng lên.

Những chất do mô tổn thương giải phóng và gây ra các hậu quả trên là histamin, bradykinin, serotonin, prostaglandin, một số sản phẩm phản ứng của phức hợp bổ thể, các sản phẩm phản ứng của hệ thống đông máu và rất nhiều lymphokin do tế bào lympho T hoạt hóa giải phóng ra. Một số chất này hoạt hóa các đại thực bào và chỉ trong vòng vài giờ, các đại thực bào bắt đầu ăn các mô bị tổn thương, nhưng đồng thời các đại thực bào này cũng làm tổn thương hơn nữa các tế bào lành.

Tác dụng "khoanh vùng" của viêm

Một trong những kết quả đầu tiên của viêm là khoanh vùng bị tổn thương khỏi những vùng còn lại. Các khoang của mô và bạch mạch bị phong tỏa bởi các cục đông fibrin đến nỗi dịch chỉ chảy vừa đủ qua các khoảng kẽ. Quá trình "khoanh vùng" này làm giảm sự lan truyền của vi khuẩn hoặc chất độc.

Cường độ của quá trình viêm thường tỷ lệ với mức độ tổn thương của mô. Ví dụ tụ cầu (staphylococcus) xâm nhập vào mô, giải phóng rất nhiều chất độc làm chết tế bào. Kết quả là quá trình viêm phát triển rất nhanh và nhanh hơn nhiều so với việc bản thân tụ cầu có thể nhân lên và lan truyền. Vì vậy nhiễm khuẩn do tụ cầu được đặc trưng bằng hiện tượng khoanh vùng rất nhanh. Ngược lại, liên cầu (streptococcus) không hủy hoại nhiều các mô ở tại chỗ, do đó quá trình khoanh vùng phát triển chậm trong khi liên cầu phát triển và di tản đi các nơi khác trong cơ thể. Vì vậy nhiễm

khuẩn liên cầu dễ gây chết người hơn nhiễm tụ cầu mặc dù tụ cầu gây hủy hoại các mô nhiều hơn.

3.2. ĐÁP ỨNG CỦA ĐẠI THỰC BÀO VÀ BẠCH CẦU HẠT TRUNG TÍNH ĐỐI VỚI QUÁ TRÌNH VIÊM

3.2.1. Đại thực bào của mô tạo thành hàng rào bảo vệ đầu tiên

Chỉ vài phút sau khi quá trình viêm bắt đầu, những đại thực bào của mô đã có mặt trong các mô. Đó có thể là tổ chức bào của mô dưới da, đại thực bào phế nang, đại thực bào của não. Các đại thực bào này bắt đầu ngay quá trình thực bào: các tế bào phồng to lên, tách khỏi chỗ gắn và trở thành tế bào di động để tạo ra hàng rào bảo vệ đầu tiên chống lại vi khuẩn trong những giờ đầu. Tuy nhiên số lượng các tế bào này thường ít.

3.2.2. Sự xâm nhập của bạch cầu hạt trung tính vào vùng bị viêm để tạo thành hàng rào bảo vệ thứ hai

Vài giờ sau khi quá trình viêm bắt đầu, một số lớn bạch cầu hạt trung tính từ máu xâm nhập vào vùng viêm. Chính các sản phẩm từ các mô tổn thương giải phóng ra đã khởi động các phản ứng: (1) chúng làm biến đổi mặt trong của lớp nội mô làm cho bạch cầu hạt trung tính bám vào thành mạch trong vùng viêm. Đó là sự bám mạch; (2) chúng làm cho các tế bào nội mô của mao mạch và các tiểu tĩnh mạch tách xa nhau để tạo ra những cửa dù rộng cho các bạch cầu hạt trung tính đi qua để vào mô. Đó là hiện tượng xuyên mạch; (3) các sản phẩm khác của viêm gây ra hiện tượng hóa ứng động làm cho bạch cầu hạt trung tính chuyển động về phía mô tổn thương.

Bạch cầu hạt trung tính là những tế bào trưởng thành, chúng bắt đầu thực bào ngay để lấy đi các vật lạ.

3.2.3. Tăng cấp tính số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu

Chỉ vài giờ sau khi bắt đầu một quá trình viêm cấp tính và nặng, số lượng bạch cầu hạt trung tính trong máu có thể tăng gấp 4 đến 5 lần. Nguyên nhân do các sản phẩm viêm đi vào dòng máu rồi được vận chuyển đến tủy xương. Tại đây chúng tác dụng trên các mao mạch tủy và các kho dự trữ bạch cầu hạt trung tính để huy động bạch cầu hạt trung tính đi ngay vào máu tuần hoàn, do đó càng có nhiều bạch cầu hạt trung tính đi đến mô bị viêm.

3.2.4. Sự xâm nhập của các mônô-đại thực bào vào vùng bị viêm để tạo ra hàng rào bảo vệ thứ ba

Cùng với bạch cầu hạt trung tính, các bạch cầu mônô cũng từ máu đi vào vùng

viêm. Tuy nhiên số lượng bạch cầu mônô trong máu và trong tủy xương đều thấp nên sự tập trung bạch cầu mônô trong vùng viêm chậm hơn bạch cầu hạt trung tính rất nhiều (cần vài ngày mới có tác dụng). Hơn nữa, khi đã xâm nhập vào vùng viêm, bạch cầu mônô vẫn còn là một tế bào chưa trưởng thành và phải cần thời gian khoảng 8 giờ nữa để biệt hóa thành đại thực bào. Sau vài ngày đến vài tuần, đại thực bào trở thành tế bào thực bào chủ yếu ở vùng viêm do tủy xương tăng sản xuất một lượng lớn bạch cầu mônô. So với bạch cầu hạt trung tính, đại thực bào có thể thực bào nhiều vi khuẩn hơn và ăn các phần tử lớn hơn, kể cả bản thân bạch cầu hạt trung tính và một số lượng lớn các mô hoại tử. Ngoài ra, đại thực bào còn đóng vai trò quan trọng trong sự khởi động sản xuất kháng thể.

3.2.5. Tăng sản xuất bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mônô trong tủy xương để tạo ra hàng rào bảo vệ thứ tư

Các sản phẩm viêm kích thích các tế bào gốc biệt hóa của dòng bạch cầu hạt và bạch cầu mônô ở tủy xương, do đó tủy xương tăng sản xuất hai loại tế bào này. Phải cần thời gian khoảng 3 đến 4 ngày để các bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mônô mới được tạo thành rồi tủy xương vào máu. Nếu kích thích từ mô viêm còn tiếp tục thì tủy xương có thể liên tục sản xuất một số lượng rất lớn các bạch cầu này trong thời gian hàng tháng, thậm chí hàng năm với mức độ sản xuất gấp 50 lần bình thường.

3.2.6. Quá trình điều hòa ngược những đáp ứng của bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào với quá trình viêm

Có hàng chục yếu tố tham gia vào quá trình điều hòa này, trong đó có 5 yếu tố chủ yếu là: (1) yếu tố gây hoại tử khối u (TNF); (2) interleukin-1 (IL-1); (3) yếu tố kích thích tạo cụm của dòng bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mônô (GM-CSF); (4) yếu tố kích thích tạo cụm của dòng bạch cầu hạt trung tính (G-CSF); (5) yếu tố kích thích tạo cụm của dòng bạch cầu mônô (M-CSF).

Cả 5 yếu tố này chủ yếu do các đại thực bào hoạt hóa trong vùng viêm sản xuất ra, một phần nhỏ là do các tế bào khác của mô bị viêm sản xuất.

Yếu tố kích thích tạo cụm của dòng bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mônô (GM-CSF) có tác dụng kích thích sự sản xuất của cả hai dòng bạch cầu hạt trung tính và bạch cầu mônô, yếu tố kích thích tạo cụm của dòng bạch cầu hạt trung tính (G-CSF) kích thích dòng bạch cầu hạt trung tính và yếu tố kích thích tạo cụm của dòng bạch cầu mônô (M-CSF) kích thích dòng bạch cầu mônô.

Như vậy sự phối hợp của TNF, IL-1, các yếu tố kích thích tạo cụm cùng một số yếu tố khác, tạo ra một cơ chế điều hòa ngược rất mạnh. Cơ chế này bắt đầu bằng quá trình viêm của mô, rồi sự sản xuất của các loại bạch cầu và cuối cùng là sự loại bỏ nguyên nhân gây viêm.

3.2.7. Sự tạo mù

Khi bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào đã nuốt một số lớn vi khuẩn và các mô hoại tử thì tất cả bạch cầu hạt trung tính và hầu hết đại thực bào sẽ bị chết. Sau vài ngày một cái hang được đào vào trong vùng viêm. Trong hang chứa các mô hoại tử, bạch cầu hạt trung tính chết và các đại thực bào chết. Hỗn hợp này được gọi chung là mù. Khi quá trình viêm giảm đi, các mô hoại tử và các tế bào chết trong mù sẽ tự tiêu dần trong vài ngày, rồi các sản phẩm cuối cùng sẽ được hấp thu vào các mô chung quanh.

4. BẠCH CẦU HẠT ƯA TOAN

Bạch cầu hạt ưa toan (ưa acid) chiếm 2 đến 3% tổng số bạch cầu trong máu. Khả năng thực bào và hóa ứng động của chúng yếu nên bạch cầu này không đóng vai trò quan trọng trong các bệnh nhiễm khuẩn thông thường.

Nhưng ở những người bị nhiễm ký sinh trùng, số lượng bạch cầu hạt ưa toan tăng rất cao và chúng di tới những mô bị nhiễm ký sinh trùng. Mặc dù ký sinh trùng có kích thước rất lớn so với bạch cầu hạt ưa toan hoặc bất cứ một đại thực bào nào khác, nhưng bạch cầu hạt ưa toan tấn công được ký sinh trùng và giải phóng ra nhiều chất để giết ký sinh trùng. Ví dụ trong bệnh sốt rét là bệnh rất phổ biến ở các nước nhiệt đới, ký sinh trùng xâm nhập vào tất cả các phần của cơ thể. Bạch cầu hạt ưa toan tấn công ấu trùng của sốt rét và diệt chúng bằng cách: (1) giải phóng các men thủy phân từ các hạt của tế bào; (2) giải phóng ra những dạng hoạt động của oxy, có thể giết ký sinh trùng; (3) giải phóng ra một polypeptid giết ấu trùng gọi là major basic protein (MBP).

Bạch cầu hạt ưa toan cũng tập trung nhiều trong các mô đang có phản ứng dị ứng như các mô quanh phế quản của người bị hen, trong da khi bị dị ứng da. Nguyên nhân có thể do các dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm tham gia vào các phản ứng dị ứng và chúng giải phóng một yếu tố gây hóa ứng động với bạch cầu hạt ưa toan để hấp dẫn nhiều bạch cầu hạt ưa toan đến mô bị dị ứng. Bạch cầu hạt ưa toan có tác dụng khử độc một số chất gây viêm do dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm giải phóng ra. Chúng cũng có thể thực bào và phá hủy các phức hợp dị nguyên-kháng thể, do đó ngăn cản sự lan truyền của quá trình viêm tại chỗ.

5. BẠCH CẦU ƯA KIỀM

Bạch cầu ưa kiềm trong máu lưu thông rất giống dưỡng bào, một loại tế bào ở ngay bên ngoài của nhiều mao mạch.

Cả hai loại tế bào này đều giải phóng heparin vào máu (một chất chống đông máu), và cũng có thể lấy đi những hạt mỡ sau một bữa ăn nhiều mỡ. Dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm cũng giải phóng ra histamin, một lượng nhỏ bradykinin và serotonin. Chính các dưỡng bào trong những mô bị viêm đã giải phóng ra các chất kể trên trong quá trình viêm.

Dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong một số phản ứng dị ứng vì kháng thể IgE gây phản ứng dị ứng rất hay gắn vào dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm. Khi có kháng nguyên đặc hiệu phản ứng với kháng thể, kháng nguyên này sẽ gắn vào kháng thể làm cho dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm vỡ ra và giải phóng một lượng lớn histamin, bradykinin, serotonin, heparin, chất phản ứng chậm của Shock phản vệ và một số men thủy phân của lysosôm. Những chất này gây ra các phản ứng mạch và phản ứng mô tại chỗ để gây ra các biểu hiện dị ứng.

6. GIẢM BẠCH CẦU

Giảm bạch cầu xảy ra khi tủy xương ngừng sản xuất bạch cầu. Trong điều kiện này cơ thể không có khả năng chống đỡ lại sự xâm nhập của vi khuẩn và các tác nhân khác.

Bình thường cơ thể người sống cộng sinh với nhiều loại vi khuẩn. Các vi khuẩn có mặt ở mắt, miệng, đường hô hấp, đường tiêu hóa, v.v. Khi số lượng bạch cầu giảm, các vi khuẩn này lập tức xâm nhập vào các mô. Hai ngày sau khi tủy xương ngừng sản xuất bạch cầu, các vết loét có thể xuất hiện ở miệng, ở đại tràng, hoặc bệnh nhân bị nhiễm khuẩn đường hô hấp. Vi khuẩn từ những vết loét nhanh chóng xâm nhập vào các mô xung quanh và vào máu. Nếu không được điều trị, bệnh nhân có thể chết trong vòng 3 đến 6 ngày sau khi bị giảm bạch cầu hoàn toàn.

Nguyên nhân của giảm bạch cầu là nhiễm tia gamma (nổ bom hạt nhân), dùng thuốc hoặc tiếp xúc với các chất hóa học có nhân benzen hoặc nhân anthracen. Các thuốc chloramphenicol, thiouracil, thuốc ngủ cũng có thể gây giảm bạch cầu.

7. LEUKEMIA

Leukemia còn gọi là lơxêmi (leucémie) là sự tăng rất cao số lượng bạch cầu bất thường trong máu ngoại vi.

Có hai loại leukemia: leukemia thể lympho và leukemia thể tủy.

Leukemia thể lympho là sự quá sản của bạch cầu lympho, thường bắt đầu trong các hạch bạch huyết hoặc các mô bạch huyết khác rồi lan khắp cơ thể. Leukemia thể tủy là sự quá sản của các tủy bào non trong tủy xương rồi lan khắp cơ thể đến mức bạch

cầu được sinh ra ở các cơ quan ngoài tủy. Trong leukemia thể tủy, quá trình ung thu có thể sinh ra những tế bào đã biệt hóa một phần, do đó có thể có leukemia bạch cầu hạt trung tính, leukemia bạch cầu hạt ưa toan, leukemia bạch cầu mônô, v.v. nhưng thông thường các tế bào leukemia thường dị dạng, không biệt hóa và không giống bất kỳ loại bạch cầu nào.

Tế bào càng không biệt hóa, leukemia càng cấp tính và bệnh nhân chết trong vài tháng nếu không được điều trị. Nếu các tế bào đã biệt hóa bệnh thường là mạn tính và có thể kéo dài từ 10 đến 20 năm.

BẠCH CẦU LYMPHO VÀ QUÁ TRÌNH MIỄN DỊCH

1. MIỄN DỊCH

1.1. MIỄN DỊCH BẨM SINH

Cơ thể người có khả năng chống lại hầu hết các loài sinh vật hoặc chất độc làm hại đến các mô và các cơ quan của mình. Khả năng đó gọi là miễn dịch. Khả năng miễn dịch là do một hệ thống miễn dịch đặc biệt tạo ra các kháng thể và các tế bào lympho hoạt hóa để tấn công và phá hủy các sinh vật hoặc chất độc. Đó là miễn dịch tập nhiễm. Ngoài ra còn có một loại miễn dịch khác gọi là miễn dịch bẩm sinh, bao gồm:

- Sự thực bào các vi khuẩn và những tác nhân xâm phạm khác, do bạch cầu và các đại thực bào của mô.
- Sự phá hủy những sinh vật được nuốt theo thức ăn, do dịch vị có độ toan cao và do các men tiêu hóa.
- Phản ứng của da với các sinh vật xâm nhập.
- Một số hợp chất hóa học trong máu gắn với sinh vật lạ hoặc chất độc để phá hủy chúng. Ví dụ: (1) lysozym, một polysaccarid có tác dụng làm tiêu màng. Các lysozym tấn công vi khuẩn và làm cho chúng bị tan ra; (2) polypeptid kiềm, phản ứng và làm bất hoạt một số vi khuẩn gram (+); (3) phức hợp bổ thể, gồm 20 protein, có thể được hoạt hóa để phá hủy vi khuẩn; (4) bạch cầu lympho giết, có thể nhận biết và giết chết các tế bào lạ, tế bào u và một số tế bào bị nhiễm khuẩn.

Miễn dịch bẩm sinh làm cho cơ thể có thể chống lại một số bệnh như bệnh nhiễm virut bại liệt của súc vật, bệnh tả của lợn, bệnh sốt ho của chó (distemper), v.v.

Mặt khác, những động vật bậc thấp cũng chống lại hoặc được miễn dịch hoàn toàn với nhiều bệnh của người như bại liệt, tả của người, giang mai, v.v.

1.2. MIỄN DỊCH TẬP NHIỄM

Ngoài miễn dịch bẩm sinh, con người có khả năng phát triển một loại miễn dịch đặc hiệu cực mạnh để chống lại các tác nhân xâm nhập như vi khuẩn, virus, chất độc và các mô lạ từ động vật. Đó là miễn dịch tập nhiễm. Miễn dịch tập nhiễm có thể cho ta một cách bảo vệ rất hiệu quả. Ví dụ tiêm vaccin uốn ván có thể giúp cho cơ thể chống lại được một lượng chất độc của uốn ván gấp 100.000 lần liều gây chết nếu không có miễn dịch.

1.2.1. Các loại miễn dịch tập nhiễm

Miễn dịch tập nhiễm được chia làm hai loại:

- Miễn dịch thể dịch hay miễn dịch tế bào B, trong đó cơ thể sản xuất ra những phân tử globulin gọi là kháng thể, có khả năng tấn công các tác nhân xâm nhập.
- Miễn dịch tế bào hay miễn dịch tế bào T do một số lượng lớn tế bào lympho T được hoạt hóa để tiêu diệt tác nhân lạ.

Cả kháng thể và tế bào lympho hoạt hóa đều được tạo ra trong các mô bạch huyết. Các quá trình miễn dịch đều được khởi động bởi kháng nguyên.

1.2.2. Các kháng nguyên

Miễn dịch tập nhiễm chỉ xảy ra sau lần xâm nhập đầu tiên của vật lạ hoặc chất độc. Như vậy cơ thể phải có một số cơ chế để nhận biết sự xâm nhập khởi đầu này. Mỗi chất độc hoặc mỗi loại sinh vật luôn luôn chứa một hoặc vài hợp chất hóa học đặc hiệu khác hẳn với những hợp chất khác. Chúng là những phân tử protein hoặc những polysaccarid. Chính các hợp chất này đã khởi động miễn dịch tập nhiễm và được gọi là các kháng nguyên. Tiêu chuẩn của kháng nguyên là phải có trọng lượng phân tử cao khoảng 8.000 trở lên. Ngoài ra tính kháng nguyên còn phụ thuộc vào những nhóm phân tử định kỳ đều đặn gọi là epitope trên bề mặt của phân tử kháng nguyên.

Hapten: Có những chất có trọng lượng phân tử nhỏ hơn 8.000 nhưng vẫn gây được miễn dịch. Các chất này được gọi là hapten. Cơ chế gây miễn dịch của hapten như sau: trước hết hapten gắn với một chất có tính kháng nguyên, ví dụ protein, rồi phức hợp hapten-protein sẽ kích thích gây đáp ứng miễn dịch.

Các kháng thể hoặc các tế bào lympho hoạt hóa được tạo ra để chống lại phức hợp thì có thể phản ứng chống lại protein hoặc chống lại hapten. Do đó khi tiếp xúc với hapten lần thứ hai, một số kháng thể hoặc tế bào lympho hoạt hóa sẽ phản ứng với

haptens trước khi chất này có thể lan truyền và gây hại cho cơ thể.

Các haptens gây đáp ứng miễn dịch thường là thuốc, các thành phần hóa học trong bụi, các sản phẩm phân hủy ở gàu tóc, lông từ động vật, các sản phẩm thoái hóa của da bị tróc vảy, các hóa chất công nghiệp, v.v.

1.2.3. Vai trò của tế bào lympho trong miễn dịch tập nhiễm

Miễn dịch tập nhiễm là một sản phẩm của hệ thống lympho của cơ thể. Những người bẩm sinh không có tế bào lympho hoặc các tế bào lympho bị phá hủy do chiếu xạ hoặc do hóa chất thì sẽ không có miễn dịch tập nhiễm. Những người như vậy thường chết ngay sau khi sinh do bị nhiễm khuẩn dù được điều trị bằng mọi biện pháp. Như vậy tế bào lympho rất cần cho sự tồn tại của con người.

Tế bào lympho khu trú trong các hạch bạch huyết, chúng cũng có ở các mô bạch huyết đặc biệt như lách, các vùng dưới niêm mạc của ống tiêu hóa và tủy xương. Trong cơ thể, các mô bạch huyết được phân bố rất thuận lợi để có thể chặn đứng các sinh vật hoặc các chất độc xâm nhập trước khi chúng có thể lan truyền rộng rãi. Ví dụ các mô bạch huyết ống tiêu hóa có thể tiếp xúc ngay với các kháng nguyên xâm nhập qua đường tiêu hóa. Các mô bạch huyết của họng và hầu khu trú ở vị trí rất thuận lợi để chặn đứng các kháng nguyên đi vào đường hô hấp trên. Cuối cùng mô bạch huyết của lách và tủy sẽ chặn đứng các kháng nguyên đã đi được vào máu và tuần hoàn.

Tế bào gây ra miễn dịch thể dịch là tế bào lympho B. Tế bào gây ra miễn dịch qua trung gian tế bào là tế bào lympho T. Cả hai loại tế bào này đều có chung nguồn gốc trong bào thai là các tế bào gốc vạn năng. Các tế bào này sẽ biệt hóa thành tế bào gốc biệt hóa của dòng lympho để tạo ra tế bào lympho. Trước khi trở nên các tế bào lympho trưởng thành khu trú ở các hạch bạch huyết, chúng được biệt hóa hơn nữa hoặc được "xử lý" như sau:

Một số tế bào lympho di trú đến tuyến ức và được xử lý ở đó, vì thế chúng được gọi là tế bào lympho T (thymus). Tế bào lympho T chịu trách nhiệm về miễn dịch tế bào. Một dòng lympho khác được xử lý ở gan trong nửa đầu của thời kỳ bào thai và ở tủy xương trong nửa sau của thời kỳ bào thai và sau khi sinh. Dòng tế bào này được phát hiện đầu tiên ở loài chim và chúng được xử lý ở bursa Fabricius, một cấu trúc của chim không có ở lớp động vật có vú. Vì vậy chúng được gọi là tế bào lympho B và chịu trách nhiệm về miễn dịch thể dịch.

1.2.4. Quá trình xử lý tế bào B và tế bào T

– *Vai trò xử lý tế bào lympho T của tuyến ức:* Quá trình xử lý chỉ xảy ra ngay trước khi sinh và kéo dài đến vài tháng sau khi sinh. Vì vậy sau giai đoạn này, cắt tuyến ức không gây những rối loạn nghiêm trọng cho hệ thống miễn dịch tế bào. Nhưng cắt

tuyến ức vài tháng trước khi sinh có thể ngăn cản hoàn toàn sự phát triển của miễn dịch tế bào. Tế bào T gây thái cơ quan ghép như tim, thận, v.v. người ta có thể ghép cơ quan với ít nguy cơ bị thải ghép nếu cắt tuyến ức của con vật vào một khoảng thời gian thích hợp trước khi sinh.

– *Hormon tuyến ức*: Ngoài vai trò xử lý tế bào lympho T, tuyến ức còn bài tiết một hoặc nhiều yếu tố kích thích, gọi chung là hormon tuyến ức.

Hormon này lưu thông trong các dịch cơ thể và làm tăng hoạt tính của các tế bào lympho T đang sắp rời khỏi tuyến ức hoặc đã di trú đến các mô bạch huyết. Hormon tuyến ức cũng có tác dụng kích thích sự tăng sinh của tế bào lympho T.

– *Vai trò xử lý tế bào lympho B của bursa Fabricius ở loài chim*: Trong thời kỳ sau của đời sống bào thai, túi Fabricius xử lý tế bào lympho B và chuẩn bị cho chúng có thể sản xuất kháng thể.

Quá trình xử lý tiếp tục một thời gian sau khi sinh. Trên người, xử lý tế bào lympho B thực hiện ở gan trong nửa đầu của thời kỳ bào thai, sau đó là ở tủy xương.

– *Sự di trú của các tế bào lympho đã được xử lý đến các mô bạch huyết*: Sau khi được xử lý, các tế bào lympho B và T lưu thông tự do trong máu trong vài giờ đầu, rồi chúng bị giữ trong các mô bạch huyết. Như vậy tế bào lympho không được sinh ra trong các mô bạch huyết. Chúng được vận chuyển đến đó sau khi được xử lý ở tuyến ức, ở gan và tủy xương.

1.2.5. Tính đặc hiệu của tế bào lympho T và kháng thể. Vai trò của các clon lympho

Khi một kháng nguyên đặc hiệu tiếp xúc với tế bào lympho B và tế bào lympho T trong mô bạch huyết, một số tế bào lympho T được hoạt hóa để trở thành "tế bào T", và một số tế bào lympho B tạo ra kháng thể.

Các tế bào T và kháng thể này sẽ phản ứng một cách đặc hiệu để chống lại loại kháng nguyên đã khởi động sự phát triển của chúng. Cơ chế của tính đặc hiệu này như sau:

Có ít nhất một triệu tế bào lympho B và một triệu tế bào lympho T đã được tạo thành trước trong các mô bạch huyết. Những tế bào lympho này có khả năng tạo ra những kháng thể đặc hiệu hoặc tế bào T đặc hiệu khi chúng bị kích thích bởi những kháng nguyên thích hợp. Mỗi một tế bào lympho được hình thành trước này chỉ có khả năng tạo ra một loại kháng thể hoặc một loại tế bào T với một tính đặc hiệu duy nhất, và chỉ một loại kháng nguyên đặc hiệu với tế bào ấy mới có thể hoạt hóa được nó. Tuy nhiên, một khi tế bào lympho đặc hiệu đã được hoạt hóa bởi kháng nguyên của nó, thì nó sẽ sinh ra một số lượng rất lớn những tế bào lympho giống hệt nó. Nếu

là tế bào lympho B, các tế bào con sẽ sản xuất ra kháng thể và kháng thể được giải phóng vào máu. Nếu là tế bào lympho T, con cháu của nó là những tế bào lympho T cảm ứng sẽ được giải phóng vào bạch huyết, được đưa vào máu, lưu thông qua các dịch của các mô và trở lại bạch huyết. Cứ như vậy, chu kỳ được nhắc đi nhắc lại hàng tháng hoặc hàng năm.

Các loại tế bào lympho khác nhau có khả năng tạo ra một kháng thể đặc hiệu hoặc một tế bào T đặc hiệu được gọi là một clon của lympho nghĩa là trong mỗi clon lympho, các tế bào giống nhau và có cùng nguồn gốc từ một hoặc từ những tế bào lympho được sinh ra trước và có cùng một tính đặc hiệu.

1.2.6. Nguồn gốc những clon của lympho

Chỉ có khoảng 1000 gen để mã hóa cho các loại kháng thể và tế bào lympho T khác nhau. Trước đây đó là một điều bí ẩn vì làm sao chỉ với một ít gen như thế lại có thể mã hóa cho hàng triệu tính đặc hiệu khác nhau của các phân tử kháng thể hoặc tế bào lympho T được sinh ra ở các mô bạch huyết. Nhất là khi người ta biết rằng phải cần một gen để tạo ra một loại protein. Câu hỏi đó ngày nay đã được làm sáng tỏ: trong giai đoạn xử lý, các gen mã hóa cho sự tạo ra những phân tử RNA lớn chứa nhiều đoạn chức năng nhỏ; mỗi một đoạn này sẽ mã hóa cho một phần riêng của một kháng thể hoặc của một chất đánh dấu của tế bào T (chất đánh dấu là protein trên bề mặt tế bào T và cho nó tính đặc hiệu) chứ không mã hóa cho toàn bộ phân tử kháng thể hoặc toàn bộ chất đánh dấu của tế bào T. Khi vẫn còn ở trong nhân, phân tử RNA bị cắt thành các đoạn và nối lại để tạo ra những phân tử RNA thông tin cuối cùng. Nhưng trong quá trình cắt và nối này, các đoạn riêng của phân tử RNA nguồn gốc được ghép lại trong những tái tổ hợp khác nhau trong các tế bào lympho được xử lý khác nhau.

Cơ chế hoạt hóa một clon lympho: Mỗi clon lympho chỉ đáp ứng với một loại kháng nguyên. Lý do như sau: trong trường hợp tế bào B, mỗi tế bào có trên bề mặt màng khoảng 100.000 phân tử kháng thể. Các phân tử này sẽ phản ứng đặc hiệu với chỉ một loại kháng nguyên. Khi kháng nguyên thích hợp đi đến đó, nó sẽ lập tức gắn vào màng tế bào để dẫn đến quá trình hoạt hóa. Trong trường hợp của tế bào lympho T những phân tử rất giống với kháng thể gọi là các protein cảm thụ bề mặt (hoặc chất đánh dấu tế bào T) cũng khu trú trên bề mặt màng tế bào và chúng cũng có tính đặc hiệu cao với một kháng nguyên đặc hiệu.

- Vai trò của đại thực bào trong quá trình hoạt hóa: Hàng triệu đại thực bào cũng có mặt trong các mô bạch huyết. Các đại thực bào lót các xoang của các hạch bạch huyết, của lách và các mô bạch huyết khác và chúng nằm chen vào các tế bào lympho của hạch bạch huyết. Hầu hết các vật xâm nhập trước hết bị thực bào và bị tiêu hóa

một phần bởi các đại thực bào; các sản phẩm kháng nguyên sẽ được giải phóng vào bào tương của các đại thực bào. Sau đó đại thực bào sẽ chuyển sản phẩm kháng nguyên trực tiếp cho tế bào lympho và dẫn đến sự hoạt hóa của những clon đặc hiệu. Đại thực bào cũng bài tiết một chất hoạt hóa để kích thích sự tăng trưởng và sinh sản của các tế bào lympho đặc hiệu. Chất hoạt hóa này là interleukin-1.

– *Vai trò của tế bào T trong sự hoạt hóa của tế bào lympho B*: Hầu hết kháng nguyên hoạt hóa đồng thời cả tế bào lympho B và tế bào lympho T. Một số tế bào T được tạo thành, gọi là tế bào trợ (helper cell). Tế bào T trợ bài tiết chất đặc hiệu gọi chung là lymphokin. Các chất này hoạt hóa tế bào B hơn nữa. Nếu không có sự giúp đỡ của tế bào T, lượng kháng thể do tế bào B bài tiết rất ít.

1.2.7. Chức năng của tế bào lympho B

– *Các tương bào sản xuất kháng thể*: Trước khi tiếp xúc với một kháng nguyên đặc hiệu, các clon lympho B ngủ yên trong mô bạch huyết. Khi kháng nguyên xâm nhập vào, các đại thực bào của mô liên kết sẽ thực bào kháng nguyên và giới thiệu nó cho tế bào lympho B ở cạnh, đồng thời cho cả tế bào lympho T.

Các tế bào T trợ được hoạt hóa cũng góp phần hoạt hóa tế bào lympho B. Các tế bào lympho B đặc hiệu với kháng nguyên được hoạt hóa lập tức trở thành các nguyên bào lympho. Một số nguyên bào lympho biệt hóa hơn nữa để thành nguyên tương bào là tiền thân của tương bào. Trong các tế bào này, bào tương mở rộng, các mạng nội bào tương có hạt tăng sinh. Rồi chúng bắt đầu phân chia với tốc độ rất nhanh, trong khoảng 10 giờ có 9 lần phân chia. Như vậy trong vòng 4 ngày mỗi nguyên tương bào sinh ra 500 tế bào. Các tương bào trưởng thành sản xuất ra các kháng thể globulin với tốc độ cực kỳ nhanh; mỗi tương bào sản xuất khoảng 2000 phân tử kháng thể trong một giây. Các kháng thể được bài tiết vào bạch huyết rồi được đưa vào máu tuần hoàn.

Quá trình này kéo dài liên tục trong vài ngày hoặc vài tuần cho đến khi tương bào bị chết.

– *Sự tạo thành các tế bào "nhớ"*. Khác nhau giữa đáp ứng nguyên phát và đáp ứng thứ phát: Một số nguyên bào lympho sẽ sinh ra một số lượng tương đối tế bào lympho B mới giống như tế bào lympho B của clon gốc. Nói một cách khác số lượng tế bào của clon được hoạt hóa tăng lên nhiều. Các tế bào lympho B mới này bổ sung thêm vào số tế bào lympho gốc của clon. Chúng cũng lưu thông khắp cơ thể và sống trong mọi mô bạch huyết, nhưng về mặt miễn dịch học chúng ở tình trạng ngủ yên cho đến khi bị hoạt hóa lần nữa bởi một lượng mới của cùng một kháng nguyên. Các tế bào này được gọi là tế bào nhớ.

Rõ ràng là lần xâm nhập tiếp theo của cùng một kháng nguyên sẽ làm cho đáp ứng kháng thể nhanh hơn và mạnh hơn rất nhiều, bởi vì có nhiều tế bào nhớ hơn những tế bào lympho gốc của clon đặc hiệu.

Có sự khác nhau giữa đáp ứng nguyên phát, xảy ra ngay lần tiếp xúc đầu tiên với kháng nguyên đặc hiệu, và đáp ứng thứ phát, xảy ra sau lần tiếp xúc thứ hai với cùng một kháng nguyên. Chú ý đến sự chậm xuất hiện của đáp ứng nguyên phát. Đáp ứng này yếu và thời gian tồn tại ngắn (vài tuần). Ngược lại, đáp ứng thứ phát mạnh hơn và bắt đầu rất nhanh sau khi tiếp xúc với kháng nguyên, và sự sản xuất kháng thể có thể kéo dài nhiều tháng.

– *Bản chất của kháng thể*: Kháng thể là gamma globulin được gọi là kháng thể miễn dịch. Chúng có trọng lượng phân tử dao động trong khoảng từ 150.000 đến 900.000. Thông thường các kháng thể miễn dịch chiếm tỷ lệ 20% của toàn bộ protein huyết tương.

Các globulin miễn dịch được cấu tạo bởi những chuỗi polypeptid nhẹ và nặng, thường là gồm hai chuỗi nhẹ và hai chuỗi nặng. Một số globulin miễn dịch có thể có tới 10 chuỗi nhẹ và 10 chuỗi nặng và làm tăng trọng lượng phân tử của globulin miễn dịch.

Trong phân tử globulin miễn dịch, mỗi chuỗi nặng song song với một chuỗi nhẹ ở một trong các đầu tận, tạo ra một cặp nặng-nhẹ và luôn có ít nhất hai cặp như thế trong một phân tử globulin miễn dịch. Trong phân tử kháng thể có phần thay đổi (khác nhau cho mỗi tính đặc hiệu của kháng thể, chính phần này sẽ gắn đặc hiệu với một kháng nguyên thích hợp), và phần hằng định tức là không thay đổi. Phần hằng định của kháng thể xác định đặc tính khác của kháng thể như khả năng khuếch tán của kháng thể trong các mô, sự kết dính của kháng thể với các cấu trúc đặc hiệu bên trong các mô, sự gắn với phức hợp bổ thể, v.v. và những đặc tính sinh học khác.

* *Tính đặc hiệu của kháng thể*: Mỗi kháng thể chỉ đặc hiệu với một kháng nguyên đặc biệt. Đó là do một trình tự sắp xếp của những acid amin trong phần thay đổi của cả chuỗi nhẹ và chuỗi nặng. Những phần này có hình lập thể với mỗi tính đặc hiệu của kháng nguyên, vì thế khi một kháng nguyên đi vào tiếp xúc với nó, những nhóm ngoại của kháng nguyên sẽ khớp với phần của kháng thể như một hình ảnh qua gương làm cho sự gắn của kháng nguyên vào kháng thể rất nhanh. Dây nối không phải là dây nối cộng hóa trị, nhưng khi kháng thể có tính đặc hiệu cao thì sẽ có rất nhiều vị trí nối.

Sự gắn kháng nguyên-kháng thể trở nên rất mạnh bởi: (1) dây nối kỵ nước; (2) dây nối hydro; (3) lực hấp dẫn ion, và (4) lực Van der Waals. Nó cũng tuân theo định luật tác dụng khối lượng nhiệt động học: .

$$K_a = \frac{\text{Nồng độ của KN-KT gắn}}{\text{Nồng độ của KT} \times \text{Nồng độ của KN}}$$

Trong đó, K_a : hằng số ái lực, nó cho biết kháng thể nối với kháng nguyên chặt đến mức nào.

* *Phân loại kháng thể*: có 5 loại kháng thể là IgM, IgG, IgA, IgD và IgE, trong đó hai loại có ý nghĩa đặc biệt quan trọng: IgG là một loại kháng thể hóa trị hai (bivalent) chiếm khoảng 75% các loại kháng thể của một người bình thường; IgE có mười vị trí nối nhưng chỉ chiếm một phần nhỏ của các kháng thể. IgE tham gia vào quá trình dị ứng. Ngoài ra một phần lớn kháng thể được tạo ra trong đáp ứng nguyên phát là loại IgM. IgM có mười vị trí nối nên kháng thể này rất có tác dụng trong việc bảo vệ cơ thể chống lại các tác nhân xâm nhập, cho dù số lượng ít ỏi của nó.

– *Cơ chế tác dụng của kháng thể*: Kháng thể chống lại các tác nhân xâm nhập bằng hai cách: (1) tấn công trực tiếp trên tác nhân xâm nhập; (2) hoạt hóa hệ thống bổ thể để hệ thống này tiêu diệt tác nhân xâm nhập.

Tác dụng trực tiếp: do bản chất hai hóa trị của kháng thể và rất nhiều vị trí kháng nguyên trên hầu hết tác nhân xâm nhập, nên kháng thể có thể làm bất hoạt tác nhân này bằng một trong các cách sau:

* *Ngưng kết*: rất nhiều phân tử lớn với những kháng nguyên trên bề mặt (như vi khuẩn, hồng cầu) gắn với nhau thành một đám.

* *Kết tủa*: phức hợp phân tử của kháng nguyên hòa tan (như độc tố uốn ván) và kháng thể trở thành lớn đến mức làm cho chúng trở nên không hòa tan và kết tủa xuống.

* *Trung hòa*: kháng thể phủ lên những vị trí độc của tác nhân mang kháng nguyên.

* *Làm vỡ tế bào*: một số kháng thể rất mạnh, có khả năng tấn công trực tiếp lên màng tế bào của tác nhân và làm vỡ tế bào.

Tuy nhiên, trong những điều kiện bình thường, tác dụng trực tiếp này không đủ mạnh để bảo vệ cơ thể. Hầu hết tác dụng bảo vệ là thông qua những tác dụng khuếch đại của hệ thống bổ thể.

– *Hệ thống bổ thể đối với tác dụng của kháng thể*: Hệ thống bổ thể gồm khoảng 20 protein khác nhau, phần lớn là các tiền chất enzym. Các chất tác dụng chủ yếu trong hệ thống này là 11 protein. Bình thường tất cả những chất này có mặt trong các protein của huyết tương và cũng có trong những protein thoát khỏi mao mạch vào khoảng kẽ. Các tiền men này bình thường bất hoạt. Chúng có thể được hoạt hóa bằng hai con đường riêng rẽ gọi là con đường cổ điển và con đường xen kẽ.

+ *Con đường cổ điển*: Con đường này được hoạt hóa bởi một phản ứng kháng

nguyên-kháng thể. Nghĩa là, khi một kháng thể gắn với một kháng nguyên, một vị trí phản ứng đặc hiệu trên phần hằng định của kháng thể được bộc lộ (được hoạt hóa) và gắn trực tiếp với phân tử C_1 của hệ thống bổ thể, khởi động chuỗi phản ứng theo kiểu bậc thang, bắt đầu bằng sự hoạt hóa của chính tiền men C_1 . Chỉ cần một ít phức hợp kháng nguyên-kháng thể để hoạt hóa nhiều phân tử trong giai đoạn đầu của hệ thống bổ thể. Men C_1 được tạo ra sẽ hoạt hóa liên tiếp để làm tăng lượng men trong các giai đoạn sau của hệ thống. Như vậy từ một sự khởi đầu rất nhỏ, một phản ứng được khuếch đại cực kỳ lớn đã xảy ra. Rất nhiều sản phẩm cuối cùng được tạo thành, trong đó nhiều chất có tác dụng quan trọng giúp ngăn cản những tổn thương do tác nhân xâm nhập hoặc độc tố gây ra. Những tác dụng quan trọng nhất là:

- * *Opsonin hóa và thực bào*: một trong những sản phẩm của bậc thang bổ thể, C_3b , hoạt hóa rất mạnh quá trình thực bào của cả bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào để các tế bào này nuốt những vi khuẩn đã có phức hợp kháng nguyên-kháng thể gắn vào. Quá trình này được gọi là opsonin hóa, làm tăng số vi khuẩn bị tiêu diệt gấp hàng trăm lần.

- * *Làm vỡ tế bào*: phức hợp làm vỡ tế bào là một sự kết hợp của nhiều yếu tố bổ thể, ký hiệu là C_5b6789 . Nó trực tiếp làm vỡ màng tế bào của vi khuẩn hoặc những tác nhân xâm nhập khác.

- * *Ngưng kết*: sản phẩm bổ thể cũng làm thay đổi bề mặt của tác nhân xâm nhập, làm chúng dính vào nhau gây ngưng kết.

- * *Trung hòa các virus*: các men bổ thể và các sản phẩm bổ thể khác có thể tấn công các cấu trúc của một số virus làm chúng trở thành không độc.

- * *Hoá ứng động*: đoạn C_5a hấp dẫn bạch cầu hạt trung tính và đại thực bào, làm cho một số lớn bạch cầu di chuyển vào vùng có tác nhân kháng nguyên.

- * *Sự hoạt hóa của dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm*: các đoạn C_3a , C_4a , C_5a đều có tác dụng hoạt hóa dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm, làm chúng giải phóng histamin và một số chất khác vào dịch tại chỗ.

Các chất này làm tăng lưu lượng máu tại chỗ, làm tăng thoát dịch và protein huyết tương vào mô và những phản ứng khác của mô ở tại chỗ. Các phản ứng này làm bất hoạt hoặc bất động tác nhân kháng nguyên. Các yếu tố trên cũng đóng vai trò chủ yếu trong quá trình viêm, dị ứng.

- * *Tác dụng gây viêm*: ngoài tác dụng viêm do sự hoạt hóa các dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm, một số sản phẩm bổ thể cũng góp phần gây viêm tại chỗ.

Những sản phẩm này làm cho triệu chứng xung huyết tăng lên, sự thoát protein khỏi mao mạch tăng lên, protein bị đông trong các khoang kẽ, như vậy ngăn cản sự

vận động của các tác nhân qua các mô.

+ *Con đường xen kẽ*: Đôi khi hệ thống bổ thể bị hoạt hóa không qua trung gian của phản ứng kháng nguyên-kháng thể, đặc biệt khi có mặt các phân tử polysaccharid lớn trong màng tế bào của một số vi khuẩn xâm nhập. Những chất này phản ứng với các yếu tố bổ thể B và D, tạo ra một sản phẩm hoạt động để hoạt hóa yếu tố C3 tách khỏi phần còn lại của hệ thống bổ thể mức C3. Như vậy mọi sản phẩm cuối cùng của hệ thống được tạo ra như con đường cổ điển và chúng có cùng những tác dụng như đã liệt kê ở trên.

Vì con đường xen kẽ không phụ thuộc vào phản ứng kháng nguyên-kháng thể, nên nó là một trong những hàng rào bảo vệ đầu tiên chống vi khuẩn xâm nhập, và có khả năng hoạt động trước khi cơ thể được miễn dịch để chống lại tác nhân.

1.2.8. Chức năng của tế bào lympho T

– *Sự giải phóng tế bào T hoạt hóa từ mô liên kết và sự tạo thành tế bào nhớ*: Khi tiếp xúc với kháng nguyên đặc hiệu do đại thực bào giới thiệu, các tế bào lympho T của mô bạch huyết tăng sinh và giải phóng một số lớn tế bào T hoạt hóa vào dịch bạch huyết, song song với sự giải phóng kháng thể. Rồi các tế bào T hoạt hóa di vào máu và được phân bố khắp cơ thể, qua thành mao mạch vào khoảng kẽ, trở lại dịch bạch huyết và vào máu một lần nữa, chu kỳ cứ thế tiếp diễn hàng tháng hoặc hàng năm.

Tế bào nhớ của tế bào lympho T cũng được hình thành như tế bào nhớ của hệ thống miễn dịch thể dịch. Khi một clon lympho T được hoạt hóa bởi một kháng nguyên, rất nhiều tế bào lympho mới được tạo thành được giữ trong các mô bạch huyết để trở thành những tế bào lympho T bổ sung cho clon đặc hiệu này. Những tế bào nhớ này lan truyền trong các mô bạch huyết của toàn cơ thể. Khi cùng kháng nguyên đó xâm nhập vào cơ thể, sự giải phóng của tế bào T hoạt hóa xảy ra nhanh hơn và mạnh hơn nhiều so với đáp ứng ban đầu.

Receptor của kháng nguyên trên bề mặt tế bào lympho T: Các kháng nguyên gắn với những phân tử receptor trên bề mặt tế bào T cũng giống như cách chúng gắn với kháng thể. Các phân tử receptor này gồm có một đơn vị thay đổi giống phần thay đổi của kháng thể, nhưng phần gốc của nó gắn rất chặt vào màng tế bào, vì thế nó không bao giờ bị bài tiết từ tế bào vào các dịch cơ thể. Trên một tế bào T có tới 100.000 vị trí receptor.

- *Các loại tế bào T và chức năng của chúng*: Có ba loại tế bào T: (1) tế bào T hỗ trợ; (2) tế bào T gây độc tế bào; (3) tế bào T trấn áp.

+ *Tế bào T hỗ trợ và vai trò của nó trong sự điều hòa miễn dịch*: Tế bào T hỗ trợ

chiếm 3/4 tổng số tế bào T và giữ vai trò điều hòa toàn bộ hệ thống miễn dịch. Tế bào T hỗ trợ tác dụng thông qua một loạt protein trung gian, gọi là các lymphokin. Các chất này tác dụng lên các tế bào khác của hệ miễn dịch cũng như lên các tế bào tủy xương. Các lymphokin quan trọng do tế bào T bài tiết bao gồm: interleukin-2 (IL-2), IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, yếu tố kích thích tạo cụm dòng bạch cầu hạt và bạch cầu mônô (GM-CSF) và interferon 7.

Chức năng điều hòa đặc hiệu của các lymphokin: Nếu không có các lymphokin của các tế bào T, toàn bộ hệ thống miễn dịch hầu như bị tê liệt. Đó là trường hợp các tế bào T bị bất hoạt hoặc bị phá hủy bởi virus của hội chứng suy giảm miễn dịch mắc phải (AIDS), làm cho cơ thể không được bảo vệ để chống lại các bệnh nhiễm khuẩn. Một số chức năng điều hòa đặc hiệu là:

* *Kích thích sự tăng trưởng và tăng sinh của tế bào T độc tế bào và tế bào T trấn áp:* nếu không có tế bào T hỗ trợ, những clon để sản xuất ra tế bào T độc tế bào và tế bào T trấn áp được hoạt hóa rất ít bởi hầu hết kháng nguyên. IL-2 có tác dụng kích thích rất mạnh sự tăng trưởng và tăng sinh của cả hai loại tế bào này. Ngoài ra IL-4, IL-5 cũng có cùng tác dụng nhưng mức độ yếu hơn.

* *Kích thích sự tăng trưởng và biệt hóa tế bào B thành tương bào và sản xuất kháng thể:* tác dụng trực tiếp của kháng nguyên lên sự tăng trưởng, tăng sinh, tạo tương bào và bài tiết kháng thể của tế bào B cũng rất yếu nếu không có sự giúp đỡ của tế bào T hỗ trợ. Hầu như tất cả các interleukin đều tham gia vào sự đáp ứng của tế bào B, nhưng đặc biệt là IL-4, IL-5 và IL-6. Ba lymphokin này có tác dụng rất mạnh lên tế bào B, nên chúng được gọi là những yếu tố kích thích tế bào B, hoặc những yếu tố tăng trưởng tế bào B.

* *Hoạt hóa hệ thống đại thực bào:* các lymphokin làm chậm hoặc làm ngừng quá trình di trú của các đại thực bào sau khi các đại thực bào này đã được tập trung đến vùng mô bị tổn thương do cơ chế hóa ứng. Kết quả là gây tích lũy các đại thực bào ở đó. Ngoài ra lymphokin còn làm tăng hiệu quả của quá trình thực bào để tấn công và phá hủy một số rất lớn các tác nhân xâm nhập.

* *Tác dụng điều khiển ngược trên tế bào T hỗ trợ:* một số lymphokin, đặc biệt là IL-2 có tác dụng điều khiển ngược dương tính để kích thích sự hoạt hóa hơn nữa của các tế bào T hỗ trợ và do đó sự hoạt hóa hơn nữa của toàn bộ hệ miễn dịch để chống lại tác nhân xâm nhập.

+ *Tế bào T gây độc tế bào:* Tế bào T gây độc tế bào có tác dụng tấn công trực tiếp các tế bào, có khả năng giết chết các vi khuẩn, tế bào u và đôi khi cả một số tế bào của chính bản thân cơ thể. Vì thế chúng còn được gọi là các tế bào giết. Các protein receptor trên bề mặt của các tế bào giết làm chúng gắn rất chặt vào các vi khuẩn hoặc

tế bào có chứa các kháng nguyên đặc hiệu, rồi chúng giết các tế bào bị tấn công; nghĩa là sau khi gắn, tế bào giết sẽ bài tiết ra các protein tạo lỗ gọi là perforin để tạo ra nhiều lỗ tròn, rộng trên màng của tế bào bị tấn công. Sau đó tế bào độc sẽ giải phóng những chất gây độc tế bào vào tế bào bị tấn công. Ngay lập tức, các tế bào này phồng lên rồi bị tan hoàn toàn.

Một điều rất quan trọng là các tế bào giết này sẽ rời khỏi "tế bào nạn nhân" sau khi chúng đã đục lỗ và giải phóng chất độc, rồi chúng có thể tiếp tục giết thêm nhiều tế bào khác nữa. Ngay cả sau khi đã giết hết mọi tác nhân xâm nhập, nhiều tế bào giết còn tồn tại hàng tháng trong các mô.

Tế bào T giết có tác dụng đặc biệt lên những tế bào mô đã bị virus xâm nhập vì tính kháng nguyên của virut nằm trong các tế bào này đã hấp dẫn tế bào giết. Tế bào T giết cũng có vai trò quan trọng trong việc phá hủy các tế bào ung thư, các tế bào của các cơ quan ghép.

+ *Tế bào T trấn áp*: Tế bào T trấn áp là những tế bào có tác dụng ức chế chức năng của cả lympho T hỗ trợ và tế bào giết. Chức năng trấn áp này được dùng để điều hòa hoạt động của các tế bào khác, giữ cho chúng khỏi gây ra những phản ứng miễn dịch quá mức có thể gây hại cho cơ thể. Vì thế, tế bào trấn áp cùng với tế bào T hỗ trợ được xếp vào loại tế bào T điều hòa. Cơ chế điều hòa như sau: tế bào T hỗ trợ hoạt hóa tế bào T trấn áp. Các tế bào này sẽ tác dụng như một cơ chế điều hòa ngược âm tính với tế bào T hỗ trợ và do đó kiểm soát toàn bộ hoạt động của các tế bào hỗ trợ. Tế bào T trấn áp cũng đóng vai trò quan trọng trong việc giới hạn khả năng của hệ miễn dịch tấn công các mô của chính bản thân cơ thể, được gọi là sự dung nạp miễn dịch.

1.2.9. Sự dung nạp của hệ thống miễn dịch tập nhiễm với các mô của bản thân . Vai trò của quá trình xử lý trong tuyến ức và trong tủy xương

Nếu một người trở thành miễn dịch với các mô của chính mình thì quá trình miễn dịch tập nhiễm sẽ phá hủy cơ thể người đó. Rất may là cơ thể miễn dịch bình thường có khả năng "nhận biết" mô của chính bản thân là hoàn toàn khác với mô của tác nhân xâm nhập. Vì vậy hệ thống miễn dịch tạo ra rất ít kháng thể hoặc tế bào T hoạt hóa để chống lại kháng nguyên của bản thân.

- *Cơ chế chọn lọc clon của sự tự dung nạp*: Hầu hết hiện tượng dung nạp phát triển trong quá trình xử lý tế bào T ở tuyến ức và tế bào B trong tủy xương, vì nếu tiêm một kháng nguyên mạnh vào bào thai vào thời điểm các tế bào lympho đang được xử lý thì sẽ ngăn được sự phát triển của các clon lympho đặc hiệu với kháng nguyên được tiêm trong các mô bạch huyết. Thực nghiệm cũng cho ta thấy rằng khi cho các tế bào lympho chưa trưởng thành trong tuyến ức tiếp xúc với một kháng nguyên mạnh thì

các tế bào lympho này sẽ trở thành nguyên bào lympho, tăng sinh rất mạnh, rồi kết hợp với kháng nguyên kích thích và bị các tế bào biểu mô của tuyến ức tiêu diệt trước khi chúng rời khỏi tuyến ức đến cư trú và phát triển trong các mô bạch huyết

Như vậy, trong quá trình được xử lý ở tuyến ức và tủy xương, tất cả các clon lympho nào đặc hiệu với các mô của chính cơ thể đều bị phá hủy do sự tiếp xúc liên tục của chúng với các kháng nguyên của cơ thể.

– *Vai trò của tế bào T trấn áp trong sự phát triển dung nạp*: Đôi khi một phản ứng tự miễn xảy ra để chống lại một mô nào đó của cơ thể. Nhưng sau đó ít ngày hoặc vài tuần phản ứng này biến mất mặc dù kháng thể tự miễn vẫn còn tồn tại trong máu. Nguyên nhân là do số lượng tế bào T trấn áp được miễn cảm đặc hiệu với kháng nguyên của cơ thể tăng lên rất nhiều sẽ ngăn cản tác dụng của các tự kháng thể cũng như tác dụng của tế bào T hỗ trợ và tế bào T giết.

– *Các bệnh tự miễn*: Một số người bị mất khả năng dung nạp miễn dịch đối với các mô của bản thân, thường hay gặp ở người có tuổi. Bệnh cũng xảy ra sau khi một số mô của cơ thể bị phá hủy làm giải phóng một lượng lớn kháng nguyên lưu hành trong cơ thể để gây ra miễn dịch tập nhiễm. Một số kháng nguyên này sẽ gắn với những protein khác như protein từ vi khuẩn, virus để tạo ra một loại kháng nguyên mới có thể gây miễn dịch. Kết quả là cơ thể sản xuất ra kháng thể hoặc các tế bào T hoạt hóa để phá hủy các mô của chính mình. Ngoài ra một số protein của cơ thể như protein của giác mạc, phân tử thyroglobulin của tuyến giáp, v. v. đã không được tiếp xúc với hệ miễn dịch trong quá trình phát triển dung nạp trong bào thai, do đó, khả năng dung nạp đối với các protein này không phát triển. Khi có tổn thương của giác mạc hoặc của tuyến giáp. Các phân tử protein được giải phóng sẽ kích thích quá trình miễn dịch để tấn công các mô trên gây đục giác mạc hoặc viêm tuyến giáp.

Một số bệnh tự miễn khác là: bệnh thấp khớp cấp trong đó cơ thể trở thành miễn dịch chống lại mô của các khớp và của tim, (đặc biệt là các van tim) sau khi tiếp xúc với một loại chất độc của liên cầu (streptococcus). Chất này có một epitope trong cấu trúc phân tử tương tự như cấu trúc của một số kháng nguyên của cơ thể. Bệnh viêm cầu thận trong đó cơ thể bị miễn dịch chống lại màng đáy của cầu thận. Bệnh nhược cơ (myasthenia gravis) trong đó miễn dịch phát triển chống lại các receptor của phân tử acetylcholin ở synap thần kinh - cơ. Bệnh Luput ban đỏ rải rác trong đó miễn dịch phát triển chống lại nhiều mô của cơ thể cùng một lúc do đó gây chết rất nhanh.

1.3. TIÊM CHỪNG

Tiêm chủng để gây miễn dịch tập nhiễm chống lại các bệnh đặc hiệu. Người ta có thể tiêm những sinh vật đã chết, không còn khả năng gây bệnh nữa nhưng vẫn còn

tính kháng nguyên. Loại này được dùng để phòng chống bệnh thương hàn, ho gà, bạch hầu và nhiều bệnh nhiễm khuẩn khác. Người ta cũng dùng những độc tố đã được xử lý nhưng vẫn còn kháng nguyên để gây miễn dịch chống bệnh uốn ván và các bệnh nhiễm độc khác. Người ta cũng sử dụng những sinh vật còn sống để tiêm chủng. Các sinh vật này đã bị giảm hoạt lực bằng cách được nuôi cấy trong những môi trường đặc biệt hoặc đã được tiêm cho một loạt động vật cho đến khi chúng bị biến dị đủ để không gây bệnh nhưng vẫn mang các kháng nguyên đặc hiệu. Phương pháp này được dùng để phòng bại liệt, sốt vàng và nhiều bệnh virus khác.

1.4. MIỄN DỊCH THỤ ĐỘNG

Miễn dịch tập nhiễm là miễn dịch chủ động nghĩa là cơ thể phát triển hoặc kháng thể hoặc các tế bào T hoạt hóa để chống lại các tác nhân xâm nhập.

Người ta cũng có thể lấy kháng thể hoặc các tế bào T hoạt hóa của người hoặc của động vật đã được miễn dịch để tiêm cho người khác. Các kháng thể này có thể tồn tại khoảng 2 đến 3 tuần để bảo vệ cho cơ thể chống lại các tác nhân xâm nhập. Những tế bào T hoạt hóa sẽ tồn tại vài tuần nếu được lấy từ người, và chỉ vài giờ đến vài ngày nếu được lấy từ động vật. Sự tiêm truyền kháng thể hoặc tế bào T hoạt hóa tạo ra một khả năng miễn dịch thụ động cho cơ thể.

2. DỊ ỨNG

Một trong những tác dụng phụ của miễn dịch là sự phát triển của dị ứng. Có hai loại: dị ứng xảy ra cho bất kỳ ai và dị ứng xảy ra ở những người có cơ địa dị ứng.

2.1. DỊ ỨNG XẢY RA TRONG NGƯỜI BÌNH THƯỜNG: DỊ ỨNG PHẢN ỨNG CHẬM

Loại dị ứng này thường gây phát ban ở da do tiếp xúc với một số hóa chất hoặc thuốc như các mỹ phẩm hoặc xà phòng.

Dị ứng phản ứng chậm là do các tế bào T hoạt hóa chứ không phải là do kháng thể. Ví dụ như cây Thường xuân độc, chất độc của cây Thường xuân bản thân nó không gây hại nhiều cho các mô. Nhưng khi tiếp xúc nhiều lần, nó sẽ kích thích cơ thể tạo ra các tế bào T hỗ trợ và tế bào T độc tế bào hoạt hóa, các tế bào này sẽ khuếch tán vào da và gây ra miễn dịch qua trung gian tế bào.

Loại miễn dịch này có thể gây giải phóng nhiều chất độc từ các tế bào T hoạt hóa và làm cho nhiều đại thực bào xâm nhập vào các mô. Vì vậy dị ứng phản ứng chậm có thể gây tổn thương mô nghiêm trọng.

2.2. DỊ ỨNG Ở NHỮNG NGƯỜI CÓ CƠ ĐỊA DỊ ỨNG

Đó là sự đáp ứng bất thường của hệ miễn dịch. Cơ địa dị ứng thường được truyền từ cha mẹ cho con cái và đặc trưng bởi sự có mặt của một lượng rất lớn kháng thể IgE. Khi một dị nguyên (là kháng nguyên phản ứng đặc hiệu với kháng thể IgE) đi vào cơ thể, phản ứng dị nguyên-kháng thể và những phản ứng dị ứng tiếp sau sẽ xảy ra.

Một đặc trưng của kháng thể IgE là đặc tính tấn công rất mạnh của nó vào dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm. Một dưỡng bào hoặc một bạch cầu ưa kiềm có thể gắn với nửa triệu phân tử IgE. Như vậy khi một dị nguyên có rất nhiều vị trí gắn mà gắn với một số kháng thể IgE đã dính vào bạch cầu ưa kiềm hoặc dưỡng bào thì lập tức sẽ gây ra sự thay đổi của màng tế bào và làm vỡ tế bào, giải phóng các hạt hoặc những chất bài tiết không có trong hạt, bao gồm: histamin, chất phản ứng chậm của shock phản vệ (là hỗn hợp nhiều chất độc gọi là các leucotrien), chất gây hóa ứng động của bạch cầu ưa toan, chất gây hóa ứng động của bạch cầu trung tính, heparin, các chất hoạt hóa tiểu cầu, protease. Tất cả các chất này có tác dụng gây giãn các mạch máu tại chỗ, hấp dẫn bạch cầu trung tính và bạch cầu ưa toan đến nơi phản ứng, làm tổn thương các mô bởi protease, làm tăng tính thấm của mao mạch và làm thoát dịch vào các mô, làm co các tế bào cơ trơn tại chỗ. Sự đáp ứng của các mô phụ thuộc vào việc phản ứng dị nguyên-kháng thể xảy ra ở loại mô nào.

Các loại phản ứng dị ứng có thể xảy ra như sau:

- *Phản vệ*: Khi một dị nguyên đặc hiệu được tiêm vào máu, nó có thể phản ứng với bạch cầu ưa kiềm của máu và các dưỡng bào khu trú ngay bên ngoài các mạch máu nhỏ. Do đó một phản ứng dị ứng rộng rãi xảy ra trong toàn bộ hệ thống mạch và các mô có liên quan và được gọi là phản vệ. Histamin được giải phóng vào máu gây giãn mạch ngoại vi và tăng tính thấm của mao mạch làm thoát huyết tương. Những người bị phản ứng như vậy thường chết do shock tuần hoàn trong vòng vài phút nếu không được điều trị bằng noradrenalin để chống lại tác dụng của histamin. Ngoài ra các dưỡng bào và bạch cầu ưa kiềm cũng giải phóng ra một hỗn hợp các leucotrien gọi là những chất phản ứng chậm của phản vệ. Chất này gây co thắt cơ trơn của phế quản, gây ra các cơn khó thở kiểu hen, đôi khi gây tử vong do nghẹt thở.

- *Nổi mề đay*: Các dị nguyên đi vào da gây phản ứng phản vệ khu trú. Histamin được giải phóng tại chỗ gây: (1) giãn mạch làm tấy đỏ ngay lập tức, và (2) tăng tính thấm của mao mạch tại chỗ dẫn đến sưng phồng da sau vài phút.

- *Bị kích thích do cỏ khô*: Trong bệnh này, phản ứng dị nguyên-kháng thể xảy ra ở mũi. Histamin được giải phóng làm giãn mạch gây tăng áp suất mao mạch và cũng làm tăng tính thấm mao mạch. Kết quả làm cho dịch thoát vào các mô của mũi, niêm

mạc mũi phồng lên và bài tiết. Dùng antihistamin có thể chống lại phản ứng sung phòng này. Tuy nhiên còn có những sản phẩm khác của phản ứng dị nguyên kháng thể gây ra sự kích thích của mũi như hội chứng hắt hơi mặc dù đã điều trị bằng thuốc.

– *Hen*: trong hen, phản ứng dị nguyên-kháng thể xảy ra ở các phế quản nhỏ của phổi.

Sản phẩm được giải phóng từ dưỡng bào là chất gây phản ứng chậm của phản vệ. Chất này gây co cơ trơn phế quản, do đó gây khó thở cho đến khi chất này được lấy đi. Điều trị bằng các thuốc antihistamin ít hiệu quả trong quá trình hen vì histamin không phải là yếu tố chính gây phản ứng hen.

SINH LÝ CẦM MÁU

1. QUÁ TRÌNH CẦM MÁU

Cầm máu là ngăn cản sự mất máu. Khi mạch máu bị tổn thương hoặc bị đứt, cầm máu được thực hiện nhờ những cơ chế sau: co mạch, sự hình thành nút tiểu cầu, đông máu, tan cục máu đông và sự phát triển của mô xơ trong cục máu đông để đóng kín miệng vết thương.

1.1. CO MẠCH

Ngay sau khi mạch máu bị tổn thương, những kích thích đau từ nơi tổn thương làm co cơ trơn của thành mạch, mạch máu co lại làm giảm lượng máu thoát ra ngoài. Co mạch được thực hiện nhờ hai cơ chế thần kinh và thể dịch. Khi các mạch máu nhỏ bị tổn thương, tiểu cầu được hoạt hóa và giải phóng ra tromboxan A₂ là chất gây co mạch.

Mức độ tổn thương càng nhiều thì sự co mạch càng mạnh. Co mạch có thể kéo dài hàng phút, thậm chí hàng giờ tạo điều kiện cho sự hình thành nút tiểu cầu và cục máu đông.

1.2. SỰ HÌNH THÀNH NÚT TIỂU CẦU

Để hiểu được tầm quan trọng của nút tiểu cầu trong cầm máu, trước hết chúng ta hãy nhắc lại một số điểm về bản chất của tiểu cầu.

1.2.1. Những đặc tính vật lý và hóa học của tiểu cầu

Tiểu cầu là những đĩa nhỏ hình tròn hoặc bầu dục, đường kính từ 2 đến 4 μm .

Chúng được sản xuất ở tủy xương từ các mẫu tiểu cầu. Số lượng tiểu cầu bình thường trong máu ngoại vi là 150.000 đến 300.000 trong một microlit (μl , tức mm^3). Tiểu cầu là những tế bào không có nhân và không có khả năng phân chia. Trong bào tương của tiểu cầu có:

- Những phân tử actin và myosin giống như của tế bào cơ, một protein khác có khả năng co gọi là thrombosthenin, phân tử này làm cho tiểu cầu có thể co lại.
- Những di tích của mạng nội bào tương và bộ máy Golgi có khả năng tổng hợp nhiều enzym và dự trữ một lượng lớn ion calci.
- Ty thể (mitochondria) và hệ thống enzym tạo ATP và ADP.
- Hệ thống enzym tổng hợp prostaglandin là những hormon địa phương có rất nhiều tác dụng khác nhau trên mạch và các mô ở tại chỗ.
- Yếu tố ổn định fibrin.
- Yếu tố tăng trưởng: làm tăng sinh và phát triển tế bào nội mạc, tế bào cơ trơn của thành mạch, các nguyên bào xơ, v.v. giúp cho sự sửa chữa thành mạch bị tổn thương.

Trên bề mặt của màng tiểu cầu có một lớp glycoprotein, lớp này ngăn cản tiểu cầu kết dính vào nội mạc bình thường, mà chỉ dính vào nơi tổn thương của thành mạch hoặc các sợi collagen ở lớp dưới nội mạc. Màng tiểu cầu chứa một lượng lớn phospholipid trong đó có yếu tố III của tiểu cầu có vai trò hoạt hóa ở nhiều giai đoạn của quá trình đông máu.

Như vậy tiểu cầu là một cấu trúc rất hoạt động, thời gian bán hủy của chúng trong máu từ 8 đến 12 ngày, rồi chúng bị thực bào chủ yếu ở lách.

1.2.2. Sự hình thành nút tiểu cầu

Khi tiểu cầu tiếp xúc với các tế bào nội mạc tổn thương hoặc với các sợi collagen, hình dạng của tiểu cầu lập tức bị biến đổi: tiểu cầu phồng to lên, hình dạng không đều đặn, bề mặt tế bào trở nên xù xì. Các protein co của các tiểu cầu co rất mạnh, giải phóng những hạt chứa các yếu tố hoạt động. Tiểu cầu trở nên dễ kết dính và dính vào các sợi collagen. Các tiểu cầu này bài tiết một lượng lớn ADP và tromboxan A₂. ADP và tromboxan A₂ có tác dụng hoạt hóa các tiểu cầu ở gần và làm cho chúng dính vào những tiểu cầu đã được hoạt hóa lúc đầu gọi là kết tụ tiểu cầu. Cứ như vậy tạo ra một vòng luẩn quẩn: kết tụ tiểu cầu - giải phóng ADP, tromboxan A₂ - kết tụ tiểu cầu - giải phóng ADP, tromboxan A₂ - kết tụ tiểu cầu ... kết quả là tạo ra một nút tiểu cầu ở tại nơi tổn thương và bịt kín chỗ tổn thương làm máu ngưng chảy đối với vết thương nhỏ. Nếu vết thương lớn hơn, cần phải có cục máu đông bổ sung cho nút tiểu cầu để bịt chỗ tổn thương.

Sự hình thành nút tiểu cầu có vai trò quan trọng trong việc bịt kín hàng trăm vết rách rất nhỏ của thành mạch xảy ra mỗi ngày.

1.3. SỰ HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG Ở MẠCH MÁU BỊ TỔN THƯƠNG

Đông máu phát triển trong vòng 15 đến 20 giây nếu là tổn thương nặng, và trong một đến hai phút nếu là tổn thương nhẹ. Những chất hoạt hóa do thành mạch tổn thương, do tiểu cầu giải phóng ra cùng với các protein của máu khởi động quá trình đông máu. Nếu vết thương không quá rộng, trong vòng 3 đến 6 phút, cục máu đông sẽ bịt kín chỗ tổn thương. Sau 20 phút đến một giờ cục đông co lại do tác dụng của tiểu cầu.

1.4. TAN CỤC MÁU ĐÔNG. SỰ HÌNH THÀNH MÔ XƠ

Sau khi cục máu đông được hình thành, nếu vết thương nhỏ và cục máu đông nhỏ, vài giờ sau các nguyên bào xơ sẽ xâm nhập vào cục máu đông và biến cục máu đông thành mô xơ trong 1 - 2 tuần.

Quá trình này có sự tham gia của yếu tố tăng trưởng của tiểu cầu. Nếu cục máu đông lớn ví dụ sự đông của máu chảy ra ngoài lòng mạch thì một số chất ở bên trong cục máu đông sẽ được hoạt hóa và hoạt động như những enzym để làm tan cục đông.

2. CƠ CHẾ ĐÔNG MÁU

Lý luận cơ sở: người ta đã tìm ra trong máu và trong các mô trên 30 chất có ảnh hưởng đến quá trình đông máu, một số chất kích thích quá trình đông máu gọi là các tiền chất gây đông, những chất khác ức chế đông máu gọi là các chất chống đông. Máu có đông hay không là phụ thuộc vào sự cân bằng giữa hai nhóm chất này. Bình thường các chất chống đông chiếm ưu thế và máu không đông. Khi mạch máu bị tổn thương, các tiền chất gây đông ở trong vùng tổn thương được hoạt hóa và trở nên chiếm ưu thế, đông máu sẽ phát triển.

Cơ chế chung: đông máu được thực hiện qua ba giai đoạn: sự hình thành phức hợp protrombinase, sự hình thành trombin, sự hình thành lưới fibrin giam giữ các tế bào máu và huyết tương để tạo ra cục máu đông.

Trước hết chúng ta nói về cơ chế chuyển protrombin thành trombin và chuyển fibrinogen thành fibrin để tạo ra cục máu đông rồi sau đó chúng ta sẽ trở lại phân tích cơ chế hình thành protrombinase.

2.1. QUÁ TRÌNH CHUYỂN PROTROMBIN THÀNH TROMBIN

Protrombinase được hình thành do sự tổn thương của thành mạch và do sự hoạt

hóa của các chất gây đông của máu. Protrombinase sẽ xúc tác cho quá trình chuyển protrombin thành trombin, chất này gây ra sự hình thành mạng lưới fibrin từ fibrinogen trong vòng 10 đến 15 giây. Như vậy yếu tố giới hạn tốc độ đông máu phụ thuộc vào sự hình thành protrombinase chứ không phụ thuộc vào các phản ứng của các giai đoạn sau vì các phản ứng sau xảy ra rất nhanh.

Protrombin và trombin: protrombin là một α_2 globulin, là một protein huyết tương, có trọng lượng phân tử là 68.700, nồng độ bình thường trong máu là 15 mg/100 ml. Protrombin là một phân tử không bền, có thể dễ dàng bị cắt thành những thành phần nhỏ hơn, một trong những thành phần đó là trombin có trọng lượng phân tử bằng 33.700, bằng nửa của protrombin.

Protrombin do gan sản xuất và liên tục được sử dụng trong toàn cơ thể cho quá trình đông máu. Nếu gan mất khả năng tổng hợp protrombin, nồng độ của nó trong huyết tương giảm xuống rất thấp sau 24 giờ. Vitamin K rất cần cho sự tổng hợp protrombin và ba yếu tố đông máu khác của gan. Do đó khi thiếu vitamin K hoặc gan bị bệnh, sự tổng hợp protrombin bị ngăn cản, nồng độ protrombin trong máu thấp gây ra chảy máu.

2.2. QUÁ TRÌNH CHUYỂN FIBRINOGEN THÀNH FIBRIN. SỰ HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG

Fibrinogen là protein có trọng lượng phân tử cao (340.000), nồng độ trong máu là 100 đến 700 mg/100 ml, do gan sản xuất. Do kích thước phân tử quá lớn, bình thường có rất ít fibrinogen trong dịch kẽ tế bào, do đó dịch kẽ hầu như không có khả năng đông. Nhưng khi tính thấm của mao mạch tăng lên trong trường hợp bệnh lý, fibrinogen thoát vào dịch kẽ và gây đông.

Tác dụng của trombin trên sự chuyển fibrinogen thành fibrin: Trombin là một enzym tiêu protein. Khi tác dụng trên fibrinogen nó lấy đi 4 peptid có trọng lượng phân tử thấp của phân tử này để tạo ra một fibrin đơn phân. Các phân tử fibrin đơn phân tụ trùng hợp với nhau trong vài giây để tạo ra mạng lưới fibrin. Lúc đầu các fibrin đơn phân nối với nhau bằng những dây nối hydro lỏng lẻo do đó cục đông yếu và có thể bị phá hủy dễ dàng. Sau đó dưới tác dụng của yếu tố ổn định fibrin (có nguồn gốc huyết tương và tiểu cầu, và được hoạt hóa dưới tác dụng của trombin), các dây nối đồng hóa trị thay thế cho dây nối hydro, cộng thêm các dây nối chéo giữa các phân tử fibrin ở cạnh nhau làm cho mạng lưới fibrin trở nên bền vững. Mạng lưới fibrin chạy theo mọi hướng và giam giữ các tế bào máu, tiểu cầu, huyết tương. Lưới fibrin dính vào chỗ tổn thương của thành mạch và ngăn cản sự mất máu.

2.3. KHỞI ĐỘNG QUÁ TRÌNH ĐÔNG MÁU: SỰ HÌNH THÀNH PHỨC HỢP PROTROMBINASE

Đây là những cơ chế phức tạp nhất của quá trình đông máu. Chúng xảy ra khi có chấn thương của thành mạch và các mô kế cận, chấn thương của máu hoặc sự tiếp xúc của máu với các tế bào của nội mạc tổn thương hoặc với sợi collagen và các mô khác bên ngoài nội mạc và dẫn đến sự hình thành phức hợp protrombinase rồi phức hợp này có tác dụng chuyển protrombin thành trombin.

Sự hình thành phức hợp protrombinase xảy ra theo hai cơ chế có liên quan mật thiết với nhau:

- Cơ chế ngoại sinh nếu có chấn thương của thành mạch hoặc các mô xung quanh.
- Cơ chế nội sinh bắt đầu trong máu tổn thương.

Trong cả hai cơ chế này, một loạt protein của huyết tương, đặc biệt là α_2 globulin, đóng vai trò rất quan trọng, đó là các yếu tố đông máu. Hầu hết chúng là các enzym tiêu protein ở dạng không hoạt động. Khi chuyển thành dạng hoạt động, chúng gây ra các phản ứng liên tiếp kiểu bậc thang của quá trình đông máu. Hầu hết các yếu tố đông máu đều được ký hiệu bằng chữ số La Mã:

Yếu tố I	:	fibrinogen
Yếu tố II	:	protrombin
Yếu tố III	:	yếu tố của mô, tromboplastin của mô.
Yếu tố IV	:	ion calci
Yếu tố V	:	proaccelerin, yếu tố không bền, Ac-globulin.
Yếu tố VII	:	proconvertin, yếu tố bền vững
Yếu tố VIII	:	yếu tố chống hemophilia A
Yếu tố IX	:	yếu tố Christmas, yếu tố chống hemophilia B.
Yếu tố X	:	yếu tố Stuart, yếu tố Stuart-Power
Yếu tố XI	:	yếu tố tiền tromboplastin huyết tương, yếu tố chống hemophilia C
Yếu tố XII	:	yếu tố Hageman
Yếu tố XIII	:	yếu tố ổn định fibrin
Yếu tố Fletcher	:	prekallikrein
Yếu tố Fitzgerald	:	kininogen có trọng lượng phân tử cao.

2.3.1. Sự hình thành phức hợp protrombinase theo cơ chế ngoại sinh

Cơ chế này diễn ra theo 3 bước:

Bước 1: giải phóng tromboplastin của mô: mô tổn thương giải phóng một phức hợp nhiều yếu tố gọi là tromboplastin của mô, bao gồm phospholipid từ các màng của mô và một phức hợp lipoprotein có chức năng của enzym tiêu protein.

Bước 2: hoạt hóa yếu tố X thành yếu tố X hoạt động (X_h), có vai trò của yếu tố VII và tromboplastin của mô. Phức hợp lipoprotein trong tromboplastin của mô kết hợp với yếu tố VII rồi với sự có mặt của phospholipid của mô và ion calci, xúc tác cho sự chuyển yếu tố X thành X_h .

Bước 3: sự hình thành protrombinase, có vai trò của yếu tố V: yếu tố X_h cùng với phospholipid của mô hoặc của tiểu cầu giải phóng ra rồi cùng với yếu tố V và ion calci tạo ra phức hợp protrombinase. Phức hợp này chuyển protrombin thành trombin trong một vài giây và đông máu được thực hiện.

Lúc đầu yếu tố V ở dạng không hoạt động nhưng một khi trombin bắt đầu được tạo ra, trombin sẽ hoạt hóa yếu tố V thành yếu tố V hoạt động (V_h). Yếu tố V_h làm tăng tác dụng của protrombinase lên gấp nhiều lần. Như vậy, trong phức hợp protrombinase, yếu tố X_h là một enzym tiêu protein thực sự có tác dụng cắt phân tử protrombin thành trombin, yếu tố V_h làm hoạt tính tiêu protein này tăng lên gấp nhiều lần, phospholipid đóng vai trò của một chất nền, ion calci làm nhiệm vụ nối các yếu tố với nhau.

Ở đây trombin có tác dụng điều hòa ngược dương tính, thông qua vai trò hoạt hóa yếu tố V và yếu tố VIII (trong cơ chế nội sinh), trombin sẽ làm tăng quá trình tạo ra bản thân nó và do đó làm tăng toàn bộ quá trình đông máu.

2.3.2. Sự hình thành phức hợp protrombinase theo cơ chế nội sinh

Có các bước sau:

- Khi mạch máu bị tổn thương hoặc khi máu tiếp xúc với collagen hoặc với bề mặt lạ, hai yếu tố của máu sẽ chuyển thành dạng hoạt động: tiểu cầu và yếu tố VII.

Tiểu cầu hoạt hóa giải phóng ra phospholipid của tiểu cầu (cũng gọi là yếu tố III của tiểu cầu) có vai trò quan trọng trong chuỗi phản ứng tiếp theo.

- Sự hoạt hóa của yếu tố XI: yếu tố XII_h cùng với yếu tố Fletcher và yếu tố Fitzgerald xúc tác cho sự chuyển yếu tố XI thành yếu tố XI_h .

- Sự hoạt hóa của yếu tố IX thành yếu tố IX_h dưới tác dụng của yếu tố XI_h .

- Sự hoạt hóa của yếu tố X, vai trò của yếu tố VIII: yếu tố IX_h cùng với yếu tố VIII, cùng với phospholipid tiểu cầu và ion calci tạo thành một phức hợp men để hoạt

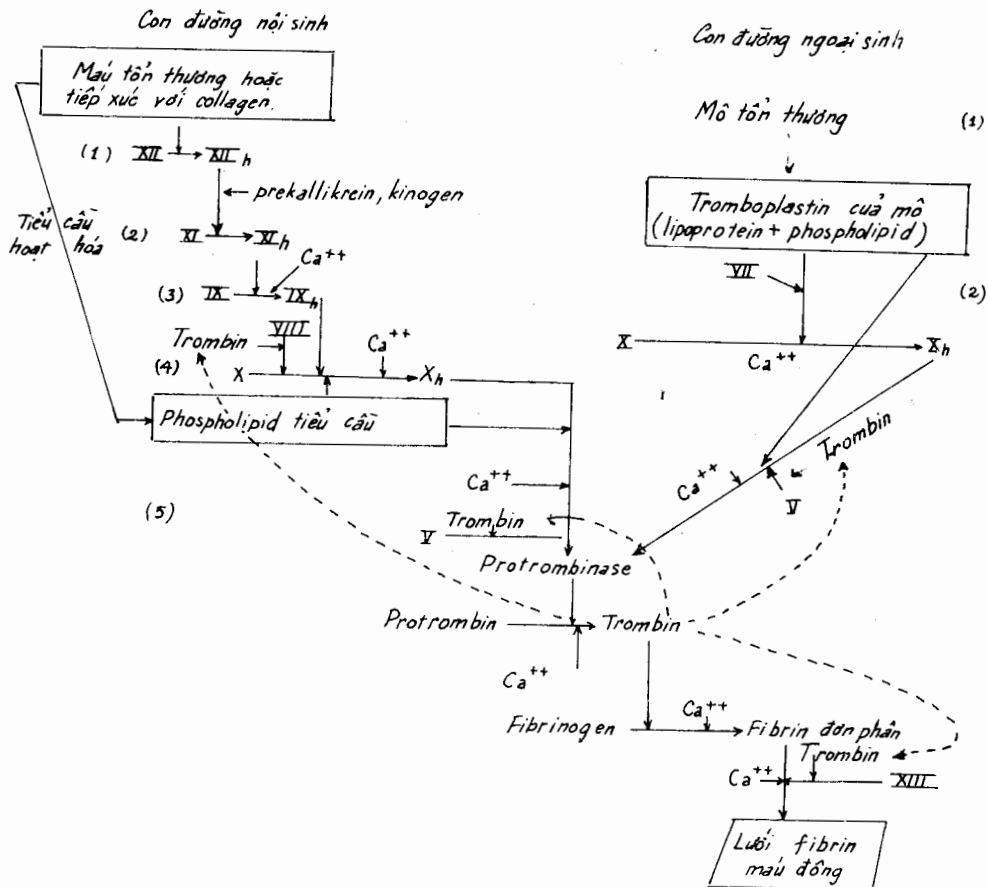
hóa yếu tố X. Nếu thiếu yếu tố VIII hoặc tiểu cầu, bước này sẽ không thực hiện được. Do đó những người bị thiếu hụt yếu tố VIII sẽ dễ bị chảy máu do máu lâu đông, vì vậy người ta gọi yếu tố VIII là yếu tố chống hemophilia.

Thiếu tiểu cầu sẽ gây bệnh chảy máu do giảm tiểu cầu.

- Sự chuyển yếu tố X_h thành phức hợp men protrombinase: yếu tố X_h kết hợp với yếu tố V và phospholipid của tiểu cầu hoặc của mô, và với ion calci để tạo thành phức hợp protrombinase.

Vai trò của ion calci trong cơ chế nội sinh và ngoại sinh: ngoại trừ hai bước đầu tiên của con đường nội sinh, ion calci rất cần cho tất cả các bước còn lại của quá trình đông máu. Vì vậy thiếu ion calci máu sẽ không đông.

Tuy nhiên trong cơ thể, ion calci rất hiếm khi giảm xuống quá thấp để ảnh hưởng đến quá trình đông máu. Giảm ion calci trong máu có thể gây ra các cơn co giật làm



Hình 2-2. Sơ đồ hai cơ chế của sự hình thành protrombinase (cơ chế nội sinh và cơ chế ngoại sinh).

chết người trước khi nó ảnh hưởng đến đông máu. Mặt khác người ta có thể dùng những chất có tác dụng khử ion calci trong máu làm chất chống đông. Ví dụ như Na citrat, K oxalat.

2.4. MỐI LIÊN QUAN GIỮA ĐÔNG MÁU NGOẠI SINH VÀ ĐÔNG MÁU NỘI SINH

Khi mạch máu bị tổn thương, đông máu được khởi động đồng thời bởi cả hai con đường: tromboplastin của mô khởi động con đường ngoại sinh trong khi sự tiếp xúc của yếu tố XII và tiểu cầu với các sợi collagen của thành mạch khởi động con đường nội sinh.

Một mối liên quan nữa giữa hai con đường thể hiện ở tác dụng của trombin làm hoạt hóa các yếu tố trong cơ chế nội sinh chẳng hạn như trombin hoạt hóa yếu tố VIII và nó cũng tác dụng trực tiếp trên tiểu cầu làm cho tiểu cầu kết tụ với nhau và giải phóng ra các hạt chứa nhiều yếu tố gây đông ở dạng chưa hoạt động. Như vậy sự khởi động của con đường đông máu ngoại sinh cũng gây hoạt hóa con đường nội sinh.

Khi máu được lấy vào trong ống nghiệm thì đông máu trong ống nghiệm chỉ thực hiện theo cơ chế nội sinh do yếu tố XII và tiểu cầu được hoạt hóa khi tiếp xúc với thành ống nghiệm. Nếu thành ống được tráng silicon, thời gian đông máu sẽ kéo dài tới 1 giờ hoặc hơn nữa.

Đông máu trong lòng mạch đôi khi là do một số yếu tố làm hoạt hóa con đường nội sinh. Ví dụ các phản ứng kháng nguyên-kháng thể có thể phát động quá trình đông máu, cũng như tác dụng của một số thuốc khi được đưa vào hệ tuần hoàn.

Sự khác nhau quan trọng giữa con đường nội sinh và ngoại sinh là ở chỗ con đường ngoại sinh có bản chất bùng nổ một khi được tác động, tốc độ của phản ứng đông máu chỉ bị giới hạn bởi lượng tromboplastin của mô do các mô tổn thương giải phóng và bởi số lượng của các yếu tố X, VII, V trong máu. Với những chấn thương nặng của các mô, đông máu xảy ra trong vòng 15 giây. Trong khi đó con đường nội sinh diễn ra với tốc độ chậm hơn rất nhiều, thường là cần thời gian từ 1 đến 6 phút mới gây ra đông máu.

2.5. VÒNG LUẦN QUẤN CỦA SỰ HÌNH THÀNH CỤC MÁU ĐÔNG

Khi máu bắt đầu đông, cục đông thường phát triển vào máu ở chung quanh trong vài phút. Như vậy bản thân cục đông khởi động một vòng luẩn quẩn để kích thích làm tăng quá trình đông máu. Một trong những nguyên nhân quan trọng nhất là tác dụng tiêu protein của trombin làm nó có thể hoạt hóa nhiều yếu tố đông máu khác ngoài fibrinogen. Ví dụ trombin có tác dụng tiêu protein trực tiếp trên protrombin làm cho phân tử này bị cắt thành nhiều trombin hơn nữa. Nó cũng hoạt hóa yếu tố VIII, IX,

X, XI, XII (là những yếu tố tham gia hình thành protrombinase) và gây kết tụ tiểu cầu. Như vậy, khi một lượng nhỏ trombin xuất hiện, nó lập tức gây ra một vòng luẩn quẩn để tạo ra nhiều trombin hơn nữa và do đó làm quá trình đông máu phát triển ra chung quanh cho đến khi có một cơ chế làm ngừng nó lại.

2.6. SỰ NGĂN CẢN ĐÔNG MÁU TRONG HỆ THỐNG MẠCH BÌNH THƯỜNG. NHỮNG CHẤT CHỐNG ĐÔNG TRONG MẠCH MÁU

2.6.1. Các yếu tố trên bề mặt nội mạc

Các yếu tố ngăn cản đông máu quan trọng nhất là:

- Sự trơn nhẵn của nội mạc ngăn cản sự hoạt hóa do tiếp xúc của hệ thống đông máu nội sinh.
- Lớp glycocalyx là một chất mucopolysaccharid được hấp phụ vào mặt trong của nội mạc, có tác dụng đẩy các yếu tố đông máu và tiểu cầu, do đó ngăn cản sự hoạt hóa của đông máu.
- Trombomodulin, một protein của nội mạc; cơ chế chống đông của trombomodulin như sau:

Phân tử này gắn với trombin làm cho trombin mất tác dụng. Ngoài ra phức hợp trombomodulin-trombin còn có tác dụng hoạt hóa protein C, một protein của huyết tương. Protein C hoạt hóa có tác dụng làm cho yếu tố V_h và yếu tố $VIII_h$ trở thành không hoạt động.

Khi thành mạch bị tổn thương, cả tính trơn nhẵn và lớp glycocalyx, trombomodulin đều bị mất đi, yếu tố XII và tiểu cầu được hoạt hóa và gây ra đông máu nội sinh. Nếu yếu tố XII và tiểu cầu tiếp xúc với các sợi collagen thì sự hoạt hóa đông máu càng gia tăng.

2.6.2. Tác dụng chống trombin của fibrin và antitrombin III

Khi cục đông được hình thành, khoảng 85% đến 90% trombin được hấp phụ vào trong mạng lưới fibrin. Điều này ngăn cản sự lan truyền của trombin vào máu chung quanh và ngăn cản sự lan rộng của cục đông. Phần trombin không bị hấp phụ sẽ nhanh chóng kết hợp với antitrombin III làm cho trombin trở thành không hoạt động sau 12 đến 20 phút.

2.6.3. Heparin là một chất chống đông mạnh

Tuy nhiên nồng độ của nó trong máu bình thường rất thấp nên chỉ trong một số điều kiện sinh lý nó mới có tác dụng chống đông. Mặt khác, heparin được sử dụng rộng rãi trong lâm sàng để ngăn cản đông máu trong lòng mạch.

Phân tử heparin là một polysaccarid kết hợp có tích điện âm rất mạnh. Bản thân nó không có tác dụng chống đông, nhưng khi heparin kết hợp với antitrombin III nó sẽ làm tăng tác dụng chống đông của antitrombin III lên hàng trăm, thậm chí hàng ngàn lần. Do đó với sự có mặt của một lượng lớn heparin, sự bất hoạt của trombin xảy ra ngay lập tức.

Phức hợp heparin-antitrombin III cũng làm cho một số yếu tố đông máu khác (XII, XI, IX và X) trở thành không hoạt động.

Heparin do nhiều loại tế bào của cơ thể sản xuất, đặc biệt là các dưỡng bào khu trú trong các mô liên kết ở chung quanh mao mạch trên toàn cơ thể. Các tế bào này liên tục bài tiết một lượng nhỏ heparin và heparin sẽ khuếch tán vào hệ tuần hoàn. Các bạch cầu ưa kiềm của máu cũng bài tiết một lượng nhỏ heparin vào huyết tương.

Các dưỡng bào tập trung rất nhiều trong các mô ở chung quanh các mao mạch của phổi và ở một số mao mạch của gan.

Các mao mạch ở các vùng này luôn phải nhận rất nhiều các cục đông được hình thành trong máu tĩnh mạch chảy rất chậm, vì vậy chúng cần một lượng lớn heparin để ngăn cản sự phát triển của các cục đông.

2.6.4. α 2-macroglobulin

α 2-macroglobulin là một phân tử globulin lớn có trọng lượng phân tử là 360.000. Nó giống phức hợp antitrombin-heparin ở chỗ nó có thể kết hợp với các yếu tố gây đông và làm bất hoạt các yếu tố này.

Tuy nhiên hoạt tính chống đông của α 2-macroglobulin không tăng lên với sự có mặt của heparin.

α 2-macroglobulin tác dụng như một tác nhân gắn với một số yếu tố đông máu và ngăn cản tác dụng tiêu protein của các yếu tố này cho đến khi chúng bị phá hủy bởi nhiều con đường khác chứ không phải bởi bản thân α 2-macroglobulin.

2.7. NHỮNG CHẤT CHỐNG ĐÔNG SỬ DỤNG TRONG LÂM SÀNG

2.7.1. Chống đông trong cơ thể

Hai chất thường được sử dụng nhất để chống huyết khối hoặc đông máu trong lòng mạch là heparin và coumarin:

– *Heparin*: chiết xuất từ các mô động vật hoặc từ một số cơ quan.

Tiêm heparin với liều 0,5 đến 1 mg/kg trọng lượng cơ thể có thể kéo dài thời gian đông máu tới trên 30 phút. Heparin có tác dụng tức thời nên nhanh chóng ngăn cản sự phát triển của huyết khối.

Tác dụng của heparin kéo dài trong 3 - 4 giờ sau đó heparin bị phá hủy bởi enzym heparinase có trong máu.

Khi điều trị cho bệnh nhân quá nhiều heparin có thể dẫn đến chảy máu nặng. Trong trường hợp này phải dùng protamin là một antiheparin để khôi phục lại cơ chế đông máu.

- *Coumarin*: khi điều trị cho bệnh nhân bằng coumarin ví dụ warfarin, nồng độ của các yếu tố II, VII, IX, X trong huyết tương bệnh nhân bắt đầu giảm vì warfarin ức chế sự tổng hợp các yếu tố trên của gan. Cơ chế như sau: warfarin có tác dụng cạnh tranh với vitamin K những vị trí hoạt động trong các phản ứng enzym dẫn đến sự tạo thành bốn yếu tố trên.

12 giờ sau khi cho warfarin, hoạt tính đông máu giảm xuống còn 50% so với bình thường và sau 24 giờ chỉ còn bằng 20% so với bình thường. Như vậy warfarin không có tác dụng chống đông ngay tức thời vì còn phải đợi cho các yếu tố gây đông đã có sẵn trong huyết tương bị tiêu thụ hết.

Ba ngày sau khi chấm dứt điều trị bằng warfarin thời gian đông máu mới trở lại bình thường.

2.7.2. Chống đông trong ống nghiệm

Khi lấy máu ra khỏi cơ thể, người ta có thể chống đông bằng những cách sau:

- *Ống nghiệm hoặc lọ chứa máu được tráng silicon*: silicon sẽ ngăn cản sự hoạt hóa do tiếp xúc của yếu tố XII và tiểu cầu, do đó ức chế đông máu nội sinh.

- *Heparin*: là chất chống đông máu cả ở bên trong và bên ngoài cơ thể. Người ta thường dùng heparin trong các phẫu thuật trong đó máu phải đi qua máy tim - phổi nhân tạo hoặc thận nhân tạo rồi lại trở về cơ thể.

- *Các chất làm giảm nồng độ ion calci như kali oxalat hoặc amoni oxalat* khi trộn với máu sẽ tạo calci oxalat, máu bị mất ion calci nên không đông.

Natri citrat hoặc amoni citrat khi trộn với máu sẽ tạo ra calci citrat và làm mất ion calci của máu.

Các hợp chất citrat thường được sử dụng rộng rãi hơn vì chúng không độc như oxalat. Người ta cũng có thể tiêm một lượng citrat vào tĩnh mạch.

Sau khi vào máu citrat được chuyển đến gan và được chuyển hóa thành glucose hoặc được chuyển hóa trực tiếp thành năng lượng, vì thế người ta dùng Na citrat làm chất chống đông trong các lọ máu lưu trữ.

3. CO CỤC MÁU ĐÔNG. HUYẾT THANH

Ít phút sau khi cục đông được hình thành, nó bắt đầu co lại và giải phóng hầu hết các dịch trong cục đông trong vòng 20 đến 60 phút, dịch đó gọi là huyết thanh. Huyết thanh chính là huyết tương đã bị lấy đi fibrinogen và hầu hết các yếu tố đông máu khác và do đó huyết thanh không đông được.

Tiểu cầu rất cần cho sự co cục máu vì thế cục đông không co lại được chứng tỏ số lượng tiểu cầu trong máu ngoại vi giảm. Vai trò của tiểu cầu như sau: tiểu cầu làm cho các cục fibrin gắn chặt vào nhau, ngoài ra, tiểu cầu bị giam trong mạng lưới fibrin tiếp tục giải phóng ra yếu tố ổn định fibrin. Yếu tố này tạo ra nhiều dây nối bắt chéo giữa các sợi fibrin cạnh nhau. Bản thân tiểu cầu tham gia trực tiếp vào sự co cục máu bằng cách hoạt hóa trombosthenin, actin, myosin của tiểu cầu. Các protein co này làm co các "gai" tiểu cầu đang gắn vào fibrin. Tất cả các hiện tượng trên có tác dụng ép mạng lưới fibrin lại làm cho nó nhỏ hơn. Sự co cục máu đông được hoạt hóa bởi trombin, bởi ion calci (do các kho calci trong ti thể, lưới nội bào tương, bộ máy Golgi của tiểu cầu giải phóng).

Khi cục máu co lại, các mép của vết thương thành mạch được kéo lại gần nhau giúp cho vết thương dễ hóa sẹo.

4. TAN CỤC MÁU ĐÔNG. PLASMIN

Trong huyết tương có một euglobulin gọi là plasminogen hoặc profibrinolysin. Khi được hoạt hóa nó sẽ trở thành plasmin (fibrinolysin). Plasmin là enzym tiêu protein giống trypsin, có tác dụng tiêu hóa các sợi fibrin và tiêu hóa cả các chất khác trong máu ở chung quanh như fibrinogen, yếu tố V, yếu tố VIII, protrombin và yếu tố XII. Do đó khi plasmin được hình thành bên trong cục máu đông, nó có thể làm tan cục đông và cũng phá hủy nhiều yếu tố đông máu và làm giảm khả năng đông máu.

4.1. SỰ HÌNH THÀNH PLASMIN VÀ SỰ TAN CỤC MÁU ĐÔNG

Khi cục đông được hình thành, một lượng lớn plasminogen bị giam giữ trong cục đông cùng với những protein khác của huyết tương. Các mô tổn thương và nội mạc tổn thương giải phóng ra một chất hoạt hóa rất mạnh, gọi là chất hoạt hóa plasminogen của nó. Khoảng 1 ngày sau khi đông máu, chất hoạt hóa này có tác dụng chuyển plasminogen thành plasmin và làm tan cục đông. Nhiều mạch máu nhỏ bị tắc nghẽn do các cục đông có thể được khai thông trở lại nhờ cơ chế này.

4.2. α 2-ANTIPLASMIN: CHẤT ỨC CHẾ PLASMIN

Plasmin không chỉ tiêu hóa fibrin mà cũng làm tiêu fibrinogen và một số yếu tố

đông máu khác. Tuy nhiên, máu cũng chứa một yếu tố khác là α 2- antipiasmin, yếu tố này gắn với plasmin và ức chế tác dụng của plasmin.

4.3. Ý NGHĨA CỦA HỆ THỐNG PLASMIN

Sự tan cục máu đông cho phép làm sạch những cục máu đông hình thành ở các mô trong một số ngày. Tuy nhiên đôi khi nó cũng làm cho vết thương của mạch máu đã được bịt bằng cục máu đông lại mở miệng. Một chức năng đặc biệt quan trọng của hệ thống plasmin là lấy đi những cục đông rất nhỏ từ hàng ngàn mạch máu ngoại vi có thể gây tắc mạch nếu như không có cơ chế dọn sạch chúng đi.

5. RỐI LOẠN CẦM MÁU Ở LÂM SÀNG

5.1. GIẢM PHỨC HỆ PROTROMBIN (II, VII, IX, X) DO THIẾU HỤT VITAMIN K

Hầu như các yếu tố đông máu đều được tạo ra ở gan. Vì vậy các bệnh ở gan như xơ gan, viêm gan, teo gan vàng da cấp tính sẽ làm giảm hệ thống đông máu đến mức bệnh nhân có thể bị chảy máu.

Một nguyên nhân nữa gây giảm các yếu tố đông máu là sự thiếu hụt vitamin K. Vitamin K rất cần cho sự tạo thành 4 yếu tố đông máu quan trọng nhất là yếu tố II, VII, IX, X.

Vitamin K liên tục được các vi khuẩn đường ruột tổng hợp nên rất hiếm khi xảy ra thiếu vitamin K cho dù không có sinh tố này trong thức ăn.

Tuy nhiên thiếu hụt vitamin K lại xảy ra khi quá trình hấp thu mỡ ở ruột non bị giảm vì vitamin K hòa tan trong mỡ và thường được hấp thu vào máu cùng với mỡ.

Một trong những nguyên nhân thiếu vitamin K là gan không bài tiết mật vào ống tiêu hóa (do tắc ống dẫn mật, các bệnh của gan). Thiếu mật, sự tiêu hóa và hấp thu của mỡ bị giảm và kéo theo sự giảm hấp thu vitamin K. Như vậy bệnh của gan gây giảm sản xuất phức hệ protrombin vì cả hai nguyên nhân: giảm hấp thu vitamin K và tế bào gan bị tổn thương. Trước khi mổ cho bệnh nhân bị bệnh gan hoặc tắc đường dẫn mật từ 4 đến 8 giờ người ta tiêm cho bệnh nhân vitamin K để giúp cho sự tổng hợp các yếu tố đông máu và hạn chế sự chảy máu trong lúc mổ.

5.2. HEMOPHILIA

Hemophilia (còn gọi là bệnh ưa chảy máu) chỉ gặp ở nam giới, 85% trường hợp là do thiếu yếu tố VIII, đó là bệnh hemophilia A hay bệnh hemophilia cổ điển. Ở Hoa Kỳ, cứ 10000 đàn ông thì có 1 người bị hemophilia. 15% hemophilia là do thiếu yếu

tố IX đó là hemophilia B. Cả hai yếu tố này đều được di truyền qua các nhiễm sắc thể X của mẹ. Phụ nữ không bị bệnh nhưng là người mang gen bệnh, truyền bệnh cho 1/2 số con trai và truyền gen mang bệnh cho 1/2 số con gái. Chảy máu xảy ra sau khi bị chấn thương dù là chấn thương rất nhẹ. Chảy máu có thể kéo dài hàng tuần sau khi nhổ một cái răng. Cách điều trị hữu hiệu duy nhất là tiêm yếu tố VIII tinh khiết.

5.3. GIẢM TIỂU CẦU

Giảm tiểu cầu trong máu thường gây chảy máu. Sự khác nhau giữa chảy máu do giảm tiểu cầu và chảy máu do hemophilia là trong hemophilia máu chảy từ các mạch máu lớn, còn trong giảm tiểu cầu, máu chảy từ nhiều tĩnh mạch nhỏ và mao mạch và xuất hiện nhiều nốt chảy máu trên toàn cơ thể; chảy máu xảy ra khi số lượng tiểu cầu giảm dưới $50.000/\text{mm}^3$. Khi tiểu cầu chỉ còn $10.000/\text{mm}^3$ thì bệnh nhân sẽ chết.

Người ta có thể nghĩ đến giảm tiểu cầu mà không cần đếm số lượng tiểu cầu, bằng cách quan sát sự co cục máu đông vì sự co cục máu đông phụ thuộc vào số lượng tiểu cầu bị giam giữ trong mạng lưới fibrin của cục máu đông.

5.4. HUYẾT KHỐI

Trombus và emboli: một cục đông bất thường phát triển trong mạch máu gọi là trombus tức huyết khối. Khi dòng máu bứt cục đông ra khỏi thành mạch, cục đông trôi tự do trong máu gọi là emboli. Emboli chỉ dừng lại khi nó trôi đến những chỗ hẹp của hệ tuần hoàn. Các emboli bắt nguồn từ các động mạch lớn hoặc ở tim trái thường làm tắc các động mạch nhỏ hơn hoặc các tiểu động mạch của não, thận... Emboli bắt nguồn trong hệ tĩnh mạch và tim phải chảy vào các mạch máu của phổi gây tắc động mạch phổi.

Nguyên nhân của huyết khối:

- Bề mặt lớp tế bào nội mô của mạch máu trở nên xù xì do xơ vữa động mạch, nhiễm trùng, chấn thương, v.v. làm khởi động quá trình đông máu.

- Máu thường bị đông khi máu chảy rất chậm trong các mạch máu do một lượng nhỏ trombin và một số yếu tố đông máu ở dạng chưa hoạt động luôn được tạo ra và khi nồng độ của các yếu tố này tăng lên, quá trình đông máu được khởi động.

Để điều trị huyết khối hiện nay người ta dùng ống thông (catheter) để đưa các chất hoạt hóa plasminogen của mô vào vùng có huyết khối và đạt được kết quả khả quan.

5.5. ĐÔNG MÁU RÁI RÁC TRONG HUYẾT QUẢN

Đông máu rải rác trong huyết quản là do sự có mặt của các mô chết hoặc mô bị

tổn thương trong cơ thể. Các mô này giải phóng tromboplastin của mô vào máu. Các cục đông thường nhỏ nhưng rất nhiều. Chúng làm tắc một phần lớn các mạch máu nhỏ ngoại vi. Đông máu rải rác cũng thường gặp trong sốc nhiễm khuẩn, khi đó hoặc vi khuẩn, hoặc các độc tố của vi khuẩn, nhất là nội độc tố (endotoxin) sẽ hoạt hóa quá trình đông máu. Các mạch máu bị tắc nghẽn sẽ làm giảm sự cung cấp oxy và các chất dinh dưỡng cho các mô làm cho bệnh cảnh sốc càng thêm trầm trọng. Do đó tỉ lệ tử vong của sốc nhiễm khuẩn là trên 85%.

Một đặc trưng của đông máu rải rác trong huyết quản là bệnh thường bắt đầu bằng triệu chứng chảy máu do trong quá trình đông máu, quá nhiều yếu tố đông máu bị tiêu thụ, số còn lại không đủ để duy trì sự cầm máu.

CÁC DỊCH CỦA CƠ THỂ

1. DỊCH NỘI BÀO VÀ DỊCH NGOẠI BÀO

Cơ thể có khoảng 40 lít dịch trong đó 25 lít nằm trong các tế bào gọi là dịch nội bào; 15 lít nằm bên ngoài tế bào gọi là dịch ngoại bào. Dịch ngoại bào gồm có huyết tương, dịch kẽ, dịch bạch huyết, dịch não tủy, dịch trong ổ mắt, các dịch tiêu hóa v.v.

Dịch ngoại bào được vận chuyển trong máu tuần hoàn, rồi có sự trao đổi giữa máu và dịch của các mô qua thành mao mạch. Do tất cả mọi tế bào đều sống trong cùng một môi trường (dịch ngoại bào) nên dịch ngoại bào còn được gọi là môi trường bên trong của cơ thể hoặc nội môi.

Bảng 2-1. NHỮNG THÀNH PHẦN HÓA HỌC CỦA DỊCH NGOẠI BÀO VÀ DỊCH NỘI BÀO

	<i>Dịch ngoại bào</i> (dịch kẽ)	<i>Dịch nội bào</i>
Na ⁺	142 mEq/l	10 mEq/l
K ⁺	4 mEq/l	140 mEq/l
Ca ⁺⁺	2,4 mEq/l	0,0001 mEq/l
Mg ⁺⁺	1,2 mEq/l	58 mEq/l
Cl ⁻	103 mEq/l	4 mEq/l
HCO ₃ ⁻	28 mEq/l	10 mEq/l

Phosphat	4 mEq/l	75
SO ₄ ⁻	1 mEq/l	2
Glucose	90 mg/dl	0 đến 20 mg/dl
Acid amin	30 mg/dl	200
Cholesterol	0,5 g/dl	2 đến 95 g/dl
Phospholipid		
Mỡ trung tính		
PO ₂	35 mm Hg	20 mm Hg
P _{CO₂}	46 mm Hg	50 mm Hg
pH	7,4	7,0
Protein	2 g/dl	16 g/dl

Sự khác nhau căn bản giữa dịch nội bào và dịch ngoại bào là ở chỗ: dịch ngoại bào chứa các chất dinh dưỡng cho tế bào như oxy, glucose, các acid amin, các acid béo, v.v. và một lượng lớn ion Na⁺, Cl⁻, bicarbonat. Dịch ngoại bào cũng chứa CO₂ và các sản phẩm chuyển hóa của tế bào. Các chất này sẽ được chuyển đến phổi hoặc thận để được bài xuất ra ngoài. Dịch nội bào chứa protein và một lượng lớn ion K⁺, magnesium, phosphat, sulfat. Chính những cơ chế vận chuyển các ion và phân tử qua màng tế bào đã gây ra sự khác biệt về các thành phần của dịch nội bào và dịch ngoại bào.

2. HUYẾT TƯƠNG

Huyết tương là dịch lỏng của máu, màu vàng chanh. Thể tích huyết tương chiếm 5% trọng lượng cơ thể. Thành phần của huyết tương tương tự như của dịch kẽ, ngoại trừ nồng độ protein của huyết tương cao gấp ba lần của dịch kẽ, nghĩa là vào khoảng 7,3g/dl. Các protein của huyết tương gồm:

- Albumin
- Globulin: $\alpha 1$, $\alpha 2$, $\beta 1$, $\beta 2$, γ
- Fibrinogen

Do kích thước phân tử lớn, các protein huyết tương không thấm qua các lỗ của thành mao mạch, chúng ở lại trong máu và tạo ra một lực thẩm thấu vào khoảng 28 mm Hg qua thành mao mạch, gọi là áp suất keo có khuynh hướng kéo nước vào mạch máu. Áp suất keo đóng vai trò quan trọng trong quá trình trao đổi chất ở mao mạch.

Các protein của huyết tương còn có chức năng điều hòa cân bằng toan kiềm (bằng 1/6 khả năng đệm của máu), chức năng đông máu, chức năng bảo vệ cơ thể (thông qua các kháng thể) và chức năng vận chuyển các hormon tuyến giáp, hormon vỏ thượng thận, hormon sinh dục, v.v.

3. DỊCH KẾ

Dịch kẽ là một phần của dịch ngoại bào ở bên ngoài hệ thống mạch, là dịch nằm trong các khoảng kẽ giữa các tế bào. Thể tích dịch kẽ bằng khoảng 15% trọng lượng cơ thể.

Thể tích và thành phần của dịch kẽ phụ thuộc vào quá trình trao đổi giữa huyết tương và dịch kẽ qua thành mao mạch nghĩa là phụ thuộc vào cấu tạo của thành mao mạch và phụ thuộc vào những lực tác dụng lên thành mao mạch, đó là:

- Áp suất mao mạch có tác dụng đẩy nước và các chất hòa tan từ mao mạch vào khoảng kẽ. Áp suất mao mạch ở tận cùng tiểu động mạch là 30 mmHg, ở tận cùng tiểu tĩnh mạch là 10 mm Hg.

- Áp suất dịch kẽ: nếu áp suất dịch kẽ có giá trị dương, nó sẽ có tác dụng đẩy dịch từ khoảng kẽ vào mao mạch; nếu áp suất này có giá trị âm, nó sẽ có tác dụng ngược lại. Bình thường áp suất dịch kẽ là -3 mm Hg và có tác dụng đưa dịch từ mao mạch vào dịch kẽ.

- Áp suất keo của huyết tương: do các phân tử protein không khuếch tán qua màng tạo ra. Đó là albumin, globulin và fibrinogen. Áp suất keo của huyết tương bằng 28 mm Hg, trong đó chủ yếu là do albumin (21,8 mm Hg), số còn lại là globulin. Áp suất keo của huyết tương có tác dụng gây ra sự thẩm thấu của dịch từ khoảng kẽ vào mao mạch.

- Áp suất keo của dịch kẽ: một số nhỏ protein của huyết tương có thể qua các lỗ của thành mao mạch vào dịch kẽ, nồng độ của protein trong dịch kẽ vào khoảng 2 g/dl. Áp suất keo của dịch kẽ bằng 8 mm Hg, có tác dụng gây ra sự thẩm thấu của dịch từ mao mạch vào khoảng kẽ.

Như vậy ở đầu tiểu động mạch của mao mạch, tổng của những lực có tác dụng đẩy dịch ra khỏi mao mạch là:

* Áp suất mao mạch	30 mm Hg
* Áp suất dịch kẽ	-3 mm Hg
* Áp suất keo của dịch kẽ	8 mm Hg
	41 mm Hg

Lực có tác dụng hút dịch vào mao mạch chỉ là áp suất keo của huyết tương bằng

28 mm Hg. Sự chênh lệch giữa các lực tác dụng vào thành mao mạch tạo ra một áp suất lọc là 13 mm Hg (41 mm Hg - 28 mm Hg) có tác dụng đẩy dịch từ mao mạch vào khoảng kẽ.

Ở đầu tiểu tĩnh mạch của mao mạch:

- Lực có tác dụng hút dịch từ khoảng kẽ vào mao mạch là áp suất keo của huyết tương bằng 28 mm Hg.

- Những lực có tác dụng đẩy dịch ra khỏi mao mạch:

* Áp suất mao mạch	10 mm Hg
* Áp suất âm trong dịch	-3 mm Hg
* Áp suất keo của dịch kẽ	8 mm Hg
	21 mm Hg

Sự chênh lệch giữa các lực này tạo ra áp suất tái hấp thu là 7 mm Hg (28 mm Hg - 21 mm Hg). Áp suất tái hấp thu có trị số nhỏ hơn áp suất lọc nhưng vì số lượng mao tĩnh mạch nhiều hơn và có tính thấm cao hơn mao động mạch nên một áp suất có giá trị nhỏ hơn cũng đủ để đưa dịch trở lại mao mạch. Khoảng 9/10 dịch từ mao động mạch vào khoảng kẽ được tái hấp thu từ khoảng kẽ vào mao tĩnh mạch, 1/10 còn lại sẽ chảy vào hệ thống bạch mạch.

- Chức năng của dịch kẽ: cung cấp oxy và các chất dinh dưỡng cho các tế bào đồng thời nhận của tế bào CO_2 , các sản phẩm chuyển hóa. Các chất này sẽ theo máu đến phổi và thận để bài xuất ra ngoài.

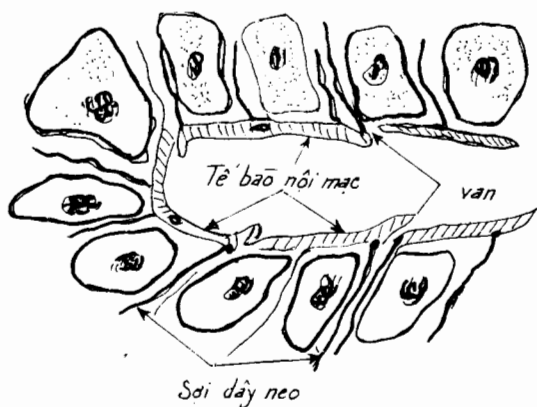
4. DỊCH BẠCH HUYẾT

Dịch bạch huyết là dịch kẽ chảy vào hệ thống bạch mạch. Hệ bạch mạch sẽ đưa bạch huyết trở về máu tĩnh mạch qua ống ngực và ống bạch huyết phải.

4.1. THÀNH PHẦN

Thành phần của dịch bạch huyết tương tự như thành phần của dịch kẽ. Nồng độ protein trong dịch kẽ của hầu hết các mô vào khoảng 2 g/dl do đó nồng độ protein trong dịch bạch huyết từ những mô này cũng bằng 2 g/dl. Tuy nhiên bạch huyết của gan có nồng độ protein rất cao 6 g/dl, bạch huyết của ruột có nồng độ protein là 3-4 g/dl. Khoảng 2/3 bạch huyết của cơ thể xuất phát từ gan và ruột nên nồng độ protein của bạch huyết trong ống ngực là 3 - 5 g/dl.

Hệ thống bạch huyết cũng là một trong những con đường chủ yếu để hấp thu các chất dinh dưỡng từ ống tiêu hóa, đặc biệt là hấp thu mỡ (xem chương Sinh lý tiêu



Hình 2-3. Cấu trúc mao mạch bạch huyết.

vậy có một số bạch cầu lympho trong bạch huyết của ống ngực.

4.2. CẤU TẠO CỦA CÁC MAO MẠCH BẠCH HUYẾT

Hầu hết dịch lọc từ mao động mạch vào khoảng kẽ tế bào sẽ được tái hấp thu trở lại qua mao tĩnh mạch. Khoảng 1/10 lượng dịch lọc sẽ chảy vào mao mạch bạch huyết rồi theo hệ bạch mạch trở về máu tuần hoàn. Tuy lượng dịch lưu thông trong hệ bạch huyết rất nhỏ nhưng nó đóng vai trò rất quan trọng vì các phân tử protein không thể tái hấp thu vào các mao tĩnh mạch nhưng lại dễ dàng đi vào mao mạch bạch huyết có cấu trúc đặc biệt như sau:

- Các tế bào nội mô của mao mạch bạch huyết gắn với các mô liên kết ở chung quanh bằng các sợi dây neo.

- Ở chỗ nối chòm giữa hai tế bào nội mô liền kề nhau, cạnh của tế bào nội mô này thường chụm lên cạnh của tế bào nội mô kia tạo ra một van nhỏ mở về phía trong của mao mạch, như vậy dịch kẽ và các phân tử lớn như protein, vi khuẩn, v.v. có thể đẩy van mở vào phía trong và chảy vào mao mạch bạch huyết. Một khi đã vào mao mạch bạch huyết rồi, dịch kẽ không thể chảy ra được nữa vì dòng chảy ngược sẽ làm đóng nắp van.

4.3. LƯU LƯỢNG BẠCH HUYẾT

Ở một người nghỉ ngơi, lưu lượng bạch huyết vào khoảng 120 ml/giờ nghĩa là bằng 1/120.000 tốc độ khuếch tán của dịch qua mao mạch.

Lưu lượng bạch huyết chịu ảnh hưởng của hai yếu tố: áp suất dịch kẽ và mức độ hoạt động của bơm bạch huyết.

4.3.1. Ảnh hưởng của áp suất dịch kẽ

Áp suất dịch kẽ càng tăng thì lưu lượng bạch huyết càng tăng. Như vậy các yếu tố

hóa). Vì vậy sau một bữa ăn nhiều mỡ, bạch huyết ống ngực có thể chứa tới 1 đến 2% mỡ. Ngoài ra, một số phân tử lớn ví dụ vi khuẩn cũng có thể chui qua khe hở giữa các tế bào nội mạc của mao mạch bạch huyết để đi vào bạch huyết. Khi bạch huyết chảy qua các hạch bạch huyết, các phân tử này bị giữ lại và bị phá hủy.

Bạch cầu lympho đi vào hệ thống tuần hoàn chủ yếu qua đường bạch huyết vì

làm tăng áp suất dịch kẽ sẽ làm tăng lưu lượng bạch huyết. Đó là:

- Tăng áp suất thủy tĩnh mao mạch
- Giảm áp suất keo của huyết tương
- Tăng nồng độ protein trong dịch kẽ
- Tăng tính thấm của mao mạch.

4.3.2. Ảnh hưởng của bơm bạch huyết

- Các tế bào nội mô của mao mạch bạch huyết chứa các sợi actomyosin làm cho các mao mạch bạch huyết co bóp theo nhịp.
- Sự co của thành mạch bạch huyết
- Các yếu tố bên ngoài ép lên mạch bạch huyết:
 - * Sự co cơ
 - * Sự vận động các phần của cơ thể.
 - * Mạch đập
 - * Các vật ở bên ngoài cơ thể đè ép lên các mô.

4.4. CHỨC NĂNG CỦA HỆ THỐNG BẠCH HUYẾT

Hệ bạch huyết hoạt động như một cơ chế hỗ trợ để đưa trở lại hệ thống tuần hoàn một lượng protein và một lượng dịch từ các khoảng kẽ. Vì vậy hệ thống bạch huyết đóng vai trò quan trọng trong việc kiểm soát nồng độ protein trong dịch kẽ, thể tích dịch kẽ và áp suất dịch kẽ.

Việc kiểm soát đó tiến hành theo cơ chế điều hòa ngược như sau: một lượng protein qua các lỗ của thành mao mạch thoát vào dịch kẽ. Các protein này tích lại trong dịch kẽ làm tăng áp suất keo của dịch kẽ do đó kéo dịch từ mao mạch vào dịch kẽ và làm tăng cả thể tích và áp suất của dịch kẽ. Áp suất dịch kẽ tăng lên sẽ làm tăng lưu lượng bạch huyết để lấy đi lượng protein ứ lại ở dịch kẽ đồng thời lấy đi khối lượng dịch thừa ra trong khoảng kẽ.

5. DỊCH NÃO TỦY

5.1. NHẮC LẠI VỀ GIẢI PHẪU

Toàn bộ các khoang của não và tủy có thể tích vào khoảng 1.600 ml và khoảng 150 ml thể tích này chứa dịch não tủy. Dịch não tủy có trong các não thất, trong các bể chứa quanh não, trong các khoang dưới màng nhện của não và tủy. Tất cả các khoang

này lưu thông với nhau và áp suất dịch não tủy được điều hòa ở mức hằng định.

Mỗi ngày có khoảng 500 ml dịch não tủy được bài tiết bởi các đám rối màng mạch (choroid plexus) của các não thất, chủ yếu là hai não thất bên. Ngoài ra dịch não tủy cũng được bài tiết bởi màng ống nội tủy, màng nhện và một phần do não bài tiết qua các khoang quanh mạch đi vào trong não.

Các đám rối màng mạch bài tiết dịch não tủy thông qua sự vận chuyển tích cực ion Na^+ qua các tế bào biểu mô nằm ở phía ngoài của đám rối. Ion Na^+ sẽ kéo theo ion Cl^- để trung hòa điện. Ion Na^+ và ion Cl^- tạo ra lực thẩm thấu kéo theo nước. Một lượng nhỏ glucose cũng vào dịch não tủy sẽ được hấp thu về máu qua các nhung mao của màng nhện rồi vào trong các xoang tĩnh mạch. Các tế bào biểu mô bao phủ các nhung mao có những lỗ đủ lớn để cho dịch não tủy, các phân tử protein và ngay cả hồng cầu cũng có thể qua được.

Các khoang quanh mạch: các mạch máu đi vào não trước hết qua bề mặt của não rồi đi vào bên trong cùng với màng nuôi. Giữa màng nuôi và thành mạch là khoang quanh mạch. Trong nhu mô não không có mạch bạch huyết do đó một lượng protein từ mao mạch não thoát ra vào dịch kẽ sẽ theo các khoang quanh mạch đi đến khoang dưới màng nhện rồi được tái hấp thu vào các tĩnh mạch não qua các nhung mao của màng nhện. Như vậy, các khoang quanh mạch đóng vai trò như một hệ bạch huyết của não.

Khoang quanh mạch không chỉ mang dịch và protein mà còn mang cả chất khác từ não vào máu, ví dụ khi não bị nhiễm trùng, các bạch cầu chết được mang khỏi não qua các khoang quanh mạch.

5.2. THÀNH PHẦN DỊCH NÃO TỦY

Dịch não tủy là dịch không màu, tỉ trọng khoảng 1005. Dịch não tủy hầu như không có protein (nồng độ protein trong dịch não tủy là 20 đến 30 mg/dl) và không có tế bào (5 bạch cầu lympho/mm³); nồng độ ion Na^+ bằng nồng độ ion Na^+ của huyết tương, nồng độ ion Cl^- cao hơn 15%, nồng độ K^+ thấp hơn 40% và nồng độ glucose thấp hơn 30%.

5.3. ÁP SUẤT DỊCH NÃO TỦY

Bình thường áp suất dịch não tủy của người ở tư thế nằm nghiêng là 100 đến 200 mm H₂O; ở tư thế ngồi là 200 mm H₂O. Áp suất dịch não tủy được điều hòa bởi sự hấp thu của dịch qua nhung mao của màng nhện bởi vì tốc độ sản xuất dịch não tủy rất hằng định. Ngoài ra các nhung mao hoạt động như những van chỉ cho phép dịch não tủy chảy vào máu tĩnh mạch mà không theo hướng ngược lại. Bình thường, khi

áp suất dịch não tủy cao hơn áp suất máu trong xoang tĩnh mạch 1,5 mm Hg thì van sẽ mở ra cho dịch não tủy chảy vào máu. Khi áp suất dịch não tủy tăng lên nữa thì các van sẽ mở ra rất rộng, do đó trong những điều kiện bình thường áp suất dịch não tủy không bao giờ chênh lệch quá nhiều so với áp suất máu ở xoang tĩnh mạch.

Một số tình trạng bệnh lý làm tăng áp suất dịch não tủy như u não, chảy máu hoặc nhiễm khuẩn hộp sọ do chúng làm ngăn cản quá trình hấp thu dịch não tủy ở nhung mao màng nhện. Khi đó áp suất dịch não tủy có thể tăng lên tới 400 đến 600 mm H₂O.

5.4. HÀNG RÀO MÁU-DỊCH NÃO TỦY VÀ HÀNG RÀO MÁU-NÃO

Hàng rào máu-dịch não tủy là hàng rào giữa máu và dịch não tủy, còn hàng rào máu-não là giữa máu và dịch não. Các hàng rào này có ở các búi màng mạch và ở màng mao mạch của các mô não trừ hypothalamus, tuyến tùng và vùng postrema. Ở các vùng này, các chất khuếch tán dễ dàng vào khoảng kẽ. Điều này rất quan trọng vì trong các vùng kể trên có các cơ quan cảm giác để đáp ứng với những thay đổi khác nhau trong dịch thể như là thay đổi của áp suất thẩm thấu, của nồng độ glucose, v.v. các đáp ứng này sẽ cung cấp các tín hiệu để điều hòa ngược với các yếu tố trên.

Nhìn chung, hàng rào máu-dịch não tủy và hàng rào máu-não có tính thấm cao với nước, CO₂, oxy và các chất hòa tan trong lipid như rượu, các chất gây mê; ít thấm với các ion như Na⁺, Cl⁻, H⁺ và hầu như không thấm với protein và các phân tử hữu cơ có kích thước lớn. Vì vậy, các hàng rào trên làm cho các kháng thể hoặc các thuốc không hòa tan trong lipid không vào được dịch não tủy hoặc nhu mô của não.

Tuy nhiên sự khuếch tán giữa dịch não tủy và dịch kẽ của não lại xảy ra dễ dàng, vì vậy một số thuốc không gây tác dụng trên não nếu được tiêm vào máu nhưng lại rất có hiệu quả trên não nếu được tiêm vào dịch não tủy.

5.5. CHỨC NĂNG CỦA DỊCH NÃO TỦY

Chức năng quan trọng nhất của dịch não tủy là đệm cho não ở trong hộp sọ cứng. Vì tỷ trọng của não và dịch não tủy tương tự nhau nên não nổi trong dịch, vì vậy một cú đánh vào đầu sẽ làm cho toàn bộ não chuyển động đồng thời và không một phần nào của não bị xoắn lại vào lúc đó.

Dịch não tủy cũng đóng vai trò của một bình chứa để thích nghi với những thay đổi thể tích của hộp sọ: nếu thể tích não hoặc thể tích máu tăng lên, lượng dịch não tủy được tái hấp thu sẽ tăng lên; nếu thể tích não giảm đi, thể tích dịch não tủy sẽ giảm đi.

Trong một chừng mực nào đó, dịch não tủy cũng là nơi trao đổi chất dinh dưỡng

của hệ thần kinh. Tuy nhiên phần lớn quá trình trao đổi chuyển hóa của não được thực hiện trực tiếp với máu.

6. DỊCH NHÃN CẦU

Dịch nhãn cầu nằm trong ổ mắt và giữ cho ổ mắt luôn căng ra. Dịch nhãn cầu gồm hai phần: thủy dịch nằm ở phía trước và hai bên của thủy tinh thể, thủy tinh dịch nằm giữa thủy tinh thể và võng mạc. Các chất có thể khuếch tán một cách chậm chạp trong thủy tinh dịch nhưng dịch hầu như không chảy được.

Thủy dịch liên tục được tạo ra và được tái hấp thu. Sự cân bằng giữa quá trình bài tiết và tái hấp thu của thủy dịch có tác dụng điều hoà thể tích và áp suất của dịch nhãn cầu.

Thủy dịch do những u nhú của thể mi bài tiết. Các u này là những nếp gấp từ thể mi lồi vào khoang sau mống mắt. Tốc độ bài tiết thủy dịch vào khoảng 2 - 3 ml/phút. Sau khi được tạo thành thủy dịch chảy qua đồng tử đến tiền phòng vào góc giữa giác mạc và mống mắt qua mạng lưới của bè (trabeculae), đi vào kênh Schlemm rồi đổ vào các tĩnh mạch ngoài nhãn cầu. Kênh Schlemm là một tĩnh mạch có thành mỏng nằm vòng quanh mắt, lớp nội mạc của nó có thể cho qua phân tử protein và ngay cả hồng cầu cũng có thể đi từ tiền phòng vào kênh Schlemm. Kênh Schlemm và các tĩnh mạch nhỏ nối kênh này với các tĩnh mạch lớn hơn của mắt, thường chỉ chứa thủy dịch, người ta còn gọi chúng là các thủy tĩnh mạch.

Áp suất trong ổ mắt vào khoảng 15 mm Hg (12 - 20 mm Hg). Trong bệnh glaucoma, áp suất trong ổ mắt có thể tăng lên đến 60 hoặc 70 mm Hg và gây mù trong vòng vài ngày hoặc vài giờ.

ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG TOAN KIỀM

Điều hòa cân bằng toan kiềm (cũng gọi là cân bằng acid-base) chính là điều hòa nồng độ của ion H^+ ($[H^+]$) trong các dịch của cơ thể. $[H^+]$ phải hằng định thì các phản ứng hóa sinh trong cơ thể mới xảy ra. Những thay đổi của $[H^+]$ dù rất nhỏ so với bình thường cũng đủ gây ra những biến đổi lớn của các phản ứng bên trong tế bào: một số phản ứng bị kích thích, một số phản ứng khác bị ức chế. Vì vậy điều hòa $[H^+]$ là một trong những khía cạnh cơ bản của duy trì hằng tính nội môi. Thừa $[H^+]$ là nhiễm toan (acidosis) làm bệnh nhân bị hôn mê và chết. Thiếu $[H^+]$ là nhiễm kiềm (alcalosis) và

bệnh nhân có thể chết trong các cơn co giật.

Nồng độ của H^+ và pH bình thường của các dịch cơ thể

Trong tình trạng bình thường, nồng độ của ion H^+ trong dịch ngoại bào là hằng định và bằng 4.10^{-8} Eq/l (dao động trong khoảng $1,0.10^{-8}$ đến $1,6.10^{-7}$).

Sự biểu thị của nồng độ $[H^+]$ bằng giá trị của nó như vậy không tiện lợi. Vì vậy người ta dùng khái niệm pH để thay thế.

$$pH = \log \frac{1}{[H^+]} \quad \text{hoặc} \quad pH = -\log [H^+]$$

Theo công thức này ta thấy khi $[H^+]$ cao thì pH thấp và gọi là nhiễm toan, ngược lại khi $[H^+]$ thấp thì pH cao và gọi là nhiễm kiềm.

Bình thường cơ thể luôn luôn chịu hai tác động:

- Mỗi ngày các tế bào tạo ra khoảng 13.000 milimol CO_2 . CO_2 này có thể trở thành H_2CO_3 và do đó sinh ra H^+ .
- Các quá trình chuyển hóa trung gian và thức ăn cũng thường xuyên đem lại các acid, do đó cũng sinh ra nhiều H^+ .

Tuy nhiên pH luôn được giữ trong phạm vi 7,35 đến 7,45 nhờ có các hệ thống đệm, nhờ bộ máy hô hấp và nhờ sự trao đổi chất ở thận.

Giới hạn pH mà cơ thể có thể chịu đựng được là từ 6,8 đến 8,0 (thường là từ 7,0 đến 7,7).

1. VAI TRÒ CỦA HỆ THỐNG ĐỆM TRONG ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG TOAN KIỀM

1.1. CÁC HỆ THỐNG ĐỆM

Chất đệm là chất có khả năng lấy đi ion H^+ hoặc ion OH^- khi các ion này xuất hiện trong dung dịch và làm cho pH của dung dịch thay đổi rất ít.

- Hệ thống đệm gồm một acid yếu và muối của nó với một kiềm mạnh, ví dụ hệ thống đệm bicarbonat gồm $NaHCO_3/H_2CO_3$. H_2CO_3 là một acid yếu nên rất ít phân ly ngay thành H^+ và HCO_3^- . Ngược lại hầu hết H_2CO_3 trong dung dịch phân ly ngay thành H_2O và CO_2 hòa tan. Khi đó nồng độ của CO_2 hòa tan cao gấp 400 lần nồng độ H_2CO_3 không phân ly.

- Phản ứng của một hệ thống đệm được biểu thị bằng phương trình:

$$pH = pK + \log \frac{\text{anion của chất đệm}}{\text{chất đệm}}$$

Trong đó pK là hằng số phân ly riêng của từng hệ đệm tùy theo loại acid và muối của nó. pK của hệ đệm bicarbonat = 6,1.

Áp dụng phương trình trên vào hệ đệm bicarbonat, ta có:

$$\text{pH} = 6,1 + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2}$$

(vì H_2CO_3 phân ly thành H_2O và CO_2).

Đây là phương trình Hendersen-Hasselbalch. Theo phương trình trên đây ta thấy:

+ Nếu nồng độ của HCO_3^- bằng nồng độ của CO_2 ta có: $\text{pH} = 6,1 + \log 1$ mà $\log 1 = 0$, do đó $\text{pH} = 6,1$, nghĩa là trong một hệ thống đệm, khi nồng độ của hai thành phần của nó bằng nhau thì $\text{pH} = \text{pK}$ và khả năng đệm của hệ thống là lớn nhất.

+ Khi nồng độ của HCO_3^- tăng lên, pH sẽ tăng ta gọi là nhiễm kiềm.

+ Khi nồng độ của khí CO_2 hòa tan tăng lên thì pH sẽ giảm và gọi là nhiễm toan.

- Bộ máy hô hấp có khả năng làm thay đổi nồng độ CO_2 hòa tan trong dịch ngoại bào bằng cách làm tăng hoặc giảm thông khí phổi do đó có tác dụng điều hòa pH.

Thận có khả năng làm tăng hoặc giảm nồng độ ion HCO_3^- trong dịch cơ thể nên cũng có tác dụng điều hòa pH.

Trong cơ thể có những hệ đệm chủ yếu như sau:

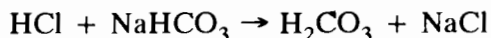
* Hệ đệm bicarbonat $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$ ($\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$).

* Hệ đệm phosphat $\text{Na}_2\text{HPO}_4/\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ($\text{HPO}_4^{--}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$)

* Hệ đệm proteinat/protein.

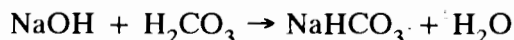
1.2. VAI TRÒ CỦA HỆ THỐNG ĐỆM BICARBONAT $\text{NaHCO}_3/\text{H}_2\text{CO}_3$

- Khi ta cho một acid mạnh vào (ví dụ HCl) dịch, ta thấy:



Như vậy HCl là một acid mạnh được thay thế bằng H_2CO_3 là một acid yếu khó phân ly nên pH của dung dịch giảm rất ít.

- Khi ta cho một kiềm mạnh (NaOH) vào dịch, phản ứng xảy ra như sau:



NaOH được thay thế bằng NaHCO_3 là một kiềm yếu do đó pH không tăng lên nhiều.

- Khả năng đệm là tối đa khi nồng độ của HCO_3^- và nồng độ CO_2 hòa tan của hệ thống đệm bằng nhau, nghĩa là khi $\text{pH} = \text{pK}$.

- Khi tất cả khí CO_2 được chuyển thành HCO_3^- hoặc ngược lại HCO_3^- được chuyển thành CO_2 thì hệ thống này không còn khả năng đệm nữa.

- Khả năng đệm tỉ lệ thuận với nồng độ của các chất đệm.

- Hệ thống đệm bicarbonat không phải là hệ đệm tối ưu vì:

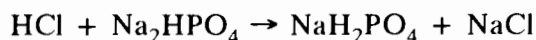
* pH của dịch ngoại bào là 7,4 trong khi pK của hệ đệm là 6,1 nghĩa là nó không có khả năng đệm tối đa.

* Với pH này tỉ lệ của $\text{HCO}_3^-/\text{CO}_2$ là 20 do đó khả năng đệm của bicarbonat là yếu.

Tuy nhiên hệ đệm bicarbonat vẫn đóng vai trò quan trọng vì nồng độ của cả hai thành phần của hệ đệm đều có thể được điều chỉnh bởi phổi (CO_2) và thận (bicarbonat) đó là điều mà các hệ đệm khác không có được. Tốc độ điều chỉnh pH của hệ đệm rất nhanh, chỉ trong vài phần của giây.

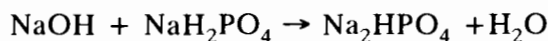
1.3. VAI TRÒ CỦA HỆ ĐỆM PHOSPHAT $\text{HPO}_4^{--}/\text{H}_2\text{PO}_4^-$

- Nếu cho acid vào:



HCl là acid mạnh chuyển thành NaH_2PO_4 là acid yếu hơn.

- Nếu cho kiềm vào:



NaOH là một kiềm mạnh chuyển thành Na_2HPO_4 là kiềm rất yếu.

- Đặc điểm:

* pH của dịch ngoại bào là 7,4, pK của hệ phosphat là 6,8 do đó hệ thống đệm hoạt động ở vùng có khả năng đệm tối đa (nghĩa là làm cho pH thay đổi không nhiều).

* Tuy nhiên nồng độ của hệ phosphat chỉ bằng 1/6 hệ bicarbonat nên không có vai trò quan trọng trong dịch ngoại bào.

* Hệ phosphat đóng vai trò đệm rất quan trọng trong dịch ống thận vì phosphat tập trung nhiều ở ống thận, pH ở đây rất gần pK của hệ thống cho nên hệ phosphat hoạt động với khả năng tối đa ở thận.

* Hệ phosphat có vai trò quan trọng trong dịch nội bào cũng với hai lý do trên.

1.4. HỆ THỐNG ĐỆM PROTEIN

Hệ thống đệm protein được tạo ra từ các protein tế bào và huyết tương. Các protein có các gốc acid tự do $-\text{COOH}$ có khả năng phân ly thành $-\text{COO}^-$ và H^+ , đồng thời chúng cũng có các gốc kiềm $-\text{NH}_3\text{OH}$ phân ly thành NH_3^+ và OH^- . Do đó protein có

thể hoạt động như những hệ thống đệm đồng thời cả toan và kiềm. pK của hệ thống đệm protein gần bằng 7,4 do đó hệ protein là hệ đệm mạnh của cơ thể đặc biệt là ở bên trong tế bào.

2. VAI TRÒ CỦA HÔ HẤP TRONG ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG TOAN KIỀM

Như trên đã nói bộ máy hô hấp có thể điều hòa pH của cơ thể bằng cách làm thay đổi nồng độ khí CO_2 hòa tan trong dịch ngoại bào thông qua hoạt động hô hấp.

- Khí CO_2 được tạo ra từ các quá trình chuyển hóa tế bào sẽ khuếch tán vào dịch kẽ rồi vào máu và theo máu đến phổi. Ở phổi CO_2 vào phế nang rồi ra ngoài theo động tác thở ra. Quá trình này phải mất vài phút vì vậy bình thường luôn luôn có khoảng 1,2 mmol/l khí CO_2 hòa tan trong dịch ngoại bào.

- Khi quá trình chuyển hóa tế bào tăng lên, nồng độ CO_2 trong dịch ngoại bào tăng lên sẽ kích thích trung tâm hô hấp làm quá trình thông khí phế nang tăng lên và hệ quả là nồng độ của CO_2 trong dịch ngoại bào trở lại bình thường. Ví dụ: lúc nghỉ ngơi tốc độ tạo ra CO_2 là 200 ml/phút. Khi tốc độ này tăng lên 300 ml/ phút thì sự đào thải CO_2 qua phổi tăng lên 25%.

- Tuy nhiên trong những trường hợp pH thay đổi quá nhiều và đột ngột, khả năng đệm của hệ thống hô hấp không làm cho pH trở về giá trị hoàn toàn bình thường. Ví dụ nếu pH giảm đột ngột từ 7,4 xuống 7, bộ máy hô hấp sẽ tăng thông khí phổi, tăng đào thải CO_2 nhưng cũng chỉ làm cho pH tăng lên 7,2 hoặc 7,3 sau vài phút.

- Kết luận: hoạt động hô hấp tạo thành một hệ đệm vật lý và mạnh hơn toàn bộ hệ đệm hóa học của máu khoảng 1 đến 2 lần trong vài phút nhưng không đưa giá trị pH trở lại hoàn toàn bình thường (50 - 75%).

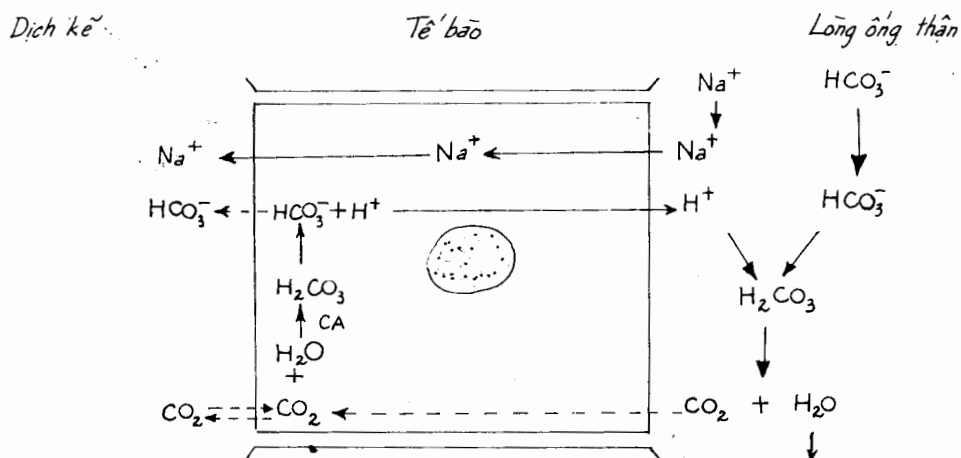
3. VAI TRÒ CỦA THẬN TRONG ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG TOAN KIỀM

Thận có khả năng làm tăng hoặc giảm nồng độ của ion bicarbonat trong dịch ngoại bào. Khả năng này gồm một loạt phản ứng phức tạp xảy ra ở ống thận để:

- Bài tiết ion H^+
- Tái hấp thu ion Na^+
- Tái hấp thu ion bicarbonat
- Bài tiết ion ammoni

Tất cả các phản ứng này nhằm giữ cho mức ion bicarbonat trong dịch ngoại bào được hằng định ngay cả khi bị nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm.

3.1. SỰ BÀI TIẾT ION H^+ , TÁI HẤP THU HCO_3^- VÀ TÁI HẤP THU Na^+



Hình 2 - 4. Sơ đồ vận chuyển ion ở tế bào biểu mô ống thận: bài tiết H^+ , tái hấp thu HCO_3^- và Na^+ .

Tế bào biểu mô của ống lượn gần, ống lượn xa, ống góp và một phần quai Henle đều có khả năng bài tiết H^+ vào lòng ống. Quá trình thực hiện như sau:

- Trong tế bào biểu mô: $CO_2 + H_2O \xrightarrow{CA} H_2CO_3$

H_2CO_3 phân ly thành H^+ và HCO_3^- , HCO_3^- khuếch tán vào dịch kẽ, còn H^+ được vận chuyển vào ống thận.

- Ở ống thận: ion H^+ kết hợp với HCO_3^- có trong dịch lọc của cầu thận để tạo thành H_2CO_3 . Ngay lập tức H_2CO_3 phân ly thành H_2O và CO_2 , nước đào thải theo nước tiểu, còn CO_2 khuếch tán vào tế bào ống thận để tiếp tục tham gia vào phản ứng tạo ra H^+ và HCO_3^- trong tế bào, rồi HCO_3^- này lại được tái hấp thu vào dịch kẽ. Qua một vòng phản ứng như vậy ion bicarbonat đã được tái hấp thu từ ống thận vào dịch kẽ một cách gián tiếp đồng thời cứ một ion H^+ được bài tiết thì một ion Na^+ được tái hấp thu để duy trì cân bằng điện giữa các ion ở dịch ống và dịch ngoại bào.

3.2. SỰ BÀI TIẾT ION H^+ CỦA TẾ BÀO ỐNG THẬN

Sự bài tiết ion H^+ của tế bào ống thận chịu sự điều hòa nồng độ CO_2 của dịch ngoại bào: nồng độ CO_2 của dịch kẽ càng cao thì số ion H^+ được bài tiết càng nhiều.

- Như vậy các yếu tố làm tăng nồng độ CO_2 trong dịch kẽ như giảm thông khí phổi, tăng chuyển hóa tế bào, đều làm tăng bài tiết ion H^+ ở ống thận.

- Với giá trị bình thường của nồng độ CO_2 trong dịch ngoại bào (1,2 mmol/l) thì lượng bài tiết của ion H^+ vào khoảng 3,5 mmol/phút.

Lượng này tăng lên hay giảm đi tùy theo nồng độ CO_2 trong dịch ngoại bào.

3.3. TRONG ĐIỀU KIỆN pH CỦA DỊCH NGOẠI BÀO BÌNH THƯỜNG ($\text{pH} = 7,4$)

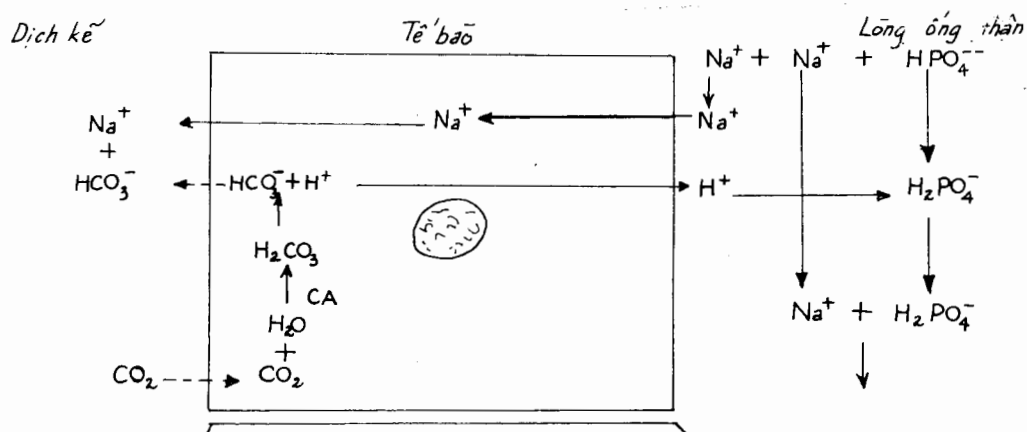
Lượng bài tiết của ion H^+ là 3,5 mmol/phút và lượng tái hấp thu của ion HCO_3^- là 3,49 mmol/phút, có nghĩa là bình thường cứ một ion H^+ được bài tiết ra ống thận thì có một ion HCO_3^- và một ion Na^+ được tái hấp thu từ ống thận qua tế bào rồi khuếch tán vào dịch kẽ và ion HCO_3^- được tái hấp thu hoàn toàn, còn lại một lượng rất nhỏ ion H^+ ở trong lòng ống sẽ kết hợp với những chất khác để được bài xuất theo nước tiểu.

3.4. HOẠT ĐỘNG CỦA THẬN KHI CƠ THỂ NHIỄM TOAN

Ta có phương trình Hendersen-Hasselbalch: $\text{pH} = \text{pK} + \log \frac{\text{HCO}_3^-}{\text{CO}_2}$

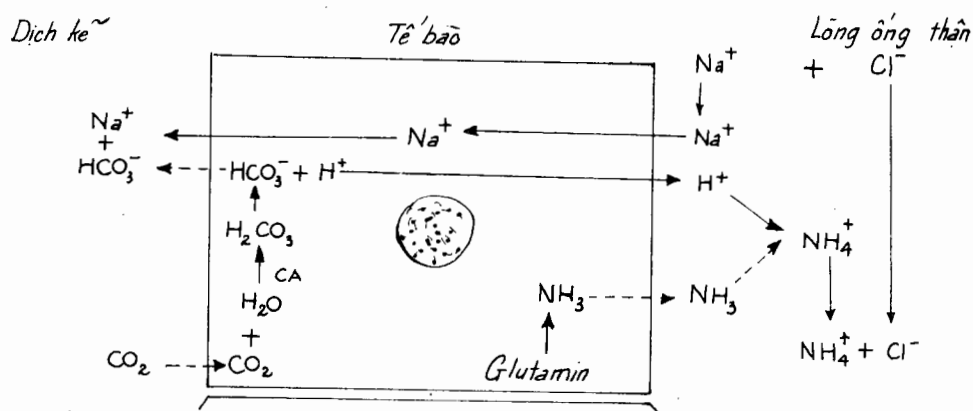
Theo phương trình này, khi cơ thể bị nhiễm toan (pH giảm) thì nồng độ HCO_3^- giảm và nồng độ CO_2 tăng trong dịch ngoại bào. Kết quả là ở thận lượng HCO_3^- được lọc giảm đi và lượng ion H^+ được bài tiết tăng lên rất nhiều (vì CO_2 trong dịch ngoại bào tăng). Lượng ion H^+ thừa ra sẽ kết hợp với các chất đệm của hệ đệm phosphat hoặc hệ đệm ammonia ở ống thận.

3.4.1. Hệ thống đệm phosphat gồm HPO_4^{2-} và H_2PO_4^- đóng vai trò quan trọng hơn ở thận so với ở máu khi cơ thể bị nhiễm toan. Khi cơ thể nhiễm toan, lượng ion H^+ thừa ra sẽ kết hợp với HPO_4^{2-} để tạo ra H_2PO_4^- rồi bài xuất theo nước tiểu, ion Na^+ được tái hấp thu vào tế bào rồi vào dịch kẽ thay thế cho ion H^+ vừa được tiêu thụ trong phản ứng. Đồng thời từ trong tế bào, một ion bicarbonat được tạo ra trong quá trình bài tiết ion H^+ sẽ khuếch tán vào dịch kẽ tế bào làm tăng lượng ion HCO_3^- trong dịch kẽ và làm cho pH tăng lên.



Hình 2-5. Sơ đồ cơ chế hoạt động hệ đệm phosphat khi cơ thể bị nhiễm toan.

3.4.2. Hệ thống đệm ammonia $\text{NH}_3/\text{NH}_4^+$



Hình 2 - 6. Sơ đồ cơ chế hoạt động hệ đệm ammonia khi cơ thể bị nhiễm toan.

Tế bào biểu mô của ống thận liên tục sản xuất ra NH_3 từ glutamin. NH_3 được khuếch tán vào ống thận, ion H^+ thừa ra sẽ kết hợp với NH_3 để tạo ra NH_4^+ . NH_4^+ sẽ kết hợp với Cl^- hoặc các ion âm khác và bài xuất ra nước tiểu. Đồng thời một ion Na^+ được tái hấp thu vào tế bào rồi vào dịch kẽ cùng với ion HCO_3^- cũng đi từ tế bào vào dịch kẽ. Kết quả là lượng HCO_3^- của dịch kẽ tăng lên và pH tăng lên.

Hệ thống đệm ammonia có ưu điểm ở chỗ: trong số các ion âm, ion Cl^- chiếm tỉ lệ lớn nhất. Khi lượng H^+ được bài tiết quá nhiều vào dịch ống, nếu ion H^+ kết hợp với ion Cl^- sẽ tạo ra HCl là một acid mạnh và làm cho pH của dịch ống sẽ trở thành rất acid do đó ngăn cản quá trình bài tiết H^+ của tế bào ống thận.

Nếu có mặt NH_3 thì H^+ sẽ kết hợp với NH_3 thành NH_4^+ rồi NH_4^+ mới kết hợp với Cl^- tạo ra NH_4Cl không làm thay đổi pH của dịch ống vì nó là acid yếu. Nếu tình trạng nhiễm toan kéo dài, sự tổng hợp ammonia có thể tăng lên 10 lần trong 2 đến 3 ngày để thực hiện vai trò đệm của mình.

3.5. VAI TRÒ CỦA THẬN KHI CƠ THỂ NHIỄM KIỀM

Khi cơ thể nhiễm kiềm (pH tăng) nồng độ HCO_3^- trong dịch kẽ tăng lên và nồng độ CO_2 giảm đi. Kết quả là ở thận lượng HCO_3^- được lọc nhiều hơn lượng ion H^+ được bài tiết (vì CO_2 dịch ngoại bào giảm). Các ion HCO_3^- không được "trung hòa" sẽ kết hợp với ion Na^+ và các ion dương khác ở ống thận và đào thải theo nước tiểu. Ion HCO_3^- không được tái hấp thu có nghĩa là thận đã làm giảm lượng HCO_3^- trong dịch ngoại bào và do đó làm giảm pH.

3.6. TỐC ĐỘ ĐIỀU HÒA CÂN BẰNG TOAN KIỀM CỦA THẬN

Thận điều hòa cân bằng toan kiềm (cân bằng acid-base) bằng cách tăng hoặc giảm lượng ion HCO_3^- trong dịch ngoại bào.

Khi pH giảm xuống 7,0, thận đưa khoảng 2,3 mmol/phút ion HCO_3^- trở lại dịch ngoại bào làm cho pH nhanh chóng trở lại bình thường.

Khi pH tăng cao (7,6), thận sẽ lấy ion HCO_3^- khỏi dịch ngoại bào với tốc độ 1,5 mmol/phút và pH sẽ trở lại bình thường.

Ở khoảng pH từ 7,0 đến 7,7 (giá trị pH cho phép cơ thể sống được) thì số lượng của toàn bộ các chất đệm của cơ thể là 1.000 mmol. Nếu ta gây ra sự mất cân bằng của hệ đệm bằng cách cho acid hoặc kiềm vào thì thận sẽ làm cho cân bằng toan kiềm trở lại bình thường sau 1 đến 3 ngày. Tuy chậm nhưng cơ chế này hoạt động liên tục cho đến khi pH trở về giá trị bình thường.

Trong những điều kiện bình thường, thận có thể đào thải tới 500 mmol acid hoặc kiềm mỗi ngày. Nếu sự rối loạn vượt quá mức độ này, cơ thể sẽ bị nhiễm toan hoặc nhiễm kiềm nặng.

4. NHỮNG RỐI LOẠN CÂN BẰNG TOAN KIỀM TRONG LÂM SÀNG

4.1. NHIỄM TOAN VÀ NHIỄM KIỀM HÔ HẤP

4.1.1. Nhiễm toan hô hấp: giảm thông khí phổi làm tăng nồng độ CO_2 dịch ngoại bào đưa đến nhiễm toan hô hấp. Một người có thể tự gây nhiễm toan hô hấp bằng cách nhịn thở, lúc đó pH giảm xuống.

Nguyên nhân: tổn thương trung tâm hô hấp ở hành não làm giảm nhịp thở, tắc nghẽn đường dẫn khí, viêm phổi. Mọi nguyên nhân gây rối loạn trao đổi khí giữa máu và phế nang.

4.1.2. Nhiễm kiềm hô hấp: tăng thông khí phổi làm giảm nồng độ CO_2 dịch ngoại bào đưa đến nhiễm kiềm hô hấp hiếm gặp.

Nguyên nhân: người sống ở vùng cao, sự thiếu oxy kích thích trung tâm hô hấp gây tăng thông khí đưa đến nhiễm kiềm hô hấp vừa phải.

4.2. NHIỄM KIỀM VÀ NHIỄM TOAN CHUYỂN HÓA

4.2.1. Nhiễm toan chuyển hóa, nguyên nhân có thể do:

- Thận mất khả năng bài xuất các acid được tạo ra một cách bình thường trong quá trình chuyển hóa.

- Sự tạo ra quá nhiều acid chuyển hóa trong cơ thể.
- Tiêm acid vào tĩnh mạch.
- Sự hấp thu quá nhiều acid từ ống tiêu hóa.
- Do mất kiềm từ các dịch cơ thể.

Những nguyên nhân thường gặp là:

- Ía chảy nặng là nguyên nhân hay gặp nhất, lúc này cơ thể bị mất các dịch tiêu hóa chứa một lượng lớn HCO_3^-
- Nôn: nếu chỉ nôn thức ăn trong dạ dày thì bị nhiễm kiềm vì dịch vị có độ acid cao nhưng trường hợp này rất hiếm. Thường hay gặp nôn cả thức ăn ở ruột kèm theo mất nhiều HCO_3^- nên bị nhiễm toan.
- Tăng urê huyết gặp trong suy thận nặng, lúc này thận không đào thải được acid tạo ra trong chuyển hóa.
- Đái đường: không có insulin, glucose không được chuyển hóa trong tế bào nên các acid béo cũng không được chuyển hóa. Trái lại acid béo chuyển thành acid acetoacetic, thành các thể ceton. Khi nồng độ thể ceton rất cao thì pH huyết tương giảm, gọi là nhiễm toan. Đồng thời một lượng lớn acid acetoacetic cũng được bài xuất theo nước tiểu (500 - 1000 mmol/ngày)
- Nhiễm toan do sử dụng những chất ức chế men carboanhydrase (CA) như acetazolamid (Diamox) là một loại thuốc lợi tiểu vì thuốc này vận chuyển men CA ở ống lượn gần cản sự tái hấp thu của ion HCO_3^- , ion này bị đào thải theo nước tiểu đưa đến trạng thái nhiễm toan.
- Nhiễm toan do tăng K^+ máu: các ion K^+ cũng được bài tiết bởi ống lượn xa và ống góp khi nồng độ K^+ trong máu tăng cao, tế bào biểu mô của ống thận sẽ bài tiết thêm một lượng K^+ vào ống thận. Ion K^+ sẽ cạnh tranh với ion H^+ để kết hợp với các ion âm của chất đệm có trong dịch ống do đó thừa ion K^+ sẽ làm giảm sự bài tiết và đào thải ion H^+ đưa đến nhiễm toan.

4.2.2. Nhiễm kiềm chuyển hóa, những nguyên nhân thường gặp:

- Do dùng thuốc lợi tiểu (trừ các chất ức chế CA): các thuốc lợi tiểu đều làm tăng lưu lượng dịch của ống thận nên tăng ion Na^+ trong ống lượn xa và ống góp đưa đến tăng tái hấp thu ion Na^+ tại đây. Kết quả là các anion của các hệ đệm thừa ra và nhanh chóng kết hợp với ion H^+ và đào thải theo nước tiểu gây nên nhiễm kiềm.
- Uống quá nhiều chất kiềm: sử dụng bicarbonat Na trong điều trị dạ dày xưa kia.
- Do quá thừa aldosteron: aldosteron làm tăng tái hấp thu Na^+ và để lại một lượng

lớn anion đậm trong lòng ống. Các anion này sẽ kết hợp với H^+ và đào thải theo nước tiểu đưa đến nhiễm kiềm.

5. ẢNH HƯỞNG CỦA NHIỄM TOAN VÀ NHIỄM KIỀM TRÊN CƠ THỂ

5.1. NHIỄM TOAN

Tác dụng chính của nó là ức chế hệ thần kinh trung ương, khi $pH < 7$, bệnh nhân bị lú lẫn rồi bị hôn mê. Các bệnh nhân nhiễm toan do đái đường, do urê huyết cao đều chết trong tình trạng hôn mê.

Trong nhiễm toan chuyển hóa, khi nồng độ H^+ tăng cao sẽ gây thở nhanh và thở sâu. Đó là một trong những triệu chứng của nhiễm toan chuyển hóa. Ngược lại trong nhiễm toan hô hấp, chính do hô hấp giảm đã gây ra tăng nồng độ H^+ .

5.2. NHIỄM KIỀM

Tác dụng chính làm cho hệ thần kinh dễ bị kích thích, cả hệ thần kinh trung ương và dây thần kinh ngoại vi, những dây thần kinh ngoại vi dễ bị kích thích hơn, cụ thể là làm xuất hiện điện thế hoạt động tự phát và nhắc đi nhắc lại gây tetani (co cơ trương lực). Tetani thường xuất hiện ở cẳng tay rồi đến các cơ ở mặt rồi cuối cùng là tất cả các cơ của toàn cơ thể và bệnh nhân chết do co thắt các cơ hô hấp.

Đôi khi, nhiễm kiềm gây ra các triệu chứng dễ bị kích thích của hệ thần kinh trung ương như lo lắng quá mức hoặc các cơn co giật.

5.3. ĐIỀU TRỊ NHIỄM TOAN VÀ NHIỄM KIỀM

Cách tốt nhất là điều trị nguyên nhân nhưng nếu điều đó không thể thực hiện được thì người ta có thể dùng các loại thuốc để trung hòa lượng acid hoặc kiềm dư thừa.

Điều trị nhiễm toan: để trung hòa lượng acid thừa, người ta cho bệnh nhân uống Na bicarbonat: chất này được hấp thu vào máu và làm tăng thành phần HCO_3^- của hệ đệm bicarbonat, do đó làm tăng pH của dịch ngoại bào. Người ta cũng có thể tiêm cho bệnh nhân natri lactat hoặc natri gluconat. Phần lactat hoặc gluconat sẽ được chuyển hóa trong cơ thể, để lại Na trong dịch ngoại bào dưới dạng $NaHCO_3$ làm cho pH của dịch ngoại bào tăng lên.

Điều trị nhiễm kiềm: thường cho bệnh nhân uống ammoni clorua, khi chất này được hấp thu vào máu, phần ammonia (NH_3) được đưa về gan và chuyển thành urê, phản ứng này giải phóng ra HCl. Acid này lập tức phản ứng với các chất đệm làm cho pH giảm đi. Người ta cũng có thể dùng lysin monohydroclorid.

CHƯƠNG 3

SINH LÝ TUẦN HOÀN

Chức năng bơm máu của tim lần đầu được biết đến nhờ công trình của William Harvey, một thầy thuốc người Anh ở thế kỷ 17. Ông đã chứng minh rằng tim bơm máu đi quanh cơ thể. Kháng định đó trái với quan niệm đương thời, Harvey không được phép in thành sách. Các bạn của ông bí mật đem bản thảo sang lục địa châu Âu in, rồi bí mật chuyển sách về Anh phổ biến. Sinh lý học thực sự của tim và của tuần hoàn máu bắt đầu từ đó.

Vậy tuần hoàn có ý nghĩa gì đối với sự sống? Ở cơ thể đơn bào như con amip sự lấy thức ăn và loại bỏ chất thải được thực hiện qua trao đổi trực tiếp với môi trường bao quanh, không cần có bộ máy vận chuyển chất. Ở động vật cao cấp, các tế bào kết cấu thành mô và cơ quan có khối lượng lớn và có chức năng chuyên biệt, do đó cần vận chuyển chất giữa các mô, các cơ quan. Sự vận chuyển đó chính là tuần hoàn máu, thực hiện nhờ có bộ máy tim mạch:

- Tim bơm đẩy máu đi
- Mạch dẫn máu tới mô, cấp cho mỗi cơ quan một lượng máu hợp với nhu cầu từng lúc của từng cơ quan.

CHỨC NĂNG BƠM MÁU CỦA TIM

1. ĐẶC ĐIỂM CẤU TRÚC CHỨC NĂNG CỦA TIM

Trái tim là một khối cơ rỗng làm thành hai cái bơm riêng biệt ở hai nửa trái và phải của tim, áp sát nhau qua một cái vách dọc.

Tim phải bơm máu lên phổi, còn tim trái bơm ra ngoại vi.

1.1. SỰ PHÂN BUỒNG TIM VÀ VAN TIM

Mỗi bên tim có hai buồng. Buồng trên gọi là nhĩ có thành mỏng chủ yếu làm chức năng chứa máu như một thú tiền phòng trước khi vào thất. Buồng dưới gọi là thất có

thành dày là khối cơ lớn cung cấp lực chính đẩy máu vào động mạch.

Giữa nhĩ và thất của mỗi bên tim có van nhĩ thất cho máu chỉ đi một chiều từ nhĩ xuống thất chứ không cho đi ngược lại. Khi máu qua lỗ van đi xuống thất thì van mở, lá van áp vào thành thất. Khi thất co, áp suất ở thất làm van nhĩ thất đóng lại, máu không lộn trở về nhĩ được mà bị đẩy ra động mạch. Van nhĩ thất ở tim trái gọi là van hai lá, van nhĩ thất ở tim phải gọi là van ba lá.

Ở lỗ thông từ mỗi bên thất ra động mạch, có van động mạch. Bên trái là van động mạch chủ cho máu từ thất trái qua động mạch chủ ra ngoại vi nuôi cơ thể. Bên phải là van động mạch phổi cho máu từ thất phải đi lên phổi lấy oxy. Ở thì tâm trương, tim nghỉ không co bóp, các thất giãn ra, nhưng máu ở động mạch không lộn về thất được vì các van động mạch đóng lại, máu vẫn tiếp tục đi ra ngoại vi.

1.2. SỢI CƠ TIM

Sợi cơ tim là loại cơ vân có sợi actin và myosin có khả năng co ngắn rất giống như cơ xương. Các sợi kết lại như một mạng lưới, sợi này tách khỏi sợi khác, rồi lại đan vào nhau, rồi lại chia ra.

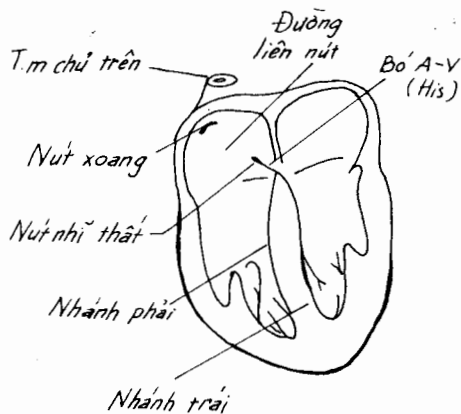
Cơ tim là một hợp bào. Sợi cơ tim gồm nhiều tế bào riêng lẻ song song, có nhánh nối sang nhau. Các đĩa tối chạy ngang sợi cơ tim có điện trở rất thấp, chỉ bằng 1/400 so với điện trở qua màng ra ngoài sợi cơ tim. Điện trở thấp vì màng tế bào hoà lẫn nhau tạo thành những chỗ nối tế bào nọ sang tế bào kia. Đó là những chỗ nối có tính thấm cao, cho các ion dễ dàng khuếch tán qua.

Đặc điểm cấu trúc này cho phép ion di chuyển dễ dàng dọc theo sợi cơ tim. Nhờ đó điện thế hoạt động chạy từ tế bào này sang tế bào khác. Như thế cơ tim là một hợp bào, tức là một tập hợp tế bào đan vào nhau, khiến cho khi một tế bào hưng phấn, thì điện thế hoạt động của nó lan tỏa ra khắp mọi tế bào của mạng lưới sợi cơ tim đó.

Tim có hai khối hợp bào. Một là hợp bào nhĩ làm thành các vách của hai nhĩ. Còn hợp bào thất làm thành các vách của hai thất. Ở mỗi bên tim phải hoặc trái, nhĩ và thất ngăn cách nhau bằng mô xo bao quanh lỗ van nhĩ thất. Bình thường điện thế hoạt động được truyền từ khối hợp bào nhĩ xuống khối hợp bào thất, hoàn toàn chỉ do một hệ dẫn truyền đặc biệt gọi là bó nhĩ thất, thường viết gọn là bó A-V (do A: atrium là nhĩ, còn V: ventricle là thất).

1.3. HỆ NÚT CỦA TIM

Tim có một hệ sợi cơ đặc biệt, được biệt hóa để thực hiện chức năng phát sinh hưng phấn và dẫn truyền sóng hưng phấn, gọi là hệ nút hay hệ hưng phấn-dẫn truyền.



Hình 3-1. Hệ dẫn truyền trong tim.

Hình 3-1 trình bày hệ đó, với năm cấu trúc: (1) nút xoang còn gọi là nút xoang-nhĩ, hay nút S-A (do S sinus là xoang), đây là nơi phát sinh xung động nhịp nhàng; (2) đường liên nút, truyền xung động từ nút xoang sang nút A-V; (3) nút A-V, còn gọi là nút nhĩ-thất là nơi xung động từ nhĩ tới, dừng lại đó một chút thời gian rồi mới đi xuống thất; (4) bó A-V còn gọi là bó His truyền xung động từ nhĩ đến thất, và (5) nhánh trái và nhánh phải của các sợi Purkinje (đọc là pua-ki-ni-ê) dẫn xung động tỏa đi khắp hai thất.

2. NHỮNG THUỘC TÍNH SINH LÝ CỦA CƠ TIM

Cơ tim là một cơ vân, có khả năng co giãn như mọi cơ vân. Tuy vậy chức năng cơ tim có chỗ khác cơ xương. Cơ xương co theo ý muốn, khi co nhanh, khi co chậm, lại có khi giữ nguyên mức co ở một tư thế, tùy nhu cầu từng lúc. Cơ tim có chức năng co tự động (không theo ý muốn) và co nhịp nhàng tức là co xong thì giãn, rồi lại co, lại giãn, có như thế mới bơm máu được. Để hoàn thành chức năng bơm, cơ tim có bốn thuộc tính sinh lý chính là tính hưng phấn, tính nhịp điệu, tính dẫn truyền và tính tro có chu kỳ.

2.1. TÍNH HƯNG PHẤN CỦA CƠ TIM

Tính hưng phấn là khả năng cơ tim phát sinh điện thế hoạt động, điện thế này làm co cơ tim, còn gọi tắt là điện hoạt động.

Điện thế màng lúc nghỉ của cơ tim xấp xỉ từ -85 đến -95 milivon (mV), còn của các sợi dẫn truyền thì chừng -90 đến -100 mV. Lúc nghỉ sợi cơ có điện thế âm như vậy gọi là ở trạng thái phân cực.

Khi có điện thế hoạt động thì có hiện tượng khử cực tức là khử bỏ trạng thái phân cực. Cụ thể là từ mức -85 mV của trạng thái phân cực, điện thế tăng lên về phía không phân cực nữa, tức tăng về phía 0mV. Có điều là tăng thêm chừng 105 mV, cho nên quá trình khử cực không dừng lại ở mức 0 mV, mà điện thế còn lên thêm đến mức hơi dương, chừng +20mV. Phần giá trị dương này gọi là điện thế lên quá đà (overshoot). Đó là đỉnh điện thế lúc đầu. Sau đỉnh, điện thế còn được duy trì ở mức trị số +20 mV đó trong 0,2 đến 0,3 giây gọi là cao nguyên, sau cao nguyên lại xuống đột ngột đánh dấu lúc kết thúc điện thế hoạt động (cao nguyên là plateau tiếng Pháp, chỉ một mặt bằng cao hơn mặt đất, từ Pháp địa lý này đã rất thịnh hành ở nhiều nước để chỉ

diện thế cao và kéo dài ở mức trên điện thế sinh học cơ sở).

Điện hoạt động cơ tim khác cơ xương ở hai điểm chính là có kênh chậm và có giảm thấm kali.

Khác biệt thứ nhất là có kênh calci chậm ở cơ tim. Điện hoạt động ở cơ xương là do mở kênh natri nhanh dẫn ion natri ồ ạt vào nhanh trong sợi cơ, gọi là kênh nhanh vì chỉ mở trong vài 1/10.000 giây, rồi đột ngột đóng ngay. Sau đó quá trình tái phân cực lại thực hiện rất nhanh cũng chỉ trong vòng vài 1/10.000 giây. Ở cơ tim thì cũng có kênh natri nhanh, ngoài ra còn có kênh calci chậm cũng còn gọi là kênh calci - natri. Kênh chậm này mở thời gian dài tới vài 1/10 giây, lúc này lượng lớn ion Ca^{++} và Na^+ vào trong sợi cơ tim, duy trì lâu dài trạng thái khử cực. Trạng thái khử cực dài này được phản ánh lên đường ghi cao nguyên của điện thế.

Khác biệt thứ hai là sự giảm tính thấm kali ở màng cơ tim. Trong lúc có điện thế hoạt động, tính thấm này giảm chỉ còn 1/5, do đó kali không ra khỏi màng, không gây hiện tượng tái phân cực được. Đặc điểm giảm thấm K^+ này không có ở cơ xương, chỉ có ở cơ tim. Đó là yếu tố góp phần cùng yếu tố khác biệt thứ nhất (kênh Ca^{++} chậm) duy trì cao nguyên của điện thế. Nói cách khác là do hai khác biệt kể trên, cơ tim có điện hoạt động dài thể hiện ở cao nguyên, do đó thời gian co cơ dài, nhờ đó thực hiện chức năng bơm. Ta biết rằng điện hoạt động cơ xương là xung rất ngắn không có cao nguyên.

2.2. TÍNH DẪN TRUYỀN CỦA CƠ TIM

Trong sợi cơ ở nhĩ cũng như ở thất, điện thế hoạt động được dẫn truyền với tốc độ chừng 0,3 đến 0,5 mét một giây, tức là chỉ bằng 1/10 ở sợi cơ xương, và 1/250 ở sợi thần kinh to. Tốc độ trong hệ dẫn truyền là từ 0,02 đến 4 mét một giây tùy từng phần tim. Đặc điểm dẫn truyền chậm và khác nhau nhiều tùy phần tim là liên quan với chức năng tạo nhịp co bóp tim bơm máu (nói kỹ ở đoạn 3.2 cùng bài).

2.3. TÍNH TRỞ CÓ CHU KỲ CỦA CƠ TIM

Cơ tim có tính trở như mọi mô có tính hưng phấn. Tính trở thể hiện là sau khi vừa hưng phấn co cơ xong thì một xung điện mới (một sóng điện thế hoạt động, hoặc kích thích nhân tạo) không thể kích thích gây hưng phấn mới được. Thời gian trở ở thất từ 0,25 đến 0,30 giây. Sau thời gian trở tuyệt đối đó, có thời gian trở tương đối, là lúc kích thích có gây hưng phấn nhưng khó hơn. Thời gian trở ở nhĩ ngắn hơn thất, chỉ chừng 0,15 giây. Tính trở của cơ tim giải thích hiện tượng ngoại tâm thu.

2.4. TÍNH NHỊP ĐIỀU CỦA CƠ TIM

Tính nhịp điệu là khả năng kế tiếp phát xung làm tim có tần số tim đập: co rồi lại

giãn, đó là một lần đập, rồi lại co giãn nữa, cứ thế mãi... với một nhịp tim đập bình thường chừng 70 lần trong một phút (70 lần/phút). Xung động gây tim đập thường phát sinh ở nút xoang rồi truyền đi khắp tim gây một lần tim đập.

Người ta giải thích cơ chế của tính nhịp điệu cơ tim trên cơ sở sự tự hưng phấn nút xoang do rò rỉ ion natri như sau.

Để giải thích cơ chế của tính nhịp điệu cơ tim, đã có nhiều dữ liệu phong phú về nhiều mặt. Sau đây là tóm tắt ý kiến chính. Điện thế nghỉ của nút xoang có giá trị ít âm hơn sợi cơ thất, chỉ chừng -60 mV so với -90 mV. Sau lần tim đập, ion natri rò rỉ vào trong sợi nút xoang làm tăng dần điện thế nghỉ từ -60 mV lên tới khoảng -40 mV, đó là mức ngưỡng tạo điện hoạt động. Như vậy về cơ bản, sự rò rỉ vào sợi nút xoang làm nút này tự hưng phấn, và hưng phấn theo nhịp đều đặn.

Không chỉ nút xoang, mà nhiều phần khác của tim cũng có khả năng tự hưng phấn theo nhịp, đặc biệt là nút A-V và các sợi Purkinje. Bình thường nút xoang phát xung với nhịp chừng 70 lần/phút và toàn bộ tim hưng phấn theo nhịp đó. Người ta gọi nút xoang là nút dẫn nhịp (pacemaker). Khi nút A-V không nhận xung từ nút xoang (bệnh lý hoặc thực nghiệm) thì phát xung với nhịp riêng là 40 đến 60 lần/phút. Các sợi Purkinje khi không nhận xung nơi khác đến, thì tự phát xung với nhịp từ 15 đến 40 lần/phút. Các trường hợp này gọi là dẫn nhịp lạc chỗ.

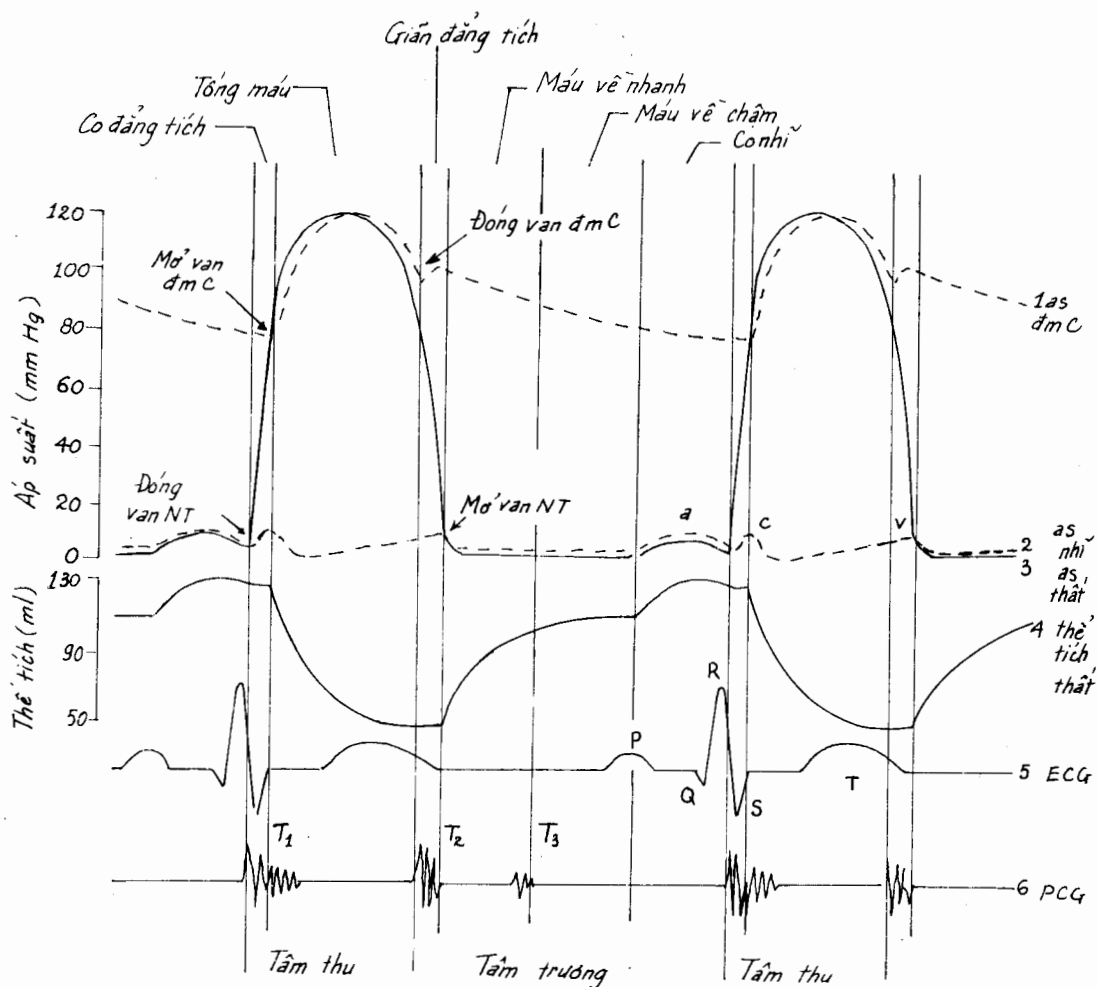
3. CHU KỲ HOẠT ĐỘNG TIM

Một chu kỳ hoạt động tim gọi tắt là chu kỳ tim hay chu chuyển tim là một vòng hoạt động kể từ một lần tim đập đến lúc lại bắt đầu đập lần sau.

Tùy đối tượng và mục tiêu nghiên cứu hay khảo sát, có thể có nhiều cách lấy mốc lúc bắt đầu chu kỳ. Dưới đây mô tả các hiện tượng theo trình tự các hiện tượng sinh lý phát sinh, kể từ lúc có sóng điện hoạt động ở nút xoang là yếu tố gây lần lượt các hiện tượng tiếp theo, cho đến khi sắp lại có sóng điện thế hoạt động kỳ sau ở nút xoang.

3.1. PHÁT SINH ĐIỆN THẾ HOẠT ĐỘNG NÚT XOANG

Nút xoang nằm ở nhĩ phải, thành phía trên và bên, nơi tĩnh mạch chủ trên đổ vào nhĩ (Hình 3-1). Sóng điện thế tỏa nhanh ra khắp hai nhĩ, qua đường liên nhĩ đến nút A-V (tức nút nhĩ thất). Đến nút A-V xung động lan truyền chậm lại 1/10 giây trước khi qua bó A-V để xuống thất. Sự chậm lại này có ý nghĩa chức năng là đợi cho nhĩ thu xong, hoàn tất việc chuyển máu từ nhĩ xuống thất, thì mới đến lượt thất co để bơm máu ra hệ động mạch đi khắp cơ thể.



Hình 3-2. Chu kỳ hoạt động tim (chu chuyển tim).

Đồ thị biểu diễn của: 1. as m C (áp suất động mạch chủ);

2. as nhĩ (áp suất tâm nhĩ trái); 3. as thất (áp suất tâm thất trái); 4. thể tích thất; 5. ECG (điện tâm đồ);

6. PCG (âm thanh đồ); T₁, T₂, T₃: các tiếng tim thứ nhất, thứ hai và thứ ba; van NT: van nhĩ thất.

Tóm lại, sóng điện thế phát sinh ở nút xoang, từ đó lan ra nhĩ, rồi xuống thất, lần lượt gây ra tại các phần của tim, những hiện tượng điện học, cơ học co cơ, áp suất và âm thanh như ở hình 3-2.

3.2. TRÌNH TỰ CÁC HIỆN TƯỢNG TRONG CHU KỲ HOẠT ĐỘNG TIM

Có thể coi là có ba giai đoạn chính là nhĩ thu, thất thu và tâm trương toàn bộ.

Nhĩ thu là kết quả của sự lan tỏa sóng điện thế dẫn nhịp từ nút xoang ra toàn bộ hai nhĩ. Lúc này van nhĩ thất vẫn đang mở, nhĩ co đẩy một lượng máu (chùng 1/4) từ nhĩ xuống thất, làm áp suất nhĩ và thất tăng lên tạo sóng a. Nhĩ thu kéo dài chừng 0,1 giây.

Thất thu là kết quả của co thất khi sóng điện thế lan khắp thất. Thất thu làm áp suất thất tăng vọt, điều đó làm thay đổi các tương quan áp suất và chia giai đoạn thất thu làm hai thời kỳ là tăng áp và tổng máu. Thời kỳ tăng áp bắt đầu lúc áp suất thất vượt áp suất nhĩ làm đóng van nhĩ thất, và kết thúc lúc áp suất thất vượt áp suất động mạch chủ làm mở van động mạch. Thời kỳ này rất ngắn, chỉ 0,02 đến 0,03 giây, và còn gọi là co đẳng thể tích, thường nói tắt là đẳng tích (isovolumetric contraction). Đẳng thể tích vì tuy cơ tim tạo sức nén vào máu, nhưng áp suất ở thất chưa vượt áp suất động mạch, máu chưa ra động mạch, thể tích thất vẫn không đổi. Tiếp theo đó là thời kỳ tổng máu dài chừng 0,25 - 0,30 giây, bắt đầu lúc mở van động mạch, kết thúc lúc đóng van động mạch. Van này đóng khi thất chồm giãn làm áp suất thất sụt xuống thấp hơn ở động mạch. Như vậy toàn giai đoạn thất thu, gồm cả tăng áp lẫn tổng máu, dài chừng 0,30 giây.

Tâm trương toàn bộ là giai đoạn toàn tim nghỉ cả nhĩ lẫn thất, không có sóng điện thế nào làm co cơ. Giai đoạn này dài chừng 0,4 giây, bắt đầu lúc đóng van động mạch và kết thúc khi nhĩ sắp bắt đầu co. Giai đoạn này gồm ba thời kỳ là giãn đẳng tích, máu về chậm và máu về nhanh. Thời kỳ giãn đẳng tích (tim giữ nguyên thể tích, máu không vào) bắt đầu lúc đóng van động mạch khi cơ thất chồm giãn, và kết thúc lúc mở van nhĩ thất do áp suất thất tụt xuống thấp hơn ở nhĩ. Tiếp đó là thời kỳ máu về tim nhanh. Tiếp theo sau nữa là thời kỳ máu về tim chậm. Quá trình máu về tim có nhiều tên gọi như "về đầy tim" (filling), "máu vào tim" (inflow).

Đến đây nhĩ co, coi là bắt đầu chu kỳ sau, dưới ảnh hưởng của điện thế hoạt động lần sau phát sinh ở nút xoang.

Trên đây là trình bày ba giai đoạn của chu kỳ tim, với hai đặc điểm: (1) trình tự các hiện tượng theo logic thời gian, hiện tượng điện thế ở xoang có đầu tiên rồi mới lan ra nhĩ gây co nhĩ rồi xuống thất gây co thất; (2) quy tròn thời gian cho dễ nhớ.

Nên biết rằng trong thực hành và trong môn tim học, chu kỳ tim có cách mô tả khác, có hai đặc điểm: (1) thời gian các giai đoạn là không làm tròn số và không cố định, mà biến đổi theo tần số tim đập, và cần có thêm các trị số chỉ tiết và những thông số khác của chu kỳ tim; (2) thường chia một chu kỳ tim làm hai giai đoạn là tâm thu đẩy máu đi và tâm trương lấy máu về. Những sách sinh lý gần đây, ngoài phần mô tả ba giai đoạn theo nguyên nhân kết quả, điện thế ở xoang có trước và lan xuống nhĩ là nguyên nhân gây co nhĩ rồi mới lan xuống thất gây co thất, lại có phần mô tả chu kỳ tim hai giai đoạn tâm thu, tâm trương (Guyton, 1994). Có thể nói đó là cách nhìn động học của máu qua trái tim. Dưới góc nhìn đó, tim là một cái bơm vừa hút vừa đẩy, chu kỳ tim có hai giai đoạn: (1) tâm trương (diastole): thất giãn, tim lấy máu vào thất; rồi (2) tâm thu (systole): thất co, tim bơm máu đi (xem đoạn 7, chức năng thất, ở dưới). Nhĩ thu không là một giai đoạn, mà chỉ là một phần nhỏ, phần cuối và

không thiết yếu của giai đoạn tâm trương tức giai đoạn lấy máu về. Nói là không thiết yếu vì nhĩ không bơm toàn bộ máu về thất mà chỉ "bơm nốt" 1/4 lượng máu về thất; và trong bệnh lý không có nhĩ thu, chức năng lấy máu về thất vẫn thực hiện trong thì tâm trương, do sức hút của thất.

4. SỰ SONG HÀNH HƯNG PHẢN-CO CƠ

Đó là cơ chế chuyển điện thế hoạt động thành sự co cơ tim, diễn biến như sau.

Khi điện thế từ hệ dẫn truyền chuyển sang màng cơ tim, nó tỏa ra khắp sợi cơ tim (fibers) dọc theo màng ống T, rồi tác dụng lên ống dọc ở cơ tương, làm giải phóng nhiều ion calci từ mạng cơ tương (sarcoplasmic reticulum) mà vào cơ tương. Chỉ trong vài 1/1000 giây, ion calci khuếch tán vào tơ cơ (myofibrils) xúc tác các phản ứng hóa học làm sợi actin và sợi myosin trượt lên nhau, đó là sự co cơ với cơ chế giống nhau giữa cơ tim và cơ xương.

Lại có đặc điểm ở cơ tim khác cơ xương. Đó là ion calci gồm hai phần: một phần từ mạng cơ tương vào tơ cơ, lại còn phần nữa là một lượng lớn ion calci từ ống T cũng khuếch tán vào cơ tương. Ở cơ tim, mạng cơ tương kém phát triển so với cơ xương nên có ít calci, mà cần thêm calci từ ống T là loại ống đường kính to gấp 5 lần ống T cơ xương, do đó thể tích chứa ion calci lớn gấp 25 lần, mới đủ cho nhu cầu cơ tim. Lực co cơ tim phụ thuộc phần lớn vào nồng độ ion calci ngoại bào vì ống T thông với khoảng kẽ bên ngoài sợi cơ. Đó là điểm khác với cơ xương, phụ thuộc chủ yếu vào ion calci mạng cơ tương.

5. ĐIỆN TIM TRONG CHU KỲ TIM

Điện tim bình thường ở hình 3-2 có các sóng P, Q, R, S và T. Đó là điện thế do tim phát ra và ghi từ điện cực đặt ở mặt ngoài cơ thể. Sóng P là do sự khử cực tỏa ra khắp nhĩ. Tiếp sau hiện tượng điện (sóng P) là sự co nhĩ làm tăng nhẹ áp suất (sóng a) ở nhĩ và ở tĩnh mạch gần tim. Chừng 0,16 giây sau khi bắt đầu sóng P, thì xuất hiện phức bộ QRS do khử cực các thất. Khử cực này gây hiện tượng cơ học co thất làm tăng vọt áp suất trong thất. Sự co thất bắt đầu sau một chút so với lúc bắt đầu phức bộ QRS của điện tim.

Cuối cùng là sóng T của tâm thất, là giai đoạn tái cực các tâm thất, lúc này các sợi cơ thất bắt đầu giãn. Hiện tượng điện (sóng T) xảy ra trước một chút so với hiện tượng cơ học khi thất bắt đầu giãn (chi tiết về điện tim, xin xem phần cuối chương Sinh lý tuần hoàn).

6. ÁP SUẤT Ở NHĨ VÀ TÍNH MẠCH ĐỒ

Đồ thị áp suất nhĩ ở hình 3-2 có ba sóng a, c và v. Sóng a là do nhĩ thu, áp suất tăng 4 - 6 mm Hg ở nhĩ phải và 7 - 8 mm Hg ở nhĩ trái.

Sóng c chủ yếu do van nhĩ thất (van A-V) phồng về phía nhĩ làm tăng nhẹ áp suất nhĩ. Có người cho rằng một phần còn do lượng nhỏ máu lùi về nhĩ.

Sóng v ở cuối thì co thất. Trước đó, trong quá trình co thất, van nhĩ thất đóng, máu từ tĩnh mạch tự do chảy vào nhĩ làm áp suất nhĩ tăng từ từ. Chợt tâm thất giãn, áp suất trong thất sụt nhanh, khi xuống thấp hơn áp suất nhĩ thì van nhĩ thất mở, áp suất nhĩ bị kéo theo đà giảm áp đó, đồ thị đi xuống làm nổi gồ lên sóng v.

Ở đoạn tĩnh mạch gần về đến tim, biến động áp suất phản ánh tình hình áp suất nhĩ trái, nên trước đây người ta ghi đồ thị tĩnh mạch cảnh ở cổ, với ba sóng a, c và v để góp phần theo dõi chu kỳ tim. Ngày nay, với những kỹ thuật hiện đại, tiện lợi và chính xác hơn như ghi tiếng tim, siêu âm, thông tim, người ta ít dùng tĩnh mạch cảnh đồ.

7. CHỨC NĂNG CỦA TÂM THẤT: CÁI BƠM VỪA HÚT VỪA ĐẨY

Người ta gọi tâm thất là cái bơm vừa hút vừa đẩy, vì trong tâm trương nó hút máu về thất, trong tâm thu nó đẩy máu ra động mạch.

7.1. LẤY MÁU VỀ THẤT TRONG TÂM TRƯỞNG

Trong thì tâm thu, van nhĩ thất đóng nên máu từ tĩnh mạch về nhĩ thì đọng lại trong nhĩ, làm áp suất nhĩ từ từ tăng. Đến khi thất giãn, áp suất thất sụt, khi xuống dưới mức ở nhĩ, thì mở van nhĩ thất, máu từ nhĩ xuống nhanh thất. Sự máu vào thất nhanh đó được phản ánh lên đồ thị thể tích thất tăng nhanh ở hình 3-2. Đó là thời kỳ máu về nhanh. Áp suất nhĩ chỉ còn chênh hơn thất một tí chút (một phần của 1 mm Hg) vì lỗ van mở rộng không cản dòng máu xuống thất. Thời kỳ máu về nhanh chiếm khoảng 1/3 đầu của tâm trương.

Đến 1/3 giữa của tâm trương, chỉ có một ít máu vào thất, máu này từ tĩnh mạch về qua nhĩ không dừng ở đó mà đi thẳng luôn xuống thất, đây là thời kỳ máu về chậm. Đến đây đã có chừng 3/4 lượng máu về thất.

Đến $\frac{1}{3}$ cuối tâm trương nhĩ co đẩy nốt $\frac{1}{4}$ lượng máu về thất (chú ý nhĩ co là một bộ phận của tâm trương ở quãng 1/3 cuối của thì tâm trương).

7.2. ĐẨY MÁU KHỎI THẤT TRONG TÂM THU

Trong thời kỳ co đẳng tích (đẳng thể tích), cơ tim triển khai lực co làm tăng áp

suất thất, nhưng van động mạch chưa mở (0,02 - 0,03 giây). Trước đây người ta gọi là thời kỳ co đẳng trường (isometric, không đổi chiều dài), nhưng từ đẳng trường chỉ tương đối đúng với sự co các cơ xương giữ tư thế, còn đối với cơ tim thì cụ lý chiều dài từ đáy đến đỉnh tim là ngắn lại, chu vi quanh tim thì phình to ra, cho nên nay chọn từ co đẳng thể tích (isovolumetric) là hợp hơn.

Sang thời kỳ tống máu (ejection), áp suất thất làm mở van động mạch, máu chảy sang động mạch. Lúc đầu, máu ra nhanh, chỉ 1/3 đầu của thời gian tống máu mà đã bơm tới 2/3 lượng máu của một lần tâm thu. Còn lại 2/3 thời gian, máu ra chậm, đưa nốt 1/3 lượng máu còn lại. Vì vậy, 1/3 thời gian đầu còn gọi là tống máu nhanh, 2/3 thời gian còn lại gọi là tống máu chậm. Ở đây có một chi tiết rất đặc biệt, là trong tống máu chậm, áp suất ở thất hơi thấp hơn đôi chút so với ở động mạch chủ. Máu chuyển từ nơi áp suất thấp sang nơi áp suất cao không là điều mâu thuẫn. Giải thích như sau: máu được tống ra khỏi thất tạo ra một mômen quán tính, mômen đó có động năng được chuyển thành áp suất ở động mạch chủ làm cho áp suất ở động mạch hơi cao hơn ở thất.

8. CHỨC NĂNG VAN VÀ TIẾNG TIM

Các van nhĩ thất (van hai lá bên trái, van ba lá bên phải) ngăn máu khỏi lộn từ thất về nhĩ, còn van động mạch ngăn máu khỏi lộn từ động mạch chủ và động mạch phổi về thất tương ứng. Cơ chế van là thụ động, đóng nếu máu đi ngược chiều, mở khi máu đi xuôi chiều.

Lá van được giữ khỏi lộn ngược kéo máu dội ngược chiều, là nhờ có dây chằng buộc mép lá van vào cơ trụ trong thất. Khi cơ thất co thì cơ trụ cũng co để níu lá van lại, khỏi phồng quá về phía nhĩ làm máu lùì qua khe hở. Các lá van động mạch cũng có dây chằng, lá van và dây chằng bền và khỏe ở van nhĩ thất vì phải chịu đựng áp suất cao hơn.

Khi dùng ống nghe tim, không nghe thấy tiếng mở van, nhưng khi van đóng gây đột ngột biến động và khác biệt áp suất thì tạo nên rung động của lá van và của dịch xung quanh, điều đó tạo thành tiếng lan đi khắp lồng ngực.

Thoạt tiên thất co, làm đóng các van nhĩ thất, ta nghe tiếng trầm và dài gọi là tiếng thứ nhất, ghi tắt là T_1 , gọi tượng thanh là tiếng "bùm". Khi thất trương, các van động mạch đóng, ta nghe được tiếng thanh và ngắn, gọi là tiếng thứ hai, ghi tắt là T_2 , gọi tượng thanh là tiếng "tắc".

Thời gian từ T_1 đến T_2 ứng xấp xỉ với tâm thu, chừng 0,3 giây, gọi là yên lặng ngắn. Thời gian từ T_2 đến T_1 sau ứng xấp xỉ với tâm trương, chừng 0,5 giây, gọi là yên lặng dài.

Đôi khi có thể có tiếng thứ ba, nhưng thông thường tiếng đó phản ánh trên đồ thị tâm thanh đồ chú không nhận biết được qua tai người nghe.

9. LƯU LƯỢNG VÀ CÔNG CỦA TIM

THỂ TÍCH TÂM THU

Thể tích tâm thu thường ký hiệu là Q_s là số mililit máu đẩy ra khỏi tim trong một tâm thu (còn gọi là một nhát bóp). Thể tích đó thông thường là 60-70ml. Hình siêu âm có thể cho ta biết thể tích máu trong thất trước khi thất thu là khoảng 110 ml, gọi là thể tích cuối tâm trương. Sau khi thất thu, lượng máu đó còn khoảng 40 ml, gọi là thể tích cuối tâm thu. Hiệu hai đại lượng đó là thể tích tâm thu $110 - 40 = 70$ ml, quy ra phần trăm lượng máu có trong thất, gọi là phân số tổng máu, là $70 : 110 = 60$ phần trăm. Khi vận cơ mạnh, thể tích cuối tâm trương có thể lên tới 150 - 180 ml, thể tích cuối tâm thu chỉ còn 10 - 20 ml, do đó thể tích tâm thu lên tới 150 - 180 ml tức là gấp 2 - 3 lần lúc nghỉ.

LƯU LƯỢNG TIM VÀ CÔNG CỦA TIM

Lưu lượng tim còn gọi là thể tích phút, thường ký hiệu là Q , là số lít máu do tim bơm đi trong một phút. Lưu lượng bằng tích của thể tích tâm thu Q_s nhân với tần số tim f_c . Người nghỉ ngơi, lưu lượng tim thường khoảng 5 lít/phút.

$$\begin{aligned} \dot{Q} &= Q_s \times f_c \\ &= 70 \text{ ml} \times 70 \text{ lần/phút} \\ &= 5 \text{ lít/phút.} \end{aligned}$$

Công của tim là tổng năng lượng tim sử dụng trong một phút. Năng lượng tiêu dùng dưới hai dạng. Dạng thứ nhất gọi là dạng ngoài, chiếm phần rất lớn, là công dùng để chuyển máu từ tĩnh mạch có áp suất thấp đến động mạch có áp suất cao. Dạng công ngoài còn gọi là công thể tích-áp suất. Dạng công thứ hai chiếm tỉ lệ nhỏ, dùng để gia tốc máu, tức là tạo tốc độ chuyển máu qua các lỗ van động mạch, đó là năng lượng động học của dòng máu, gọi là công động học.

Công thể tích - áp suất (công ngoài)

Trị số của công này bằng tích của lưu lượng tim $\dot{Q}$ nhân với chênh lệch áp suất ΔP . Chênh lệch áp suất là hiệu của áp suất tâm thu trung bình thất trái trừ áp suất tâm trương trung bình thất trái. Người ta biểu thị áp suất bằng dyn trên centimet vuông, lưu lượng tim bằng mililit và như vậy đơn vị của công là erg. Có thể tính công của một lần tâm thu, công đó bằng thể tích tâm thu Q_s nhân với chênh lệch áp suất ΔP . Công thể tích-áp suất của thất phải thường bằng 1/6 của thất trái.

Công động học của dòng máu

Đó là công thực hiện động năng của dòng máu, công này tỉ lệ với khối lượng m

của máu nhân với bình phương vận tốc v của dòng máu.

$$\text{Động năng} = \frac{mv^2}{2}$$

Người ta biểu thị lượng máu bằng đơn vị gam, vận tốc máu bằng đơn vị centimet trong một giây, và như vậy đơn vị của công là erg.

Bình thường công để tạo động năng dòng máu chỉ chừng một phần trăm tổng số công do thất thực hiện, nên có thể bỏ qua đại lượng này, mà chỉ cần tính công áp suất - thể tích và lấy đó đánh giá tổng số công do cơ thất thực hiện. Trong một số điều kiện bất thường như hẹp van động mạch, máu qua lỗ van chít hẹp với vận tốc rất cao, tham số vận tốc v rất lớn, động năng lớn có thể tới mức 50 phần trăm tổng số công của tim. Trong trường hợp này, tính công của tim phải kể cả công động học.

10. ĐIỀU HÒA HOẠT ĐỘNG TIM

Một người lúc nghỉ thì tim bơm đi khoảng 4 đến 6 lít máu mỗi phút. Khi vận cơ nặng lưu lượng có thể tăng gấp 4 đến 7 lần. Sở dĩ tim thích nghi và đáp ứng được nhu cầu đó là nhờ hai cơ chế cơ bản là: (1) tự điều hòa lực co cơ tim theo lượng máu về tim, và (2) điều hòa do các yếu tố ngoài tim.

10.1. TỰ ĐIỀU HÒA TIM THEO CƠ CHẾ FRANK-STARLING

Lưu lượng máu từ các tĩnh mạch ngoại vi trở về tim là yếu tố phát động sự tự động thay đổi lực co thất, sao cho máu tĩnh mạch về bao nhiêu, thì thất sẽ đẩy ra động mạch bấy nhiêu.

Khả năng nội tại tim thích ứng với lượng máu về tim được gọi là cơ chế Frank-Starling để tôn vinh danh dự hai nhà sinh lý học cách đây gần một thế kỷ là Frank và Starling đã nghiên cứu cơ chế này (người ta cũng còn nói là tim đáp ứng theo quy luật Starling). Nói cách khác là: trong phạm vi giới hạn sinh lý, máu về tim bao nhiêu thì tim bơm đi bấy nhiêu, không để ứ đọng máu quá nhiều ở tĩnh mạch.

Giải thích cơ chế Frank-Starling

Máu về thất nhiều thì lượng máu đó làm cơ tim bị kéo dài thêm. Điều đó làm cho các sợi actin và myosin gối nhau với vị trí thuận lợi hơn để tạo lực co cơ. Như vậy máu càng về nhiều, cơ tim càng bơm khỏe. Khả năng sợi cơ càng bị kéo dài càng đáp ứng co ngắn mạnh, là đặc tính chung của mọi cơ chứ không chỉ riêng của cơ tim. Ngoài ra máu về nhiều làm phòng căng vách tâm nhĩ phải, điều đó làm tăng tần số tim đập tuy phần đóng góp này cho lưu lượng rất ít hơn phần của cơ chế Frank-Starling. Huyết

áp động mạch cũng rất ít tác dụng lên mức bơm máu của tim.

Tóm lại, cơ chế Frank-Starling có vai trò rất cơ bản điều hòa lưu lượng tim.

10.2. ĐIỀU HÒA DO CÁC YẾU TỐ NGOÀI TIM

Vai trò hệ giao cảm phó giao cảm (thần kinh)

Tim nhận rất nhiều sợi thần kinh giao cảm và phó giao cảm (dây mê tẩu tức vagus). Thực nghiệm kích thích giao cảm làm lưu lượng tim tăng gấp đôi, còn kích thích dây phó giao cảm làm lưu lượng giảm xuống gần số không.

Kích thích giao cảm mạnh ở người trẻ tuổi làm tần số tim đập lên tới 200 lần/phút, thậm chí hơn nữa, ngoài ra còn tăng thể tích tâm thu, tăng áp suất tổng máu, lưu lượng tim tăng gấp 2 - 3 lần.

Bình thường, các sợi giao cảm phát xung tới tim làm lưu lượng tim ở mức 30 phần trăm cao hơn so với không có xung giao cảm. Do đó nếu ức chế giao cảm thì lưu lượng tim giảm 30 phần trăm do giảm cả tần số tim lẫn lực co tim.

Kích thích phó giao cảm (dây mê tẩu tức vagus, tức dây phế vị, dây X) làm tim đập chậm, kích thích mạnh làm ngừng tim trong vài giây, tiếp đó nếu vẫn cứ liên tục kích thích thì có hiện tượng "tâm thoát" tức là phó giao cảm mất hiệu lực; tim lại đập trở lại với tần số thấp hơn, chừng 20 - 30 lần/phút. Lúc này lưu lượng tim chỉ còn chừng 50 phần trăm.

Sự tăng tần số tim đập có một mức tối ưu làm tăng lưu lượng tim. Định tối ưu đó vào quãng 150 - 170 lần/phút. Tần số tim đập lên quá cao nữa thì lưu lượng tim giảm vì đập quá nhanh, chu kỳ tim ngắn lại, thời gian tâm trương quá ngắn không đủ cho máu về tim.

Cơ chế thể dịch điều hòa tim

Ion kali ở dịch ngoại bào làm tim đập chậm và yếu đi, và đồng thời dẫn truyền xung động từ nhĩ xuống thất bị chậm lại. Cơ chế tác dụng là do nồng độ cao kali ngoại bào làm giảm điện thế nghỉ ở màng sợi cơ tim.

Ion calci ngoại bào có tác dụng ngược lại ion kali, do calci làm tăng co cơ tim. Thiếu ion calci làm giảm hoạt động tim, bình thường mức calci huyết cơ thể được duy trì khá ổn định, ít khi có dao động tới mức ảnh hưởng đến tim.

Nhiệt độ có ảnh hưởng đến tim, làm tăng tần số tim đập khi sốt, giảm nhịp tim trong hạ nhiệt nhân tạo (hạ nhiệt nhân tạo là làm giảm nhiệt độ thân thể, thí dụ xuống còn 30°C hoặc 25°C, lúc này cơ thể chịu đựng tốt sự thiếu oxy trong mô tim).

Các hormon tuyến thượng thận và các chất thuốc giống giao cảm làm tăng hoạt động

tim. Các chất thuốc giống phó giao cảm tác dụng ngược lại. Hormon tuyến giáp làm tăng hoạt động tim.

Các yếu tố khác điều hòa tim

Có một số phản xạ điều hòa tim. Áp suất cao ở động mạch chủ tạo xung động qua dây Cyon (dây Cyon còn gọi là dây thần kinh giảm áp), áp suất cao ở động mạch cảnh tạo xung động qua dây Hering, các loại xung động này về hành não, chuyển sang dây thần kinh phế vị (tức dây mê tẩu, dây X) ức chế hoạt động tim. Đó là những phản xạ điều hòa huyết áp.

Ép vào nhân cầu tạo xung động ở dây thần kinh sọ số V, cũng về hành não, ra dây phế vị (dây số X) ức chế tim. Đây là phản xạ mất tim có ứng dụng lâm sàng (thăm dò trương lực dây X, làm giảm nhịp tim).

Trung tâm hô hấp có ảnh hưởng đến tim, thể hiện là sau khi bắt đầu thì hít vào, thì nhịp tim tăng nhanh, sang thì thở ra nhịp tim chậm lại. Hiện tượng này thấy rõ trên chó thực nghiệm. Người ta giải thích một phần tác dụng này bằng phản xạ Bainbridge: khi hít vào, ngực nở, áp suất quanh tim giảm, nhĩ và tiểu nhĩ nở to làm tăng nhịp tim. Cũng có người giải thích đây là tác dụng liên trung tâm: trung tâm hít vào hoạt động thì làm tăng nhịp tim. Ở loài người thường là không thấy rõ ảnh hưởng của hô hấp đối với nhịp tim. Tuy vậy ở một số người tác dụng này rất rõ, tạo nên hiện tượng sinh lý gọi là nhịp tim không đều do hô hấp.

CƠ SỞ VẬT LÝ CỦA TUẦN HOÀN MÁU

Máu nuôi cơ thể là do lưu chuyển trong hệ mạch gồm các phần kích thước rất khác nhau, hình dáng rất phức tạp. Sự lưu chuyển máu tuân theo những quy luật vật lý rất chặt chẽ liên quan đến áp suất đẩy máu, đến lưu lượng máu chảy, đến sức cản của mạch, sức cản lại liên quan với kích thước mạch, thuộc tính thành mạch (hệ số nở mạch) và nhiều yếu tố khác.

Phần dưới đây xem xét mấy vấn đề vật lý là cơ sở của động học máu trong hệ mạch của cơ thể.

1. ĐẶC ĐIỂM VẬT LÝ CHUNG CỦA SỰ TUẦN HOÀN

Tuần hoàn gồm hai phần là: (1) tuần hoàn hệ thống còn gọi là đại tuần hoàn hay tuần hoàn ngoại vi; (2) tuần hoàn phổi còn gọi là tiểu tuần hoàn .

Phần này sẽ điểm những đặc tính chính của các phần khác nhau của hệ mạch.

1.1. CÁC PHẦN CHỨC NĂNG CỦA HỆ MẠCH

Động mạch có chức năng vận chuyển máu dưới áp suất cao, do đó có thành mạch khỏe, bền, dẫn máu chảy nhanh.

Tiểu động mạch là các nhánh nhỏ cuối cùng của hệ động mạch, hoạt động như các van điều hoà lượng máu đến mao mạch tùy nhu cầu. Đó là nhờ có lớp cơ khỏe của thành mạch có thể đóng tịt dòng mạch hoặc mở rộng cho máu qua nhiều.

Mao mạch có chức năng trao đổi dịch, chất dinh dưỡng, hormon, v.v. nên thành mỏng, thấm các chất phân tử nhỏ.

Tiểu tĩnh mạch thu gom máu từ mao mạch, hội tụ dần thành tĩnh mạch ngày càng to hơn.

Tĩnh mạch là ống dẫn máu từ mô quay về tim, và là nơi chứa máu quan trọng. Áp suất ở đây thấp nên thành mạch mỏng. Tuy vậy thành tĩnh mạch là lớp cơ có thể co hoặc giãn để thay đổi sức chứa máu dự trữ tùy nhu cầu.

1.2. LƯỢNG MÁU, THIẾT DIỆN VÀ ÁP SUẤT Ở CÁC PHẦN CỦA CÂY MẠCH

Tỉ lệ lượng máu rất lớn là ở tĩnh mạch, có tới 64 phần trăm máu toàn cơ thể là ở tĩnh mạch, 13 ở động mạch, 7 ở tiểu động mạch và mao mạch hệ thống, 7 ở tim và 9 phần trăm ở các mạch phổi. Đáng chú ý là mao mạch hệ thống chỉ có ít máu (thể tích nhỏ) nhưng cường độ trao đổi cao nhờ có diện tiếp xúc rất rộng.

Tổng thiết diện (mặt cắt) các phần của cây mạch như sau: động mạch chủ $2,5 \text{ cm}^2$, tiểu động mạch 40, mao mạch 2500, tiểu tĩnh mạch 250, tĩnh mạch chủ 8 cm^2 . Chú ý tĩnh mạch có thiết diện rộng hơn động mạch chừng gấp bốn lần.

Vận tốc máu tỉ lệ nghịch với thiết diện, chừng 33 cm/giây ở động mạch chủ, 0,3 mm/giây ở mao mạch (1/1000). Như vậy với chiều dài mao mạch thông thường từ 0,3 đến 1 mm, máu lưu trong mao mạch từ 1 đến 3 giây, thời gian đó là đủ cho khuếch tán mọi chất.

Áp suất cao nhất ở đầu dòng, chừng 100 mm Hg ở động mạch chủ với dao động qua các trị số huyết áp tâm thu (Ps) 110 mm Hg và huyết áp tâm trương (Pd) 70 mm Hg. Áp suất giảm dần xuôi theo cây mạch, tới chỗ tĩnh mạch chủ đổ vào nhĩ phải thì bằng không (bằng áp suất khí quyển). Ở mao mạch hệ thống, đầu mao động mạch có áp suất 35 mm Hg, đầu mao tĩnh mạch 10 mm Hg, nhưng "trung bình chức năng" của dòng mao mạch chỉ thấp chừng 17 mm Hg, nhờ đó nước không rò rỉ qua lỗ mao mạch, trong khi chất dinh dưỡng vẫn khuếch tán dễ dàng. Ở hệ tuần hoàn phổi áp suất thấp

hơn so với tuần hoàn hệ thống. Ở động mạch phổi, Ps 25 mm Hg, Pd 8, trung bình 16 mm Hg. Áp suất mao mạch phổi chỉ 7 mm Hg.

2. LÝ THUYẾT CƠ BẢN VỀ CHỨC NĂNG TUẦN HOÀN

Chức năng tuần hoàn có lắm chi tiết nhiều khi rất phức tạp. Tuy vậy mọi chức năng tuần hoàn hầu như đều dựa trên cơ sở ba nguyên lý cơ bản trình bày sau đây.

2.1. LƯU LƯỢNG MÁU TỚI MỖI LOẠI MÔ ĐỀU ĐƯỢC ĐIỀU CHỈNH RẤT ĐÚNG NHU CẦU

Khi mô hoạt động, nhu cầu máu có thể tăng rất cao, tới gấp 20 đến 30 lần so với lúc nghỉ. Thông thường tim không thể tăng lưu lượng gấp 4 đến 7 lần so với mức nghỉ bình thường. Nhưng các mao mạch có khả năng theo dõi nhu cầu của mô nơi có mao mạch đó, cụ thể là nhu cầu về lấy chất dinh dưỡng, và về loại bỏ chất thải đang tích tụ. Chính nhu cầu nói trên là yếu tố tại chỗ điều hòa lưu lượng máu, điều hòa rất chính xác, vừa đúng nhu cầu. Ngoài ra cơ chế điều hòa thần kinh cũng góp phần làm thay đổi lưu lượng máu đến mô.

2.2. ĐIỀU HOÀ LƯU LƯỢNG TIM CHỦ YẾU LÀ DO LƯU LƯỢNG MÁU TẠI CHỖ Ở MÔ

Máu đến mô rồi lập tức qua tĩnh mạch mà quay về tim. Tim có đặc tính là máu tĩnh mạch quay về tim bao nhiêu thì tim bơm ra động mạch đúng bấy nhiêu hoặc rất gần đúng như thế (cơ chế Frank-Starling). Như vậy tim là một cơ quan tự động đáp ứng đúng nhu cầu của mô. Tuy nhiên nhiều khi tim cần có trợ lực thêm, đó là các tín hiệu thần kinh giúp tim bơm đúng lượng máu theo nhu cầu.

2.3. NÓI CHUNG HUYẾT ÁP ĐỘNG MẠCH ĐƯỢC ĐIỀU HOÀ MỘT CÁCH ĐỘC LẬP ĐỐI VỚI ĐIỀU HOÀ DÒNG MÁU TẠI CHỖ, VÀ ĐỐI VỚI ĐIỀU HOÀ LƯU LƯỢNG TIM

Bộ máy tuần hoàn có cả một hệ thống các cơ chế điều hòa huyết áp động mạch. Đó là một loạt các loại phản xạ thần kinh, chỉ trong vài giây đưa huyết áp trở về bình thường. Thí dụ huyết áp sụt thì làm tăng lực bóp tim, co các tĩnh mạch lớn để dồn máu dự trữ về tim, co toàn bộ các tiểu động mạch để dồn máu về cây động mạch. Ngoài ra, thận có vai trò lâu dài do bài tiết hormon và do điều hòa thể tích máu, qua đó điều hòa huyết áp động mạch.

Ý nghĩa của điều hòa huyết áp là giữ sao cho biến động lưu lượng máu ở một phần cơ thể không xáo động đến lưu lượng máu nơi khác.

3. MỐI LIÊN QUAN ÁP SUẤT, LƯU LƯỢNG, SỨC CẢN VÀ CÔNG THỨC POISEUILLE

Lưu lượng máu Q chảy qua một ống mạch máu chịu tác dụng chỉ phối của hai yếu

tố: (1) hiệu áp suất ΔP giữa hai đầu ống, đó là động lực đẩy máu qua ống; (2) sức chống đối lại dòng chảy qua ống, gọi là sức cản R (resistance) của mạch.

Mối quan hệ định lượng giữa ba yếu tố Q , ΔP và R được xác định bằng công thức Poiseuille. Người ta cũng nói quan hệ đó là theo định luật Ohm:

$$Q = \Delta P / R$$

Để cho đơn giản hơn, ta coi ở cuối ống mạch áp suất bằng không (bằng áp suất khí quyển), như vậy hiệu áp suất ΔP trở thành áp suất P.

Những năm gần đây, khoa học cơ bản thâm nhập ngày càng nhiều và cổ nhiều ứng dụng thực hành trong đời sống. Trong y học, thăm dò chức năng, cũng như trong nhiều lĩnh vực đời sống, có động học chất lỏng như dịch chảy trong mắt, nước lũ dòng sông, v.v. Người sinh viên y khoa nên làm quen với các biến thể của công thức Poiseuille vì có nhiều ứng dụng thực hành cận lâm sàng và là cần thiết để tiếp thu kiến thức ở các phần sau. Ba biến thể đáng nhớ của công thức Poiseuille là:

$$Q = P / R \text{ (để hiểu lưu lượng máu nuôi mô)}$$

$$P = Q \times R \text{ (để hiểu huyết áp)}$$

$$R = P / Q \text{ (để hiểu và tính sức cản, thí dụ sức cản hệ mạch trong sốc, trong tăng huyết áp, sức cản đường thở trong hen).}$$

3.1. LƯU LƯỢNG

Ngày nay đo lưu lượng máu bằng phương pháp không chảy máu đã trở thành việc khá thông dụng. Dụng cụ đo ở ngoài cơ thể. Đơn vị lưu lượng là ml/giây hoặc l/phút.

Huyết lưu kế điện từ là máy đo và ghi đồ thị lưu lượng máu theo nguyên lý điện từ. Đó là một thanh từ hình ngoàm, khi đặt chi vào ngoàm đó thì động mạch trong chi nằm theo phương thẳng góc với đường sức từ nối hai cực của thanh từ. Giữa hai cực phát sinh điện thế có giá trị tỉ lệ với giá trị lưu lượng máu. Loại máy này ghi được biến đổi lưu lượng nhanh tới 0,01 giây.

Huyết lưu kế siêu âm Doppler có một tinh thể điện áp (piezoelectric crystal) phát sóng siêu âm nhiều triệu chu kỳ/giây, phát theo chiều xuôi dòng máu chảy trong mạch. Một phần âm được các hồng cầu trong mạch phản xạ lại, âm phản xạ có tần số thấp hơn âm phát đi vì hồng cầu đang di chuyển ra xa dần tinh thể. Hiện tượng đổi tần số âm đó gọi là hiệu ứng Doppler. Một thiết bị khác xác định mức biến đổi tần số và chuyển hiệu tần số thành đại lượng lít/phút. Máy này ghi được các dao động rất nhanh.

Chế độ dòng chảy trong mạch có ảnh hưởng đến các giá trị tham số trong công thức Poiseuille. Có hai chế độ dòng chảy là lớp song song (laminar) và xoáy lốc

(turbulent): (1) *dòng chảy lớp song song* là dòng êm ả, các lớp máu giữ nguyên khoảng cách với thành mạch, do đó di chuyển song song với thành mạch và song song với nhau. Lớp ở trục tâm của mạch di chuyển nhanh nhất, các lớp càng gần thành mạch càng chậm dần do ma sát. Chênh lệch vận tốc đó khiến cho khối chất lỏng trong ống dẫn thẳng có giao diện phẳng, sau một giây chảy kiểu lớp song song thì có giao diện parabol gọi là mặt nghiêng parabol (parabolic profile). Dòng chảy lớp song song thường có ở mạch thẳng, vách nhẵn, đường kính khá đều đặn ít đổi, vận tốc di chuyển không cao; (2) *dòng chảy xoáy lốc* có các lớp máu di chuyển khác hướng nhau, trên đường di chuyển va vào nhau, trộn lẫn nhau tung toé, kiểu dòng chảy này thường gặp khi ống dẫn quanh co, gấp khúc, có chỗ rẽ, chỗ nghẽn hẹp, thành ống có mặt gồ ghề, có đường kính lớn, máu chảy nhanh. Khi có dòng chảy xoáy lốc, áp suất P và sức cản R tăng lên, do đó tốn thêm công của tim để bơm máu. Trong cơ thể bình thường, máu chảy theo lớp song song ở hầu hết các phần của cây mạch, có đôi chút xoáy lốc ở gốc động mạch chủ và những động mạch lớn (do đường kính mạch lớn và máu di chuyển nhanh). Trong bệnh lý những tổn thương gây dị dạng mạch có thể tạo dòng chảy xoáy lốc.

Người ta xác định định lượng xu thế phát sinh dòng xoáy lốc bằng con số Reynolds ký hiệu là Re. Giá trị Re tỉ lệ thuận với vận tốc v (cm/sec) của dòng máu, với đường kính d của mạch và tỉ lệ nghịch với độ nhớt η (poise) của máu, độ nhớt này chia cho tỷ trọng máu ρ , theo phương trình:

$$Re = \frac{v \cdot d}{\frac{\eta}{\rho}}$$

Khi số Reynolds vượt quãng 200-400, bắt đầu xuất hiện xoáy lốc ở vài đoạn mạch máu nhưng ở chỗ mạch thẳng và nhẵn thì không có. Nhưng nếu số Reynolds lên tới 2000 thì ở đoạn mạch thẳng và nhẵn cũng có xoáy lốc. Ở cơ thể người, số Reynolds thường lên tới 200-2000 ở gốc động mạch chủ và vài nhánh lớn. Nơi đó máu chảy xoáy lốc.

3.2. HUYẾT ÁP

Áp suất máu đo bằng đơn vị milimet thuỷ ngân (mmHg), đó là thói quen từ nhiều thế kỷ. Có khi dùng đơn vị centimet nước khi áp suất thấp, 1mmHg = 1,36cm H₂O vì tỷ trọng Hg là 13,6. Ngày nay đơn vị đo lường thống nhất quốc tế hệ SI, tức système international khuyên dùng đơn vị pascal, với bội số kilopascal ký hiệu là Pa và kPa.

Đo huyết áp bằng kim chọc vào lòng mạch nối với áp kế thuỷ ngân là phương pháp cổ điển có từ ngày sơ khai sinh lý học. Áp kế thuỷ ngân cho trị số đúng, đáng

tin cậy. Nhược điểm thủy ngân là quán tính cao, không phản ứng nhạy kịp theo dao động với chu kỳ 2 đến 3 giây. Ngày nay nghiên cứu khoa học dùng áp kế có chuyển đạt điện từ (electronic pressure transduce) chuyển áp suất thành tín hiệu điện, rất nhạy, phản ánh các biến động áp suất cực nhanh.

3.3. SỨC CẢN ĐỐI VỚI DÒNG CHẢY (Ký hiệu R)

Sức cản (resistance) là lực chống lại dòng máu chảy trong mạch. Đơn vị sức cản tính bằng số đơn vị áp suất cần thiết để đẩy 1 đơn vị thể tích máu qua thiết diện mạch trong 1 giây. Hệ SI khuyên dùng đơn vị kilopascal cho 1 lít/giây lưu lượng, ký hiệu là $\text{kPa} \cdot \text{l}^{-1} \cdot \text{s}$. Hiện nay cũng còn một số người nghiên cứu và hãng sản xuất quen dùng đơn vị cũ là

$$\frac{\text{mm Hg}}{\text{ml/sec}}, \text{ hoặc } \frac{\text{cm H}_2\text{O/lit/sec}, \text{ hoặc } \frac{\text{dyn.sec}}{\text{cm}^5}}$$

Đơn vị "mmHg cho 1 ml/sec" được một số tác giả (Guyton) và được hệ thống đơn vị CGS gọi tắt là đơn vị sức cản ngoại vi PRU (peripheral resistance unit) dùng trong sinh lý tuần hoàn.

Người ta còn dùng khái niệm độ dẫn thông conductance thường ký hiệu là G , là nghịch đảo của sức cản R , tức là $G = 1/R$.

3.4. CÔNG THỨC POISEUILLE

Công thức Poiseuille xác định mối quan hệ giữa các đại lượng Q , P , R ở các phần trên, trong đó sức cản R tỉ lệ với chiều dài l của mạch với độ nhớt η của máu, và tỉ lệ nghịch với lũy thừa bậc bốn của bán kính r của mạch. Công thức như sau:

$$Q = P \times \frac{\pi r^4}{8L\eta}$$

$$\text{Như thế là sức cản } R = \frac{8L\eta}{\pi r^4}$$

$$\text{Độ dẫn thông } G = \frac{1}{R} = \frac{\pi r^4}{8L\eta}$$

Một điều đáng chú ý là khả năng vận chuyển máu của mạch máu chịu ảnh hưởng rất mạnh của bán kính mạch máu thể hiện bằng lũy thừa bậc 4 của bán kính r . Cụ thể bán kính mạch biến động 2 lần thì độ dẫn máu biến động $2^4 = 16$ lần.

Công thức Poiseuille cho khái niệm cơ bản về động học chất lỏng trong cơ thể, có nhiều ứng dụng trong sinh lý tuần hoàn và hô hấp.

4. TÍNH GIÃN NỖ CỦA MẠCH

Hệ mạch dẫn máu trong cơ thể, nhưng thành mạch không cứng đờ như ống dẫn nước trong thành phố. Ngược lại các mạch máu có tính giãn nở tức là khi có áp suất bên trong lòng mạch, thì mạch giãn phình ra theo mức áp suất đó.

4.1. Ý NGHĨA CHỨC NĂNG CỦA TÍNH GIÃN NỖ

Tính giãn nở là cơ sở vật lý để hệ mạch hoàn thành ba chức năng sinh lý quan trọng là giảm sức cản, tạo dòng máu êm và chứa máu.

Sức cản R của ống dẫn tỷ lệ nghịch với bán kính ống dẫn. Nói cách khác là bán kính nhỏ thì sức cản cao, phải tốn nhiều công của tim mới bơm được máu. Bán kính to (ống to) thì sức cản thấp, máu dễ qua, tim đỡ tốn công. Mỗi khi một đoạn mạch có biến đổi tăng áp suất, áp suất đó làm giãn phình mạch ra, do đó giảm sức cản, áp suất cũng giảm xuống, đỡ công của tim trong bơm máu.

Tạo dòng máu êm ở động mạch là nhờ tính giãn nở, chủ yếu của động mạch. Ở động mạch chủ, tim đập tạo dòng máu ngắt quãng theo mỗi lần tâm thu. Năng lượng tim đập một phần đẩy máu di chuyển trong động mạch chủ, một phần làm giãn nở thành động mạch. Lúc tâm trương, tim không đẩy máu, nhưng thành động mạch đàn hồi lại co trở lại, dồn máu tiếp tục lưu chuyển ra ngoại vi. Do đó tính giãn nở của động mạch chuyển chế độ dòng máu ngắt quãng từng đợt ở gốc động mạch chủ thành dòng máu càng ra ngoại vi càng êm ả đều đặn hơn. Chế độ dòng máu êm ở cuối các tiểu động mạch là phù hợp với việc cung cấp máu nuôi dưỡng mô ở ngoại vi.

Chứa máu là chức năng chủ yếu của hệ tĩnh mạch vì tĩnh mạch có khả năng giãn nở cao. Hệ tĩnh mạch là nơi chứa lượng máu dư để dự trữ. Khi cần đến, thí dụ đột ngột mất máu, thì tĩnh mạch co, đưa máu dự trữ ra dòng tuần hoàn duy trì áp suất cần cho sự sống.

Có hai thông số đáng giá định lượng tính giãn nở của mạch máu là: (1) hệ số nở compliance thường ký hiệu là C, và (2) hệ số nở tương đối (HSNTĐ, distensibility).

4.2. HỆ SỐ NỖ MẠCH

Hệ số nở mạch (compliance, C) cũng có người gọi là hệ số chứa của mạch (capacitance) là số mililit máu chứa thêm được vào một đoạn của cây mạch dưới tác dụng của tăng một đơn vị áp suất.

$$\text{Hệ số nở mạch} = \frac{\text{Tăng thể tích}}{\text{Tăng áp suất}}$$

$$C = \Delta V / \Delta P$$

4.3. HỆ SỐ NỖ TƯƠNG ĐỐI CỦA MẠCH

Hệ số nở tương đối của mạch là phần trăm thể tích nở thêm dưới tác dụng một đơn vị áp suất.

$$\begin{aligned}\text{HSNTĐ} &= \frac{\text{Tăng thể tích}}{\text{Tăng áp suất} \times \text{thể tích ban đầu}} \\ &= \frac{\Delta V}{\Delta P \times V_i}\end{aligned}$$

Thí dụ một đoạn mạch chứa 10 ml máu, nay tăng áp suất thêm 1 mm Hg làm đoạn đó phình to thêm, chứa được 11 ml máu (thêm 1 ml), như vậy hệ số nở tương đối là $\text{HSNTĐ} = (11 - 10)/10 = 0,1$ cho 1 mm Hg, còn nói là 10 p.100 cho 1 mm Hg.

Các động mạch có thành mạch rất khỏe, chắc hơn tĩnh mạch, do đó hệ số nở tương đối của tĩnh mạch cao hơn động mạch gấp 6 đến 10 lần. Chính nhờ thuộc tính này, hệ tĩnh mạch có chức năng quan trọng là nơi chứa máu.

Hệ số nở tương đối (distensibility) và hệ số nở (compliance, C) là hai khái niệm khác nhau. So sánh một đoạn động mạch và một đoạn tĩnh mạch tương ứng, tĩnh mạch có hệ số nở tương đối (quy ra % thể tích ban đầu) gấp 8 động mạch, nhưng thể tích tĩnh mạch bình thường gấp 3 động mạch tương ứng, do đó hệ số nở compliance của đoạn tĩnh mạch gấp $8 \times 3 = 24$ lần đoạn động mạch tương ứng. Chính đặc tính này làm cho hệ số nở compliance là cơ sở vật lý của chức năng chứa máu của tĩnh mạch.

4.4. ĐỒ THỊ THỂ TÍCH-ÁP SUẤT CỦA MẠCH

Đồ thị thể tích-áp suất là một đường cong biểu diễn biến đổi áp suất P (trục tung) theo thể tích V (trục hoành) của mạch. Động mạch có hệ số nở thấp nên tăng thể tích máu đôi chút thì áp suất đã tăng cao, đồ thị dốc đứng. Tĩnh mạch có tính nở cao nên tăng nhiều thể tích máu dự trữ mà áp suất chỉ tăng đôi chút, đồ thị thoải. Thực nghiệm cho thấy kích thích giao cảm làm đồ thị của động mạch chuyển trái, ức chế giao cảm làm chuyển phải, có nghĩa là xung động giao cảm giúp cho với một thể tích máu nhất định, mà có được áp suất (huyết áp) cao thêm theo nhu cầu. Ngược lại khi lượng máu có quá nhiều, thể tích lớn, thì ức chế giao cảm giúp cho áp suất giảm bớt, giữ được hằng tính của áp suất nội môi (huyết áp). Khi mất máu nặng, thí dụ mất tới 25 phần trăm tổng thể tích máu, thì xung động giao cảm làm tăng trương lực mạch, nhất là tĩnh mạch, nhờ đó chuyển được lượng máu dự trữ ra tuần hoàn, duy trì đủ mức huyết áp để sống.

4.5. SỰ NỖ MẠCH MUỘN HAY LÀ SỰ NỖ MẠCH SAU THỜI GIAN BỊ CẰNG RA

Thực nghiệm trên một đoạn tĩnh mạch buộc kín hai đầu, trong có máu dưới áp suất

5mmHg (đó là mức áp suất thường gặp ở tĩnh mạch trong điều kiện sinh lý). Đột nhiên tiêm thêm một lượng máu vào túi kín đó, để áp suất từ 5 tăng lên 12 mmHg. Sau 1-2 phút, áp suất trong túi từ từ giảm xuống còn 9mmHg. Như vậy có nghĩa là sau 1-2 phút chịu đựng sự căng phình ra, thì thành tĩnh mạch bắt đầu thay đổi thuộc tính cơ giãn của mình. Cụ thể là tĩnh mạch tự nở ra thêm để thích nghi với hoàn cảnh mới phải chứa lượng máu lớn hơn, mà vẫn không tạo áp suất quá cao, rồi đưa dần trị số áp suất tĩnh mạch về điều kiện gần sinh lý nhất. Hiện tượng này gọi là sự nở mạch muộn (delayed compliance), hoặc còn gọi là sự giãn thành mạch sau khi bị căng ra (stress relaxation). Đây là một khía cạnh của sự thích nghi với điều kiện mới, trong thực nghiệm này điều kiện mới là phải chứa lượng máu nhiều hơn trước, mà lượng máu đó không gây xáo động các chỉ tiêu sinh lý bình thường, trường hợp này là không gây quá cao áp suất tĩnh mạch.

Nếu tiếp đó lại đột ngột rút đúng thể tích máu trước đã tiêm vào, thì áp suất sụt chỉ còn 1mmHg, nhưng sau 2-3 phút lại từ từ lên mức đầu tiên 5mmHg. Đây là hiện tượng ngược chiều với phần trên, cũng là sự nở mạch muộn nhưng theo dấu âm.

Trên đây là cơ chế tự điều chỉnh thuộc tính mạch máu trong các trường hợp thay đổi đột ngột thể tích máu như mất máu nặng, hoặc bị truyền máu hơi quá nhiều.

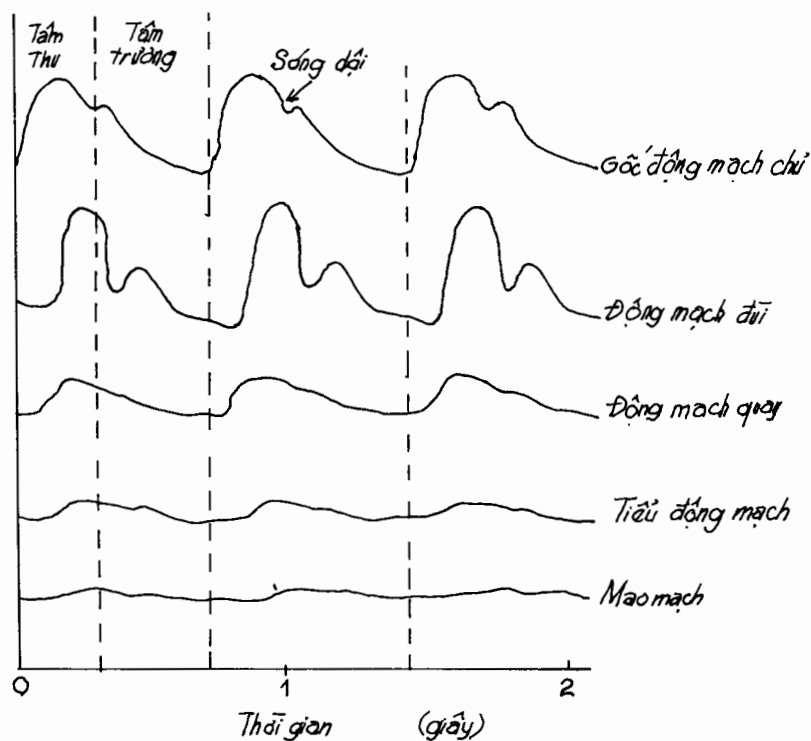
SINH LÝ TUẦN HOÀN ĐỘNG MẠCH

1. HIỆN TƯỢNG MẠCH ĐẬP

Từ rất lâu trước khi có nền y học phương Tây hiện đại, các nền văn hóa cổ đã biết thăm dò hiện tượng mạch đập ở cổ tay như ngày nay ta bắt mạch ở động mạch quay để từ đó rút ra thông tin không những về tim mà nhất là còn về trạng thái sức khỏe toàn thân nữa. Lịch sử lâu dài đó đã để lại dấu vết trong ngôn ngữ dân gian ta có nơi gọi phòng khám bệnh là "phòng mạch". Phần này chỉ nói về mạch đập: (1) hiện tượng dao động của áp suất động mạch trong chu kỳ tim, và (2) hiện tượng sóng rung động thành mạch ở cổ tay (động mạch quay) mà ngón tay thấy thuốc đặt vào có thể cảm nhận thấy được.

1.2. ĐỒ THỊ DAO ĐỘNG ÁP SUẤT

Hình 3-3 trình bày đồ thị dao động áp suất (pressure contours) điển hình tức là đồ thị biến động áp suất động mạch trong chu kỳ tim, ghi tại đoạn gốc động mạch chủ. Đồ thị này giống như đường ghi dòng 1 ở hình 3-2.



Hình 3-3. Sự tắt dần dao động áp suất

Giữa áp suất tâm thu và áp suất tâm trương có chênh lệch, mức chênh lệch này cao ở gần tim, mà giảm dần khi ra ngoại vi.

Ở người bình thường trẻ tuổi, áp suất lúc lên cao nhất là 120mmHg, gọi là huyết áp tâm thu Ps (P: pressure, s: systolics, trước đây gọi là huyết áp tối đa). áp suất lúc xuống thấp nhất là 80mmHg, gọi là huyết áp tâm trương Pd (d: diastolic). Chênh lệch giữa hai trị số đó là 40mmHg, gọi là áp suất hiệu hay huyết áp hiệu số (pulse pressure, pression différentielle).

Đồ thị áp suất có hai lần sóng, sóng thứ nhất dâng cao ở mức 120mmHg, đó là trị số áp suất tâm thu Ps do thất tổng máu. Cuối tâm thu đồ thị bắt đầu xuống thì lại nhô lên một chút, gọi là sóng thứ hai tức sóng dicrote (có người gọi là cái móc incisura vì gợn móc răng cưa). Gợn sóng thứ hai là do đóng van động mạch đột ngột, máu dội vào lá van gây gợn sóng áp suất. Sau đó đường đi xuống, áp suất giảm dần tới mức 80mmHg là trị số do sức co đàn hồi thành động mạch áp vào mà tạo lên. Đó là áp suất tâm trương Pd.

1.2. MẠCH QUAY

Mạch quay là cảm giác mạch nảy nhận thấy ở hai đầu ngón tay nếu ta đặt nhẹ lên rãnh quay gọi là bắt mạch. Cảm giác mạch nảy không do biến động áp suất

máu, mà do làn sóng rung động thành động mạch (hoặc gọi là rung chuyển).

Từ rất lâu bắt mạch là động tác quen thuộc của thầy thuốc tiếp xúc bệnh nhân, giúp biết tần số tim, đặc điểm của mạch này góp phần chẩn đoán bệnh và có tác dụng tâm lý tốt.

Ngày nay có thiết bị ghi đồ thị làn sóng mạch nầy, gọi là động mạch đồ. Đồ thị này có hình thái các sóng lên xuống, với hai sóng giống như diễn biến sóng áp suất, nhưng bản chất sóng này khác. Về thời gian thì giống như sóng áp suất máu tức là sóng thứ nhất do thất thu tổng máu đột ngột gây rung động, sóng thứ hai do cột máu động mạch bị lá van động mạch chặn gây rung động thành mạch. Về bản chất, hai sóng đều là chấn động rung chuyển, sự rung chuyển này của thành mạch lan dọc theo thành mạch thành làn sóng với vận tốc nhanh hơn nhiều so với vận tốc di chuyển dòng máu trong lòng mạch. Vận tốc lan truyền sóng thành mạch tăng là dấu hiệu phản ánh trạng thái xơ cứng động mạch.

1.3. LAN TRUYỀN ÁP SUẤT RA NGOẠI VI

Trong thì tâm thu, khi tâm thất tống máu vào động mạch chủ, chỉ đoạn đầu của thành động mạch chủ bị phình ra dưới tác dụng áp suất. Sau đó áp suất ở gốc động mạch thắng quán tính cột máu, và có một làn sóng của sự phình thành động mạch do áp suất tăng dọc suốt động mạch chủ. Hiện tượng đó gọi là sự lan truyền áp suất (chú ý: lan truyền áp suất là sự lan truyền trạng thái có áp suất cao nói ở điểm 1.1.. khác với lan truyền làn sóng chấn động rung thành mạch nói ở điểm 1.2 và cũng khác với di chuyển tức là sự chuyển chỗ của khối máu chảy trong lòng mạch).

Vận tốc lan truyền áp suất ở động mạch chủ bình thường từ 3 đến 5 mét một giây, ở động mạch lớn 7 đến 10 mét một giây, động mạch nhỏ 15 đến 35 mét một giây. Nói chung đoạn mạch có hệ số nở compliance càng cao thì vận tốc truyền áp suất càng thấp (càng truyền chậm).

Như vậy ở động mạch chủ, vận tốc lan truyền áp suất gấp 15 lần cao hơn (truyền nhanh hơn) vận tốc di chuyển khối máu. Chú ý phân biệt rành mạch, chớ nên lẫn lộn ba thứ vận tốc ở động mạch: (1) vận tốc lan truyền áp suất thấp ở động mạch chủ, càng ra ngoại vi càng cao hơn tức là càng lan nhanh hơn do hệ số nở compliance của động mạch càng ra ngoại vi càng nhỏ hơn; (2) vận tốc chuyển chỗ khối máu chảy trong lòng mạch cao ở động mạch chủ, càng ra ngoại vi càng thấp hơn, tức là chảy càng chậm hơn do thiết diện cây mạch càng lớn hơn; (3) vận tốc lan truyền sóng chấn động thành mạch tức là sóng của sự rung thành mạch, thì không đổi vì chỉ phụ thuộc bản chất thành mạch, ở người mạch xơ cứng thì vận tốc đó cao hơn (sóng lan đi nhanh hơn). Sự phân biệt ba loại hiện tượng ở động mạch, với vận tốc truyền khác nhau, chưa có nhiều ứng dụng thực hành ở ta.

Sự tắt dần sóng dao động áp suất khi ra ngoại vi

Hình 3-3 cho thấy càng đi ra ngoại vi (đi xa tim, về phía mao mạch) thì dao động áp suất tắt dần (damping) có nghĩa là biên độ dao động trị số áp suất lúc tâm thu so với tâm trương, càng giảm dần. Nói cách khác là máu do tim đẩy ra từng đợt theo nhịp tâm thu, càng xa tim thì càng giảm dần tính chất từng đợt, tính chất ngắt quãng, càng tăng dần tính liên tục, tính êm ả của dòng nước lạng lẽ trôi đều. Hiện tượng này có ý nghĩa sinh lý: cơ tim chỉ đẩy máu lúc tâm thu, rồi lấy máu lúc tâm trương, không thể đẩy máu liên tục và đều đặn như bơm cơ khí có cánh quạt. Sức cản và tính giãn nở của cây động mạch đã làm chức năng chuyển dòng máu từng đợt lúc đầu, thành dòng liên tục hợp điều kiện nuôi các mô. Đi vào chi tiết, cũng có chỗ như động mạch đùi, sóng dội lại làm tăng biên độ dao động áp suất và biến dạng đôi chút đồ thị ở dòng 2 của hình 3-3. Tuy nhiên, nhìn chung toàn cơ thể thì thấy là dao động áp suất tắt dần.

2. ĐO HUYẾT ÁP Ở LÂM SÀNG

Những dữ liệu ở phần trên đây cho ta kiến thức lý thuyết, và đó là kết quả của nghiên cứu với thiết bị tinh xảo, phức tạp, nhiều khi phải chọc kim vào các động mạch trong sâu. Ở lâm sàng cũng như thực hành săn sóc sức khỏe ở cộng đồng, có phương pháp đơn giản đo huyết áp tức là đo trị số của áp suất động mạch, không cần phải chọc kim qua da.

2.1. ĐO HUYẾT ÁP BẰNG PHƯƠNG PHÁP NGHE

Nguyên lý của phương pháp là dùng một bao hơi quấn quanh cánh tay. Bơm hơi cho áp suất trong bao cao hơn hẳn trong động mạch, thí dụ trên 160 mmHg. Sờ hơi cho áp suất trong bao xuống từ từ, chừng áp suất đó còn cao hơn ở động mạch (cao hơn 110mmHg là trị số huyết áp tâm thu ở người bình thường) thì ống nghe đặt chỗ mép dưới bao không nghe tiếng gì. Khi áp suất bao giảm từ mức huyết áp tâm thu, xuống dần đến mức huyết áp tâm trương, thì suốt thời gian đó nghe thấy tiếng đập theo nhịp tim. Người ta cho rằng tiếng đập là do sự rung động của thành động mạch đàn hồi đang nằm giữa hai chế độ áp suất bằng nhau (áp suất trong bao và áp suất trong động mạch).

Có người giải thích tiếng đập bằng cơ chế khác. Dù sao tiếng đập báo hiệu áp suất bao bằng áp suất trong động mạch, nên người ta quy định khi nghe tiếng đập đầu tiên thì trị số áp suất ở bao là huyết áp tâm thu, tiếng đập cuối cùng cho ta huyết áp tâm trương. Đôi khi có người nghe thấy tiếng đập suốt đến tận khi áp suất ở bao xuống tới số không. Trường hợp này lấy trị số áp suất vào lúc tiếng đập đổi âm sắc rõ rệt

là huyết áp tâm trương.

Có thể kết hợp thêm bắt mạch quay. Đo huyết áp như vừa tả trên, khi xuất hiện mạch quay, lấy trị số áp suất ở bao lúc đó là huyết áp tâm trương.

2.2. ĐO HUYẾT ÁP BẰNG PHƯƠNG PHÁP DAO ĐỘNG

Huyết áp kế đo bằng phương pháp dao động cũng cùng nguyên lý cấu trúc như vừa tả trên. Chỉ có thay vì cho nghe tiếng đập thì có một thiết bị thể hiện sự rung của thành động mạch bằng sự dao động của một kim chỉ trên vạch khắc ngấn. Đương nhiên, thị giác là giác quan khoa học nhìn kim trên vạch cho phép đánh giá độ dao động tốt hơn nghe, nên huyết áp kế dao động của Pachon đã có một thời khá nổi danh.

2.3. HUYẾT ÁP KẾ TỰ ĐỘNG ĐIỆN TỬ

Tiến bộ của công nghiệp điện tử đã giúp chế tạo ra huyết áp kế tự động điện tử. Thực ra nguyên lý máy này không khác máy đo huyết áp cách đây gần một thế kỷ, chỉ có một điểm khác là thay vì cho việc cán bộ nghe tiếng đập hoặc nhìn kim dao động rồi nhìn áp kế lấy bút ghi kết quả, thì máy có một bộ phận theo dõi sự rung thành động mạch, chuyển thành tín hiệu đưa vào bộ vi xử lý nhỏ xíu, rồi cho kết quả lên màn hiện số, cả các thông số huyết áp lẫn tần số tim đập.

2.4. CÁC THÔNG SỐ CỦA HUYẾT ÁP

Có bốn thông số là huyết áp tâm thu (Ps), huyết áp tâm trương (Pd), huyết áp trung bình (Pm) và huyết áp hiệu số (pulse pressure, pression différentielle). Ps và Pd trước đây gọi là huyết áp tối đa và huyết áp tối thiểu.

Huyết áp tâm thu là trị số huyết áp động mạch lúc cao nhất trong chu kỳ tim, ứng với lúc tâm thu. Thông số này phản ánh lực co của tâm thất là chính. Số bình thường là 110 mm Hg. Giới hạn là 90 và 140 mm Hg, có nghĩa là Ps dưới 90 mm Hg là huyết áp thấp, trên 140 mm Hg là huyết áp lên cao bất thường. Ở ta mức Ps từ 160 mm Hg trở lên là tiêu chuẩn bệnh tăng huyết áp.

Huyết áp tâm trương là trị số huyết áp lúc thấp nhất trong chu kỳ tim, ứng với tâm trương. Thông số này phản ánh trạng thái trương lực của mạch, thí dụ khi ở môi trường rất nóng, mặt đỏ dừ dấu hiệu của giãn các mạch ở da, thì huyết áp tâm trương giảm. Khi hờ van động mạch, ở thì tâm trương có một phần máu động mạch chủ lùi về tim, huyết áp tâm trương cũng giảm.

Số bình thường là 70 mm Hg, giới hạn là 50 và 90 mm Hg, đó là các mốc đánh giá huyết áp thấp hay tăng huyết áp. Trong bệnh tăng huyết áp, nếu chỉ huyết áp tâm thu

tăng cao thì chưa là nặng, nếu cả huyết áp tâm trương cũng cao thì gánh nặng đối với tim rất lớn. Sở dĩ như vậy vì suốt toàn bộ thời gian thất hoạt động đều phải vượt qua mức cao của huyết áp tâm trương đó, mới có hiệu lực bơm máu được. Trong điều kiện gánh nặng như vậy, tâm thất dễ phì đại và đi đến suy tim.

Huyết áp trung bình là trị số áp suất mà nếu giữ nguyên giá trị không đổi như vậy trong suốt thời gian một chu kỳ tim, thì có hiệu lực bơm máu bằng đúng một chu kỳ hiện thực với áp suất biến động lên cao lúc tâm thu, xuống thấp lúc tâm trương. Người ta tính huyết áp trung bình qua tích phân các trị số huyết áp biến động trong một chu kỳ tim. Trong thực hành đo huyết áp, số trung bình là áp suất lúc tiếng đập nghe rõ nhất hoặc lúc kim dao động mạnh nhất. Huyết áp trung bình không nằm ở giữa trị số huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, mà gần số tâm trương hơn vì thời gian tâm trương dài hơn tâm thu (0,5 so với 0,3 giây). Người bình thường huyết áp tâm thu 110 mm Hg, huyết áp tâm trương 70 mm Hg (thường viết tắt là HA 110/70) thì huyết áp trung bình chừng 85 mm Hg.

Huyết áp hiệu số là độ chênh lệch giữa huyết áp tâm thu và huyết áp tâm trương, bình thường là $110 - 70 = 40$ mm Hg. Thông số này phản ánh hiệu lực một lần tổng máu của tim, thí dụ trong vận cơ, cần đưa nhiều máu đến cơ, huyết áp hiệu số tăng lên trên mức 40, có thể tới 60 - 70 mm Hg. Trong cấp cứu hồi sức, huyết áp sụt thường đã là một nguy cơ, nhưng nếu huyết áp hiệu số rất thấp, thì rất trầm trọng, do thấy huyết áp tâm thu rất gần trị số huyết áp tâm trương, gọi là "huyết áp kẹt". Huyết áp kẹt (huyết áp hiệu số rất thấp) là dấu hiệu của tim đang có rất ít hiệu lực bơm máu.

2.5. HUYẾT ÁP NGƯỜI VIỆT NAM THEO TUỔI

Trị số 110/70 mm Hg là huyết áp người Việt Nam trẻ tuổi, hơi thấp so với người châu Âu với số huyết áp 120/80 mm Hg theo các số liệu nước ngoài.

Với mọi dân tộc, huyết áp tăng dần theo tuổi cho đến già.

3. ĐIỀU HOÀ TUẦN HOÀN ĐỘNG MẠCH

3.1. CƠ CHẾ THẦN KINH. HỆ THẦN KINH THỰC VẬT

Cơ chế thần kinh tác dụng chủ yếu lên các hoạt động tuần hoàn toàn cơ thể như làm tăng bơm máu, phân phối lại mức cung cấp máu giữa các khu vực, và đặc biệt là điều hòa nhanh huyết áp động mạch (HA) trở về mức bình thường.

Tác dụng của hệ thần kinh hầu như hoàn toàn thông qua hệ thần kinh thực vật trong đó phần rất quan trọng là hệ thần kinh giao cảm.

3.1.1. Hệ thần kinh giao cảm

Các sợi vận mạch giao cảm từ tủy sống đến dây giao cảm rồi qua hai đường đến hệ tuần hoàn: (1) qua các dây thần kinh giao cảm đến các mạch tạng và đến tim; (2) qua các dây thần kinh tủy đến các mạch ở ngoại vi.

Các sợi giao cảm đi đến hầu hết các mạch máu, trừ mao mạch và cơ vòng trước mao mạch.

Kích thích giao cảm làm co các động mạch nhỏ và các tiểu động mạch, làm tăng sức cản hệ mạch tương ứng, do đó biến đổi lưu lượng máu đi tới các mô. Giao cảm cũng làm các mạch lớn, đặc biệt các tĩnh mạch co nhỏ lại do đó dồn máu về tim, đó là một khâu điều hòa quan trọng.

Cũng có những sợi giao cảm đi đến tim có tác dụng tăng tần số tim đập và tăng lực co tim như đã nói ở phần điều hòa tim.

3.1.2. Hệ thần kinh phó giao cảm

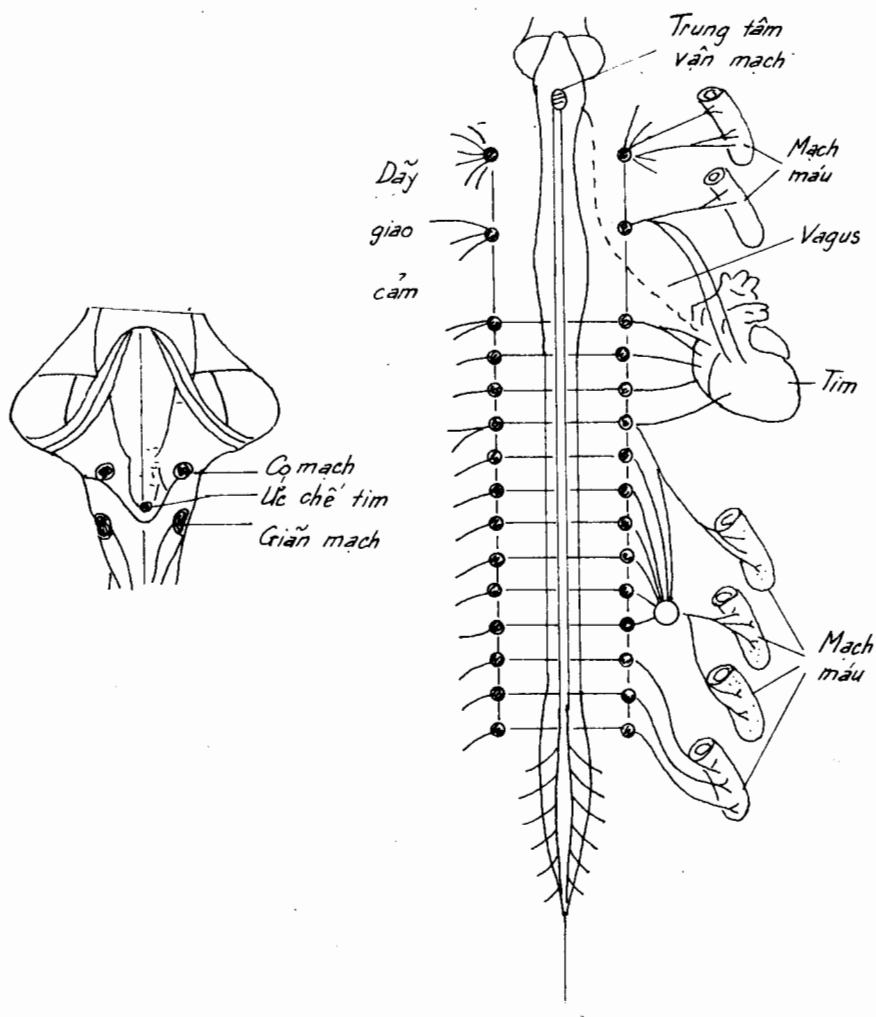
Hệ phó giao cảm rất quan trọng đối với các chức năng thực vật khác như tiêu hóa, còn đối với tuần hoàn thì có vai trò không lớn. Các sợi phó giao cảm đến tim qua dây mê tẩu (vagus) chủ yếu là tác dụng giảm tần số tim đập và giảm nhẹ lực co cơ tim.

3.1.3. Hệ giao cảm gây co mạch dưới sự kiểm soát của hệ thần kinh trung ương

Các dây thần kinh giao cảm chứa rất nhiều sợi co mạch, nhưng chỉ có rất ít sợi giãn mạch. Các sợi co mạch đi tới hầu hết các phần của hệ tuần hoàn, đặc biệt có tác dụng mạnh ở thận, ruột, lách, da, còn ở cơ xương và não thì tác dụng không mạnh bằng.

Có trung tâm vận mạch nằm ở hai bên chất lưới của hành não và phần ba dưới của cầu não. Trung tâm này phát xung động đi xuống tủy rồi từ đó qua các sợi giao cảm co mạch đi đến hầu hết các mạch máu thân thể.

Vấn đề tổ chức của một trung tâm vận mạch hoàn chỉnh chưa được sáng tỏ, dù sao thực nghiệm cho thấy có mấy vùng chính như sau (Hình 3-4): (1) vùng co mạch ở phần trên của hành não, các nơron ở đó tiết noradrenalin và kích thích các sợi co mạch của hệ giao cảm; (2) vùng giãn mạch ở nửa dưới của hành não, các sợi thần kinh từ đó chạy lên ức chế một vùng ở trên, qua đó gây giãn mạch; (3) vùng cảm giác nằm ở tractus solitarius ở hành não và nửa dưới cầu não, các nơron vùng này nhận tín hiệu cảm giác chủ yếu từ dây mê tẩu (vagus), dây thiệt hầu rồi phát tín hiệu đi góp phần điều hòa cả vùng co mạch lẫn vùng giãn mạch, như vậy vùng này thực hiện một cơ chế phản xạ điều hòa nhiều chức năng tuần hoàn, thí dụ phản xạ cảm thụ áp.



Hình 3-4. Trung tâm vận mạch và hệ giao cảm điều hòa tuần hoàn.

Trương lực cơ mạch giao cảm là trạng thái hơi co mạch một chút nhưng co liên tục, dưới tác dụng của các xung động thưa thớt nhưng duy trì liên tục của các sợi cơ mạch thuộc hệ giao cảm, các sợi này thường xuyên nhận tín hiệu của trung tâm vận mạch. Xung động giao cảm duy trì trương lực chỉ thưa thớt 1 - 2 lần một giây. Chứng minh trương lực bằng thực nghiệm phong bế mọi xung động từ hệ thần kinh trung ương ra ngoại vi. Như vậy làm huyết áp của con vật giảm từ 100 xuống còn 50 mm Hg. Nếu tiêm bù noradrenalin (là chất trung gian, bình thường do dây giao cảm tiết ra) vào tĩnh mạch thì huyết áp lại lên.

Trung tâm vận mạch không chỉ kiểm soát mức độ co mạch, mà còn kiểm soát hoạt động tim. Phần lưng của trung tâm gửi xung động qua các sợi giao cảm đến tim làm tăng tần số tim và lực co tim, còn phần giữa thì gửi xung động đến nhân lưng của dây mê tẩu (vagus) làm giảm tần số tim.

Các trung tâm thần kinh cao cấp kiểm soát trung tâm vận mạch: Chất lưới chiếm vùng rộng của cầu não, não giữa, não trung gian, có vai trò kiểm soát phần bên và trên của nó thường tác dụng kích thích trung tâm vận mạch còn phần giữa và dưới thì ức chế.

Vùng dưới đồi có vai trò kiểm soát, phần sau bên thì chủ yếu kích thích, còn phần trước thì có điểm kích thích nhẹ, có điểm ức chế.

Nhiều vùng rộng lớn của vỏ não như thùy thái dương, thùy trán, hạnh nhân, hải mã, v.v. có tác dụng kích thích hoặc ức chế tùy từng điểm nhỏ được kích thích điện, hoặc tùy cường độ kích thích.

3.1.4. Các catecholamin

Catecholamin là tên chung chỉ hai chất adrenalin và noradrenalin có cấu trúc hóa học rất giống nhau (noradrenalin chỉ kém một gốc $-CH_3$) và liên quan nhau mật thiết về chuyển hóa và về tác dụng sinh lý.

Noradrenalin được dây thần kinh co mạch tiết ra, tác dụng lên các cảm thụ alpha co tròn thành mạch, gây co mạch.

Xung động giao cảm tới các mạch máu làm co mạch, đồng thời tới tuyến tụy thượng thận làm tiết các catecholamin là adrenalin và noradrenalin, hai hormon này theo dòng máu đến tác dụng trực tiếp lên mạch, chủ yếu là gây co mạch (đôi khi adrenalin gây giãn mạch do tác dụng kích thích cảm thụ beta).

3.1.5. Hệ giao cảm giãn mạch và sự kiểm soát của hệ thần kinh trung ương

Các dây thần kinh giao cảm đi tới cơ xương mang cả sợi co mạch lẫn sợi giãn mạch. Ở động vật bậc thấp như mèo, sợi giãn mạch tiết acetylcholin, còn ở động vật bậc cao như linh trưởng (gồm khỉ và người) thì tiết adrenalin kích thích các cảm thụ beta của mạch cơ gây giãn mạch. Phần trước của vùng dưới đồi là nơi chủ yếu kiểm soát hệ giao cảm giãn mạch.

Người ta cho rằng khi bắt đầu vận cơ, hệ giao cảm giãn mạch cơ làm tăng lưu lượng máu tới cơ sẵn sàng cung cấp thêm chất dinh dưỡng cho cơ.

Khi xúc cảm quá mạnh đến ngất đi, là do trung tâm dây mê tẩu (vagus) phát tín hiệu mạnh làm tim chậm lại, đồng thời hệ giãn mạch bị kích thích gây giảm huyết áp và giảm lưu lượng máu lên não, đưa đến bất tỉnh. Hiện tượng gọi là ngất giãn mạch-mê tẩu (vasovagal syncope). Trước lúc ngất đã bị rối loạn tư duy ở vỏ não. Con đường thần kinh có lẽ là đi tới trung tâm giãn mạch của phần trước vùng dưới đồi, rồi từ đó đến trung tâm mê tẩu (vagus) ở hành não, rồi qua tủy sống đến các dây thần kinh giãn mạch của các cơ.

3.2. CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA NHANH HUYẾT ÁP DO VAI TRÒ HỆ THẦN KINH

3.2.1. Nguyên lý của cơ chế đảm bảo điều hòa nhanh kịp thời

Một chức năng quan trọng của hệ thần kinh trong điều hòa tuần hoàn là khả năng rất nhanh chóng nâng cao huyết áp động mạch khi cần thiết. Muốn vậy cần cùng lúc kích thích hệ giao cảm với chức năng co mạch, tăng hiệu lực tim, đồng thời ức chế các tín hiệu của dây X-mê tẩu (vagus) – phó giao cảm tới tim. Do đó cần có ba loại biến đổi lớn đi song song và tương tác tăng cường lẫn nhau. Ba biến đổi như sau:

Một là toàn bộ tiểu động mạch phải co làm tăng sức cản ngoại vi R để giữ máu ở vùng động mạch, do đó làm tăng huyết áp.

Hai là các tĩnh mạch và cả các mạch lớn đều phải co mạnh để chuyển máu về tim, nhờ đó tim mới đập mạnh (cơ chế Starling) làm tăng huyết áp.

Ba là tim cần được hệ giao cảm kích thích trực tiếp để tăng tần số tim, tăng lực co tâm thất, qua đó làm tăng hiệu lực bơm máu, tăng huyết áp.

Cơ chế thần kinh có tác dụng nâng huyết áp nhanh nhất trong mọi cơ chế, có khi chỉ từ 5 đến 15 giây đã nâng trị số huyết áp lên cao gấp hai rồi.

3.2.2. Tăng huyết áp trong vận cơ và trong các stress khác

Vận cơ là một trạng thái stress tức là trạng thái căng thẳng do tăng chuyển hóa ở tế bào cơ, đòi hỏi phải tăng lưu lượng máu đến cơ. Một phần nhu cầu máu được đáp ứng do sản phẩm chuyển hóa đã làm giãn mạch tại chỗ.

Đồng thời tăng huyết áp góp thêm phần làm tăng lưu lượng máu tới cơ; huyết áp tăng chừng 30 đến 40 phần trăm thì làm tăng gấp đôi lưu lượng máu tới cơ. Cơ chế thần kinh tăng nhanh huyết áp như sau.

Vùng vận động của vỏ não hưng phấn gây vận cơ thì đồng thời hệ lưới thân não hưng phấn gây kích thích vùng co mạch và vùng tăng nhịp tim của trung tâm vận mạch.

Khi rất hoảng sợ, chỉ trong vài giây huyết áp đã tăng gấp đôi mức bình thường. Đó là *phản ứng báo động* giúp cơ thể sẵn sàng có mức cung cấp máu cho cơ hoạt động chạy trốn khỏi chỗ nguy, hoặc có ứng phó khác.

3.2.3. Các cơ chế phản xạ cảm thụ áp duy trì mức huyết áp bình thường

Trong đời sống thường ngày, mọi dao động huyết áp đều được nhanh chóng điều chỉnh về mức bình thường hoặc gần bình thường. Đáp ứng đó là do các cơ chế thần kinh tiềm thức mà hầu hết là phản xạ điều khiển ngược (feedback) âm, tức là mức huyết áp thấp gây phản xạ nâng huyết áp và ngược lại mức huyết áp cao gây phản xạ giảm áp.

Các phản xạ cảm thụ áp: Phản xạ cảm thụ áp (baroreceptor reflex) cũng gọi tắt là phản xạ cảm áp là phản xạ xuất phát từ các cảm thụ căng giãn (stretch receptor) ở thành các động mạch lớn ở hệ thống túc ở đại tuần hoàn. Tăng huyết áp làm nở động mạch, kéo căng giãn các cảm thụ áp khiến các cảm thụ này phát tín hiệu về hệ thần kinh trung ương, rồi từ đó lại có tín hiệu điều khiển ngược (tín hiệu feedback) tức là loại tín hiệu đi ngược trở về gốc cũ. Nó vốn xuất phát từ hệ tuần hoàn nơi có huyết áp cao, nay thông qua hệ thần kinh thực vật, lộn ngược trở về tuần hoàn, làm huyết áp trở xuống mức bình thường.

Cảm thụ áp (baroreceptor) là loại cảm thụ gồm các tận cùng sợi thần kinh tọa trên các thành động mạch lớn. Loại cảm thụ áp có rất nhiều ở hai nơi là: (1) cung động mạch chủ và (2) động mạch cảnh trong, trên chỗ chia nhánh từ động mạch cảnh gốc, nơi gọi là xoang cảnh.

Tín hiệu từ xoang cảnh về qua dây Hering, dây thiệt hầu, đến tractus solitarius ở hành não. Tín hiệu từ cung động mạch chủ, về qua sợi cảm giác của dây mê tẩu (vagus), cũng về tractus solitarius của hành não.

Khi huyết áp ở mức từ 0 đến 60 mm Hg, các cảm thụ áp ở xoang cảnh không phát xung. Khi huyết áp trên 60 mm Hg thì phát xung tần số tăng dần đến tối đa ở 180 mm Hg. Cảm thụ áp động mạch chủ cũng đáp ứng như vậy, nhưng ở mức huyết áp cao hơn chừng 30 mm Hg. Như vậy cơ chế điều khiển ngược cảm thụ áp có hiệu lực cao nhất ở chính phạm vi áp suất cần được điều hòa duy trì hằng định.

Đáp ứng cảm thụ áp là loại đáp ứng nhạy bén đến mức tần số xung tăng trong tâm thu, giảm trong tâm trương. Đối với huyết áp biến động, đáp ứng mạnh mẽ hơn so với huyết áp ổn định dù là ổn định ở trị số cao hoặc thấp.

Con đường phản xạ cảm thụ áp: Huyết áp cao tạo tín hiệu cảm thụ áp về tới tractus solitarius ở hành não, rồi có tín hiệu tiếp theo gây ức chế trung tâm vận mạch hành não và kích thích trung tâm dây mê tẩu (dây vagus). Kết quả là: (1) giãn toàn bộ tĩnh mạch và tiểu động mạch ngoại vi, qua đó giảm sức cản hệ mạch; (2) giảm tần số tim và lực co tim, qua đó giảm lưu lượng tim. Mức huyết áp thấp gây loạt đáp ứng như trên, nhưng theo chiều ngược lại.

Khi đang nằm đột ngột ngồi dậy đứng dậy, thì huyết áp ở đầu có xu thế sụt do trọng lực cột máu, làm tối xầm mắt (thiếu máu não) thậm chí có thể bất tỉnh. Lúc này mức huyết áp thấp phát động phản xạ phát xung giao cảm nâng huyết áp, đặc biệt nâng áp suất máu ở đầu.

Chức năng đệm huyết áp của hệ cảm thụ áp: Các phản xạ cảm thụ áp giữ cho dao động của huyết áp trong ngày ở mức thấp chỉ bằng 1/2 hoặc 1/3 biên độ dao động ở động vật thực nghiệm đối chứng đã loại bỏ các cảm thụ áp động mạch chủ và xoang cảnh. Tác

dụng ổn định huyết áp đó gọi là chức năng đệm huyết áp.

Hệ cảm thụ áp trong điều hòa huyết áp dài ngày. Đặt lại điểm chuẩn các cảm thụ áp: Hệ cảm thụ áp là cơ chế điều hòa nhanh đối với biến động huyết áp. Nếu biến động huyết áp tiếp tục duy trì trị số mới, dù cao hơn trước, hay thấp hơn trước, trong thời gian dài một hai ngày, thì các cảm thụ áp thích ứng với điều kiện áp suất mới, không phát xung gây phản xạ điều chỉnh huyết áp nữa. Sự thích ứng với trị số huyết áp mới gọi là "đặt lại điểm chuẩn" (resetting) các cảm thụ áp.

3.2.4. Cơ chế cảm thụ hóa học điều hòa huyết áp

Hệ đáp ứng cảm thụ hóa cũng có cơ sở giải phẫu và cơ chế hoạt động tương tự hệ cảm thụ áp. Điểm khác là các cảm thụ (receptor) ở đây là các tế bào nhạy cảm hóa học, cảm thụ sự thiếu oxy, sự dư thừa carbon dioxid hoặc dư ion hydro. Các cảm thụ hóa (chemoreceptor) nằm trong các tiểu thể có kích thước 1 đến 2 milimet. Có một tiểu thể động mạch cảnh nằm ở mỗi bên động mạch cảnh chung nơi chia nhánh động mạch cảnh, và nhiều tiểu thể động mạch chủ nằm ở cung động mạch chủ. Có thể dùng tên tắt gọi chúng là tiểu thể cảnh (carotidian bodies) và tiểu thể chủ (aortic bodies). Các tiểu thể phát xung theo các sợi cảm thụ hóa, đi song song cùng các sợi cảm thụ áp trong dây Hering và dây mê tẩu (vagus) mà về trung tâm vận mạch.

Các tiểu thể được cấp máu dư dật, nên luôn tiếp xúc với máu mang tính động mạch (máu giàu oxy). Khi huyết áp sụt, tiểu thể nhận ít máu nên nhận được ít oxy, còn CO_2 và ion hydro thì dư vì máu chậm lấy đi. Các cảm thụ hóa bèn phát xung về trung tâm vận mạch làm nâng huyết áp lên mức bình thường.

Vai trò các cảm thụ hóa chỉ quan trọng khi huyết áp tâm thu sụt xuống dưới 80 mm Hg.

3.2.5. Phản xạ tâm nhĩ và động mạch phổi khi thể tích máu tăng cao

Các cảm thụ vùng áp thấp: Động mạch phổi và hai tâm nhĩ là nơi chứa máu có áp suất thấp so với ở tâm thất và động mạch chủ. Trên vách nhĩ và vách động mạch phổi có các cảm thụ căng giãn (stretch receptor) tức là các cảm thụ nhạy cảm với trạng thái căng giãn của các cơ quan bị căng phồng to. Chúng thường được gọi là các cảm thụ vùng áp thấp.

Khi máu dồn về tim nhiều, là lúc cơ thể có nguy cơ tăng thể tích máu gây tăng huyết áp. Lúc này nhĩ và động mạch phổi phồng căng, các cảm thụ căng giãn bèn phát xung ngăn chặn sự tăng cao huyết áp do tăng thể tích máu.

Người ta thực nghiệm truyền 300 ml máu cho chó nguyên vẹn, huyết áp chỉ tăng 15 mm Hg. Nếu truyền cho chó đã bị khử các cảm thụ áp động mạch, huyết áp tăng

50 mm Hg. Nếu truyền cho chó đã khử nốt cả cảm thụ căng giãn ở tâm nhĩ và động mạch phổi (cảm thụ vùng áp thấp) thì huyết áp tăng thêm tới 120 mm Hg. Như vậy là các cảm thụ vùng áp thấp (ở nhĩ và d.m. phổi) tuy không phát hiện được tình hình áp suất ở động mạch hệ thống (tức ở đại tuần hoàn), nhưng chúng phát hiện sự tăng áp ở vùng áp thấp do tăng thể tích máu, và chúng phối hợp với các phản xạ từ vùng áp cao của tuần hoàn hệ thống, tạo thành một tổng thể hệ thống phản xạ có hiệu lực cao kiểm soát huyết áp.

Phản xạ nhĩ-thận tức phản xạ thể tích: Tăng lượng máu về tim làm căng phòng nhĩ, có tác dụng phản xạ tăng thải nước qua hai đường như sau: (1) *một là* căng phòng nhĩ gây giãn tiểu động mạch đến thận, làm tăng áp suất mao mạch cầu thận do đó tăng lọc cầu thận, tăng thải nước; (2) *đường tác dụng thứ hai là* tín hiệu từ nhĩ lên vùng dưới đồi làm giảm bài tiết hormon chống niệu, do đó cũng tăng thải nước đường thận. Hai tác dụng này làm giảm thể tích máu, qua đó ngăn cản sự tăng huyết áp.

Phản xạ Bainbridge: Tăng áp suất nhĩ làm tăng nhịp tim, một phần do căng giãn nút xoang, kích thích nút xoang dẫn nhịp tim, phần nữa do phản xạ Bainbridge: tín hiệu về qua dây mê tẩu (dây vagus sợi về) tới hành não thì phát tín hiệu ra, qua dây mê tẩu (sợi ra) và dây giao cảm làm tăng nhịp tim và tăng lực co tim chống lại sự ú máu nhĩ.

3.2.6. Tác dụng của thiếu máu não

Phần trên nói đến vai trò các cảm thụ áp, cảm thụ hóa, cảm thụ vùng áp thấp đều là các cơ quan cảm thụ nằm ở tuần hoàn ngoại vi. Ngoài ra chính trung tâm vận mạch ở thân não nếu thiếu máu đến nuôi dưỡng, cũng phát xung làm tăng huyết áp hệ thống. Người ta cho là máu đến ít, chậm thải CO_2 , là yếu tố kích thích giao cảm mạnh. Cũng có thể acid lactic và các acid khác tích tụ đã kích thích trung tâm vận mạch. Phản ứng này gọi là sự đáp ứng do thiếu máu thần kinh trung ương (central nervous system ischemic response). Đây là một cơ chế đáp ứng giao cảm rất mạnh, nhưng chỉ triển khai khi huyết áp tâm thu thấp đến mức nguy hiểm là 60 mm Hg, thậm chí đến 15 - 20 mm Hg. Đôi khi người ta gọi phản ứng này là chiến hào bảo vệ cuối cùng.

3.2.7. Các khía cạnh khác của vai trò thần kinh điều hòa huyết áp

Cơ xương: Các phản xạ cảm thụ áp và cảm thụ hóa không những chỉ kích thích hệ giao cảm cơ mạch mà còn thông qua trung tâm vận mạch và chất lưới gửi xung động đến cơ và dây thần kinh cơ xương. Đặc biệt cơ bụng tăng trương lực, đẩy máu chứa trong các mạch bụng về tim. Đáp ứng đó gọi là phản xạ ép bụng. Những người liệt cơ bụng thường bị những cơn hạ áp.

Khi vận cơ mạnh, co cơ, chèn ép mạnh các mạch máu, tác dụng dồn máu về tim.

Sóng hô hấp của huyết áp: Trị số huyết áp có dao động theo chu kỳ thở do nhiều tác dụng: (1) xung động liên trung tâm, từ trung tâm thở sang trung tâm vận mạch; (2) áp suất trong ngực âm thêm trong thì hít vào làm tăng lượng máu về thất trái; (3) kích thích các cảm thụ căng giãn ở nhĩ. Các tác dụng trên đây là đa dạng, nhiều mặt, có thể cùng hướng hoặc ngược hướng tùy loài động vật, tùy cá thể và tùy lúc.

Các sóng dài hạn khác của huyết áp: Nhiều tác giả đã mô tả nhiều loại sóng dao động của nền huyết áp trong chu kỳ dài. Có thể kể sóng trương lực vận mạch (sóng Mayer, sóng γ), sóng phản xạ cảm thụ áp, cảm hóa, sóng đáp ứng thiếu máu não, v.v.

3.3. CƠ CHẾ DÀI HẠN ĐIỀU HÒA HUYẾT ÁP DO VAI TRÒ THẬN

Khi huyết áp động mạch có biến đổi chậm và kéo dài nhiều giờ, nhiều ngày, cơ chế thần kinh mất dần hiệu lực điều hòa trị số huyết áp. Thay thế vào đó, thận sẽ phát triển dần vai trò chủ yếu kiểm soát huyết áp dài hạn hàng tuần, hàng tháng.

3.3.1. Hệ thận-thể dịch điều hòa huyết áp động mạch

Hệ thận-dịch thân thể, gọi tắt là hệ thận-thể dịch, là một hệ thống rất đơn giản trong điều hòa huyết áp. Khi cơ thể có dịch ngoại bào nhiều quá thì huyết áp tăng. Huyết áp cao tác dụng trực tiếp làm thận bài xuất lượng dịch thừa, huyết áp lại trở về bình thường.

Huyết áp chỉ cần tăng vài milimet thủy ngân thì lượng nước bài xuất qua thận có thể đã tăng gấp đôi để điều chỉnh lại. Đó là hiện tượng *bài niệu do áp suất*. Đồng thời muối cũng bài xuất theo, gọi là *bài xuất natri do áp suất* (pressure diuresis, p. natriuresis).

Ở loài người, hệ thận-thể dịch kiểm soát huyết áp là một cơ chế cơ bản của quá trình điều hòa huyết áp dài hạn.

Bài niệu do áp suất là hiện tượng cơ bản trong điều hòa huyết áp: Hình 3-5 biểu diễn kết quả thực nghiệm cho thấy sự bài niệu do áp suất là một cơ chế rất cơ bản điều hòa huyết áp. Đồ thị có dạng hình mũ (exponential), gọi là đồ thị bài niệu, hoặc đồ thị chức năng thận, cho thấy ở huyết áp 50 mm Hg không bài niệu, ở mức 100 mm Hg là huyết áp bình thường và thể tích bài niệu bình thường, với huyết áp 200 mm Hg bài niệu nhiều gấp 6 đến 8 lần. Việc bài xuất natri cũng tương tự. Thực nghiệm khác trên chó đã khử các cơ chế thần kinh phản xạ điều hòa huyết áp, cho thấy truyền lượng dịch lại gây tăng huyết áp, song song với tăng bài niệu, tăng lưu lượng tim. Sau thời gian thải lượng nước lớn ba thông số trên lại đều trở về bình thường. Thực nghiệm trên đã chứng minh vai trò cơ bản của thận điều hòa huyết áp.

Nếu lượng dịch thu nhập, cũng như chức năng thận đều vẫn giữ mức bình thường,

thì dù tăng sức cản ngoại vi cũng không làm tăng huyết áp dài hạn:

Có một phương trình cơ bản của huyết áp: huyết áp P bằng lưu lượng tim Q nhân với sức cản R. Đó là một biến thể của công thức Poiseuille và viết như sau:

$$P = Q \times R$$

Dương nhiên là nếu sức cản ngoại vi toàn thân tăng cấp tính thì huyết áp tăng ngay. Nhưng sau đó, nếu thận vẫn hoạt động bình thường thì mặc dầu sức cản ngoại vi toàn thân tăng, huyết áp dài hạn lại quay về trị số bình thường trong khoảng một ngày. Như thế là vì thận đã đáp ứng

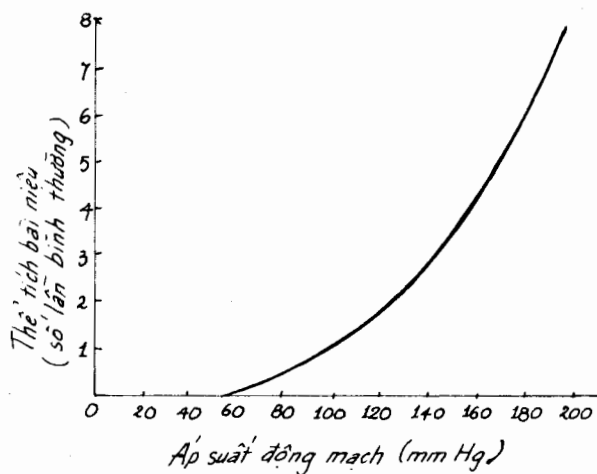
"tăng bài niệu và bài natri do áp suất" cho đến khi huyết áp trở về bình thường.

Tăng thể tích dịch làm tăng huyết áp. Cơ chế tự điều hoà: Tăng thể tích dịch ngoại bào làm tăng huyết áp qua cơ chế trình bày ở hình 3-6. Cơ chế gồm có 6 bước, mỗi bước trước là nguyên nhân gây nên bước sau thành quá trình 6 bước sau đây: (1) tăng thể tích dịch ngoại bào; (2) tăng thể tích máu; (3) tăng áp suất máu tĩnh mạch về tim; (4) tăng lưu lượng máu tĩnh mạch về tim; (5) tăng lưu lượng tim, yếu tố này cuối cùng làm (6) tăng huyết áp.

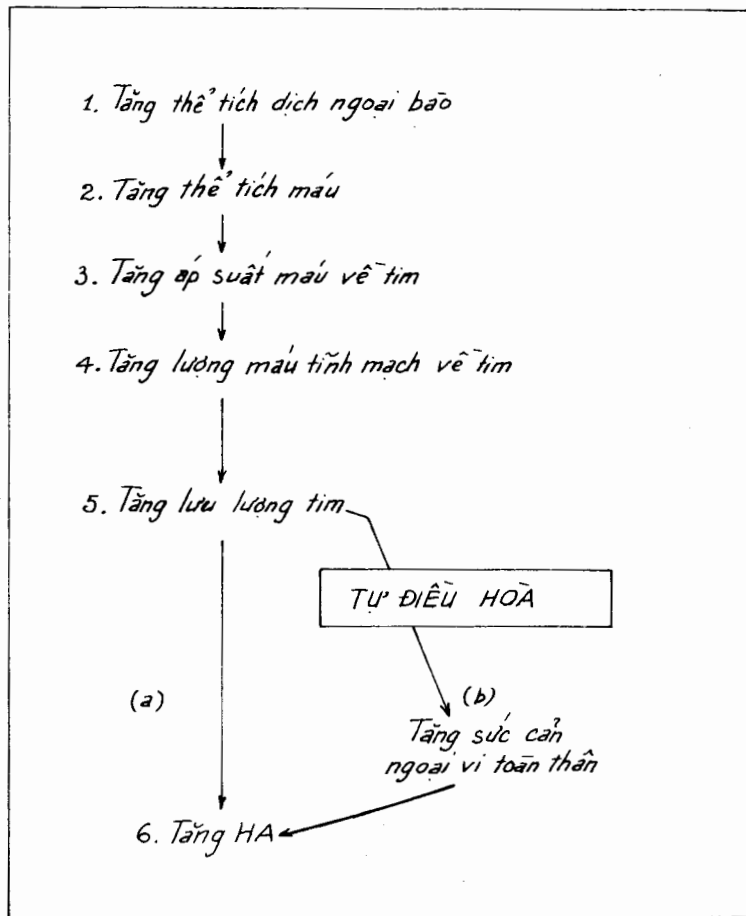
Chú ý là sự tăng lưu lượng tim gây tăng huyết áp qua hai đường trực tiếp và gián tiếp. Đường gián tiếp là qua sự điều hòa lưu lượng máu tại chỗ ở mô. Tác dụng gián tiếp được giải thích như sau.

Ta đã biết rằng khi có dòng máu qua mô, nếu dư thừa máu thì mạch ở mô đó co nhỏ lại để làm giảm lưu lượng trở về mức bình thường. Đó là hiện tượng tự điều hòa, điều đó đơn giản nghĩa là mô tự mình điều hòa lưu lượng máu nuôi mình. Khi thể tích máu tăng làm tăng lưu lượng máu đến mỗi loại mô, thì cơ chế tự điều hòa gây co mạch ở toàn thân thể, do đó tăng sức cản ngoại vi toàn thân, cuối cùng tăng huyết áp.

Ý nghĩa của muối trong sơ đồ thận-thể dịch điều hòa huyết áp: Không chỉ có thể tích dịch điều hòa huyết áp như trên đã nói, mà muối cũng rất quan trọng vì thận thải nước dễ và nhanh, còn muối thường tích tụ trong thân thể khó thải ra hơn. Muối gián tiếp làm tăng thể tích dịch ngoại bào vì hai lẽ: (1) khi cơ thể dư muối, nồng độ osmol



Hình 3-5. Một đồ thị điển hình biểu diễn sự bài niệu do áp suất (huyết áp động mạch). Đồ thị dạng hình mũ, xây dựng từ số liệu thực nghiệm với thận tách rời khỏi cơ thể, được tiếp máu dưới áp suất cao trên mức bình thường. Khi áp suất tới 200 mm Hg, thể tích bài niệu gấp 7 - 8 lần mức bình thường.



Hình 3-6. Sáu bước của quá trình tăng thể tích dịch ngoại bào làm tăng huyết áp.

Lưu ý là tăng lưu lượng tim có tác dụng gây tăng huyết áp do hai đường:

(1) trực tiếp, (2) gián tiếp qua tăng sức cản ngoại vi toàn thân.

(osmolality) của thể dịch tăng, kích thích trung tâm khát, gây uống nhiều làm tăng thể tích dịch ngoại bào; (2) tăng nồng độ osmol dịch ngoại bào kích thích cơ chế dưới đồi-hạ yên làm tiết hormon chống niệu giữ nước lại cơ thể (tăng tái hấp thu ống thận). Kết quả cuối cùng là muối làm tăng huyết áp.

Bệnh tăng huyết áp do tăng thể tích dịch ngoại bào: Bệnh này còn gọi là "tăng huyết áp gánh nặng thể tích" là mô hình rất tốt để hiểu vai trò sinh lý của cơ chế thận-thể tích dịch trong điều hòa huyết áp. Bệnh tăng huyết áp gánh nặng thể tích nghĩa là bệnh tăng huyết áp do tích tụ quá nhiều dịch ngoại bào trong cơ thể. Người ta thực nghiệm trên chó cắt bỏ 70 phần trăm khối thận làm giảm khả năng thải muối, huyết áp chỉ tăng 6 mm Hg. Cho chó uống nước muối, chó thấy khát phải uống gấp 4 lượng bình thường, huyết áp tăng chừng 40 mm Hg. Sau 2 tuần lại cho uống nước trắng 2

ngày thì huyết áp lại bình thường. Cuối cùng lại cho uống nước muối thì lại tăng huyết áp. Thực nghiệm đã chứng minh cơ chế gánh nặng thể tích. Nhiều loại thực nghiệm đã chứng minh nếu gây bệnh tăng huyết áp gánh nặng thể tích kéo dài thì bệnh càng thay đổi có nhiều chi tiết phức tạp chủ yếu do "cơ chế tự điều hòa dài ngày". Sau thời gian dài thì một số cơ quan cảm thụ (receptor) thích nghi và "đặt lại điểm chuẩn" (reset) nên ở những giai đoạn sau của bệnh có vài thông số trở lại bình thường.

Bệnh aldosteron, tức bệnh u vỏ thượng thận tiết nhiều aldosteron gây ứ muối nước, là một loại bệnh tăng huyết áp gánh nặng thể tích.

3.3.2. Hệ renin-angiotensin điều hòa huyết áp

Ngoài cơ chế điều hòa thông qua thể tích dịch ngoại bào vừa nói ở phần trên, thận còn có một cơ chế nữa rất mạnh điều hòa huyết áp, đó là hệ renin-angiotensin.

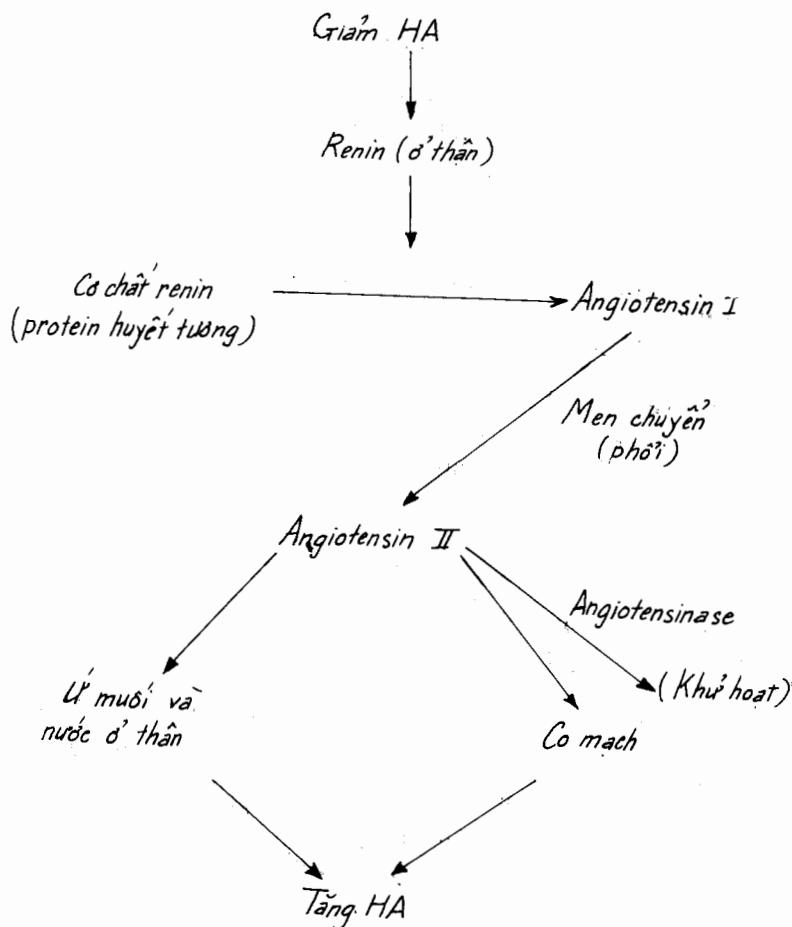
Renin là một protein men phân tử nhỏ được thận giải phóng ra khi huyết áp rất thấp. Renin tác dụng nhiều mặt nâng huyết áp từ mức thấp trở về bình thường.

Thành phần hệ renin-angiotensin và các bước điều hòa huyết áp: Renin được tổng hợp tại tế bào cạnh cầu thận nằm ở vách tiểu động mạch đến (afferent) ngay sát cầu thận. Sản phẩm tổng hợp được dự trữ dưới dạng không hoạt động là prorenin. Khi huyết áp sụt, các phản ứng trong thận làm tách một số phân tử prorenin, giải phóng renin. Lượng lớn renin rời thận vào máu tuần hoàn, một lượng nhỏ renin ở lại trong dịch của thận và có nhiều chức năng trong thận.

Renin là một men, không có tác dụng làm co giãn mạch. Hình 3-7 cho thấy renin tác dụng như một men đối với một protein huyết tương có bản chất globulin gọi là cơ chất renin hay là angiotensinogen. Tác dụng men-cơ chất đó giải phóng ra một peptid có 10 gốc acid amin gọi là angiotensin I. Angiotensin I có tác dụng co mạch nhẹ nhưng không có ý nghĩa chức năng đáng kể đối với tuần hoàn. Renin tồn tại trong máu 30 phút đến một giờ để tạo angiotensin I.

Chỉ vài giây sau khi hình thành, phân tử angiotensin I đã tách bỏ hai acid amin để tạo thành angiotensin II là peptid có 8 gốc acid amin. Phản ứng này xảy ra ở các mạch nhỏ của phổi dưới sự xúc tác của men chuyển (converting enzyme) có ở mô mạch phổi. Angiotensin II tác dụng co mạch cực mạnh và còn có tác dụng khác lên tuần hoàn. Nhưng nó chỉ tồn tại trong máu chừng một hai phút vì bị khử hoạt nhanh chóng do nhiều loại men của máu và của mô gọi tên chung là angiotensinase.

Ở máu, angiotensin II có hai tác dụng chính làm tăng huyết áp: (1) *thứ nhất là gây co mạch* nhanh chóng và mạnh mẽ các tiểu động mạch, và co tĩnh mạch có inứ độ. Co mạch làm tăng sức cản ngoại vi và đưa huyết áp về mức bình thường. Ngoài ra, co tĩnh mạch thúc đẩy máu về tim làm tăng sức bơm của tim; (2) *tác dụng thứ hai* là làm



Hình 3-7. Cơ chế renin-angiotensin gây co mạch điều hòa áp suất động mạch (HA).

giảm bài xuất muối nước, đó là tác dụng qua thận. Nhờ vậy tăng thể tích dịch ngoại bào, làm huyết áp tăng dần từ từ hàng giờ hàng ngày. Tác dụng dài hạn đó qua thể tích dịch ngoại bào, là mạnh hơn tác dụng co mạch cấp tính trong việc nâng huyết áp trở về bình thường.

Hệ renin-angiotensin tác dụng mạnh đưa huyết áp về bình thường sau khi mất máu nặng, do đó có thể cứu sống, đặc biệt trong sốc tuần hoàn.

Lưu ý là hệ này cần chừng 20 phút để phát huy hết tác dụng tức là rất chậm hơn phản xạ thần kinh và hệ giao cảm.

Angiotensin làm thận giữ muối và nước. Cơ chế dài hạn quan trọng điều hòa huyết áp: Angiotensin tác dụng làm thận giữ muối và nước do hai cách: (1) trực tiếp lên thận gây giữ muối và nước; (2) làm vỏ thượng thận tiết aldosteron, là hormon làm tăng tái hấp thu muối nước ở ống thận.

Trên đây là hai tác dụng giữ muối, nước của angiotensin. Cơ thể muốn duy trì cân bằng thì phải tăng đào thải muối và nước bằng cách tăng huyết áp. Do đó khi có nhiều angiotensin trong máu thì cơ chế dài hạn thận - thể dịch phải tự động "đặt lại điểm chuẩn" của huyết áp lên mức cao hơn bình thường.

Cơ chế angiotensin tác dụng lên thận giữ muối và nước: angiotensin có nhiều mặt tác dụng lên thận. Tác dụng quan trọng nhất có lẽ là gây co mạch thận do đó giảm lưu lượng máu qua thận, giảm lượng dịch lọc, tăng tái hấp thu dịch ở ống thận.

Kích thích bài tiết aldosteron gây giữ nước và muối do thận: angiotensin là một chất mạnh điều hòa bài tiết aldosteron, chất này làm ống thận tái hấp thu natri. Cả tác dụng trực tiếp lẫn tác dụng gián tiếp của angiotensin đối với thận đều là quan trọng trong điều hòa dài hạn đối với huyết áp. Tuy nhiên có lẽ tác dụng trực tiếp mạnh hơn gấp ba bốn lần.

Tóm lại, hệ Renin - angiotensin là một cơ chế điều hòa dài hạn đối với huyết áp do nhiều mặt tác dụng: trực tiếp co mạch thân thể, cũng như tác dụng gián tiếp lên thận. Tác dụng thận là qua con đường giảm lọc cầu thận, lại có con đường aldosteron làm tăng tái hấp thu ống thận giữ muối và nước.

Hệ renin - angiotensin giữ huyết áp bình thường mặc dầu mức thu nhận muối dao động mạnh: Có lẽ chức năng quan trọng nhất của hệ renin-angiotensin là duy trì ổn định thể tích dịch ngoại bào và huyết áp, mặc dầu tùy hoàn cảnh con người có lúc ăn rất ít muối, có lúc rất nhiều. Có thể ăn lượng muối nhiều gấp 50 lần bình thường mà huyết áp chỉ tăng không quá 4 đến 6 mmHg. Nhưng nếu hệ renin - angiotensin bị phong bế thì lượng muối nói trên làm huyết áp tăng thêm 50 đến 60 mmHg. Cơ chế "điều khiển ngược" (tức feedback) tự động duy trì huyết áp như sau. Muối làm tăng dịch ngoại bào, rồi tăng huyết áp, điều đó làm tăng lưu lượng máu qua thận, do đó giảm bài tiết renin khiến cho thận giảm giữ muối nước, dịch ngoại bào giảm dần về bình thường, huyết áp trở về gần bình thường.

3.4. CÁC YẾU TỐ THỂ DỊCH KHÁC ẢNH HƯỞNG ĐẾN HUYẾT ÁP

Khi huyết áp giảm, vùng dưới đồi tăng bài tiết vasopressin còn có tên gọi là hormon chống bài niệu (ADH, antidiuretic hormone). Gọi là hormon chống bài niệu vì nó tác dụng tăng tái hấp thu ở ống thận, qua đó làm giảm bài niệu. Còn gọi là vasopressin vì có tác dụng trực tiếp gây co mạch làm tăng sức cản, tăng áp suất trung bình (vaso nghĩa là mạch, pressin là tăng áp).

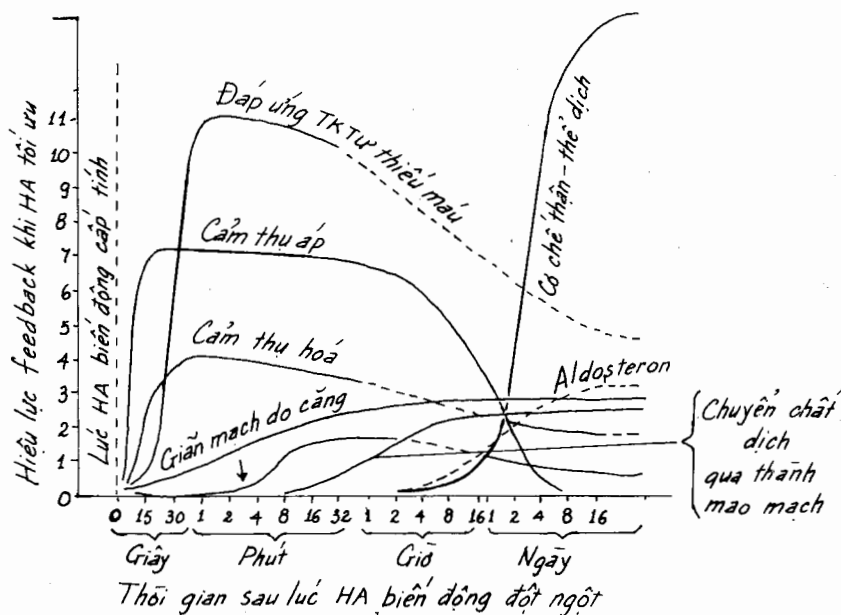
Trong các yếu tố thể dịch gây giãn mạch có bradykinin là peptid có trong máu và các thể dịch. Nó được kallikrein (có sẵn trong máu) hoạt hóa gây giãn mạch và tăng tính thấm mao mạch dẫn tới giảm áp. Histamin có ở hầu hết các mô trong cơ thể và

có tác dụng giãn mạch, tăng tính thấm mao mạch, gây giảm áp. Các prostaglandin có ở hầu hết các mô, nói chung có tác dụng giãn mạch tăng tính thấm mao mạch, một số loại có tác dụng co mạch, nồng độ ion Ca^{++} gây co mạch, các ion K^+ , Mg^{++} gây giãn mạch. Nồng độ oxy thấp và carbon dioxid cao gây giãn mạch.

3.5. CÁCH NHÌN TỔNG HỢP VỀ MỘT HỆ THỐNG NHIỀU CƠ CHẾ ĐIỀU HÒA HUYẾT ÁP

Điều hòa huyết áp không đơn giản chỉ là tác dụng lên áp suất máu động mạch mà là sự tích hợp (integration) các tác dụng đa dạng, nhiều mặt, nhiều cơ chế liên quan đến các chức năng nhiều cơ quan, các tác dụng không riêng rẽ mà tương tác lên nhau, phối hợp lẫn nhau, để duy trì huyết áp, ứng phó với những biến động tức thời cũng như thích nghi với biến đổi rất lâu dài của tuần hoàn.

Hình 3-8 là sơ đồ tóm tắt cơ chế điều hòa huyết áp do Guyton tổng hợp (1980) và chia làm ba nhóm là: nhóm kiểm soát nhanh, nhóm trung gian và nhóm điều hoà dài hạn.



Hình 3-8. Sơ đồ biểu diễn gần đúng các cơ chế điều hòa huyết áp vào các khoảng thời gian khác nhau sau khi rối loạn huyết áp. Lưu ý hiệu lực rất cao của cơ chế thận-thể dịch bắt đầu phát huy sau vài ngày (tư liệu tổng hợp của Guyton, xuất bản 1980):
↓: co mạch do renin-angiotensin.

Nhóm các cơ chế kiểm soát huyết áp nhanh trong giây phút

Đó là ba cơ chế: (1) điều khiển ngược (feedback) cảm thụ áp; (2) thiếu máu thần kinh trung ương, và (3) cảm thụ hóa. Ba cơ chế này đáp ứng chỉ trong vài giây, đưa

huyết áp trở lên, có khi cấp tốc đưa lên mức tối thiểu để sống còn vì dòng máu nuôi não không thể dừng quá 4 phút. Các cơ chế này gây co tĩnh mạch dồn máu về tim, làm tăng hiệu lực tim, co tiểu động mạch ngăn mất máu tiếp. Tất cả đều nhằm đưa ngay huyết áp lên để sống.

Nhóm các cơ chế thời hạn trung gian

Ba cơ chế sau đây, phải vài phút sau biến động huyết áp cấp tính, mới phát huy hiệu lực (Hình 3-8): (1) cơ chế co mạch renin-angiotensin; (2) cơ chế giãn mạch do bị căng ra (stress relaxation), và (3) chuyển chất dịch qua thành mao mạch (vào lòng mao mạch làm tăng thể tích máu tuần hoàn). Ba cơ chế trung gian này phát huy tối đa hiệu lực sau 30 phút đến nhiều giờ hoặc nhiều ngày, thay thế cho các cơ chế thần kinh sớm lúc đầu. Đến giai đoạn này cơ chế thần kinh thường mệt mỏi kém hiệu lực.

Nhóm các cơ chế dài hạn

Có hai cơ chế: (1) cơ chế thận-thể tích máu (cũng gọi là cơ chế thận-thể dịch) phải vài giờ sau mới đáp ứng đáng kể, nhưng cơ chế này tồn tại lâu dài mãi; (2) cơ chế aldosteron phát huy sau vài giờ, có nhiều tương tác với hệ renin-angiotensin và với cơ chế thận-thể dịch.

Cơ chế tổng hợp điều hòa huyết áp trên đây chỉ mới mô tả rất tóm tắt, đi từ đáp ứng thần kinh cấp cứu tức thời ngay một vài giây đầu, qua các phản ứng có thời hạn trung gian, đến quá trình dài hạn hàng tháng, hàng năm với cơ chế thận-thể dịch. Cơ chế dài hạn này có rất nhiều tương tác với hệ renin-angiotensin-aldosteron, với hệ thần kinh và với nhiều yếu tố khác, cùng tác động lên một cơ thể.

SINH LÝ TUẦN HOÀN TĨNH MẠCH

Trước đây người ta cho tĩnh mạch đơn giản chỉ là con đường dẫn máu đi qua để về tim. Nhưng nay đã rõ tĩnh mạch có nhiều chức năng cần thiết cho tuần hoàn. Đặc biệt quan trọng là chức năng chứa máu, nhất là chức năng đẩy máu góp phần điều hòa lưu lượng tim, còn gọi là chức năng bơm của tĩnh mạch.

1. ÁP SUẤT TĨNH MẠCH Ở TRUNG TÂM (NHÍ PHẢI) VÀ Ở NGOẠI VI

Áp suất nhĩ phải thường gọi là áp suất tĩnh mạch trung tâm. Biến động áp suất ở đó ảnh hưởng đến toàn hệ tĩnh mạch.

Áp suất nhĩ phải là kết quả của cân bằng giữa lượng máu bơm ra khỏi nhĩ phải, và xu thế máu từ mạch ngoại vi về nhĩ phải.

Áp suất nhĩ phải giảm khi tim bơm khỏe. Nó tăng khi: (1) tim bơm yếu (suy tim), (2) tăng thể tích máu; (3) tăng trương lực những tĩnh mạch to, gây tăng áp tĩnh mạch ngoại vi, và (4) giãn các tiểu động mạch làm tăng lượng máu sang tĩnh mạch. Cho nên điều hòa áp suất tĩnh mạch là liên quan chặt chẽ với điều hòa lưu lượng tim.

Áp suất nhĩ phải bình thường xấp xỉ bằng không (0mmHg) tức là bằng áp suất khí quyển. Áp suất đó tăng khi: (1) suy tim nặng, (2) truyền máu lượng lớn. Giới hạn dưới của áp suất nhĩ phải là -3 đến -5 mmHg, khi máu về tim ít mà tim đập mạnh, thí dụ khi mất máu nặng. Đó là mức áp suất lồng ngực bao quanh tim.

Các sóng a,c và v diễn biến áp suất nhĩ phải và vùng tĩnh mạch trung tâm đã nói ở đoạn 3, bài chức năng bơm máu của tim.

1.1. SỨC CẢN TĨNH MẠCH VÀ ÁP SUẤT TĨNH MẠCH NGOẠI VI

Khi các tĩnh mạch lớn giãn rộng thì ở đó không có sức cản. Tuy vậy trong cơ thể có nhiều chỗ bị cản trở làm tăng áp suất lên cao hơn nhĩ phải chừng 4 đến 6 mmHg, thí dụ chỗ gấp từ cánh tay vào sườn, chỗ có tạng bụng ép.

Khi nhĩ phải tăng áp lên trên 0mmHg, máu dồn lùi làm phồng các tĩnh mạch lớn (thí dụ trong suy tim). Áp suất trong hốc màng bụng chừng 2 mmHg, nhưng có thể tăng lên 15 đến 20 mmHg trong mang thai, u lớn, tràn dịch màng bụng. Lúc này các tĩnh mạch chỉ tăng áp và phồng.

1.2. TÁC DỤNG ÁP SUẤT THUỶ TĨNH VÀ VẤN ĐỀ MỨC SỐ KHÔNG ĐỐI CHIẾU ÁP SUẤT

Khi có một lượng nước, mặt thoáng có áp suất như khí quyển tức là 0mmHg thì ở nước đó dưới sâu cứ xuống 13,6 mm cách mặt thoáng áp suất nước tăng 1 mmHg. Áp suất do cột nước đó gọi là áp suất thuỷ tĩnh.

Khi một người đứng yên, áp suất nhĩ phải 0 mmHg, ở vùng bụng áp suất cao hơn +20 mmHg, ngang đùi hơn + 40mmHg và dưới chân hơn + 80 mmHg đến 90 mmHg. Đó là do áp suất thuỷ tĩnh. Áp suất các tĩnh mạch chỉ thường bằng áp suất thuỷ tĩnh cộng thêm những sức cản do cản trở dòng máu dọc đường. Áp suất tĩnh mạch ở sọ là âm vì ở trên tim và sọ cứng. Một ứng dụng là trong phẫu thuật nếu mở xoang tĩnh mạch ở sọ, áp suất âm của máu ở đó hút khí vào gây bọt khí trong tim, có thể chết người.

Áp suất động mạch ở chân khi đứng là cao hơn ở tầm ngang tim, nên thông thường đo huyết áp động mạch là ở cánh tay, tư thế ngồi hay nằm.

Đo áp suất tĩnh mạch ngoại vi cần loại bỏ yếu tố áp suất thuỷ tĩnh do chiều cao

cột máu. Muốn vậy đoạn tĩnh mạch được đo phải nằm ngang tầm chỗ áp suất bằng 0 hoặc dao động không quá 1 mmHg. Đó là chỗ van ba lá (van nhĩ thất phải), điểm đó gọi là điểm đối chiếu để đo áp suất. Đó là nơi áp suất rất ổn định quanh số không, do tác dụng điều khiển ngược (feedback) của tim tức là do máu về nhiều thì thất bơm mạnh lên, máu về ít thì thất bơm yếu đi.

Khi nằm ngửa, van ba lá ở quãng 60 phần trăm bề dày ngực kể từ lưng trở lên, đó là mức số không để đối chiếu áp suất.

Huyết áp động mạch có trị số cao nên việc xác định "mức số không đối chiếu" không cần chặt chẽ như đo áp suất tĩnh mạch.

1.3. VAN TĨNH MẠCH VÀ BƠM TĨNH MẠCH ĐỐI VỚI ÁP SUẤT TĨNH MẠCH

Nếu không có các van tĩnh mạch thì hẳn là áp suất thuỷ tĩnh làm cho áp suất tĩnh mạch ở chân luôn luôn cao hơn 90 mmHg ở tư thế đứng. Nhưng trong lòng tĩnh mạch có van đưa máu đi một chiều về tim. Khi cử động chân như đi bộ, cơ ép tĩnh mạch, máu bị dồn về tim. Tác dụng đó gọi là "bơm tĩnh mạch" hay "bơm của cơ". Bơm đó khiến ở tư thế đứng, áp suất tĩnh mạch ở mức dưới 25mmHg.

Đứng yên lâu thì áp suất thuỷ tĩnh lên 90 mmHg khiến dịch thoát khỏi thành mao mạch, có thể mất 15 đến 20 phần trăm thể tích máu sau 15 phút đứng rất yên lặng.

2. CHỨC NĂNG CHỨA MÁU CỦA TĨNH MẠCH

Tĩnh mạch có tính giãn nở cao, thành mạch nở phình nên có tới 60 phần tổng lượng máu của hệ tuần hoàn là nằm trong hệ tĩnh mạch.

Khi huyết áp tụt (như mất máu) các phản xạ phát sinh từ xoang cảnh và các vùng cảm áp khác, đưa tín hiệu làm co các tĩnh mạch, dồn máu vào tuần hoàn. Bình thường có thể mất tới 20 phần trăm tổng lượng máu mà chức năng tuần hoàn vẫn bình thường nhờ chức năng chứa máu của hệ tĩnh mạch.

Các nơi chứa máu đặc hiệu là những khu vực có sức chứa lớn và có tính giãn nở cao: (1) lách là một nơi chứa máu, khi cần có thể đưa 100ml máu vào tuần hoàn; (2) các tĩnh mạch bụng đưa được 300 ml máu; (3) gan đưa được hàng trăm mililit; (4) các xoang tĩnh mạch dưới da cũng đưa được hàng trăm mililit. Tim và phổi không gọi chính thức là nơi chứa máu, nhưng cũng có lúc làm chức năng đó. Khi có xung động giao cảm, tim thu nhỏ đưa thêm 50 đến 100 ml máu vào dòng tuần hoàn.

Lách là một nơi chứa hồng cầu, có hai vùng chứa máu riêng rẽ là xoang tĩnh mạch và tuỷ lách (pulp), các mạch máu nhỏ đưa máu vào thẳng xoang tĩnh mạch. Xoang có thể giãn phình ra như các phần khác của hệ tĩnh mạch, giãn như

vậy chứa được máu toàn phần. Tủy lách là kho chứa lớn giữ hồng cầu dự dưới dạng máu có nồng độ cao hồng cầu. Khi có kích thích giao cảm thì lách co đưa hồng cầu ra tuần hoàn.

3. DÒNG MÁU TĨNH MẠCH VỀ

Nhiều thực nghiệm công phu gần đây dùng phương tiện tinh xảo nghiên cứu tuần hoàn tĩnh mạch cho thấy dòng tĩnh mạch về (lưu lượng về tim) liên quan chặt chẽ với áp suất trong nhĩ phải. Liên quan đó được biểu diễn bằng đồ thị được gọi là đồ thị tĩnh mạch về, đồ thị này xác định liên quan giữa trị số lưu lượng máu tĩnh mạch về tim và trị số áp suất nhĩ phải, trên đồ thị lưu lượng ở trục tung và áp suất ở trục hoành.

Bình thường, áp suất nhĩ phải bằng không (bằng áp suất khí quyển) thì lưu lượng về bằng 5 lít/phút. áp suất nhĩ phải giảm xuống trị số âm từ -2 đến -4 mmHg thì lưu lượng về tăng đến mức tối đa. Áp suất nhĩ phải dù hạ thấp nữa (âm nữa) lưu lượng về cũng không tăng, đồ thị đi ngang gọi là đường cao nguyên (plateau). Người ta giải thích đường cao nguyên là do áp suất âm có tác dụng hút, làm xẹp tĩnh mạch, các thành tĩnh mạch bị hút áp vào nhau khi đi vào lồng ngực. Khi áp suất nhĩ phải tăng dần thì lưu lượng máu tĩnh mạch về sẽ giảm dần theo đường thẳng (tuyến tính). Đường đó cắt trục hoành ở điểm +7 mmHg. Điều này có nghĩa là khi áp suất nhĩ phải bằng +7 mmHg thì lưu lượng tĩnh mạch về bằng không và tuần hoàn ngừng ở mọi khu vực của cây mạch máu.

Trị số +7 mmHg là *áp suất trung bình hệ thống đưa máu về* (mean systemic filling pressure) ở người bình thường. Người ta định nghĩa khái niệm đó là lực trung bình đẩy máu ở tuần hoàn hệ thống trở về tim và viết tắt là MSFP. Đó cũng là trị số áp suất đo được ở bất kỳ điểm nào của tuần hoàn hệ thống, khi máu hoàn toàn ngừng chảy trong hệ mạch. Trị số của MSFP tăng theo thể tích máu trong cơ thể, và tăng khi kích thích giao cảm.

Người ta đã xây dựng công thức tính lưu lượng máu về VR (venous return, lít/phút) bằng hiệu của áp suất trung bình hệ thống đưa máu về (MSFP, mmHg) trừ áp suất nhĩ phải RAP (right atrial pressure, mmHg), tất cả chia cho sức cản đối với máu tĩnh mạch về RVR (resistance to venous return, mmHg/lít/phút). Công thức như sau:

$$VR = \frac{MSFP - RAP}{RVR}$$

Với người bình thường, như trên đã nói, MSFP bằng 7 mmHg, áp suất nhĩ phải bằng 0 mmHg, sức cản tĩnh mạch 1,4 mmHg/lít/phút. Thay trị số vào công thức ta có:

$$VR = \frac{7 - 0}{1,4} = 5 \text{ lít/phút}$$

Lưu lượng máu về tim đúng bằng lưu lượng tim bơm máu đi trong điều kiện sinh lý bình thường.

Những điều nói trên đây hiện nay là kiến thức lý thuyết nhiều hơn là đã có ứng dụng thực hành.

SINH LÝ VI TUẦN HOÀN

Vi tuần hoàn hay tuần hoàn mao mạch là nơi thực hiện cụ thể nhất và hiệu lực nhất những mục tiêu cuối cùng của tuần hoàn máu là: đem chất dinh dưỡng đến cho mô và lấy đi các chất thải của tế bào. Các thành mỏng của mao mạch là nơi trực tiếp trao đổi các chất giữa máu và dịch kẽ là dịch bao quanh và nuôi tế bào.

1. CẤU TRÚC CỦA HỆ MAO MẠCH

Mỗi cơ quan có một mạng vi tuần hoàn đặc biệt, phù hợp với nhu cầu riêng của mình. Thường động mạch nuôi cơ quan chia nhánh từ 6 đến 8 lần thành tiểu động mạch có đường kính trong dưới 20 micromet, nhánh cuối cùng chuyển máu vào mao mạch.

Toàn thân thể người có chừng 10 tỷ mao mạch với một diện tích trao đổi chất chừng 500 đến 700 mét vuông (đó là xấp xỉ diện tích một sân bóng đá). Như vậy bất kỳ tế bào hoạt động chức năng nào cũng có một mao mạch nuôi nó không cách xa quá 20 đến 30 micromet.

Máu từ tiểu động mạch, qua tiểu động mạch tận cùng, rồi vào mao mạch. Máu chạy suốt mao mạch sang tiểu tĩnh mạch, các tiểu tĩnh mạch tụ lại thành tĩnh mạch, cuối cùng máu về tim.

Tiểu động mạch có lớp cơ khỏe có thể làm cho đường kính mạch thay đổi gấp nhiều lần, còn tiểu động mạch tận cùng chỉ có ít sợi cơ trơn vòng quanh mạch từng chỗ, các sợi cơ trơn rải rác này được tượng trưng ở hình 3-9 bằng các chấm đen. Khi tiểu động mạch tận cùng bắt đầu thông vào mao mạch, chỗ đó thường có một sợi cơ trơn bao quanh chỗ bắt đầu mao mạch. Đó là cơ vòng trước mao mạch có chức năng mở đóng lối vào mao mạch.

THÀNH MAO MẠCH

Thành mao mạch rất mỏng chỉ 0,5 micromet, gồm một lớp tế bào nội mô, phía ngoài bọc màng nền. Đường kính mao mạch từ 4 đến 9 micromet vừa đủ cho một hồng cầu ép mình kéo dài ra để đi qua.

LỖ MAO MẠCH

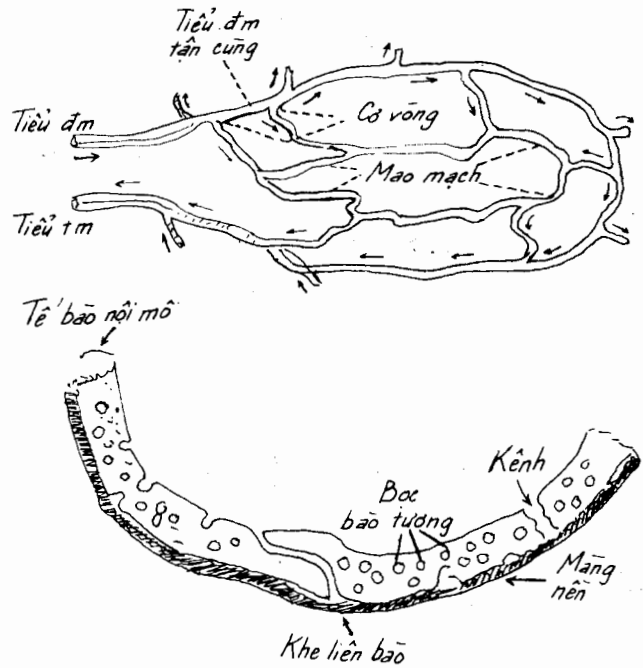
Từ lâu người ta vẫn giả định là thành mao mạch có những cái "lỗ" (pore) để các chất qua lại giữa lòng mạch với bên ngoài mạch. Nghiên cứu gần đây cho thấy đó là hai loại lỗ đi gọi là khe và kênh. Loại lỗ thứ nhất là khe liên bào, đó là một khe hẹp giữa hai tế bào nội mô tiếp giáp nhau. Từng lúc khe bị lấp do một mảnh protein gắn hai tế bào nội mô dính vào nhau, nhưng rồi mảnh đó lại đứt và dịch lại chảy qua khe. Khe hẹp chỉ chừng 6 đến 7 nanomet (1 nanomet = 10^{-3} micromet = 10^{-6} milimet), tức là khe hơi nhỏ hơn đường kính phân tử albumin.

Loại "lỗ đi" nữa qua thành mao mạch, thực chất như sau. Ở tế bào nội mô có những bọc bào tương (plasmalemmal vesicle). Bọc đó hình thành do thẩm huyết tương và dịch ngoại bào, nó di chuyển từ từ trong tế bào nội mô và người ta cho rằng (chứ chưa chứng minh) nó vận chuyển các chất qua thành mao mạch. Người ta cũng cho rằng các bọc đó hòa vào nhau tạo những con kênh (như con sông đào) xuyên qua thành mao mạch để dịch và các phân tử to đi qua đó. Nhiều thực nghiệm khác lại đã khiến ta nghĩ rằng loại bọc và kênh không quan trọng lắm.

Dù sao, cũng biết chắc chắn rằng những "lỗ" thường có đặc điểm phù hợp với nhu cầu của cơ quan.

Ở não, khe giữa hai tế bào nội mô rất hẹp nên chỉ để lọt những phân tử rất nhỏ. Người ta gọi đặc điểm đó là hàng rào máu não.

Ở cầu thận có những lỗ bầu dục gọi là cửa sổ giúp cho sự lọc ở cầu thận có cường độ cao.



Hình 3-9. Mao mạch.

Trên: cấu trúc mạng mao mạch mạc treo.

Dưới: cấu trúc thành mao mạch với hai loại "lỗ",
là khe liên bào và kênh.

Ở gan thì khe rất rộng, để lọt qua hầu như toàn bộ các chất tan, kể cả protein huyết tương.

2. VẬN MẠCH VÀ TRAO ĐỔI QUA THÀNH MAO MẠCH

2.1. VẬN MẠCH VÀ CHỨC NĂNG TRUNG BÌNH CỦA HỆ MAO MẠCH

Máu không chảy liên tục trong mao mạch mà từng quãng vài giây hay vài phút lại ngừng rồi lại chảy. Như vậy là do hiện tượng vận mạch tức là sự đóng mở từng lúc của cơ vòng trước mao mạch và sự co giãn của tiểu động mạch tận cùng.

Điều hòa vận mạch

Nồng độ oxy ở mô là yếu tố quan trọng nhất ảnh hưởng đến việc đóng mở các mao mạch. Khi cần tiêu dùng nhiều oxy và chất dinh dưỡng thì mao mạch mở lâu thời gian hơn.

Chức năng trung bình của hệ mao mạch

Đó là cường độ trung bình của lưu lượng máu qua một mạng mao mạch, là áp suất trung bình trong mạng và là tốc độ trung bình của sự vận chuyển chất qua thành mao mạch. Như vậy là từng mao mạch thì hoạt động ngắt quãng, nhưng toàn bộ mạng mao mạch thì hoạt động liên tục.

2.2. TRAO ĐỔI CHẤT GIỮA MÁU VÀ DỊCH KÊ

Khuyếch tán qua màng mao mạch

Khuyếch tán là phương thức quan trọng nhất của trao đổi chất giữa huyết tương và dịch kê. Khi máu chảy trong lòng mao mạch thì cực kỳ nhiều phân tử nước và các hạt chất tan khuếch tán qua rồi lại khuếch tán về, đi đi lại lại qua thành mao mạch tạo nên một sự pha trộn liên tục giữa huyết tương và dịch kê. Khuếch tán là hiện tượng phân tử nước và chất tan có vận động nhiệt làm cho di chuyển ngẫu nhiên theo hướng này rồi lại đổi hướng khác.

Các chất tan trong mỡ có thể khuyếch tán trực tiếp qua màng tế bào không cần qua lỗ. Trong số này có oxy và carbon dioxid, tốc độ khuếch tán rất cao. Những chất không tan trong mỡ như ion natri, glucose, v.v. thì khuếch tán chậm.

Khuếch tán chất tan trong nước

Nhiều chất rất cần cho cơ thể và tan trong nước nhưng không qua được màng lipid của tế bào nội mô. Đó là nước, glucose, các ion Na^+ , Cl^- . Tuy vậy các chất này có tốc độ vận động nhiệt rất lớn nên đã đi qua được các lỗ của mao mạch là các

khe liên bào. Tốc độ khuếch tán như vậy nhanh gấp 80 lần vận tốc di chuyển tuyến tính của huyết tương dọc lòng mao mạch. Nói một cách khác, trong thời gian một giọt máu đi qua hết một mao mạch, thì nước trong huyết tương giọt máu đó với nước trong dịch kẽ đã đủ thì giờ khuếch tán vào, pha trộn nhau, trao đổi chất cho nhau được 80 lần rồi.

Kích thước phân tử và lỗ

Lỗ ở mao mạch tức là khe liên bào có chiều rộng 6 đến 7 nanomet. Như vậy là chừng gấp 20 lần đường kính phân tử nước là phân tử nhỏ nhất trong các chất đi qua lỗ. Phân tử loại to nhất là phân tử protein hơi to hơn một chút so với đường kính lỗ. Còn các chất khác có đường kính trung gian như ion Na^+ , ion Cl^- , glucose, urê. Bảng 3-1 trình bày dữ liệu về kích thước phân tử và tính thấm phân tử đó qua lỗ mao mạch.

Bảng 3-1. TÍNH THẤM TƯƠNG ĐỐI (SO VỚI NƯỚC) CỦA LỖ MAO MẠCH CƠ ĐỐI VỚI CÁC LOẠI PHÂN TỬ CÓ KÍCH THƯỚC KHÁC NHAU.

Chất	Trọng lượng phân tử	Tính thấm
Nước	18	1,00
NaCl	58,5	0,96
Urê	60	0,8
Glucose	180	0,6
Inulin	5000	0,2
Myoglobin	17000	0,03
Hemoglobin	68000	0,01
Albumin	69000	0,0001

Qua đây ta thấy tính thấm với glucose chỉ bằng 0,6 so với nước, nhưng tính thấm của lỗ với phân tử albumin thì cực nhỏ.

Cũng cần biết là lỗ của mỗi loại mô có tính thấm rất khác nhau. Lỗ mao mạch gan có tính thấm cao đến mức protein huyết tương cũng thấm qua dễ dàng như nước. Còn màng cầu thận có tính thấm đối với nước cao gấp 500 lần mao mạch cơ nhưng màng này lại không để lọt protein vì tính thấm với protein thì xấp xỉ bằng của mao mạch cơ. Như vậy là tính thấm của lỗ không hoàn toàn máy móc theo kích thước, mà mang tính chọn lọc phù hợp với chức năng mao mạch từng mô.

Hiệu nồng độ và khuếch tán "thực" qua màng mao mạch

Một chất có tốc độ khuếch tán "thực" tỉ lệ thuận với hiệu nồng độ chất đó hai bên màng. Nồng độ oxy trong máu cao hơn ở dịch kẽ nên oxy khuếch tán từ máu sang dịch kẽ. Thực ra các phân tử oxy, do vận động nhiệt, luôn luôn khuếch tán cả hai chiều (xem bài màng tế bào) nhưng chiều từ máu sang dịch kẽ có cường độ cao hơn nên kết quả cuối cùng gọi là khuếch tán "thực" (net diffusion) theo chiều sang dịch kẽ. Carbon dioxid có nồng độ cao phía bên dịch kẽ nên khuếch tán thực sang phía huyết tương trong lòng mao mạch. Các chất dinh dưỡng quan trọng thường có tốc độ khuếch tán cao, nên chỉ cần chênh lệch nồng độ rất nhỏ cũng đủ khuếch tán đáp ứng nhu cầu, thí dụ nồng độ oxy ở dịch kẽ chỉ kém huyết tương trong mao mạch một phần trăm thôi, cũng đủ tạo khuếch tán oxy sang nuôi mô.

3. ĐỘNG HỌC CỦA TRAO ĐỔI QUA THÀNH MAO MẠCH

Có bốn loại lực chi phối sự di chuyển chất dịch và các chất tan qua thành mao mạch, đó là áp suất mao mạch, áp suất dịch kẽ, áp suất keo huyết tương và áp suất keo dịch kẽ. Tương quan giữa bốn lực này còn chịu ảnh hưởng của việc tạo bạch huyết.

3.1. ÁP SUẤT Ở MAO MẠCH

Đã có hai phương pháp đo áp suất ở mao mạch: (1) luồn pipet trực tiếp đo được kết quả trung bình 25 mmHg; (2) đo gián tiếp bằng phương pháp đẳng trọng, được trị số áp suất chức năng trung bình là 17mmHg.

Áp suất mao mạch đo bằng phương pháp pipet vi thể

Dùng pipet thuỷ tinh luồn thẳng vào mao mạch, và nối với một hệ thống vi áp kế để đo áp suất. Đó là phương pháp đã dùng cho mao mạch ở mô đã mổ ra ở động vật, và dùng cho quai mao mạch to ở gốc móng tay người. Kết quả đo là 30 đến 40 mmHg ở đầu mao động mạch (đầu mao mạch tiếp với tiểu động mạch) 10 đến 15 mmHg ở đầu mao tĩnh mạch, và chừng 25 mmHg ở quãng giữa của đoạn mao mạch.

Áp suất "chức năng" của mao mạch, đo gián tiếp bằng phương pháp đẳng trọng

Phương pháp đẳng trọng (isogravimetric method) ước tính áp suất mao mạch như sau. Đặt một đoạn ruột lên bàn cân và tiếp lưu máu qua mạch ruột. Áp suất động mạch được giảm dần làm áp suất mao mạch cũng giảm dần. Đến một mức thì áp suất thẩm thấu keo của protein huyết tương hút dịch từ thành ruột vào máu truyền, do đó trọng lượng đoạn ruột giảm đi làm cân cân nghiêng. Muốn giữ trọng lượng đoạn ruột

khởi giảm, người ta tăng áp suất tĩnh mạch. Nói cách khác là thực nghiệm duy trì áp suất mao mạch hằng định bằng cách làm giảm áp suất động mạch nhưng tăng áp suất tĩnh mạch. Kẻ đồ thị diễn biến giảm áp suất động mạch và đồ thị diễn biến tăng áp suất tĩnh mạch, hai đường gặp nhau ở trị số 17 mm Hg, gọi là áp suất chức năng của mao mạch. Đó là lực tạo sự cân bằng giữa mọi lực có xu thế làm di chuyển chất dịch ra hoặc vào mao mạch.

Người ta dễ dàng giải thích tại sao phương pháp luồn pipet vi thể cho kết quả cao hơn phương pháp đẳng trọng. Ta biết rằng khi luồn pipet vào mao mạch, thì mao mạch và tiểu động mạch tận cùng hoàn toàn mở cho máu chảy suốt thời gian thao tác đo áp suất. Còn trong điều kiện sinh lý (như nói trên đây ở đoạn 3.1.) của chu kỳ vận mạch có từng lúc mao mạch và tiểu động mạch tận cùng đóng lại không có máu chảy. Do đó có khái niệm về chức năng trung bình của mạng mao mạch, thấp hơn chức năng tức thời của từng đoạn mao mạch lúc đang mở cho máu chảy. Đương nhiên áp suất chức năng trung bình của mao mạch đo bằng phương pháp đẳng trọng là thấp hơn áp suất mao mạch liên tục mở đo trong phương pháp luồn pipet. Còn hai nguyên nhân nữa làm cho áp suất chức năng thấp hơn con số đo bằng luồn pipet, đó là: (1) mao tĩnh mạch (đầu mao mạch về phía tĩnh mạch) có rất nhiều hơn mao động mạch; (2) mao tĩnh mạch có tính thấm cao hơn mao động mạch gấp nhiều lần.

Tóm lại, áp suất chức năng trung bình của mao mạch được coi là đại lượng gần điều kiện sinh lý nhất.

3.2. ÁP SUẤT Ở DỊCH KẾ

Có nhiều phương pháp đo, mỗi phương pháp cho kết quả khác nhau đôi chút, nhưng thường kết quả là trị số hơi âm (thấp hơn áp suất khí quyển). Thường dùng nhất là ba phương pháp: luồn pipet, đặt nang, và đặt bắc bông.

Đo áp suất bằng pipet

Đầu pipet có đường kính chỉ chừng 1 micromet nhưng thể cũng đã là to gấp hai mươi lần hoặc hơn so với khoảng cách giữa các sợi proteoglycan của khoảng kẽ. Những công trình đầu tiên với phương pháp này công bố kết quả đo từ -1 đến +2 mm Hg và thường là trị số dương, nhưng sau đó các tác giả có kinh nghiệm và đo trên nhiều mô gần đây thu được kết quả chừng - 1 mm Hg có khi tới - 3 mm Hg.

Đo áp suất dịch kế tự do trong nang có lỗ đặt ở mô

Trong phương pháp đo gián tiếp này, dùng một cái nang rỗng bằng chất dẻo có đục nhiều lỗ nhỏ. Đặt nang vào mô rồi khâu vết mổ để một tháng cho liền sẹo. Thời gian đó đủ để mô mọc qua lỗ vào hốc nang, giáp với mặt trong của nang. Hốc nang

chứa đầy dịch, dịch này có thể chảy ra chảy vào qua các lỗ nang, dịch trong hốc nang như vậy tự do trộn với dịch kẽ và có áp suất bằng dịch ở kẽ mô. Chọc kim qua da, qua một lỗ nang vào đo áp suất dịch ở hốc nang. Kết quả đo ở mô lỏng lẻo dưới da, trung bình là -6 mm Hg. Thay vì cho nang lỗ to, dùng nang chất dẻo lỗ xóp để mô không mọc qua lỗ vào hốc nang, thu được kết quả áp suất từ -3 đến -5 mm Hg.

Đo áp suất dịch kẽ tự do bằng bắc bông

Dùng ống chất dẻo Teflon có chừng 8 sợi bông thò ra đầu ống, đặt ống đó vào mô. Sợi bông là một thứ bắc (như bắc đèn dầu) tiếp xúc dịch mô và hút dịch có áp suất như ở dịch kẽ vào ống Teflon và đo áp suất ở ống. Kết quả đo ở mô lỏng lẻo dưới da thường từ -1 đến -3 mm Hg.

Áp suất dịch kẽ ở mô có khung cứng bọc kín

Những mô loại đó như não trong hộp sọ, thận trong bao xơ cứng, mắt trong màng cứng, v.v. nếu đo áp suất dịch kẽ thì trị số thu được thường dương tính dù dùng phương pháp nào. Tuy nhiên áp suất đó vẫn thấp hơn bên ngoài khung cứng. Thí dụ áp suất dịch não tủy bao quanh não trung bình chừng +10 mm Hg, nhưng dịch kẽ não chừng +4 đến +6 mm Hg; áp suất nang bao quanh thận chừng +13 mm Hg, nhưng ở dịch kẽ thận chừng +6 mm Hg.

Đặc điểm của áp suất dịch kẽ. Vấn đề áp suất âm

Có những sự kiện lâm sàng trước đây khiến ta phải suy nghĩ về áp suất thấp ở dịch kẽ mà chưa giải thích được: (1) ở người lấy nhãn cầu, dưới mảnh da ghép che hốc mắt có tụ dịch có áp suất hơi âm hút da vào đáy hốc; (2) ở nhiều loại hốc tự nhiên có dịch tự do thăng bằng động với dịch kẽ xung quanh, áp suất thường âm, thí dụ khoang hoạt dịch khớp xương từ -4 đến -6 mm Hg, khoang màng dịch não tủy cũng từ -4 đến -6 mm Hg. Những nhận xét trên đây cùng các kết quả đo áp suất như trình bày phần trên, khiến ta phải nghĩ về hiện tượng có áp suất âm trong cơ thể. Nhà sinh lý học Guyton viết về sự kỳ diệu này của thiên nhiên trong sách giáo khoa sinh lý học rất được ngưỡng mộ của mình (1991): "Phải chăng áp suất dịch kẽ ở mô dưới da là thấp hơn khí quyển, thật thế ư?".

Tóm tắt: ý kiến chung phần lớn các nhà sinh lý học hiện nay cho rằng dịch kẽ ở mô lỏng lẻo dưới da là hơi thấp hơn khí quyển, trung bình chừng -3 mm Hg. Tuy nhiên ở các loại mô có lá xơ bọc mô lại với nhau thì dưới lá đó áp suất thường hơi dương hơn.

Nguyên nhân cơ bản của áp suất âm là sự bơm bạch huyết

Hệ bạch huyết là một thứ "đội công nhân quét đường" chuyên dọn thải dịch thừa, mảnh tế bào, các chất thải ra khe mô. Dịch thải đến mao mạch bạch huyết tận cùng thì mao mạch này co bóp đẩy đi, rồi dịch lại vào tuần hoàn. Mao mạch bạch huyết bơm dịch tạo áp suất hơi âm từng lúc ở mô lòng lẻo.

3.3. ÁP SUẤT THẨM THẤU KEO CỦA HUYẾT TƯƠNG

Áp suất thẩm thấu keo do protein

Áp suất thẩm thấu có ý nghĩa đối với sự sống vì gây vận chuyển nước cần cho tế bào. Áp suất thẩm thấu keo gọi tắt là áp suất keo (colloid osmotic pressure, oncotic pressure) là phần của áp suất thẩm thấu do các chất keo tạo ra, nói thế là phân biệt với phần do các chất tinh thể (như chất đường, chất điện giải) tạo ra. Áp suất keo là do các protein huyết tương, và có ý nghĩa đặc biệt trong trao đổi dịch và các chất tan qua thành mao mạch. Ta biết rằng áp suất thẩm thấu do các chất tinh thể thì bằng nhau giữa huyết tương và dịch kẽ, nên không có ảnh hưởng đối với trao đổi qua thành mao mạch. Còn áp suất keo ở huyết tương thì cao hơn hẳn ở dịch kẽ, chênh lệch đó tạo nên dòng chảy chất dịch qua lại thành mao mạch và qua khoảng kẽ (xem đoạn 3.5 dưới đây).

Protein huyết tương cũng có khuếch tán một ít vào dịch kẽ, nhưng được mạch bạch huyết nhanh chóng lấy ra khỏi dịch kẽ. Do đó nồng độ protein huyết tương là 7,3 gam/dl, còn protein ở dịch kẽ chỉ chừng 2 - 3 gam/dl.

Hiệu ứng Donnan đối với áp suất keo

Hiệu ứng Donnan là hiệu ứng làm cho áp suất keo của huyết tương trở thành cao hơn thêm 50 phần trăm so với trị số áp suất chỉ do protein. Sở dĩ như vậy vì protein là ion âm, có tác dụng giữ các ion dương, đặc biệt là Na^+ ở cạnh mình, thường chỉ giữ ở cạnh chứ không liên kết. Thế là các ion dương đó làm tăng số lượng hạt có hoạt tính thẩm thấu. Nói cách khác là các ion protein là những hạt thẩm thấu tạo áp suất thẩm thấu keo chúng lại còn giữ cạnh mình các ion Na^+ tức là thêm số hạt thẩm thấu, do đó áp suất thẩm thấu keo lại cao thêm một mức.

Trị số bình thường của áp suất keo huyết tương

Áp suất keo huyết tương bình thường 28mmHg, trong đó 19mmHg là do protein hòa tan và 9mmHg do ion dương được giữ ở cạnh protein bởi hiệu ứng Donnan.

3.4. ÁP SUẤT THẨM THẤU KEO CỦA DỊCH KẼ

Thông thường lỗ mao mạch nhỏ hơn kích thước của phân tử protein huyết tương,

nhưng cũng có một số lỗ to nên một lượng nhỏ protein huyết tương rò rỉ sang dịch kẽ, tạo áp suất keo dịch kẽ chừng 8 mm Hg.

3.5. TRAO ĐỔI CHẤT DỊCH QUA MÀNG MAO MẠCH

Áp suất thủy tĩnh ở đầu mao động mạch (tức đoạn mao mạch giáp tiểu động mạch) cao hơn 15 đến 20 mm Hg so với đầu mao tĩnh mạch (tức đoạn mao mạch giáp tiểu tĩnh mạch). Do chênh lệch đó, dịch được "lọc" từ đầu mao động mạch ra khoảng kẽ, rồi lại "tái hấp thu" từ khoảng kẽ về đầu mao tĩnh mạch. Động học của dòng chảy đó như sau:

Các lực gây lọc ở mao động mạch

Trị số trung bình các lực đó ở bảng 3-2.

Bảng 3-2. CÁC LỰC GÂY LỌC Ở MAO ĐỘNG MẠCH (TỪ MẠCH RA KHOẢNG KẼ)

Các lực	mm Hg
<i>1. Lực đẩy dịch ra khỏi mạch</i>	
Áp suất ở mao mạch	30
Áp suất âm dịch tự do ở kẽ	3
Áp suất keo dịch kẽ	8
Tổng cộng	41
<i>2. Lực hút dịch vào mạch</i>	
Áp suất keo huyết tương	28
<i>3. Cộng hợp các lực</i>	
Đẩy ra	41
Hút vào	28
Lực đẩy ra thực	13

Như vậy áp suất lọc thực là 13 mm Hg, đó là lực đẩy dịch ở mao động mạch ra khoảng kẽ.

Các lực gây tái hấp thu ở mao tĩnh mạch

Ở đây áp suất thủy tĩnh thấp nên tương quan các lực nghiêng về phía hấp thu vào mao mạch (Bảng 3-3).

Bảng 3-3. CÁC LỰC GÂY TÁI HẤP THU Ở MAO TĨNH MẠCH (TỪ KHOẢNG KẾ VỀ MẠCH)

Các lực	mm Hg
<i>1. Lực hút dịch vào mạch</i>	
Áp suất keo huyết tương	28
<i>2. Lực đưa dịch ra khoảng kẽ</i>	
Áp suất mao mạch	10
Áp suất âm dịch tự do ở kẽ	-3
Áp suất keo dịch kẽ	8
Tổng cộng	21
<i>3. Cộng hợp các lực</i>	
Hút vào mạch	28
Đưa ra kẽ	21
Lực đưa vào thực	7

Dòng chảy qua khoảng kẽ

Nhu vậy là chừng 0,5 phần trăm dịch huyết tương lọc ở đầu mao động mạch, rồi chảy qua khoảng kẽ tới đầu mao tĩnh mạch, ở đó chừng 9/10 được tái hấp thu về mao tĩnh mạch, còn lại chừng 1/10 chảy vào mao mạch bạch huyết.

Lọc và khuếch tán khác nhau thế nào

Khuếch tán là di chuyển cả hai chiều ra và vào qua thành mao mạch, do vận động nhiệt của phân tử các chất. Tốc độ khuếch tán cực lớn, trị số khuếch tán toàn thân thể chừng 240.000 ml/phút (240 lít/phút) tức là gấp 15.000 lần trị số lọc 16 ml/phút. Ở đầu mao động mạch (Bảng 3-2) tổng của lực đẩy ra là 41 mm Hg, là lớn hơn lực hút vào 28 mm Hg, hiệu $41 - 28 = 13$ ml/phút là lực đẩy ra thực. Lực này khiến cho khuếch tán (vận động nhiệt) ra nhiều hơn khuếch tán vào. Cán cân chênh lệch nghiêng về phía ra đó gọi là lọc với trị số 13 mm Hg của lực gây lọc.

3.6. THĂNG BẰNG STARLING ĐỐI VỚI TRAO ĐỔI QUA THÀNH MAO MẠCH

Từ cách đây gần một thế kỷ, E.H. Starling đã vạch ra rất đúng là ở màng mao mạch có một "trạng thái gần thăng bằng". Nói vậy có nghĩa là lượng dịch lọc ra không bằng mà chỉ suýt soát bằng lượng dịch hấp thu vào các mao mạch khác. Chênh lệch đó là lượng rất nhỏ chất dịch về tim bằng con đường bạch huyết. Dưới đây là tóm tắt số

liệu diễn tả "trạng thái gần thăng bằng" có thể gọi là thăng bằng Starling của chất dịch di chuyển qua thành mao mạch.

Bảng 3-4. CÁC LỰC TRONG THĂNG BẰNG STARLING (TRẠNG THÁI GẦN THĂNG BẰNG) Ở MAO MẠCH

Các lực	mm Hg
<i>1. Các lực trung bình đưa dịch ra</i>	
Áp suất mao mạch trung bình	17,3
Áp suất âm dịch tự do ở kẽ	-3,0
Áp suất keo dịch kẽ	8,0
Tổng cộng	28,3
<i>2. Lực trung bình đưa dịch vào</i>	
Áp suất keo huyết tương	28,0
<i>3. Cộng hợp các lực trung bình</i>	
Đưa dịch ra kẽ	28,3
Đưa dịch vào mạch	28,0
Lực đẩy ra thực	0,3

Như vậy gần thăng bằng có nghĩa là cán cân hơi lệch một chút, với 0,3 mm Hg nghiêng về phía lực lọc từ mao mạch đến khoảng kẽ mạnh hơn lực hấp thu trở về mao mạch. Chênh lệch dòng vận chuyển này gọi là lưu lượng lọc thực (net filtration). Bình thường trị số này chỉ chừng 2 ml/phút cho toàn cơ thể.

Hệ số lọc ở mao mạch

Đó là trị số của lưu lượng lọc thực quy về 1 mm Hg lực gây lọc. Ở phần trên ta đã thấy lực 0,3 mm Hg gây lọc 2 ml/phút, vậy 2 ml/phút: 0,3 mm Hg, ta có 6,67 ml/phút/mm Hg là hệ số lọc ở mao mạch.

Có thể phát biểu hệ số lọc quy về 100 gam mô tùy từng vùng cơ thể vì mỗi loại mô, tùy chức năng đặc hiệu của nó mà có hệ số lọc rất khác nhau. Như vậy hệ số lọc trung bình toàn thân của người 65 kg là xấp xỉ 6.67: 65, cho trị số 0,01 ml/phút/mm Hg/100 gam mô. Hệ số đó rất thấp ở não và cơ, trung bình ở mô dưới da, cao ở ruột, rất cao ở gan và thận. Liên quan đến hệ số lọc, là nồng độ protein ở dịch kẽ ở cơ cũng thấp nhất là khoảng 1,5 gam/dl, mô dưới da 2 gam/dl, ruột 4 gam/dl, và gan cũng cao nhất với 6 gam/dl.

Khi áp suất mao mạch quá cao bất thường, hệ số lọc ở đó tăng cao, gây phù. Ngược lại áp suất mao mạch quá thấp thì thể tích kẽ giảm bớt làm tăng thể tích máu.

TUẦN HOÀN ĐỊA PHƯƠNG

1. TUẦN HOÀN PHỔI

Tuần hoàn phổi còn gọi là tiểu tuần hoàn là vòng lưu chuyển máu kế tiếp theo vòng tuần hoàn hệ thống (đại tuần hoàn). Hai vòng đó kế tiếp nhau làm thành một vòng lớn lưu chuyển quanh thân thể và lưu lượng máu trong hai vòng chủ yếu là bằng nhau.

Riêng tuần hoàn phổi có đặc điểm là tuần hoàn trong chế độ áp suất thấp, với trị số huyết áp chỉ bằng 1/5 hoặc 1/6 so với tuần hoàn hệ thống, trung bình 15 mm Hg ở phổi so với 85 mm Hg ở hệ thống. Các đặc điểm sinh lý tuần hoàn phổi chủ yếu là gắn với chế độ áp thấp.

1.1. ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI HỌC

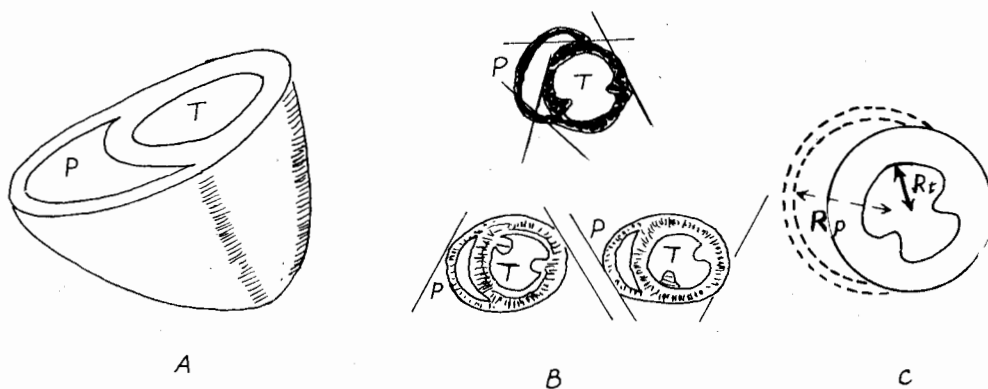
Các mạch máu phổi

Thành động mạch phổi mỏng chỉ bằng chừng 1/3 thành động mạch chủ. Các nhánh động mạch và tiểu động mạch đều ngắn hơn và có đường kính to hơn so với phần tương ứng ở động mạch hệ thống. Các thành động mạch đều mỏng và có hệ số nở (compliance) cao, tới 7 mm Hg. Các tĩnh mạch cũng đều ngắn, to và hệ số nở rất cao. Những đặc điểm nói trên là liên quan chặt chẽ với tuần hoàn trong áp thấp và gặp sức cản thấp.

Tâm thất phải

Cơ thất phải mỏng, chỉ bằng chừng 1/3 chiều dày cơ thất trái. Buồng thất phải có mặt cắt không là hình tròn như buồng thất trái, mà là hình liềm. Xem hình 3-10 thấy thất phải ôm vòng quanh nửa thất trái, vách liên thất thực chất có thể coi như là vách dày của thất trái, thất trái gần như hình cầu, vách này lồi vào trong buồng thất phải làm cho thất phải hình liềm và ôm quanh nửa thất trái hình gần cầu. Thiên nhiên đã tạo ra đặc điểm hình thái học kỳ diệu này của tâm thất phải là để *hoàn thành chức năng bơm máu trong chế độ áp thấp*.

Theo định luật Laplace, thất hình cầu, khi cơ thất co, triển khai lực căng T (tension) thì tạo trong buồng thất một áp suất P tỉ lệ thuận với T và tỉ lệ nghịch với bán kính r của hình cầu (thất). Công thức viết là $P = 2T/r$. Thất trái vách dày, sức căng T mạnh, bán kính r nhỏ, hai tham số đó đều làm áp suất P có trị số cao, đẩy mạnh máu ra động mạch chủ. Thất phải thì vách mỏng, sức căng T không lớn nên P không cao, đặc biệt là bán kính r lớn ở mẫu số của vế phải của công thức Laplace. Mẫu số lớn thì



*Hình 3-10. Sơ đồ các mặt cắt thẳng góc với trục dọc của tim cho thấy đặc điểm hình thái học của thất phải (thành mỏng, bán kính lớn).
A: mặt cắt giải phẫu; P: thất phải; T: thất trái; B: các lát cắt siêu âm;
C: mô hình diễn tả gần đúng thất phải có bán kính R_p lớn hơn bán kính R_t của thất trái.*

phân số có giá trị thấp, điều đó có nghĩa là tạo áp suất P thấp, đúng theo yêu cầu của tuần hoàn phổi trong chế độ áp thấp. Ta nói rằng thất phải là một bộ phận của hình tròn có bán kính lớn hơn nhiều so với mặt cắt của thất trái. Nhìn các mặt cắt hai thất trái và phải ở hình 3-10 thấy rõ điều đó.

Tóm lại thất phải vách mỏng, buồng thất ôm quanh một bên thất trái, mặt cắt hình liềm là cơ sở hình thái học của chức năng bơm máu trong áp thấp.

Động mạch phế quản

Tuần hoàn phổi gọi là tuần hoàn chức năng vì làm chức năng đi lấy oxy, thải carbon dioxid. Nói thế để phân biệt với tuần hoàn hệ thống là tuần hoàn dinh dưỡng vì làm nhiệm vụ đi nuôi tế bào. Động mạch phổi mang máu nghèo oxy, là máu mang tính chất ở tĩnh mạch (venous blood), nên không thể làm nhiệm vụ dinh dưỡng. Mà phổi là một mô giống như mọi mô là cần dinh dưỡng tức là cần được cung cấp oxy. Ở đây, nhiệm vụ dinh dưỡng (cấp oxy) được giao phó cho động mạch phế quản. Động mạch phế quản xuất phát từ động mạch chủ mang máu giàu oxy, chiếm chừng 1 đến 2 phần trăm tổng lưu lượng tim. Máu của động mạch phế quản không tham gia trao đổi khí ở phế nang, mà đi cung cấp oxy cho các mô phổi bao gồm mô liên kết, vách phế nang, các thành phế quản to và nhỏ. Sau khi nhường oxy trở thành máu nghèo oxy thì máu đó phần lớn đổ vào tĩnh mạch phổi về nhĩ trái, phần nhỏ về nhĩ phải. Chính vì có máu của mạch phế quản đổ vào nhĩ trái, nên lưu lượng tim trái hơi cao hơn tim phải một chút.

Các mạch bạch huyết đổ vào ống bạch huyết phải, mang các chất lạ từ phế nang,

mang protein và nước từ dịch kẽ, hoàn thành chức năng làm sạch lòng phế nang và ngăn phù phổi (nếu ứ protein tạo áp suất keo có ở dịch kẽ và ứ nước, thì phù phổi).

1.2. ĐỘNG HỌC MÁU Ở HỆ MẠCH PHỔI

Áp suất máu

Đồ thị diễn biến áp suất máu trong thất phải và động mạch phổi, là giống như đồ thị áp suất thất trái và động mạch chủ ở hình 3-2. Có một điều khác, là các trị số áp suất đều thấp hơn các phần tương ứng của tuần hoàn hệ thống. Áp suất tâm thu thất phải chỉ chừng 25 mmHg, tâm trương 0-1 mmHg tức là chừng 1/5 so với thất trái.

Một đặc điểm nữa là áp suất hiệu số ở động mạch phổi rất cao, chiếm 2/3 trị số áp suất tâm thu (Ps 25 mmHg, Pd 8 mmHg, hiệu là 17 mmHg chiếm 2/3 của Ps). Ta biết bên động mạch chủ áp suất hiệu chỉ chiếm 1/3 trị số áp suất tâm thu (Ps 110, Pd 70, hiệu là 40 chỉ chiếm chừng 1/3 của Ps).

Áp suất trung bình ở mao mạch phổi là 7 mmHg. Áp suất tĩnh mạch phổi và áp suất nhĩ trái chỉ chừng 2 mmHg (từ 1 đến 5 mmHg).

Thể tích máu trong phổi

Trong phổi có chừng 450 mililit máu, tức là chừng 9 phần trăm tổng lượng máu tuần hoàn. Trong máu phổi có chừng 70ml là ở mao mạch phổi, phần còn lại chia gần như đều giữa động mạch và tĩnh mạch.

Chức năng chứa máu của phổi thể hiện là lượng máu trong phổi có thể thay đổi rất nhiều, từ mức bằng nửa bình thường, lên mức gấp đôi lúc bình thường. Thí dụ khi thở bài kèn dài, áp suất cao của khí trong phổi đẩy tới 25 ml máu từ phổi chuyển sang tuần hoàn hệ thống. Khi mất máu nhiều, máu cũng chuyển như vậy.

Khi suy thất trái hoặc cản trở dòng máu trong hẹp hai lá, hoặc máu lộn về thất trong hở hai lá, thì máu ứ lại phổi, lượng máu trong phổi lên gấp đôi lúc thường.

Máu tuần hoàn hệ thống chiếm thể tích lớn gấp chín lần so với máu ở hệ phổi, nên những sự chuyển dịch máu nói trên ảnh hưởng ít lên tuần hoàn hệ thống mà ảnh hưởng rất nhiều đối với tuần hoàn phổi.

Ba vùng lưu lượng máu phổi

Khi người ở tư thế đứng, áp suất thủy tĩnh (chiều cao cột máu) chia phổi làm ba vùng có lưu lượng máu khác nhau, có những nét chính như sau.

Vùng 1 ở đỉnh phổi, áp suất mao mạch thấp quá (do trọng lượng cột máu) không

đủ đưa máu qua mao mạch vì thành mao mạch bị áp suất khí phế nang làm xẹp. Ở vùng này suốt chu kỳ tim, không có máu qua.

Vùng 2 ở phần giữa phổi, lưu lượng máu ngắt quãng vì trong thì tâm thu áp suất máu đủ cao đẩy máu đi nhưng trong tâm trương không thắng được áp suất khí phế nang để đẩy máu đi.

Vùng 3 ở đáy phổi có máu chảy liên tục vì áp suất mao mạch luôn luôn cao hơn áp suất khí ở phế nang.

Khi ở tư thế nằm, toàn phổi có máu chảy liên tục, kể cả ở đỉnh phổi. Người ta nói là toàn phổi, có chế độ dòng máu chảy của vùng 3. Khi vận cơ mạnh, lưu lượng máu tăng cao và khắp phổi có chế độ dòng chảy vùng 3 (dòng liên tục).

1.3. ĐỘNG HỌC MÁU Ở MAO MẠCH PHỔI

Vách phế nang có chi chít mao mạch, nhiều đến mức các ống mao mạch nằm sát cạnh nhau. Như vậy máu chảy không là một dòng trong một ống mao mạch, mà có thể diễn tả một cách hình tượng đó là một dải máu, một lá máu ào ào qua một mặt phẳng. Quan sát tuần hoàn mao mạch phổi ếch (bài thực tập sinh lý học) cho ta hình ảnh đó khá rõ, tuy ếch là động vật máu lạnh có cường độ lưu lượng máu phổi thấp hơn ở người.

Áp suất mao mạch phổi chừng 7 mmHg, trị số đó nằm giữa quãng 2 mmHg của nhĩ trái và 15 mmHg ở động mạch phổi (đó bằng phương pháp "đẳng trọng" mô tả ở đoạn 3.1 bào Sinh lý vi tuần hoàn).

Thời gian máu lưu ở mao mạch phổi bình thường chừng 0,8 giây theo các tính toán. Khi lưu lượng máu tăng (vận cơ mạnh) thì thời gian đó ngắn lại chỉ còn 0,3 giây. Đồng thời nhiều mao mạch bình thường vốn đóng xẹp lúc nghỉ ngơi, nay nở ra dẫn máu lấy oxy. Như vậy chỉ cần chưa đầy một giây là đã đủ thời gian hoàn thành việc lấy oxy thải carbon dioxid ở phổi.

Động học của dịch kẽ ở phổi

Sự trao đổi các chất dịch qua thành mao mạch phổi cũng giống như ở mao mạch hệ thống về mặt hiện tượng, nhưng trị số các áp suất thì thấp rõ rệt: (1) áp suất mao mạch phổi chỉ 7 mmHg so với 17 mmHg ở mô ngoại vi; (2) dịch kẽ phổi có áp suất -5 đến -8 mmHg hơi âm so với mô dưới da ngoại vi; (3) thành mao mạch dễ lọt nhiều protein nên áp suất keo dịch kẽ chừng 15 mmHg tức khoảng gấp đôi ở ngoại vi; (4) vách phế nang cực mỏng nên áp suất khoảng kẽ nếu có giá trị chỉ hơi dương thôi (trên 0 mmHg) là đã làm rách biểu mô lót phế nang và dịch từ khoảng kẽ tràn vào lòng phế nang. Tương quan các lực làm di chuyển chất dịch qua thành mao mạch phổi như sau.

Bảng 3-5. CÁC LỰC LÀM DI CHUYỂN DỊCH QUA THÀNH MAO MẠCH PHỔI

Các lực	mmHg
<i>1. Lực đưa dịch từ mao mạch ra khoảng kẽ phổi</i>	
Áp suất mao mạch	7
Áp suất keo dịch kẽ	14
Áp suất âm dịch kẽ	-8
Tổng cộng	29
<i>2. Lực đưa dịch hấp thu về mao mạch</i>	
Áp suất keo huyết tương	28
<i>3. Cộng hợp các lực</i>	
Đưa dịch ra kẽ	+29
Hút dịch vào mạch	-28
Áp suất lọc thực	+1

Áp suất lọc thực ở thành mao mạch phổi tạo nên một dòng dịch chảy từ mao mạch sang khoảng kẽ, một phần nhỏ dịch đó bay hơi ở phế nang, còn thì được hệ bạch huyết bơm quay trở về vòng tuần hoàn.

Áp suất âm khoảng kẽ. Vấn đề cơ chế giữ phế nang khô và cơ chế phù phế nang

Một vấn đề rất quan trọng của phổi là cần giữ phế nang khô. Biểu mô phế nang không đủ kín để bọc lót cho dịch khỏi rò rỉ từ khoảng kẽ vào phế nang, mà vẫn có lượng lớn nước, điện giải, thậm chí các protein to đi qua khe hở giữa các tế bào biểu mô mà vào phế nang. Tuy nhiên hệ bạch huyết duy trì áp suất âm ở khoảng kẽ tạo thành lực hút dịch thừa trong lòng phế nang, hút về dịch kẽ rồi từ đó vào mao mạch phổi hoặc vào bạch huyết. Như vậy bình thường trong lòng phế nang luôn luôn khô, có chăng một lượng rất nhỏ dịch rỉ từ biểu mô ra lắng trên mặt phế nang chỉ vừa đủ giữ độ ẩm cần thiết.

Phù phổi là hiện tượng giữ nước do cơ chế giống cơ chế phù ở mọi mô. Phù phổi thường do một trong hai nguyên nhân chính: (1) tăng áp mao mạch phổi do suy tim trái hoặc do bệnh van hai lá cản trở máu tĩnh mạch phổi xuống thất trái; (2) tổn thương màng mao mạch phổi do nhiễm khuẩn (bệnh viêm phổi) hoặc do thở phải khí độc (cũng gọi là hơi ngạt) như clo, lưu huỳnh dioxit (SO₂). Thông thường thể tích dịch khoảng kẽ không vượt quá 100 mililit), vượt mức đó thì trạng thái "phù

kế phổi" chuyển sang "phù phế nang": màng biểu mô phế nang bị đục, dịch từ khoảng kẽ tràn vào lòng phế nang. Khi phù phổi nhẹ thì dịch còn ở khoảng kẽ, nhưng thông thường phàm khi đã có phù ở kẽ thì hầu như bao giờ dịch cũng tràn vào phế nang, và phù phế nang nặng thì bị chết ngạt.

Lề an toàn phù phổi là các yếu tố ngăn chặn xuất hiện phù, đó là: (1) áp suất âm dịch kẽ phổi; (2) bơm bạch huyết bơm dịch ra khỏi khoảng kẽ, và (3) tăng thẩm thấu dịch vào mao mạch phổi do giảm protein dịch kẽ khi tăng dòng bạch huyết.

1.4. ĐIỀU HOÀ TUẦN HOÀN PHỔI

Tuần hoàn phổi được điều hoà do một cơ chế tại chỗ làm cho máu được phân phối hợp lý với chức năng phổi: trong các vùng phổi, đâu nhiều oxy thì đẩy nhiều máu đến, đâu ít oxy thì ngược lại; lại có cơ chế thần kinh giúp thực hiện chức năng dự trữ máu của phổi.

Phân phối lưu lượng máu trong phổi

Các mạch máu phổi thường thụ động giãn ra khi áp suất tăng, co nhỏ khi áp suất giảm. Tuy vậy cũng có cơ chế tự động điều hoà lưu lượng từng khu vực như sau. Khi giảm phân áp oxy ở một vùng phổi, thì mạch máu khu vực đó từ từ co lại trong vòng 3 đến 10 phút sau đó. Đây là hiện tượng ngược chiều với máu ở tuần hoàn hệ thống là mô nào thiếu oxy thì mạch máu mô đó giãn. Tính chất ngược chiều của đáp ứng mạch phổi so với mạch hệ thống đối với giảm nồng độ oxy không phải là điều mâu thuẫn. Ngược lại, đó chính là một hiện tượng rất sinh lý nếu ta phân tích như sau. Ở mô ngoại vi, chỗ nào nồng độ oxy thấp thì mạch giãn ra, đưa thêm nhiều máu đến, cung cấp thêm oxy cho mô đang cần. Còn ở phổi chỗ nào nồng độ oxy thấp thì mạch co lại máu đến ít, chỗ nồng độ oxy cao thì mạch giãn máu đến nhiều, đó là một đáp ứng sinh lý: đâu nhiều oxy thì giãn mạch, máu đến nhiều để chở được nhiều oxy mang đi, đâu ít oxy thì co mạch, máu đến ít cũng đủ rồi, mà dồn máu đến nơi có oxy để lấy oxy được nhiều.

Tóm lại, ta thấy tính chất của đáp ứng co hay giãn vùng mạch phổi là hoàn toàn phù hợp nhiệm vụ sinh lý: đâu có oxy nhiều thì máu đến nhiều.

Vai trò hệ thần kinh thực vật

Vai trò hệ thần kinh thực vật không thấy rõ lắm. Có lẽ tác dụng đáng chú ý nhất là xung động giao cảm làm co mạch dồn máu phổi sang tuần hoàn hệ thống, thực hiện chức năng dự trữ máu của phổi.

2. TUẦN HOÀN MẠCH VÀNH

Tuần hoàn mạch vành là tuần hoàn nuôi cơ tim tức là nuôi một cơ quan suốt đời

không ngừng bơm máu ngày đêm đi nuôi toàn cơ thể. Hệ mạch vành nằm trong khối cơ tim nên động học máu, nhất là ở thất trái, chịu ảnh hưởng sâu sắc của chu kỳ hoạt động tim. Tim là cơ quan tự động, nên cũng dễ hiểu là điều hòa tuần hoàn mạch vành chủ yếu do cơ chế tự động, tự điều hòa tại chỗ.

2.1. ĐẶC ĐIỂM HÌNH THÁI HỌC

Các động mạch vành xuất phát từ gốc động mạch chủ, chia nhánh nhỏ dần đi vào cơ tim. Tim được nuôi dưỡng hầu như hoàn toàn do máu hệ mạch vành cung cấp. Riêng lớp cơ mỏng sát nội tâm mạc, với bề dày chỉ 75 -100 micromet, được nuôi dưỡng do máu trực tiếp từ các buồng tim thấm vào. Có hai động mạch vành: trái và phải.

Động mạch vành phải chia nhánh nuôi thất phải và một phần thất trái. Nó có nhánh lên tưới máu cho nhĩ phải và hệ nút tự động, nhánh xuống tưới cho mặt trước, mặt bên và mặt sau của thất phải. Nhánh xuống ở rãnh phía sau thì tưới máu cho mặt sau của thất trái và phần sau của vách liên thất. Động mạch vành trái nuôi tim trái, có hai nhánh. Một nhánh xuống phía trước theo rãnh liên thất và nuôi mặt trước của thất trái cùng phần trước của vách liên thất, sau đó đến mỏm tim. Một nhánh vòng sang trái đi theo rãnh nhĩ thất trái, chia một nhánh lên nuôi nhĩ trái và một nhánh xuống nuôi mặt trước và mặt bên của thất trái. Các nhánh cuối cùng của các động mạch vành chia thành mạng lưới mao mạch xung quanh các sợi cơ tim.

Các tĩnh mạch vành đi ra mặt ngoài của tim, phần lớn đi song song cùng đường nhưng ngược chiều chảy của động mạch vành, đổ vào tĩnh mạch vành lớn rồi cuối cùng vào nhĩ phải. Trước khi đổ vào nhĩ, tĩnh mạch phình to thành xoang vành, tại cửa đổ vào nhĩ phải có một nếp màng gọi là van Thebesius. Phần lớn máu tĩnh mạch của cơ thất trái (75% của lưu lượng toàn bộ mạch vành) chảy vào xoang vành. Phần lớn máu tĩnh mạch của cơ thất phải đổ thẳng vào nhĩ phải, không hòa vào lưới tĩnh mạch toàn tim.

Phân phối thần kinh: các sợi giao cảm được phân phối rộng khắp trên hệ mạch vành. Các sợi phó giao cảm có rất ít.

Có rất ít ống nối thông các nhánh động mạch với nhau. Đặc điểm tổ chức này khiến cho khi một động mạch nào bị tắc thì rất khó phát triển tuần hoàn bàng hệ thay thế. Hậu quả là sự tưới máu vùng cơ tim tương ứng bị ngừng trệ. Điều này giải thích tại sao vùng có một nhánh mạch tắc dễ trở thành vùng bị nhồi máu (infact).

2.2. ĐỘNG HỌC MÁU TRONG HỆ MẠCH VÀNH

Áp suất và tốc độ máu

Áp suất và tốc độ di chuyển máu thay đổi theo các giai đoạn của chu kỳ hoạt

động tim. Ở thất trái thấy rõ rệt ba giai đoạn thay đổi áp suất và tốc độ máu trong mạch vành: (1) giai đoạn đầu của tâm thu, áp suất tăng đột ngột, còn tốc độ tuần hoàn tăng chậm sau đó; (2) giai đoạn tâm thu tiếp theo, áp suất vẫn cao nhưng tốc độ giảm vì cơ tâm thất bóp chặt ép vào mạch vành, mạch bị ép nhỏ lại, dẫn máu chậm; (3) giai đoạn tâm trương, áp suất giảm, tốc độ máu tăng do cơ tim giãn, lưới mạch vành được mở thông cả ở động mạch, mao mạch lẫn tĩnh mạch, máu chảy nhanh trong toàn bộ thì tâm trương. Còn ở thất phải cũng có giai đoạn tương tự, nhưng biến động không rõ nét như bên trái vì lực co thất yếu hơn.

Lưu lượng máu và tiêu thụ oxy

Lưu lượng mạch vành lúc nghỉ chừng 225ml/phút tức là khoảng 0,8ml/phút/gam cơ tim (tim nặng 250 - 300 g) như vậy là bằng 4-5 phần trăm toàn lưu lượng tim bơm. Khi vận cơ mạnh, lưu lượng tim tăng gấp 4-6 lần, công của tim tăng gấp 6-8 lần. Lưu lượng vành cũng tăng gấp 4-5 lần và như vậy mức tăng đó không tương xứng mức tăng công của cơ tim, nói khác là hơi thiếu máu cơ tim. Tuy nhiên hiệu suất sử dụng năng lượng của cơ tim tăng lên do ảnh hưởng các xung động thần kinh giao cảm. Mức tiêu thụ oxy khoảng 30 ml/phút lúc nghỉ, chiếm 12 phần trăm oxy tiêu thụ toàn cơ thể. Hiệu suất sử dụng oxy ở mạch vành, đánh giá bằng chênh lệch nồng độ oxy giữa động và tĩnh mạch, là 11-12 ml oxy/ 100 ml máu. Đó là hiệu suất cao nhất cơ thể.

Các lớp cơ tim có sức ép không bằng nhau. Lớp ngoài áp suất nhẹ, càng vào lớp trong áp suất càng cao, cao nhất là lớp cơ tim sát nội tâm mạc. Do áp suất cao đó, mạch máu ở lớp cơ tim gần nội tâm mạc bị ép nhỏ lại trong thì tâm thu và dòng máu tới đó rất ít.

2.3. ĐIỀU HÒA TUẦN HOÀN MẠCH VÀNH

Tuần hoàn mạch vành chịu ảnh hưởng chi phối của hệ thần kinh thực vật và của các chất tác dụng thông qua con đường thể dịch, trong đó đặc biệt có vai trò của oxy. Sự tự điều hòa tự động tại chỗ do oxy là yếu tố quan trọng và cơ bản nhất. Vai trò của các yếu tố điều hòa khác là thứ yếu hoặc là thông qua tác dụng của oxy.

Vai trò của oxy

Phân áp oxy của máu trong mạch vành là yếu tố trực tiếp điều hòa tại chỗ lưu lượng mạch vành. Khi nghỉ ngơi khoảng 65 đến 70% oxy trong máu động mạch vành đã được lấy vào sợi cơ tim. Khi tim tăng cường hoạt động, nhu cầu oxy tăng lên tương ứng nhưng máu không thể nhường thêm oxy vì phần còn lại chỉ có ít. Để đáp ứng nhu cầu đó, mạch vành giãn ra làm tăng lưu lượng máu nuôi cơ tim.

Cơ chế giãn mạch vành do thiếu oxy chưa được chứng minh đầy đủ, tuy vậy người ta cho là có hai cơ chế; (1) khi thiếu oxy, nhu mô tim giải phóng ra chất gây giãn mạch, thí dụ hư adenosin; (2) giảm phân áp oxy trong máu mạch vành làm mạch vành thiếu nuôi dưỡng sẽ giãn trương lực và giãn ra một cách thụ động.

Sự tăng tiêu thụ oxy cơ tim luôn luôn đi song song với tăng lưu lượng mạch vành. Sau đây là những yếu tố làm tăng tiêu thụ oxy cơ tim: cường độ làm việc của tim, hormon tuyến thượng thận, hormon tuyến giáp, digital, ion calci, nhiệt độ tim. Các yếu tố này đều làm tăng sử dụng oxy, tăng chuyển hóa sợi cơ tim, do đó làm giãn mạch vành, tăng lưu lượng mạch vành.

Các sản phẩm chuyển hóa cơ tim cũng có tác dụng tại chỗ làm tăng lưu lượng mạch vành. Đó là carbon dioxid, các ion lactat, pyruvat, kali.

Vai trò hệ thần kinh thực vật

Kích thích thần kinh thực vật đến tim có tác dụng lên lưu lượng mạch vành do hai con đường trực tiếp và gián tiếp. Con đường tác dụng trực tiếp là xung động giao cảm gây giãn mạch vành do đó làm tăng lưu lượng mạch vành, tức là tăng cung cấp máu nuôi tim. Con đường gián tiếp của hệ thần kinh đối với lưu lượng mạch vành là tùy tác dụng thần kinh làm tăng hay làm giảm mức hoạt động của tim mà lưu lượng mạch vành cũng tăng hay giảm tương ứng.

Tác dụng trực tiếp của hệ thần kinh thực vật đối với lưu lượng mạch vành là phụ thuộc vào sự phân phối loại sợi là giao cảm hay phó giao cảm. Sợi phó giao cảm có đến mạch vành của tâm thất, nhưng số lượng sợi nghèo nàn đến mức kích thích phó giao cảm không thấy tác dụng rõ rệt đối với lưu lượng mạch vành. Sợi giao cảm được phân phối rộng rãi trên hệ mạch vành nên có tác dụng rõ rệt, và hướng tác dụng phụ thuộc vào loại cảm thụ (receptor) nằm trên thành mạch vành. Có hai loại cảm thụ trên thành mạch vành là: (1) cảm thụ alpha gây co mạch, loại này chủ yếu ở mạch vành vùng ngoại tâm mạc; (2) cảm thụ beta gây giãn mạch, loại này chủ yếu ở trong khối cơ tim. Do đó khi có xung động giao cảm đến tim, có hiện tượng co mạch vừa phải ở vùng ngoại tâm mạc và giãn mạch trong khối cơ tim. Co mạch ở vùng ngoại tâm mạc là yếu tố ít ảnh hưởng đến cơ tim, còn giãn mạch trong khối cơ tim chính là yếu tố làm tăng lượng máu nuôi cơ tim đáp ứng nhu cầu khi cơ tim hoạt động. Tóm lại, tác dụng trực tiếp của hệ thần kinh thực vật chủ yếu là tác dụng giao cảm gây giãn mạch vành, tăng lưu lượng máu nuôi cơ tim.

Tác dụng gián tiếp của hệ thần kinh thực vật đối với mạch vành là quan trọng hơn tác dụng trực tiếp, và do thông qua tác dụng lên hoạt động cơ tim và lên chuyển hóa cơ tim. Cụ thể đó là tác dụng lên mức tiêu thụ oxy làm phân

áp oxy giảm thấp, và nồng độ các sản phẩm chuyển hóa tăng cao. Hai yếu tố này tác dụng tại chỗ làm tăng lưu lượng mạch vành như vừa nói ở phần trên. Giao cảm làm tăng hoạt động tim do tăng cả tần số tim đập (số lần/phút) lẫn tăng lực co bóp của cơ tim, do đó làm tăng mức chuyển hóa và mức sử dụng oxy của cơ tim. Kết quả là ở cơ tim có nồng độ cao các sản phẩm chuyển hóa và nồng độ thấp oxy. Các yếu tố này tác dụng tại chỗ gây giãn mạch vành, làm tăng lưu lượng cơ tim. Ngược lại kích thích phó giao cảm làm giảm hoạt động tim, do đó làm giảm chuyển hóa, giảm tiêu thụ oxy cơ tim và giảm lưu lượng mạch vành.

3. TUẦN HOÀN NÃO

Tuần hoàn não là tuần hoàn nuôi bộ não, cơ quan cao nhất chi phối mọi cơ quan mọi chức năng toàn cơ thể. Sự cung cấp máu cho não là việc thiết yếu đến mức là đối với mọi cơ quan khác thì có thể ngừng tuần hoàn nhiều giờ hoặc nhiều ngày, nhưng đối với não không thể ngừng tuần hoàn quá 4 phút. Quá mức đó, não ngừng hoạt động vĩnh viễn không bao giờ có thể hồi lại được.

3.1. CƠ SỞ HÌNH THÁI HỌC

Động mạch

Có bốn động mạch bảo đảm tưới máu nuôi não là hai động mạch cảnh trong (một trái, một phải) và hai động mạch đốt sống (một trái, một phải). Người ta cũng phân chia ở mỗi bên phải hay trái có hai dòng máu, một dòng phía trước do động mạch cảnh và một dòng phía sau do động mạch đốt sống.

Có hệ thống nối động mạch cảnh trong và động mạch đốt sống với động mạch cảnh ngoài. Khi có huyết khối ở động mạch cảnh trong thì mạch nối này có thể là đường tuần hoàn thay thế, bảo vệ cho não khỏi bị thiếu máu ở bán cầu tương ứng.

Đa giác Willis là một hệ thống mạch nối độc đáo, hình thành là một vòng kín gồm các động mạch thông trước và thông sau; từ vòng hình đa giác đó tỏa ra các động mạch lớn đi các phía. Động mạch thông trước nối hai động mạch não trước (tận cùng của hai động mạch cảnh trong). Động mạch thông sau nối các động mạch cảnh trong với các động mạch não sau.

Khi đến vỏ não, các động mạch có nhánh nối chằng chịt sang nhau. Khi có biến cố tắc, máu ở chỗ khác có áp suất cao hơn sẽ chảy sang bên có áp suất thấp do tắc. Nhờ đó tuần hoàn não vùng tắc lại được hồi phục. Khi tắc mạch nhỏ là mạch tận, thì nguy hiểm hơn vì không có mạch nối như ở mạch to.

Các động mạch não đều có hai nhánh nông và sâu, nhanh nông tưới máu nuôi

vỏ não, nhánh sâu tưới máu nuôi các nhân xám trung ương.

Tĩnh mạch

Thành các tĩnh mạch rất mỏng. Các tĩnh mạch có nhiều chỗ nối thông với nhau và không có van. Vì vậy máu có thể chảy theo cả hai chiều trong tĩnh mạch. Như vậy ta thấy cả động mạch lẫn tĩnh mạch của não đều có nhiều chỗ nối thông. Đó là cơ sở giải phẫu đảm bảo cho duy trì tuần hoàn liên tục cho cơ quan quan trọng như não mỗi khi có biến cố tắc. Tĩnh mạch cũng giống động mạch não ở chỗ có hai hệ, hệ nông hay hệ vỏ não, và hệ sâu hay hệ dưới vỏ. Các tĩnh mạch não cuối cùng đổ vào hai tĩnh mạch cảnh trong.

Phân bố thần kinh cho các mạch não

Có hai tổ hợp thần kinh:

* Các đám rối của động mạch cảnh. Có đám rối liên động mạch cảnh tại chỗ chia nhánh động mạch cảnh chung. Ở đây có các dây thiệt - hầu (IX), dây phế vị tức vagus (X), hạch giao cảm cổ trên.

* Các đám rối của động mạch đốt sống. Đoạn thẳng đứng của động mạch đốt sống nhận các nhánh từ dây thần kinh đốt sống trước trước và sau. Đoạn uốn cong của động mạch đốt sống trước khi vào sọ, và khúc trong sọ nhận các sợi từ hai dây thần kinh cổ đầu tiên. Đám rối hình thành và được phân bố đến tận đa giác Willis, nối với đám rối của động mạch cảnh trong.

3.2. ĐỘNG HỌC CỦA TUẦN HOÀN NÃO

Áp suất máu não

Người ta thường coi áp suất máu não là bằng huyết áp trung bình, tức là bằng trị số của huyết áp động mạch tuần hoàn hệ thống. Như vậy áp suất máu não vào khoảng 83 đến 85 mmHg. Tuy vậy trị số này có nhiều trường hợp khác huyết áp tuần hoàn hệ thống đo ở cánh tay.

Áp suất máu não thay đổi theo tư thế, thấp nhất ở tư thế đứng, cao lên khi nằm. Khi huyết động mạch hệ thống thay đổi trong giới hạn bình thường thì áp suất máu não cũng thay đổi tương ứng. Nhưng khi huyết áp hệ thống tăng cao thì áp suất ở động mạch não tăng với mức cao hơn nữa. Đặc điểm này liên quan đến tần suất cao của tai biến mạch máu não ở người tăng huyết áp. Khi huyết áp hệ thống sụt thì áp suất máu ở não sụt mạnh hơn nữa. Có một số trường hợp sốc, áp suất động mạch não không còn mà huyết vẫn đo được ở cánh tay.

Lưu lượng máu não

Lưu lượng máu não bình thường 700-750 ml/phút, bằng 14 - 15% lưu lượng tim bơm cho toàn cơ thể, quy ra đơn vị trọng lượng não là 50 - 55ml/100gam/phút. Lưu lượng này không cao nếu ta so sánh lưu lượng máu ở một số cơ quan khác quy ra đơn vị trọng lượng cơ quan. Các trị số lưu lượng theo đơn vị ml/100gam/phút lần lượt theo thứ tự giảm dần là như sau: thận cao nhất 420; cơ tim 84; gan 57,7; não 53,6; da 12,6; cơ 2,7. Tầm quan trọng của tuần hoàn não không thể hiện bằng giá trị của lưu lượng máu não hoặc bằng mức năng lượng do não tiêu thụ. Năng lượng sử dụng tỷ lệ chặt chẽ với mức tiêu thụ glucose, oxy và với lưu lượng máu; năng lượng đó là công, lâu nay thường tính bằng calo hay kilogam-met tuy thói quen của mỗi chuyên khoa, mà hệ quốc tế SI ngày nay khuyên dùng đơn vị joule. Các nhà sinh lý học đã có dữ liệu chứng minh rằng trong điều kiện vận động mạnh, mức tiêu dùng năng lượng toàn cơ thể tăng rất cao, lưu lượng máu toàn thân tăng cao, nhưng mỗi cơ quan, mỗi mô có mức biến động lưu lượng máu khác nhau phù hợp với điều kiện vận động mạnh. Riêng lưu lượng máu não vẫn giữ nguyên mức lúc nghỉ. Số liệu ở bảng 3-6.

Bảng 3-6: PHÂN PHỐI LƯU LƯỢNG MÁU TỚI CÁC CƠ QUAN VÀ MÔ LÚC NGHỈ VÀ LÚC VẬN CƠ MẠNH (DỮ LIỆU CỦA CHAPMAN VÀ MITCHELL).

Cơ quan hoặc mô	Lưu lượng máu (mililit/phút)		
	Lúc nghỉ	Lúc vận cơ	% so với lúc nghỉ
Não	750	750	100
Tim	250	750	300
Cơ	1.200	12.500	1042
Da	500	1.900	380
Thận	1.100	600	55
Bụng	1.400	600	43
Các cơ khác	600	400	67
Tổng lưu lượng	5.800	17.500	302

Điều nổi bật hơn hết là lưu lượng máu não rất hằng định. Lại có thực nghiệm khác dùng kỹ thuật tinh xảo hiện đại theo dõi sự diễn biến giá trị tức thời của lưu lượng máu não ở từng điểm nhỏ của não (256 điểm, qua 256 đầu dò). Khi nắm chặt bàn tay thì tăng lưu lượng dòng máu ở vùng vận động vỏ não bán cầu tương

ứng (đối diện). Khi viết thì tăng lưu lượng máu vùng chẩm, vùng lời nói Broca và nhiều vùng khác; viết chữ không chỉ là thực hiện công cơ học di chuyển cán bút mà là hoạt động nhiều vùng vỏ não liên quan đến ý nghĩa của chữ, hay nói đúng hơn là liên quan đến giá trị ngữ nghĩa (semantic value) của ngôn ngữ, bao gồm lời nói, chữ viết và sự suy nghĩ thầm trong lúc cầm bút viết mấy chữ. Khi chiếu sáng vào mắt thì tăng vọt lưu lượng máu ở vùng chẩm (ta biết vùng nhìn ở thùy chẩm). Các thực nghiệm trên làm tăng lưu lượng máu ở các vùng khu trú tương ứng ở vỏ não, nhưng các biến động khu trú này không làm thay đổi đáng kể trị số lưu lượng máu toàn bộ não. Những nghiên cứu khác so sánh não nghỉ ngơi thư giãn thí dụ nhân rồi đang lơ đãng nhìn trời xanh, với lúc não làm việc căng thẳng như đang suy nghĩ tìm hiểu về lý thuyết rất khó (thí dụ về thuyết tương đối của Einstein), thì tổng năng lượng sử dụng trong não không có khác nhau đáng kể (mức năng lượng sử dụng được đánh giá bằng lưu lượng máu, mức tiêu thụ oxy hoặc tiêu thụ glucose quy ra đơn vị công là joule, calo hay kilogam-met). Người ta phải ngạc nhiên thấy kết quả làm việc của não (trí tuệ) đã làm thay đổi bề mặt trái đất, đã đưa được con người cùng dụng cụ nghiên cứu khoa học lên vũ trụ, thế mà để làm việc đó, bộ não tiêu dùng năng lượng cực ít, năng lượng đó tính ra joule không đủ xúc một xéng đất, tính ra calo không đủ để đun sôi một ấm nước. Vì vậy để kết thúc đoạn lưu lượng máu não, tạm có thể rút ra hai điểm: (1) lưu lượng máu não và mức sử dụng năng lượng ở não rất hằng định trong mọi điều kiện não hoạt động từ tối thiểu đến tối đa; (2) năng lượng trí tuệ của não có lẽ hiện nay không thể đo đạc đánh giá bằng đơn vị công là joule được.

Thời gian máu qua não và sự tiêu thụ oxy, glucose

Máu chảy qua não khá nhanh, chỉ chừng 3 giây. Máu chảy qua màng não lâu hơn, chừng 9 giây. Tốc độ tuần hoàn này phụ thuộc vào áp suất ở động mạch cảnh. Lượng oxy tiêu thụ ở não bằng 18 phần trăm mức tiêu thụ oxy toàn cơ thể. Mức tiêu thụ glucose cũng chiếm tỷ lệ tương tự so với toàn thân. Não không có dự trữ glycogen, do đó não rất cần máu tuần hoàn liên tục cung cấp glucose. Khi thiếu glucose, các mô khác sử dụng đường mới (new glucose) tạo từ protein và mỡ, là một phương thức tiết kiệm glucose, để dành glucose ưu tiên cho não. Có tác giả cho rằng nhịn đói lâu ngày, cạn nguồn glucose thì não có sử dụng các thể ceton là sản phẩm thoái hóa mỡ.

3.3. ẢNH HƯỞNG MỘT SỐ CHỨC NĂNG KHÁC ĐỐI VỚI TUẦN HOÀN NÃO

Ảnh hưởng của tim

Não khá gần tim và nhận máu từ bốn động mạch lớn, nên mỗi tâm thu dồn đến phía não một làn sóng mạnh của lượng máu lớn, có thể làm cho não bị ép mạnh. Thiên nhiên đã tạo đặc điểm giải phẫu các động mạch đến não để tránh làn sóng

áp suất dội mạnh đó. Hai động mạch cảnh trong, trước khi vào não có hai đoạn cong ở ống cảnh và ở xoang. Hai động mạch đốt sống cũng có hai đoạn cong ở giữa đốt sống cổ 1 và đốt sống cổ 2, và ở giữa đốt sống cổ 1 với xương chẩm.

Nhờ có những đoạn cong ở động mạch, áp suất máu giảm bớt trước khi tới não. Ngoài ra còn có hiệu ứng Bayliss làm giảm bớt sóng dội máu tới não (xem đoạn 3.4 cùng bài).

Tuần hoàn não diễn ra trong sọ là một hộp cứng và kín, nên mỗi tâm thu đưa một lượng máu động mạch vào, thì có lượng máu tĩnh mạch tương đương ra khỏi não. Máu tĩnh mạch rời não còn do các nguyên nhân: áp suất còn lại sau khi đã qua mao mạch, sức đẩy của các động mạch não, sự đập của những đoạn động mạch cảnh đi qua xoang hang.

Ảnh hưởng của hô hấp

Khi hô hấp thông thường, ở thì hít vào áp suất trong lồng ngực giảm làm máu tĩnh mạch các nơi trở về tim. Tác dụng đó lại càng quan trọng đối với các xoang và các tĩnh mạch não. Như vậy ở thì hít vào máu não về tim nhiều, đồng thời não lại được đền bù ngay một thể tích máu tương ứng (do động mạch).

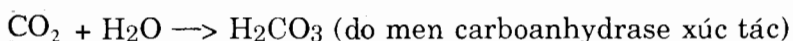
Động tác gắng sức (effort) còn gọi là sự lấy hơi hay nhịn hơi - thí dụ trước khi nhắc vật rất nặng - là một động tác hô hấp tiến hành như sau. Trước hết hít vào sâu, phổi đầy không khí, thanh quản đóng lại để các cơ thở ra co mạnh nhưng không khí không ra được mà bị ép trong phổi. Lúc này lồng ngực có áp suất dương cao, ngăn dòng máu tĩnh mạch về tim, trong đó có ngăn cả dòng máu tĩnh mạch não khiến thể tích máu trong não tăng lên. Khi thôi gắng sức, tức là không nhịn hơi nữa, máu tĩnh mạch não đột nhiên về nhanh tim mà chưa có máu động mạch lên thay thế ngay. Lúc này não hơi thiếu máu, gây triệu chứng tối mắt, choáng váng khi thôi gắng sức.

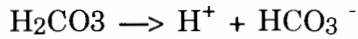
3.4. ĐIỀU HÒA TUẦN HOÀN NÃO

Các yếu tố điều hòa lưu lượng máu não là phân áp carbon dioxid, phân áp oxy, các yếu tố thần kinh và hiệu ứng Bayliss.

Phân áp carbon dioxid (CO₂)

Bình thường phân áp này xấp xỉ 40mmHg, khi tăng cao thì gây giãn mạch làm tăng lưu lượng máu não. Cơ chế tác dụng và các phản ứng thực hiện cơ chế đó là giống ở các mô khác, và qua cùng loại phản ứng. Cụ thể là có sự gắn nước tạo acid carbonic, tiếp đó acid này ion hóa tạo ion hydro:





Chính ion hydro H^+ là yếu tố gây giãn mạch não.

Do cơ chế thông qua ion H^+ , bất cứ chất nào khác nếu làm tăng độ acid của mô não, tức là tăng nồng độ ion H^+ , thì đều do đó mà làm giãn mạch, tăng lưu lượng máu não.

Ion hydro (H^+)

Ion hydro (H^+) có tác dụng làm giảm hoạt tính nơron đồng thời với làm tăng lưu lượng máu não. Do tăng lưu lượng, não thải CO_2 và phân áp CO_2 cùng nồng độ ion H^+ lại giảm xuống mức bình thường. Tác dụng này có hai ý nghĩa : (1) đó là cơ chế tự duy trì hằng định nồng độ ion hydro trong dịch quanh tế bào não, là điều kiện hoạt động bình thường của các nơron ; (2) tác dụng CO_2 được ứng dụng trong thực hành nghiệm pháp tăng thông khí để hoạt hóa não. Nghiệm pháp tăng thông khí là tăng lưu lượng thở (thở sâu và thở nhanh) trong 2 phút làm phân áp CO_2 giảm trong máu và cả trong máu lên não. Vì vậy nồng độ H^+ cũng giảm, gây co mạch não, thiếu máu não tạm thời. Đồng thời giảm nồng độ ion hydro H^+ làm tăng hoạt tính nơron. Hai yếu tố thiếu máu não và tăng hoạt tính nơron đều làm bộc lộ các ổ bệnh lý ra đường ghi điện não, nhất là các ổ động kinh.

Phân áp oxy

Phân áp oxy thấp có tác dụng gây giãn mạch làm tăng lưu lượng máu não. Máu đến nhiều, mang oxy đến, nâng phân áp oxy trở lên mức bình thường như cũ. Đó là cơ chế tự điều hòa lưu lượng máu não, cũng là tự điều hòa phân áp oxy máu não. Sự tự điều hòa lưu lượng máu não thực hiện qua hai cơ chế là cơ chế chất giãn mạch, và cơ chế giảm trương lực : (1) trong cơ chế chất giãn mạch, sự giảm phân áp oxy có tác dụng kích thích mô não giải phóng các chất giãn mạch, trong đó mạnh nhất là adenosin, ngoài ra còn có H^+ , K^+ , bradikinin, prostaglandin ; (2) trong cơ chế giảm trương lực, sự giảm phân áp oxy khiến tế bào thành mạch cũng thiếu oxy do đó thiếu năng lượng, giảm trương lực thành mạch đi đến giãn mạch thụ động.

Hệ thần kinh thực vật

Có tác dụng không nhiều đối với tuần hoàn não. Kích thích giao cảm gây co các mạch lớn, nhưng không gây co các mạch nhỏ ở não. Kích thích phó giao cảm gây giãn mạch nhẹ.

Hiệu ứng Bayliss. Tự điều hòa lưu lượng máu não

Hiệu ứng Bayliss là hiện tượng tự điều hòa lưu lượng máu não : chính áp suất cao trong mạch máu lại là yếu tố gây giảm áp suất cho trở về bình thường. Cơ chế thực hiện là một phản xạ thần kinh điều hòa vận mạch não, xuất phát từ các cơ

quan cảm thụ áp suất nằm trên thành động mạch. Khi huyết áp cao lên trên 140 mmHg hoặc khi thành mạch xơ cứng thì mất hiệu ứng Bayliss. Do đó người có huyết áp cao và xơ cứng mạch thì nguy cơ tai biến mạch máu não lại càng tăng thêm.

MỘT SỐ KỸ THUẬT THĂM DÒ CHỨC NĂNG TIM MẠCH

Bài này giới thiệu một số kỹ thuật về thăm dò chức năng, nhằm minh họa cho giáo trình sinh lý học tuần hoàn. Ghi điện tim, làm siêu âm tim và ghi tiếng tim là trong số những kỹ thuật đem lại nhiều thông tin nhất về chức năng sinh lý của hệ tuần hoàn.

1. ĐIỆN TÂM ĐỒ

Từ giữa thế kỷ 19 người ta đã biết có những hiện tượng điện đi kèm theo những hoạt động của các cơ nói chung cũng như của cơ tim nói riêng. Waller (1867) trong thực nghiệm đã thu được sức điện động của tim ở vùng lồng ngực. Nhưng dòng điện đó rất nhỏ, phải tính bằng milivon (mV), nên khi đó không có máy ghi lại được. Cho mãi tới 1903 Einthoven sử dụng một điện kế có dây rất nhạy cảm và ghi được dòng điện đó lên giấy, mở đầu cho sự phát triển khoa điện tim học.

Bình thường, cũng như mọi tế bào sống, màng của sợi cơ tim có hiện tượng phân cực, tức là khi nghỉ mặt ngoài có điện tích (+) so với bên trong, hiệu điện thế ở mặt ngoài so với mặt trong vào khoảng 80 đến 90 mV, gọi là *điện thế màng*. Khi hoạt động, ở mỗi sợi cơ tim xuất hiện một dao động của điện thế màng gọi là *dòng điện hoạt động*. Tổng hợp những dòng điện hoạt động của các sợi cơ tim gọi là *dòng điện hoạt động của tim*. Cơ thể con người là một môi trường dẫn điện tương đối đồng nhất, cho nên dòng điện do tim phát ra có thể truyền đi khắp cơ thể, ra tới da. Ta có thể ghi được dòng điện tim bằng cách nối hai cực của máy ghi điện tim với hai điểm khác nhau của cơ thể.

Cách mắc điện cực để ghi dòng điện hoạt động của tim gọi là *chuyển đạo*. Đồ thị ghi lại các biến thiên của dòng điện do tim phát ra trong khi hoạt động gọi là *điện tâm đồ* (ECG : electrocardiogram).

1.1. CÁC CHUYỂN ĐẠO TIM

Có hai loại chuyển đạo (đạo trình) là :

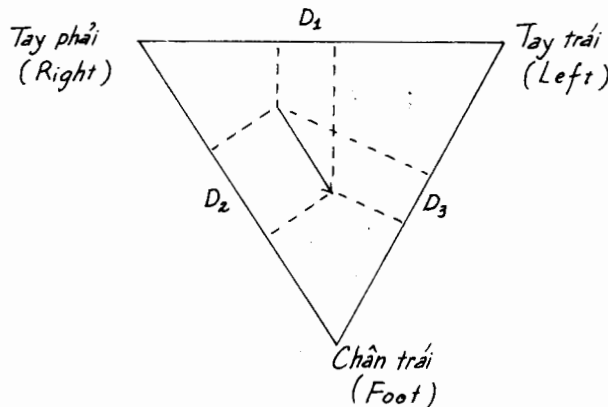
- Chuyển đạo trực tiếp.
- Chuyển đạo gián tiếp.

Chuyển đạo trực tiếp: là chuyển đạo khi đặt điện cực chạm vào cơ tim. Chỉ dùng chuyển đạo trực tiếp trên những người mở lồng ngực trong phẫu thuật, hoặc trên các động vật thí nghiệm.

Trên người bình thường thì dùng chuyển đạo gián tiếp, ngoài lồng ngực.

Chuyển đạo gián tiếp : Có 3 loại chuyển đạo gián tiếp là :

- Chuyển đạo song cực chi (chuyển đạo mẫu).
- Chuyển đạo đơn cực chi
- Chuyển đạo trước tim



Hình 3-11. Sơ đồ trục điện trong tam giác Einthoven

Trong mục chuyển đạo này, chỉ nói 3 chuyển đạo gián tiếp vì thường dùng trong thực hành y học lâm sàng.

1.1.1. Chuyển đạo song cực chi (chuyển đạo mẫu)

Einthoven dùng 3 điểm là tay phải, tay trái và chân trái tạo thành một tam giác để đặt chuyển đạo gián tiếp ghi điện hoạt động của tim.

Trục giải phẫu của tim đi từ trên xuống dưới, từ phải sang trái. Trục điện của tim gần như trùng với trục giải phẫu, tương trưng bằng một vectơ đi từ trên xuống dưới, từ phải sang trái.

Khi đặt 2 trong 3 điểm ở cổ tay và cổ chân ta sẽ có 3 chuyển đạo :

- D₁ : tay phải - tay trái
- D₂ : tay phải - chân trái
- D₃ : tay trái - chân trái

1.1.2. Chuyển đạo đơn cực chi

Chuyển đạo này thực ra vẫn dùng hai điện cực : một điện cực thăm dò và một điện

cực trung tính. Điện cực trung tính được tạo ra bằng cách nối 2 trong 3 điểm (tay phải, tay trái và chân trái) vào một điện trở 5000 Ω . Vì điện trở lớn như vậy nên điện thế ở cực này không đáng kể, Biến đổi điện ta ghi được là biến đổi điện ở cực thăm dò.

Có ba chuyển đạo đơn cực chi:

- aVR : chuyển đạo đơn cực chi tay phải
- aVL : chuyển đạo đơn cực chi tay trái
- aVF : chuyển đạo đơn cực chi chân trái,

1.1.3. Chuyển đạo đơn cực trước tim

Cực thăm dò đặt gần tim, trên da ngực. Cực trung tính đặt như trên. Có 6 chuyển đạo trước tim:

- V_1 : điện cực thăm dò đặt ở khe liên sườn IV, sát bờ phải xương ức.
- V_2 : điện cực thăm dò đặt ở khe liên sườn IV, sát bờ trái xương ức.
- V_3 : điện cực thăm dò đặt ở giữa V_2 và V_4 .
- V_4 : điện cực thăm dò đặt ở giao điểm của khe liên sườn V với đường giữa xương đòn trái.
- V_5 : Điện cực thăm dò đặt ở giao điểm của khe liên sườn V với đường nách trước bên trái.
- V_6 : điện cực thăm dò đặt ở giao điểm của khe liên sườn V với đường nách bên trái.

Chuyển đạo V_1, V_2 có điện cực thăm dò đặt trùng lên vùng thành ngực ở sát ngay trên mặt thất phải và gần khối tâm nhĩ, do đó V_1, V_2 được gọi là các chuyển đạo trước tim phải, chúng phản ánh các biến đổi điện thế của thất phải và khối tâm nhĩ.

Chuyển đạo V_5, V_6 ở thành ngực sát trên thất trái, được gọi là các chuyển đạo trước tim trái. Chúng phản ánh các biến đổi điện thế của thất trái.

1.2. CÁC BƯỚC TIẾN HÀNH GHI ĐIỆN TIM

1.2.1. Chuẩn bị dụng cụ, máy và bệnh nhân

Dòng điện tim có điện thế rất nhỏ, nên trong khi ghi nó rất dễ bị ảnh hưởng bởi các dòng điện tạp, muốn loại bỏ các dòng điện đó cần làm các việc sau đây:

- Đặt dây "đất" nối giường bệnh nhân nằm với đất, dây điện của máy phải cách điện.
- Bảo bệnh nhân nằm thật yên lặng, thoải mái, các bắp cơ mềm mại, mắt nhắm. Bỏ

các vật bằng kim loại trong người bệnh nhân ra.

- Với trẻ em giầy giũa hoặc bệnh nhân mà tâm thần quá kích động, run tay chân, thì phải cho bệnh nhân dùng thuốc an thần để ngủ yên.

- Phòng ghi điện tim phải có nhiệt độ khoảng 20°C, nếu nóng quá bệnh nhân ra mồ hôi sẽ làm biến đổi tính dẫn điện của da, nếu lạnh quá thì bệnh nhân bị rét run sẽ ảnh hưởng đến đường ghi điện tim.

- Trước khi đặt điện cực lên một vùng nào, phải tẩy các chất bẩn hay mỡ nhờn trên da vùng đó (bằng ête hay cồn), nhưng nhớ đừng làm xây xát da. Sau đó bôi lên da một chất dẫn điện như nước muối. Có thể làm tăng thêm sự tiếp xúc giữa điện cực và da bằng cách đệm một miếng gạc có thấm nước muối vào giữa da và điện cực.

- Đặt điện cực: chọn chỗ thật mềm để đặt điện cực, đừng đặt lên xương.

Điện cực là những mảnh kim loại tráng bạc hay thiếc, rộng 2 cm đến 4 cm, loại nhỏ đặt ở vùng trước tim (vì cần vị trí chính xác), loại lớn đặt ở các chi.

- Khi ghi các chuyển đạo thông dụng, theo quy ước quốc tế, các điện cực hoặc dây nối vào các điện cực có các màu như sau:

- * Màu đỏ đặt ở cổ tay phải.

- * Màu vàng đặt ở cổ tay trái.

- * Màu xanh lá cây đặt ở cổ chân trái.

- * Màu đen cho điện cực trung tính, đặt ở cổ chân phải.

1.2.2. Định chuẩn điện thế và thời gian

Trước khi ghi điện tim phải xác định tiêu chuẩn cho điện thế và thời gian.

Điện thế: Trước khi cho dòng điện tim chạy vào máy, ta phải phóng một dòng điện 1 mV vào máy làm cần máy lên độ cao 1 cm, gọi đó là định chuẩn (calibration).

Khi muốn cho các làn sóng cao lên để nghiên cứu kỹ hơn, người ta điều chỉnh cho 1 mV làm cần máy lên độ cao 2 cm và ghi ký hiệu là 2N vào giấy ghi điện tim.

Khi các sóng điện tim có biên độ quá cao, vượt ra ngoài khổ giấy, thì điều chỉnh cho 0,5 cm tương ứng với 1 mV và ghi ký hiệu là N/2.

Do đó muốn cho người đọc biết một bản điện tâm đồ ghi theo định chuẩn nào thì phải làm định chuẩn một đoạn ở đầu bản điện tâm đồ và ghi cạnh đó 2N hay N/2 tùy theo mức định chuẩn đã chọn.

Thời gian: Khi vận cho giấy chạy theo tốc độ 25 mm/s thì mỗi ô dài 1 mm tương ứng với: $\frac{1s}{25} = 0,04s$.

Khi vận cho giấy chạy theo tốc độ 50 mm/s thì mỗi ô dài 1 mm tương ứng với:

$$\frac{1s}{50} = 0,02 \text{ s}$$

Các máy hiện đại có khả năng chạy nhiều tốc độ: 2,5; 10; 25; 50; 100 mm/s, nên cứ theo cách trên tính ra giá trị thời gian của 1 ô.

Bình thường, người ta hay sử dụng tốc độ 25 mm/s tức là giá trị thời gian của 1 ô 1 mm là 0,04 s.

1.2.3. Ghi các chuyển đạo

Bật nút điều chỉnh cho máy ghi lần lượt các chuyển đạo sau (nếu máy một cần).

- D₁, D₂, D₃.
- aVR, a VL, aVF.
- V₁, V₂, V₃ V₄, V₅, V₆.

1.3. PHÂN TÍCH MỘT ĐIỆN TÂM ĐỒ

Trước hết cần kiểm tra kỹ thuật ghi xem có bị nhiễu không ? tránh những sai sót như mắc điện cực sai vị trí, vận nút hay đánh dấu nhầm chuyển đạo, dán nhầm điện tâm đồ, v.v.. Sau khi chắc chắn không có sai lầm kỹ thuật, ta tiến hành phân tích điện tâm đồ, có hai phần là nhận xét đại cương và phân tích các sóng.

1.3.1. Nhận xét đại cương ECG trên toàn bộ các chuyển đạo

Ta sẽ lần lượt nhận xét: nhịp tim, trục điện, và tư thế tim.

Nhịp tim : Nhịp xoang hay không xoang, nhanh hay chậm, đều hay không đều, với tần số trung bình bao nhiêu nhịp trong một phút, có ngoại tâm thu hay không (các ngoại tâm thu nhĩ thường hay bị bỏ sót). Nếu có bloc nhĩ - thất hay flutter thì phải tính riêng tần số nhĩ (PP) và ghi lại mức độ bloc 2/1, 3/1, v.v..

Cách tính tần số tim: có nhiều cách tính tần số tim, ở đây chỉ trình bày hai cách tính.

* Đo lấy một khoảng RR tính ra giây (RR^s) rồi lấy 60 chia cho nó, sẽ được tần số F:

$$F = \frac{60}{RR^s}$$

Thí dụ: ta đo được một khoảng RR = 0,80s, thì tần số tim là: $F = \frac{60}{0,80} = 75 \text{ c/min.}$

* Dùng thước đo.

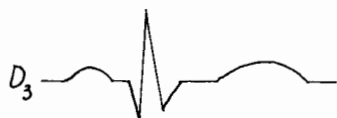
Xác định trục điện tim: để tính trục điện tim ta tính góc α của trục so với đường nằm ngang (còn gọi là trục 0°).

Quá trình khử cực thất luôn luôn đối hướng, tạo ra nhiều vectơ biểu hiện dòng điện khử cực và điện trường tim ở các điểm khác nhau, được gọi là vectơ khử cực tức thời. Tổng hợp các trục điện tức thời sẽ được trục điện tim trung bình. Bình thường góc $\alpha \approx 58^\circ$.

Cách xác định góc α : Có nhiều cách xác định góc α , ở đây chỉ nêu hai cách là dùng tam giác Einthoven và dùng tam trục kép Bayley.

- **Sử dụng tam giác Einthoven:** Phải dùng chuyển đạo D_1 và D_3 . Các bước tiến hành như sau:

* Đo biên độ của các làn sóng Q, R, S ở D_1 và D_3 với đơn vị milimet (1/10 mV). Trị số của các sóng dương (R, R' ...) được mang dấu (+), trị số các sóng âm (Q, S, S'...) được mang dấu (-).



Hình 3-12

Thí dụ:

$$D_1 \begin{cases} R_1 (R \text{ ở } D_1) = +4 \\ S_1 (S \text{ ở } D_1) = -1,5 \end{cases}$$

$$D_3 \begin{cases} Q_3 (Q \text{ ở } D_3) = -2 \\ R_3 (R \text{ ở } D_3) = +4,1 \end{cases}$$

* Tính tổng đại số của biên độ các sóng của mỗi chuyển đạo. Theo thí dụ trên ta có:

$$D_1: R_1 + S_1 = +4 + (-1,5) = 2,5$$

$$D_3: Q_3 + R_3 = (-2) + (+4,1) = +2,1$$

* Thể hiện các con số tính được thành những vectơ, đặt chúng trên nửa trục (+) hay nửa trục (-) của mỗi chuyển đạo tùy theo chúng có dấu (+) hay (-). Về độ dài của vectơ thì cứ mỗi đơn vị điện thế 1/10 mV tương đương với mỗi đơn vị của trục đã chia, ở đây là 1/2 cm.

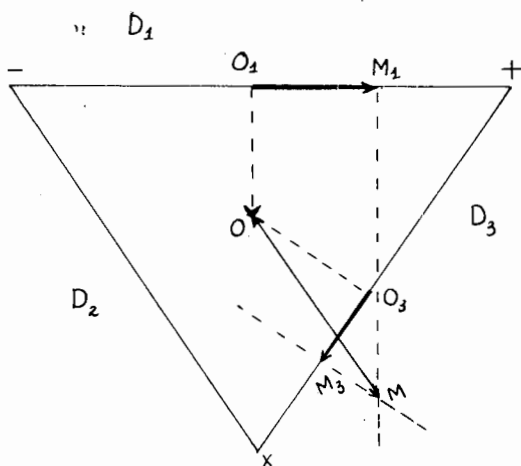
Theo thí dụ trên ta có các vectơ:

$$O_1M_1 = +2,5 \text{ đơn vị}$$

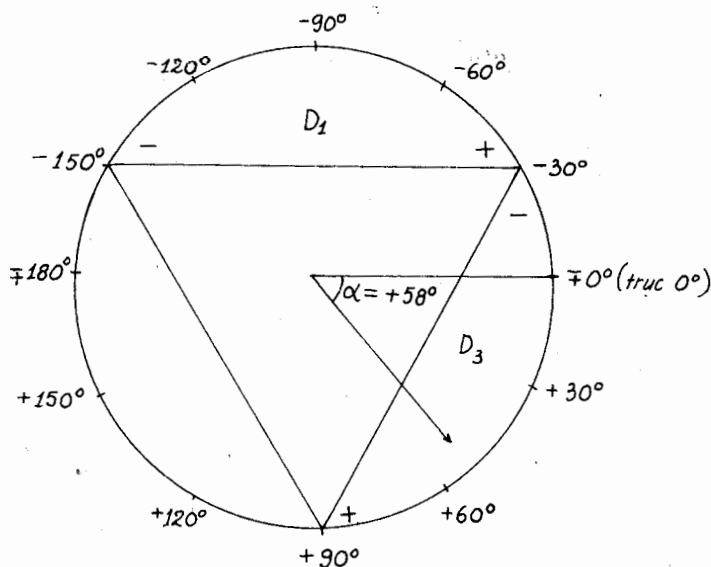
$$O_3M_3 = +2,1 \text{ đơn vị}$$

* Từ các vectơ này xác định trục điện tim OM (như trên).

* Xác định phương hướng của trục điện tim: vẽ xung quanh tam giác Einthoven một vòng tròn ngoại tiếp và chia độ vòng tròn đó như ở dưới.



Hình 3-13. Sơ đồ cách kẻ các vector tim trên chuyển đạo D_1 và chuyển đạo D_3 dùng xác định trục điện tim.



Hình 3-14. Sơ đồ vòng tròn ngoại tiếp tam giác Einthoven dùng xác định trục điện tim.

Góc làm bởi trục điện tim với trục 0° gọi là góc α .

Theo thí dụ trên góc $\alpha = +58^\circ$.

– *Sử dụng tam trục kép Bayley*: Các bước tiến hành:

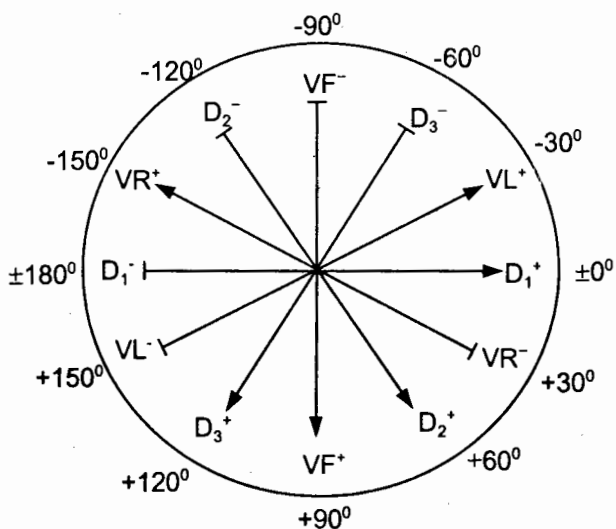
* Tìm trong 6 chuyển đạo ngoại biên xem phức hợp QRS ở chuyển đạo nào có tổng đại số biên độ gần 0 nhất. Ta gọi nó là “chuyển đạo A”. Trục điện tim sẽ gần vuông góc với trục của chuyển đạo A, và do đó nó gần trùng với trục của chuyển đạo vuông góc với chuyển đạo A, chuyển đạo này được gọi là “chuyển đạo B”.

* Nhìn vào phức hợp QRS của chuyển đạo B, xem tổng đại số biên độ của nó là (-) hay (+). Nếu là (-) thì trục điện tim sẽ trùng hướng với nửa trục (-) của chuyển đạo B, còn nếu (+) thì ngược lại.

* Muốn chính xác hơn nữa ta có thể làm thêm một động tác điều chỉnh: nhìn lại phức hợp QRS của chuyển đạo A, nếu:

. Có trị số dương thì phải điều chỉnh mũi của trục điện tim độ 10 hay 15° (tùy theo dương nhiều hay ít) trên vòng tròn về phía nửa trục dương của chuyển đạo A.

. Có trị số âm thì làm ngược lại.

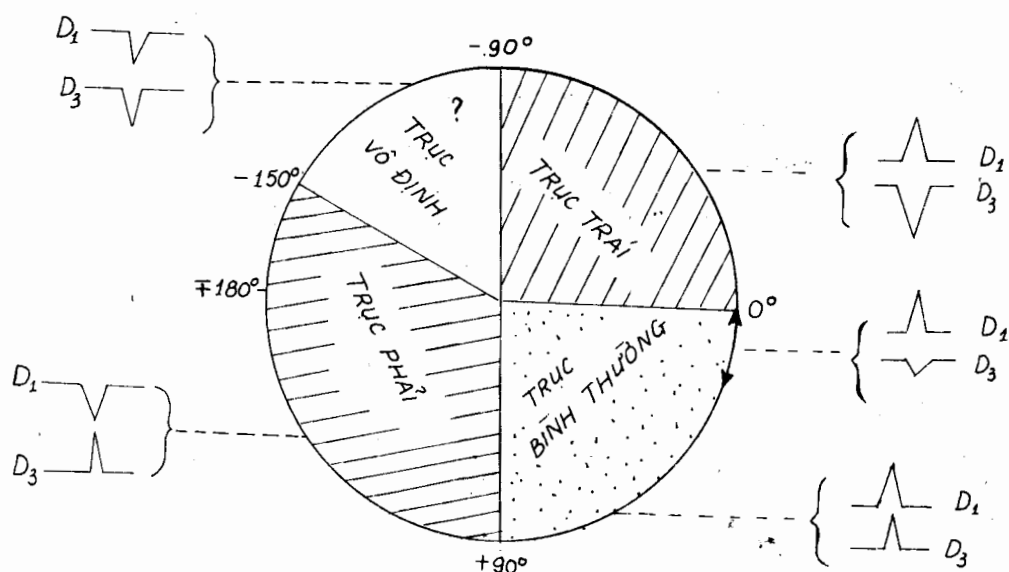


Hình 3-15: Sơ đồ trục kép Bayley dùng xác định trục điện tim.

. Nếu bằng 0 thì không phải chỉnh lại.

Các kiểu trục điện tim:

- Khi trục tim ở trong khoảng 0° đến $+90^\circ$ là trục bình thường (trục trung gian)
- Khi trục xoay theo chiều kim đồng hồ mà vượt qua $+90^\circ$ tới -150° gọi là trục lệch sang phải hay là trục phải.
- Khi trục xoay ngược chiều kim đồng hồ mà vượt qua 0° , tới -90° , gọi là trục lệch sang trái hay là trục trái.



Hình 3-16. Sơ đồ các kiểu trục điện tim

- Khi trục ở trong khoảng từ -90° đến -150° thì rất khó nói là trục phải hay trái, người ta thường gọi là trục vô định (thường gặp trong các bệnh làm cho mỏm tim bị lệch về phía sau, như trong khí phế thũng).

Chú ý:

+ Trong nhiều trường hợp sinh lý hay bệnh lý, trục điện tim chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác nhau nên nhiều khi không trùng với trục giải phẫu của tim. Do đó khi nói trục phải hay trái v.v.. không có nghĩa là mỏm tim phải quay sang phải hay trái v.v.. mà là vectơ trục điện tim đã quay như thế.

+ Trong trường hợp cần phải chẩn đoán nhanh, ta chỉ cần nhìn hình dạng đại cương của điện tâm đồ để ước chừng ra chiều của trục điện tim:

* Khi mũi chủ yếu trong phức hợp QRS (nghĩa là sóng có biên độ lớn nhất trong hai sóng R và S) ở D_1 hướng lên trên đường đồng điện (nghĩa là R_1 lớn hơn S_1), ở D_3 cũng hướng lên trên (có thể xuống dưới rất ít), thì đó là trục bình thường (hay

trục trung gian) (kiểu R_1R_3).

* Khi mũi chủ yếu của D_1 hướng xuống dưới đường đồng diện ($S_1 > R_1$), còn ở D_3 hướng lên trên ($R_3 > S_3$) thì đó là trục phải (kiểu S_1R_3).

* Khi mũi chủ yếu của D_1 hướng lên trên, còn D_3 hướng xuống dưới thì là trục trái (kiểu R_1S_3).

* Khi mũi chủ yếu của D_1 và D_3 đều hướng xuống dưới thì khó nói là trục phải hay trục trái, người ta thường nói là trục vô định (kiểu S_1S_3).

Trục điện tim có thể lệch sang phải hay sang trái do nhiều nguyên nhân:

- Do tư thế tim trong lồng ngực. Các tư thế ngồi, nằm có thể ảnh hưởng đến tư thế tim và làm biến đổi ECG ít nhiều. Do đó nên ghi điện tim ở một tư thế nhất định, thường là nằm ngửa.

- Do các bệnh tim. Tư thế tim ít khi làm lệch nhiều trục điện tim, thường chỉ tới vị trí $+100^\circ$ về bên phải và -20° về bên trái. Khi trục lệch về bên phải từ $+100^\circ$ đến $+110^\circ$ thì có nhiều phần chắc chắn là có bệnh tim. Các bệnh tim có trục phải phần nhiều là các bệnh gây ra tình trạng tăng gánh nặng làm việc của *thất phải*, làm thất phải dày và giãn ra. Đó là các bệnh: hẹp van hai lá, hẹp van động mạch phổi, thông liên nhĩ, tâm phế mạn, xơ động mạch phổi.

Khi trục điện tim lệch về bên trái từ -20° đến -30° thì có thể nghi là có bệnh tim, nếu qua -30° thì có nhiều phần chắc chắn là có bệnh tim. Các bệnh tim có trục trái phần nhiều là các bệnh gây ra tình trạng tăng gánh nặng làm việc của *thất trái*, làm nó dày và giãn ra. Thường gặp trong các bệnh: tăng huyết áp, hẹp hay hở van động mạch chủ, hở van hai lá, hẹp eo động mạch chủ, xơ vữa động mạch vành.

Tư thế tim: Bằng cách so sánh hình dạng thất đồ của các chuyển đạo trước tim với các chuyển đạo đơn cực các chi và chuyển đạo mẫu, người ta chia ra 6 loại tư thế điện tim như sau:

- Tư thế nằm ngang: các phức hợp QRS của V_5 , V_6 giống VL, D_1 ; V_1 , V_2 giống VF, D_3 . Góc α khoảng -30° .

- Tư thế nửa nằm ngang: các phức hợp QRS của V_5 , V_6 giống VL, D_1 . VF có diện thế thấp. Góc α khoảng 0° .

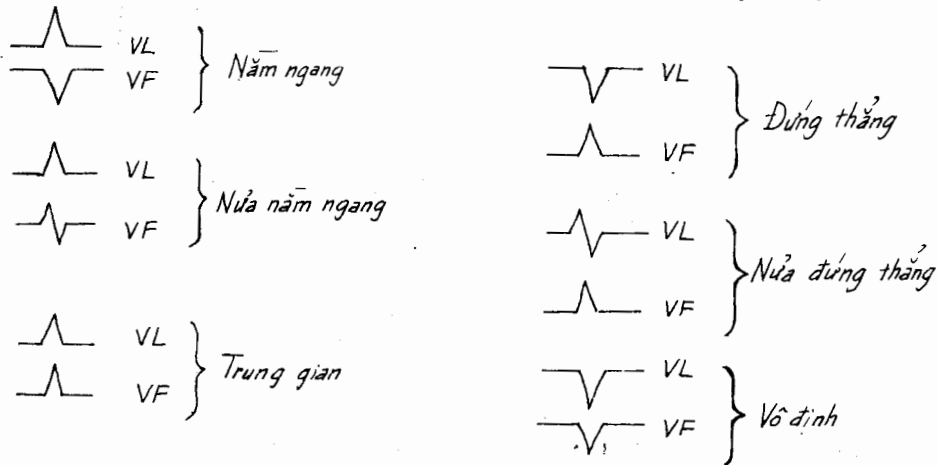
- Tư thế trung gian: các phức hợp QRS của V_5 , V_6 giống VL và VF. Góc α khoảng $+30^\circ$.

- Tư thế nửa đứng thẳng: các phức hợp QRS của V_5 , V_6 giống VF, D_3 , VL có diện thế thấp. Góc α khoảng 60° .

- Tư thế đứng thẳng: các phức hợp QRS của V_5 , V_6 giống VF, D_2 , D_3 . V_1 , V_2 giống VL, D_1 . Góc α khoảng 90° .

- Tư thế vô định: các phức hợp QRS không có liên hệ gì với nhau.

Chú ý: có thể nhìn đại cương hình dạng điện tâm đồ để ước chừng ra tư thế tim (bằng cách xác định mũi chủ yếu trong phức hợp QRS của chuyển đạo aVL và aVF):



Hình 3-17. Sơ đồ cách đối chiếu các hình dạng thất đồ để ước chừng tư thế tim.

1.3.2. Phân tích các sóng điện tim ở các chuyển đạo

Như đã trình bày ở trên, trục điện tim và cả các trục của sóng P và sóng T bình thường đều hướng xuống dưới và sang trái, gần song song với trục D_2 . Như vậy, khi chiếu mỗi trục đó lên 3 trục chuyển đạo mẫu ta sẽ được các vectơ dương với các vectơ ở D_2 là dài nhất. Điều đó có nghĩa là các sóng P, phức hợp QRS và sóng T ở cả 3 chuyển đạo mẫu đều dương tính, với biên độ lớn nhất ở D_2 , còn biên độ ở D_1 và D_3 có thể tăng giảm ít nhiều.

Vì thế, khi cần đo thời gian và biên độ các sóng người ta thường chọn D_2 để xác định cho rõ.

Các sóng điện tim ở 3 chuyển đạo mẫu đều tuân theo định luật Einthoven là: "ở mỗi thời điểm của chu chuyển tim, tổng đại số của các điện thế (biên độ các sóng) ở chuyển đạo D_1 và chuyển đạo D_3 bằng điện thế ở chuyển đạo D_2 ". Có thể viết thành công thức như sau:

$$D_1 + D_3 = D_2$$

Thí dụ: nếu biên độ sóng R_1 là +4 mm, R_3 là +2 mm thì biên độ sóng R_2 là: $R_2 = (+4) + (+2) = +6$ mm.

Chú ý: công thức này chỉ đúng khi chọn các sóng ở cùng một thời điểm, thường chọn trên 3 chuyển đạo được ghi đồng thời. Nếu máy một cần, không ghi đồng thời được, mà ghi lần lượt, thì kết quả có thể chênh lệch chút ít do ảnh hưởng của hô hấp hoặc các ảnh hưởng khác lên mỗi chuyển đạo khi ghi.

Phân tích một điện tâm đồ bình thường ở chuyển đạo D_2 :

- **Sóng P**: là điện hoạt động của tâm nhĩ (là sóng khử cực của tâm nhĩ). Sóng này nhỏ vì cơ tâm nhĩ mỏng. P là sóng (+), điện thế: 0,15 - 0,20 mV; thời gian: 0,08 - 0,10 s (có thể gặp từ 0,06 - 0,11 s).

- **Phức hợp QRS**: là điện hoạt động của tâm thất (sóng khử cực của tâm thất).

Q là sóng (-), điện thế bình thường 0,01 - 0,03 mV.

R là sóng (+), nhanh, điện thế 1 - 1,5 mV, cao nhất ở chuyển đạo D_2 , lên nhanh, xuống nhanh.

S là sóng (-).

Thời gian của QRS: 0,07 s (có thể 0,10 s).

Khi hai tâm thất không cùng co thì QRS kéo dài.

Khi rung thất thì QRS mất.

- **Sóng T**: là sóng tái cực của tâm thất (xuất hiện lúc tâm thất bắt đầu giãn).

T là sóng (+), điện thế $\leq 1/4$ R (khoảng 0,30 mV); thời gian: 0,20 s.

Sóng T không đối xứng, đường lên thoải, đường xuống dốc.

- **Khoảng PQ**: là thời gian dẫn truyền xung động từ nhĩ đến thất.

Thời gian 0,15 s., nếu 0,20 s là ngắn nhĩ thất.

- **Khoảng QT**: là thời gian tâm thu điện học của tim (thời gian tâm thu cơ học bắt đầu chậm hơn một chút, từ đỉnh sóng R đến cuối sóng T). Thời gian khoảng 0,30 - 0,42 s.

Phân tích các sóng ở tất cả các chuyển đạo cùng một lúc:

- **Sóng P**:

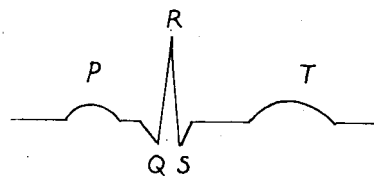
+ Thời gian: đo ở chuyển đạo có P rộng nhất (thường là ở D_2). Nếu sóng P dài $>0,11$ s. gọi là P rộng, nếu dài $>0,12$ s thì gần như chắc chắn bệnh lý, là điều kiện chủ yếu của *dày nhĩ trái* (thường gặp trong hẹp van hai lá).

+ Hình dạng: có thể gặp một số hình thái của sóng P như sau:

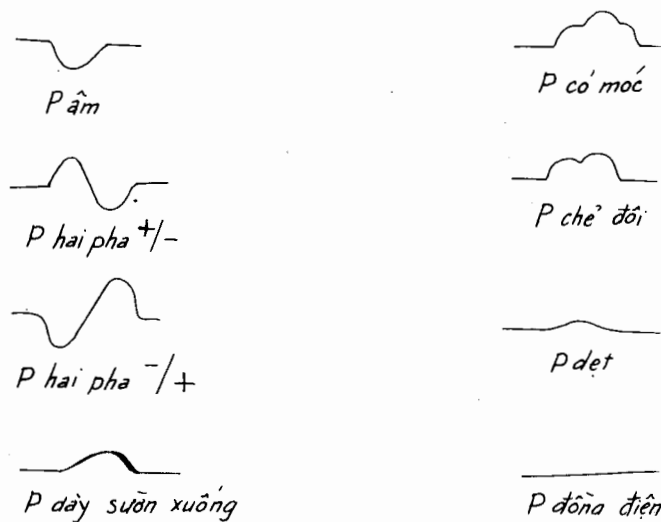
Sóng P âm: đặc trưng của bệnh ngược vị tạng tim (tim nằm bên phải).

Sóng P bị méo mó, có móc, chẻ đôi, v.v. do hai tâm nhĩ bóp không đồng thời.

Sóng P có biên độ cao $> 2,5$ mm ($>0,25$ mV) gọi là P cao, nếu P $> 3,0$ ($> 0,30$ mV) là biểu hiện chủ yếu của *dày nhĩ phải*.



Hình 3-18. Một điện tâm đồ bình thường.



Hình 3-19. Một số hình thái không bình thường của sóng P trên điện tâm đồ.

- **Phức hợp QRS:**

+ Thời gian: khi thời gian $> 0,10$ s là QRS giãn rộng (thường gặp trong chứng bloc nhánh, ngoại tâm thu thất, hội chứng Wolf-Parkinson-White, bloc nhĩ thất hoàn toàn, v.v.).

Khi QRS hẹp lại ít khi xảy ra trong trường hợp bệnh lý, thường do nhịp tim nhanh hay vốc người nhỏ bé.

+ Biên độ: biên độ cao gặp trong dày thất.

* Thất phải: chuyển đạo V_1, V_2 là các điện cực đặt trực tiếp lên tâm thất phải, phản ánh điện thế của thất phải.

Bình thường ở chuyển đạo V_1, V_2 phức hợp QRS đều (-).

Nếu ở V_1, V_2 có $\frac{R}{S} = 1$, thì làm thêm V_3R, V_4R

Nếu ở V_3R, V_4R , phức hợp vẫn (-) thì bình thường.

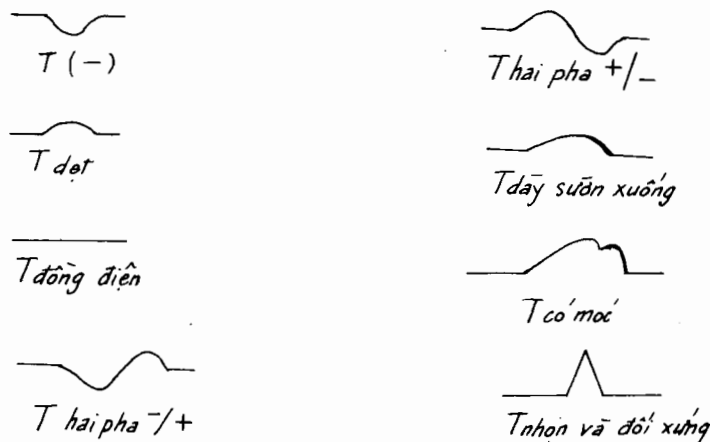
Nếu ở V_3R, V_4R , phức hợp (+) là dày thất phải.

Nếu V_1 (+) là dày thất phải.

Nếu S sâu thì xét thêm V_5, V_6 , vì hai chuyển đạo này là hình ảnh gián tiếp của thất phải.

Làm phép cộng đại số nếu:

$$\left. \begin{array}{l} RV_1 + SV_5 \geq 12 \text{ mm (1,2 mV)} \\ RV_2 + SV_6 \geq 12 \text{ mm} \end{array} \right\} \text{ là dày thất phải}$$



Hình 3-20. Một số hình thái không bình thường của sóng T trên điện tâm đồ.

* Thất trái: V₅, V₆ phản ánh các biến đổi điện thế của thất trái.

Bình thường ở V₅, V₆ các sóng R, T đều (+), biên độ R ≤ 25 mm (2,5 mV), S không sâu hơn R.

. Nếu R có biên độ > 25 mm là dày thất trái.

. Nếu người bình thường có R với biên độ > 25 mm mà ST và T bình thường thì không phải là bệnh lý.

- Đoạn PQ: Thời gian > 0,20 s là tắc nghẽn nhĩ thất.

- Sóng T: Các hình dạng của sóng T có thể gặp.

Sóng T có đỉnh nhọn: thường là do nhịp nhanh.

Sóng T đối xứng: nghĩ đầu tiên đến bệnh về động mạch vành, thường kèm cả hình dạng đỉnh nhọn.

Sóng T tròn: có thể do mất thăng bằng chất điện giải trong cơ thể.

Chỗ nối tiếp của ST với T không thoải mà gấp khúc thành một góc rõ rệt thì nghĩ đến thiếu năng vành, tăng huyết áp.

Biên độ của T ở cả 3 chuyển đạo mẫu giảm xuống: thường do điện thế thấp (RS cũng thấp) hoặc do các bệnh thiếu năng vành mạn tính, rung nhĩ v.v.. Biên độ của sóng T tăng lên ở cả ba chuyển đạo mẫu thường do cường giao cảm, do gắng sức hay ở "tim vận động viên".

Sóng T luân phiên: tức là cứ một QRS có sóng T cao lại đến một QRS có sóng T thấp hơn, gặp trong chứng mạch so le (pouls alternant), tiên lượng rất nặng.

- Đoạn ST: ST chênh lên ít là bình thường.

ST chênh xuống ở chuyển đạo trước tim ≤ 1 mm gặp trong thiếu máu cục bộ hoặc dày thất trái.

Trên đây chỉ là sơ bộ phân tích một điện tâm đồ. Để đánh giá chính xác người ta

phải phân tích từng sóng điện tim trên cả 12 chuyển đạo, mà trong khuôn khổ bài này không cho phép trình bày tỉ mỉ hơn.

1.4. KẾT LUẬN

Thường có ba loại kết luận:

- Điện tâm đồ bình thường
- Điện tâm đồ nghi bệnh lý (nghi có viêm, có tổn thương cơ tim,v.v.).
- Điện tâm đồ chắc chắn bệnh lý (có biến đổi bệnh lý ở tim).

2. SIÊU ÂM TIM

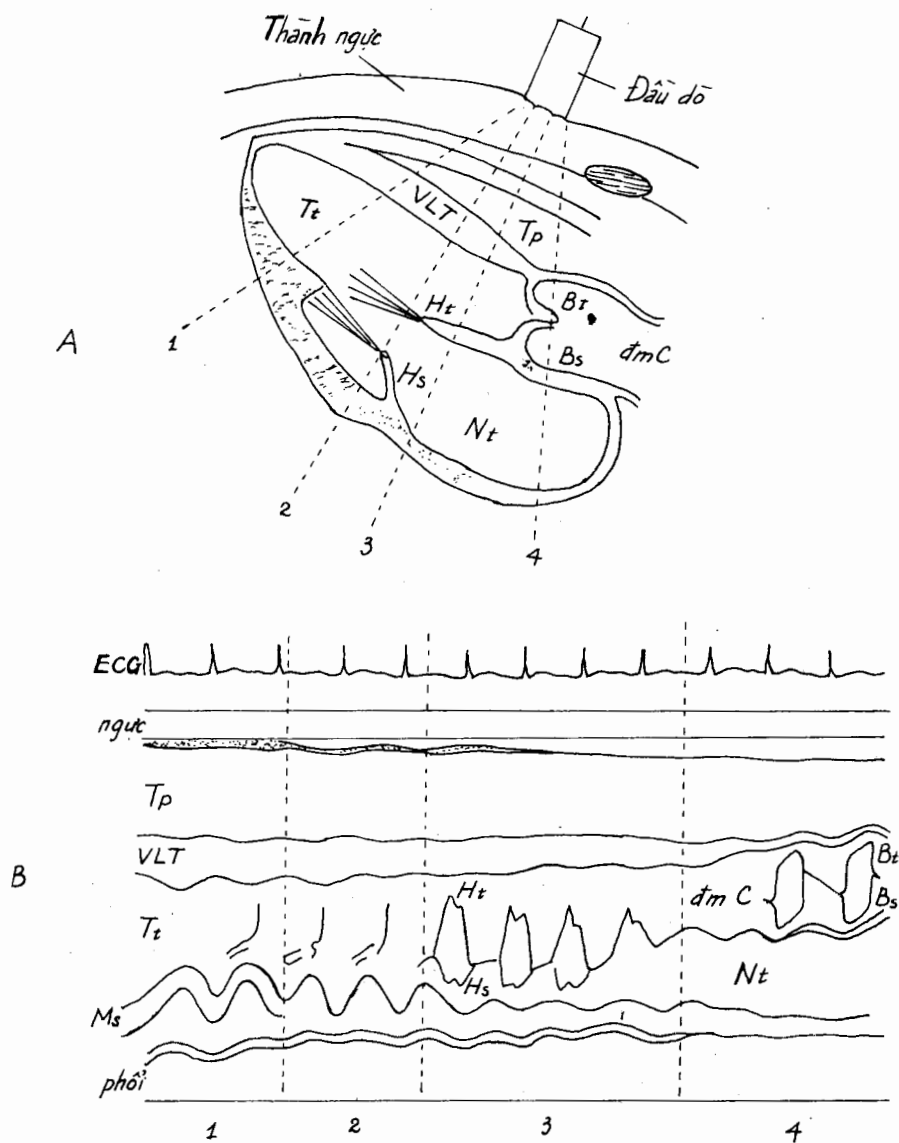
Phương pháp siêu âm thăm dò chức năng tim, gọi tắt là siêu âm tim, cho phép ta nhìn thấy các buồng tim, các cấu trúc bên trong tim và một số cơ quan tiếp giáp tim. Những tiến bộ kỹ thuật đã cho phép thu được những hình ảnh siêu âm tim rất phong phú, sát với thực tế cấu trúc của trái tim đang hoạt động, thậm chí có thể tự động đo đạc các chỉ tiêu chức năng như sức cản hệ mạch, các thể tích,v.v.

2.1. CƠ SỞ VẬT LÝ HỌC CỦA PHƯƠNG PHÁP

Siêu âm là sóng âm thanh có tần số từ 20.000 Hz trở lên (Hz ký hiệu tắt của Hertz là một chu kỳ trong 1 giây). Nguyên lý thăm dò bằng siêu âm tương tự như nguyên lý dùng radar. Chùm sóng siêu âm phát ra từ một đầu dò, lan truyền đi sẽ phản xạ, khúc xạ tương tự như sóng ánh sáng. Sóng siêu âm xuyên qua được các cấu trúc cơ thể. Khi qua môi trường có tỉ trọng đồng nhất thì chùm tia đi thẳng, nếu gặp vật chắn có tỉ trọng khác môi trường thì một phần tia siêu âm phản xạ trở về đầu dò, phần còn lại vẫn tiếp tục truyền đi, lại gặp một vật chắn khác, lại phản xạ một phần về, cứ thế mãi. Năng lượng âm phản xạ về được đầu dò chuyển thành tín hiệu điện ghi trên màn hiện sóng hoặc trên phim. Siêu âm là phương pháp thăm dò chức năng không chảy máu, không đau và rất ít độc hại so với các phương pháp X quang hay phóng xạ, vì vậy có tương lai phát triển tốt.

Kỹ thuật siêu âm: máu là môi trường có tỉ trọng tương đối đồng nhất; các lá van tim, các vách buồng tim là vật chắn có tỉ trọng cao hơn, do đó gây phản xạ sóng siêu âm.

Có nhiều phương pháp thăm dò chức năng bằng siêu âm. Phần này giới thiệu tóm tắt vài điểm chính của hai phương pháp thường dùng thăm dò tim mạch, đó là siêu âm kiểu TM và siêu âm kiểu B. Mỗi phương pháp có một cách riêng biểu thị các tín hiệu phản xạ về. Đó có thể là đồ thị diễn biến thông số theo thời gian, hoặc là một hình ảnh như chụp cắt lớp,v.v.



Hình 3-21. Sơ đồ kỹ thuật siêu âm tim kiểu TM. 1, 2, 3, và 4: các vị trí tia siêu âm cắt tim lần lượt theo đường quét từ mỏm tim lên động mạch chủ (A), và hình ảnh tương ứng thu được (B); VLT: vách liên thất; Tp: thất phải; Tt: thất trái; Ht: cánh trước và Hs: cánh sau của van hai lá; đm C: động mạch chủ; Bt: cánh trước và Bs: cánh sau của van bán nguyệt; Nt: nhĩ trái.

Siêu âm kiểu TM là cách ghi vận động của vật chấn theo thời gian, thí dụ đóng mở van tim khi tim đập. Gọi là TM do mẫu tự đầu của từ Temps-Mouvement nghĩa là thời gian và vận động. Như vậy cấu trúc không di động sẽ kẻ đường thẳng, cấu trúc di động sẽ kẻ đường cong lên xuống (Hình 3-21). Siêu âm kiểu TM được dùng chủ yếu trong thăm dò tim. Đồ thị cử động lá van cho rất nhiều thông tin về hoạt động chức năng tim.

Siêu âm kiểu B còn gọi là *siêu âm hai bình diện*, được sử dụng rộng rãi nhất hiện nay. Người ta cũng còn gọi đó là *siêu âm cắt lớp* (echotomography). Các tín hiệu siêu âm dội về từ các cấu trúc trên mặt phẳng cắt của cơ quan sẽ được xử lý để đưa lên màn hình một hình ảnh gần giống cấu trúc giải phẫu của lớp cắt.

2.2. HÌNH ẢNH SIÊU ÂM TIM KIỂU TM

Khi đầu dò trên thành ngực quét lia tia siêu âm từ mỏm tim lên động mạch chủ thì tia siêu âm sẽ lần lượt cắt tim theo các đường 1, 2, 3 và 4 ở hình 3-21. Sóng siêu âm vang dội lại đầu dò, chuyển thành tín hiệu điện trên màn hình ghi thành đồ thị (hoặc ghi trên phim, băng giấy). Đồ thị các vật chắn sóng trình bày ở phần dưới, có bốn đoạn 1, 2, 3, và 4 ứng với hình ảnh tim khi tia siêu âm lần lượt quét ở bốn vị trí từ mỏm lên động mạch chủ ở đáy tim. Trên đồ thị, vật chắn càng ở gần đầu dò thì càng có tung độ cao. Do đó từ trên xuống dưới (đoạn 1) ta có lần lượt thất phải Tp, vách liên thất VLT, rồi đến thất trái Tt, v.v. Trên cùng tất cả, ghi thêm một đường điện tim giúp xác định thời điểm trong chu kỳ tim của các hiện tượng siêu âm TM.

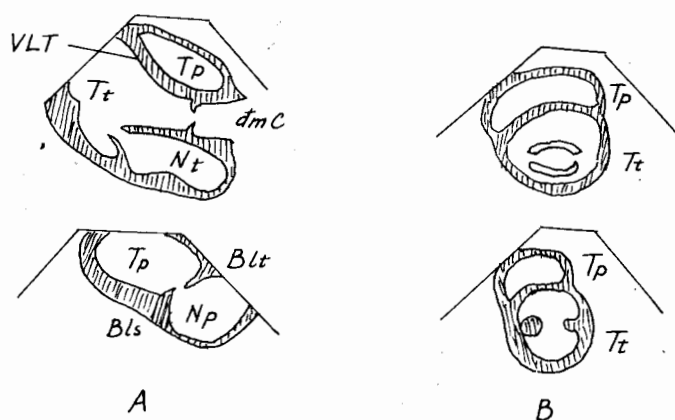
Phân tích lần lượt bốn đoạn của hình ảnh siêu âm TM (Hình 3-21) ta thấy như sau:

Ở đoạn 1, là hình ảnh vùng mỏm tim cho thấy rõ sự co bóp của thất, đặc biệt đường kính thất trái thay đổi nhiều nhất, thể hiện ở biên độ dao động của vách mặt sau thất trái (đường Ms).

Ở đoạn 2, chùm tia siêu âm được đưa cho quét lên phần trên của thất, sát tới van hai lá, nên trên đồ thị, trong vùng thất trái Tt đã thấy phác ra vài nét rời rạc của lá van.

Sang đoạn 3, sóng siêu âm đi qua ngang tầm van hai lá, ta vẫn có lần lượt thất phải, vách liên thất, thất trái, nhưng lúc này ở vùng thất trái (đúng hơn là phần thất giáp lỗ nhĩ thất), đã thấy rõ đồ thị hai lá van của van hai lá. Hai lá đó ở cách xa nhau trong thì tâm trương, đồ thị lá trước Ht gần ngực nằm phía trên, đồ thị lá sau Hs xa ngực nằm phía dưới. Sang thì tâm thu van đóng kín lỗ nhĩ thất, hai lá chập lại, đồ thị Ht và đồ thị Hs nhập vào nhau thành một đường kẻ duy nhất (Hình 3-21 đoạn 3, và hình 3-23 là đồ thị phóng to).

Đến đoạn 4 tia sóng siêu âm quét lên đến gốc động mạch chủ (dm C), ngang tầm van bán nguyệt là van ở lỗ thông từ thất trái ra động mạch chủ. Ở đây cũng có đồ thị của các lá thuộc van bán nguyệt. Ta thấy đường 4 của hình 3-21A chạy qua thất phải, rồi động mạch chủ, rồi nhĩ trái. Ở hình 3-21B cũng lần lượt ba khoảng trống trong tim như vậy. Trong động mạch chủ ta thấy đồ thị các lá của van bán nguyệt. Đồ thị lá trước Bt ở trên, đồ thị lá sau Bs ở dưới, cách xa nhau trong thì tống máu. Sang thì tâm trương, thất giãn, van bán nguyệt đóng ngăn không cho máu động mạch lùi về



Hình 3-22. Một vài hình ảnh tim qua siêu âm cắt lớp.

A: lát cắt theo trục dọc tim; B: lát cắt thẳng góc với trục dọc tim; Tp: thất phải; VLT: vách liên thất; Tt: thất trái; Nt: nhĩ trái; BLt: cánh trước của van ba lá; BLS: cánh sau của van ba lá; Np: nhĩ phải; đm C: động mạch chủ.

thất, hai lá van chập lại nhau. Đồ thị lá trước Bt và đồ thị lá sau Bs nhập lại nhau thành một đường kẻ duy nhất. Các đồ thị này trình bày ở hình 3-21B đoạn 4, và ở hình 3-23A.

2.3. HÌNH ẢNH SIÊU ÂM CẮT LỚP (SIÊU ÂM HAI BÌNH DIỆN)

Những hình ảnh này giúp ta nghiên cứu chi tiết hình thái chức năng của tim vì là hình ảnh của các lát cắt theo các trục khác nhau (Hình 3-22). Có những lát cắt theo trục dọc tim, những lát cắt theo trục ngang, những lát cắt từ dưới mòm lên, những lát cắt từ mũi xương ức, hoặc từ hõm xương ức. Mỗi loại lát cắt cho phép ta quan sát nghiên cứu một loại hình ảnh giống như cắt ngang tim khi phẫu tích tử thi. Ở đây ta bỏ "cắt" mà trái tim sống vẫn còn nguyên.

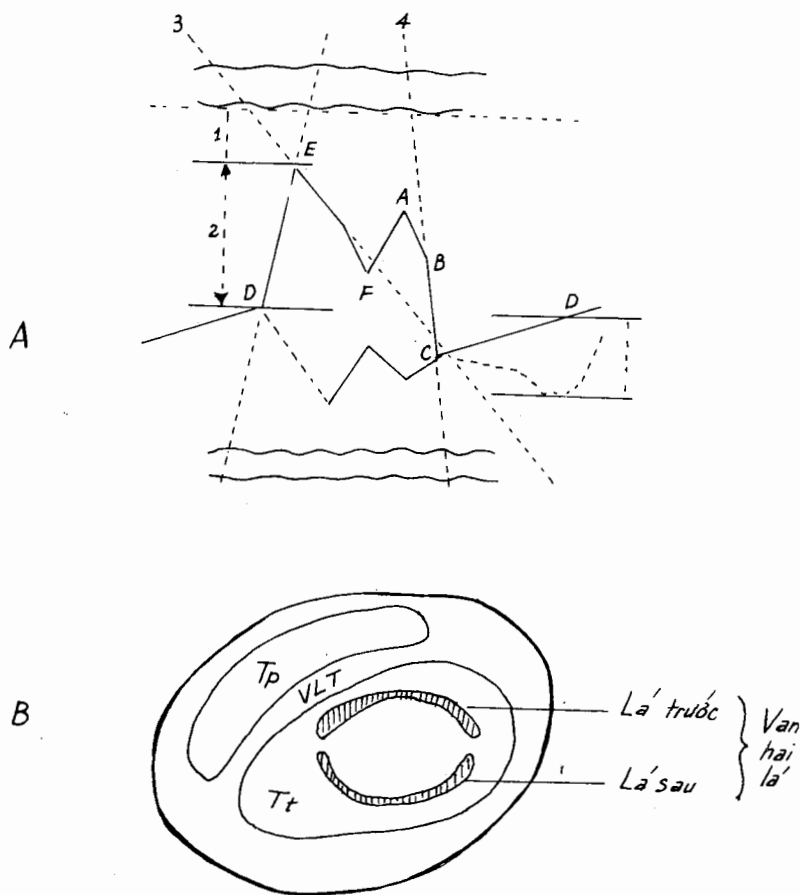
2.4. SƠ LƯỢC ỨNG DỤNG LÂM SÀNG VÀ PHỐI HỢP HÌNH ẢNH SIÊU ÂM TM VỚI SIÊU ÂM CẮT LỚP

Người ta thường phối hợp hình ảnh siêu âm TM với siêu âm cắt lớp để đánh giá chức năng tim trên cùng một người ở cùng một điều kiện bệnh lý. Sau đây là một vài thí dụ đơn giản.

Thăm dò ở vị trí van hai lá, được thực hiện qua lát cắt theo mặt phẳng ngang, tức là mặt phẳng thẳng góc với trục của thất trái, và cắt qua ổ van hai lá. Như vậy được hình ảnh như ở hình 3-23 phần A. Trị số bình thường biên độ $DE = 20 \pm 5$ mm (mở van, lá trước), độ dốc EF 50 - 180 mm/s, biên độ chuyển dịch đường CD của van hai lá có trị số dưới 5 mm. Nếu đường chuyển dịch như đoạn chấm chấm và cong phía

dưới đường CD là sa van hai lá.

Trong hẹp van hai lá, trị số độ dốc EF giảm thấp xuống dưới mức 50 mm/s, tức là đoạn EF thoải thoải hơn. Khi hẹp khít thì đoạn EF thoải thoải hơn nữa (gần nửa so với đường đi ngang), độ dốc ở dưới 10 mm/s; giảm biên độ DE; các lá van dày qua siêu âm cắt lớp (Hình 3-23).



Hình 3-23. Một vài hình ảnh siêu âm tim trong thăm dò chức năng.

A: siêu âm kiểu TM; B: lát cắt qua van hai lá.

Trong hở van hai lá thì ngược lại, dốc EF thường tăng (trở thành dốc đứng hơn) và đôi khi tăng biên độ mở DE, có thể tới 40 mm (bình thường 20 ± 5 mm). Trên siêu âm cắt lớp với lát cắt qua van hai lá (Hình 3-23) có thể trực tiếp đo diện tích của lỗ van hai lá ở thì đầu tâm trương. Kết quả đo lỗ van trên siêu âm thường phù hợp với đo qua phẫu thuật.

Nhiều vị trí khác của tim cũng đã được thăm dò bằng phương pháp mô tả trên đây, phối hợp các dữ liệu của siêu âm kiểu TM và siêu âm cắt lớp. Người ta đã thăm

dò ở vị trí gốc động mạch chủ và nhĩ trái, đo được đường kính động mạch chủ lúc thường $2,8 \pm 0,8$ cm và lúc bị phình (trên 4 cm). Khoảng cách giữa các lá van động mạch chủ $1,8 \pm 0,5$ cm và giảm khi hẹp van; đo đặc nhiều lần trong thời gian cho phép theo dõi sự tiến triển của mức độ hẹp lỗ van. Đường kính nhĩ trái $2,7 \pm 1$ cm và tỉ lệ đường kính đó so với đường kính động mạch chủ là bằng 1,0 dùng để đánh giá giãn nhĩ trái (giãn nhĩ trái khi tỉ lệ đó tăng cao trên 1).

Thất trái được thăm dò qua siêu âm, cho ta thời gian tiền tổng máu (PE, pre-ejection, xấp xỉ như co đẳng tích) tính từ đầu sóng Q diện tâm đồ đến điểm mở van động mạch chủ (Hình 3-21). Thời gian tổng máu tính từ điểm mở đến điểm đóng van động mạch chủ trên siêu âm TM (Hình 3-21). Trị số của thời gian tiền tổng máu và tổng máu là phụ thuộc vào tần số tim, nhưng tỉ lệ giữa hai thời gian đó là khá ổn định trong khoảng từ 0,30 đến 0,39. Sự tăng tương đối của thời gian tiền tổng máu thường gặp trong một số điều kiện có thể dẫn đến tăng gánh thất trái, và trong một số điều kiện bệnh lý. Đường kính buồng thất trái cuối tâm trương $Dd = 4,7 \pm 1$ cm; đường kính thất trái cuối tâm thu $Ds = 3,2 \pm 0,5$ cm (D: diameter, d: diastolic, s: systolic).

Từ các số liệu đo đặc bằng siêu âm, người ta đã tính ra các giá trị bình thường và xây dựng các công thức tính các chỉ tiêu về chức năng tim. Sau đây là một số thí dụ:

Thể tích cuối tâm trương Vtd (telediastolic volume): trị số bình thường bằng 70 ± 20 ml/m². Công thức Cutes dùng tính Vtd khi thất trái không giãn hoặc giãn ít: $Vtd = Dd^3$, Dd là đường kính thất cuối tâm trương. Khi thất trái giãn, dùng công thức Forturin: $Vtd = 59 Dd - 163$.

Thể tích cuối tâm thu Vts (telesystolic v.): trị số bình thường bằng 28 ± 10 ml/m². Công thức Cutes: $Vts = Ds^3$. Công thức Forturin dùng khi thất giãn: $Vts = 47 Ds - 120$.

Thể tích tâm thu Qs (systolic volume) còn gọi là thể tích một nhát bóp: trị số bình thường 44 ± 18 ml/m². Công thức tính: $Qs = Vtd - Vts$.

Lưu lượng tim Q̇: trị số bình thường: $5,04 \pm 2,95$ lit/phút. Công thức tính: $Q = Qs \times fc$ (fc là tần số tim, lần/phút).

Chỉ số tim (cardiac index): trị số bình thường $3,96 \pm 1,40$ lit/phút/m². Công thức tính: chỉ số tim = $\dot{Q}$ /diện tích da.

Sức cản hệ thống (systemic resistance):

$$R = \frac{\text{Huyết áp trung bình (mm Hg)}}{\dot{Q} \text{ (ml/s)}} \times 1332;$$

số trung bình thường gặp: $1500 \text{ dyn.s.cm}^{-5}$.

Chuyên khoa tim mạch còn có những công thức tính các chỉ tiêu khác như phân số

co ngắn cơ tim, tốc độ co ngắn vòng cơ, phân số tổng máu, biên độ di động vách liên thất, tốc độ dày lên trung bình của vách liên thất, v.v.

Một số chỉ tiêu siêu âm tim người Việt Nam bình thường không giống hoàn toàn như của người Âu Mỹ. Sau đây là một vài thí dụ về trị số bình thường và về công thức tính chỉ tiêu chức năng tuần hoàn so sánh số liệu trên người Việt Nam của Phạm Gia Khải và ở Trường đại học Y Hà Nội với số liệu của hai nhóm tác giả nước ngoài đo đạc trên người Âu Mỹ (một vài con số gốc của tác giả ở nguyên bản được chúng tôi chuyển đơn vị đo đạc để tiện so sánh).

Độ dốc EF:

Việt Nam : 64 - 120 mm/s

Âu Mỹ I : 80 - 190 mm/s

Âu Mỹ II : 50 - 180 mm/s

Biên độ DE:

Việt Nam : 14 - 24 mm

Âu Mỹ I : 20 - 33 mm

Âu Mỹ II : 15 - 25 mm

Thể tích tâm thu Qs:

Số bình thường:

Việt Nam : 61 - 92 ml/m²

Âu Mỹ I : 38 - 57 ml/m²

Âu Mỹ II : 26 - 62 ml/m²

Công thức tính:

Việt Nam : $1,047 (Dd^3 - Ds^3)$

Âu Mỹ II : $(Dd^3 - Ds^3)$

Từ thể tích tâm thu Qs có thể dễ dàng tính ra nhiều chỉ tiêu khác về chức năng tim mạch.

3. TÂM THANH ĐỒ

Phép ghi tiếng tim (phonocardiography) cung cấp cho ta nhiều thông tin về các hiện tượng âm thanh do trái tim phát ra trong điều kiện bình thường và bệnh lý. Đồ thị tiếng tim gọi là tâm thanh đồ (phonocardiogram) giúp xác định thời điểm bắt đầu và kết thúc tiếng tim, lưu các đồ thị để phân tích đối chiếu, theo dõi sự diễn biến tiếng tim trong quá trình bệnh lý hoặc qua các nghiệm pháp thăm dò.

3.1. NGUYÊN LÝ CỦA PHÉP GHI TIẾNG TIM

Cơ sở vật lý học

Trong các tiếng động, có âm và tiếng ồn. Âm là dao động đơn thuần, có thể ghi thành đồ thị hình sin có chu kỳ đều đặn với tần số, biên độ xác định. Sóng âm có biên độ cao thì tiếng to, biên độ thấp thì nghe nhỏ. Tần số thấp (ít dao động trong một giây) thì tiếng trầm như giọng ồ nam giới, tần số cao thì tiếng bổng như giọng thanh nữ giới. Tiếng ồn là pha tạp nhiều kiểu dao động. Nốt nhạc là âm, tiếng ầm ầm ở chợ là tiếng ồn.

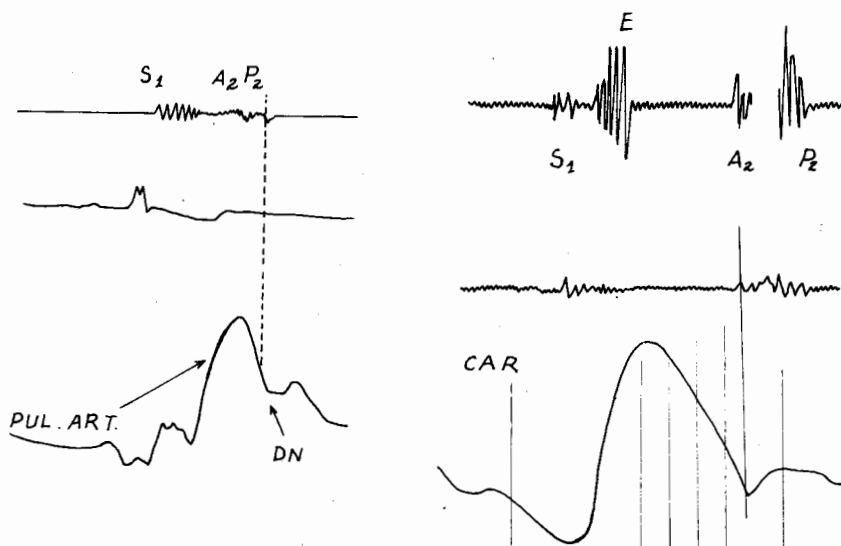
Tiếng tim không là một âm đơn thuần, tuy vậy tâm thanh đồ cho phép phân tích tiếng tim ra nhiều thành phần, mỗi thành phần là một loại rung động có tần số, biên độ khá đặc trưng.

Các hiện tượng âm trong thiên nhiên có tần số từ dưới 10 Hz đến hàng vạn Hz (Hz, ký hiệu của Hertz, là tần số 1 chu kỳ trong 1 giây). Tai người nghe được giải tần số từ 16 Hz đến 20.000 Hz, nhưng cảm thụ tối đa vào quãng từ 50 Hz đến 1000-4000 Hz. Những âm có tần số trên 20.000 Hz, tai người không nghe thấy, gọi là siêu âm.

Các tiếng tim có tần số từ quãng 40 Hz đến 600-700 Hz, là trong phạm vi nghe thấy được. Các dao động âm của tiếng tim có tần số ngoài phạm vi đó thì không nghe thấy, nhưng trên tâm thanh đồ, có thể phân tích được.

Cơ sở sinh lý học

Sóng khử cực từ nút xoang lan đi hoạt hóa hai nửa tim không cùng lúc, mà tim trái trước tim phải sau. Do đó tiếng tim có hai thành phần, thành phần do tim trái có trước, do tim phải có sau, tai nghe thường chỉ thấy một tiếng nhưng trên tâm thanh đồ có hai trùm sóng âm, đó là hình ảnh của sự tách đôi tiếng tim (splitting) (Hình 3-24). Khi hô hấp ở thì hít vào, áp suất trong ngực thấp hơn, máu tĩnh mạch về thất nhiều hơn, áp suất cuối tâm trương ở thất phải thấp hơn, tổng máu thất phải kéo dài hơn. Những biến đổi sinh lý đó làm thay đổi tiếng tim, nổi bật nhất là van động mạch phổi ở thì hít vào đóng muộn hơn so với thì thở ra. Do đó tiếng đóng van động mạch phổi, vốn đã muộn sau van động mạch chủ, trong thì hít vào lại càng muộn hơn nữa, làm cho sự tách đôi tiếng tim lại càng rõ hơn nữa. Khi thở ra, các hiện tượng ngược lại. Nghiệm pháp Valsalva là đóng thanh môn mà thở ra thật mạnh làm áp suất tăng cao trong lồng ngực. Ngoài ra các thao tác như ngồi dậy, đứng dậy, đưa thụ động hai chân lên cao, nắm chặt tay, v.v. đều ảnh hưởng đến lưu lượng máu về tim, qua đó ảnh hưởng đến thời gian xuất hiện, và đến tính chất tiếng tim. Đó là cơ sở sinh lý học của một số nghiệm pháp động học đơn giản nhưng rất ích lợi thăm dò tiếng tim.



Hình 3-24. Một hình ảnh tách đôi tiếng tim thứ hai. Thành phần do động mạch chủ A_2 trùng với sóng dội (dicrotic) của động mạch cảnh (CAR); thành phần do động mạch phổi P_2 trùng với sóng dội (DN) của động mạch phổi (PUL ART). S_1 : tiếng thứ nhất.

Sơ lược kỹ thuật

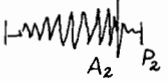
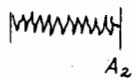
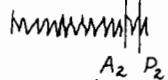
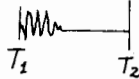
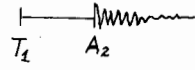
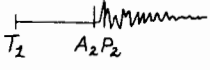
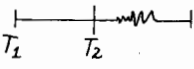
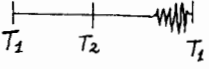
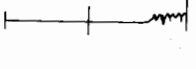
Máy tâm thanh ký có ba phần cơ bản là: (1) bộ phận thu tiếng (microphone); (2) máy khuếch đại và lọc, và (3) bộ phận ghi tâm thanh đồ. Microphone là bộ phận chủ yếu quyết định chất lượng tâm thanh đồ, các lọc quyết định tần số nào lọc bỏ lại, tần số âm nào được ghi lấy. Chính vì đặc điểm kỹ thuật này, người ta khuyên labo thăm dò tiếng tim cần hiểu rõ thiết bị của mình, và ngoài tiêu chuẩn quốc tế cũng nên có số liệu và hình ảnh tâm thanh đồ do máy của mình ghi trên người bình thường, dùng đó làm mốc đối chiếu (reference) phân tích đánh giá tiếng tim người bệnh.

3.2. CÁC TIẾNG TIM

Người ta thường mô tả bốn tiếng tim cơ bản (basic heart sound) là tiếng thứ nhất, tiếng thứ hai, tiếng thứ ba và tiếng thứ tư, ở ta thường viết tắt là T_1 , T_2 , T_3 và T_4 . Với ống nghe, thường chỉ nghe thấy T_1 và T_2 , đôi khi nghe được T_3 . Người ta lấy T_1 và T_2 làm mốc thời gian gọi đó là khung thời gian (framework) của chu kỳ tim. Trong khung đó, từ T_1 đến T_2 là tâm thu, từ T_2 đến T_1 sau là tâm trương. Các tiếng phụ của tim (additional heart sound) tùy theo vị trí trong khung thời gian mà gọi là tiếng đầu tâm thu, tiếng cuối tâm thu, v.v. (Hình 3-25).

3.2.1. Tiếng tim thứ nhất (T_1) và một số hiện tượng trong tâm thu

Tiếng tim thứ nhất: Tiếng tim thứ nhất (T_1) chủ yếu là do đóng các van nhĩ thất.

Tiếng thổi	Tim trái		Tim phải
giữa tâm thu			
toàn tâm thu			
đầu tâm thu			
cuối tâm thu			
đầu tâm trương			
giữa tâm trương			
cuối tâm trương (tiền tâm thu)			

Hình 3-25. Sơ đồ các tiếng thổi trong khung thời gian của chu kỳ tim.

T_1 có hai thành phần chính. Thành phần thứ nhất liên quan đến đóng van hai lá, nghe rõ nhất ở mỏm tim (thắt trái), xảy ra đúng lúc các cánh lá van cùng vào nhau để đóng kín lỗ van. Thành phần thứ hai do đóng van ba lá, thấy rõ ở phần dưới bờ ức trái. Người ta còn mô tả một số thành phần khác của T_1 . Thí dụ lúc mở các van bán nguyệt dòng máu tống ra động mạch không tạo thành tiếng nghe được, tuy nhiên trên tâm thanh đồ đôi khi ghi được dao động biên độ thấp, xuất hiện sau một chút so với đóng van hai lá và van ba lá. Đó là thành phần "không nghe thấy" của T_1 , liên quan với tống máu.

Trong hai thành phần chính, thành phần do van hai lá xảy ra trước. Trong nghẽn nhánh phải hoàn toàn, sự dẫn truyền hưng phấn đến tim phải đã muộn lại muộn thêm, hai thành phần càng cách nhau xa thêm, đó là tách đôi T_1 . Ngược lại trong nghẽn nhánh trái, thành phần van hai lá bị muộn lại nên hai thành phần gần nhau lại, thậm chí có thể hòa vào nhau thành một tiếng duy nhất trên tâm thanh đồ.

Tiếng phụ đầu tâm thu: Trong thời kỳ đầu tâm thu (early systole) có tiếng clic tống máu (ejection click) xảy ra đúng lúc các van động mạch đang ở vị trí mở hoàn toàn. Có tác giả đề nghị chọn dùng từ "tiếng tống máu", với lý do nên dành từ clic cho "clic giữa và cuối tâm thu khi sa van hai lá". Người ta cho nguồn gốc tiếng tống máu là

rung lá van động mạch lúc mở, hoặc rung thành động mạch.

Các tiếng phụ từ giữa đến cuối tâm thu: Tiếng phụ từ giữa đến cuối tâm thu (mid-to-late systolic sound) rất được biết đến là tiếng clic van hai lá bị sa (prolapse), người ta cho rằng clic đó do căng lá van và căng các dây chằng.

Tiếng phụ từ giữa đến cuối tâm thu đôi khi còn là tiếng clic của dính ngoại tâm mạc.

3.2.2. Tiếng tim thứ hai (T_2) và một số hiện tượng lúc đầu tâm trương

Tiếng thứ hai và sự tách đôi tiếng thứ hai: T_2 cùng với sự tách đôi T_2 (splitting) trong hô hấp có ý nghĩa đặc biệt. Leatham (1964) đã gọi T_2 là "chìa khóa nghe tim". T_2 chủ yếu liên quan đến đóng các van động mạch và có hai thành phần chính. Thành phần thứ nhất gọi là thành phần van động mạch chủ và ký hiệu là A_2 (A: aortic, 2: T_2). Thành phần thứ hai gọi là thành phần van động mạch phổi và ký hiệu là P_2 (P: pulmonary). Các hiện tượng tim trái xảy ra trước tim phải một chút, A_2 ở trước P_2 một khoảng cách gọi là khoảng $A_2 - P_2$. Vậy khoảng $A_2 - P_2$ là đại lượng ghi trên giấy dùng để đo mức độ tách đôi T_2 . Trong thì hít vào của hô hấp, mức độ tách đôi T_2 tăng thêm thể hiện ở $A_2 - P_2$ dài thêm. Thì thở ra, $A_2 - P_2$ ngắn lại, gần như chập một. Cơ chế của hiện tượng sinh lý này được giải thích như sau:

Ở thì hít vào, áp suất trong lồng ngực thấp hơn, máu tĩnh mạch về tim nhiều hơn, thất phải và phổi chứa nhiều máu hơn, do đó tâm thu thất phải dài hơn, van động mạch phổi đóng muộn hơn thêm, P_2 muộn thêm. Còn thất trái thì giảm thể tích nên A_2 sớm lên đôi chút. Hiện nay, đi sâu hơn, người ta cho rằng P_2 muộn lại khi hít vào chủ yếu là do thay đổi hệ số chứa (capacitance) của mạng mạch phổi (Braunwald, 1997), chứ không phải do tăng thể tích thất phải như đề nghị trước đây (1958).

Dù sao trong áp dụng thực hành, hiện tượng tăng mức độ tách đôi T_2 (kéo dài thêm $A_2 - P_2$) ở thì hít vào của hô hấp, là điều chắc chắn. Dưới đây sẽ nói về hiện tượng này trong một số bệnh.

Sự tách đôi bất thường của T_2 : Với ống nghe, từ lâu y học đã thấy T_2 là một tiếng, đôi khi nghe được T_2 hai tiếng gọi là tách đôi. Với tâm thanh đồ thường xuyên nhìn thấy T_2 có hai thành phần chính không đồng thời; như vậy về bản chất có thể coi T_2 là một tiếng tách đôi với A_2 trước, P_2 sau, mức độ tách đôi đo bằng độ dài $A_2 - P_2$. Mức độ tách đôi sinh lý này tăng giảm theo hô hấp và theo một số hoàn cảnh sinh lý khác (nằm chặt tay, nằm gối cao, v.v.).

Trong bệnh lý có ba hoàn cảnh bất thường của tách đôi T_2 (anormal splitting) là: (1) không tách đôi; (2) liên tục tách đôi (cố định và không cố định), và (3) tách đôi ngược.

Không tách đôi là trên tâm thanh đồ chỉ thấy một tiếng T_2 , một đỉnh sóng âm, không có hai đỉnh A_2 và P_2 , cứ như vậy suốt chu kỳ thở. Nguyên nhân là do thiếu một thành phần, hoặc chấp hai thành phần. Thiếu P_2 thường gặp nhất do P_2 không phát ra tiếng ghi được, thí dụ người già, ở người có động mạch phổi chuyển chỗ, v. v. Không thu được A_2 khi lá van động mạch chủ bất động (hẹp, vôi hóa). P_2 và A_2 chấp nhau trong phức hợp Eisenmenger: cao áp động mạch phổi làm P_2 sớm lên.

Liên tục tách đôi là ghi được đủ A_2 và P_2 riêng rẽ trong suốt chu kỳ thở. Nguyên nhân là $A_2 - P_2$ tăng rất dài đến mức thì thở ra không làm cho P_2 chấp vào A_2 được nữa. Đó là các trường hợp A_2 muộn trong nghẽn (bloc) nhánh phải hoặc A_2 sớm trên một số người máu phụt ngược lỗ hai lá, v.v. Dù sao vẫn có ảnh hưởng hô hấp: $A_2 - P_2$ dài ra trong thì hít vào, ngắn lại khi thở ra. Trên đây là tách đôi liên tục nhưng không cố định. Còn *tách đôi liên tục cố định* (fixed) tức là mức độ tách đôi không đổi theo hô hấp, $A_2 - P_2$ không ngắn lại trong thở ra, kể cả trong nghiệm pháp Valsalva, thí dụ trong thông vách liên nhĩ.

Tách đôi ngược (paradoxal splitting) là đổi ngược thứ tự hai thành phần T_2 : P_2 có trước, A_2 xuất hiện sau. Nguyên nhân thường gặp là thất phải dẫn nhịp hoặc nghẽn nhánh trái hoàn toàn. Ở thì hít vào P_2 muộn lại, có thể đồng thời với A_2 .

Tóm tắt: Trên tâm thanh đồ bình thường, T_2 có hình ảnh tách đôi thành hai đỉnh A_2 trước và P_2 sau. Ở thì hít vào, hệ số sức chứa (capacitance) của mạng mạch phổi tăng, làm cho P_2 xuất hiện muộn hơn, kéo dài khoảng tách $A_2 - P_2$. Các tâm thanh đồ bất thường cũng có biến đổi tương tự của vị trí P_2 (P_2 muộn lại trong thì hít vào).

Những tiếng phụ đầu tâm trương: Những tiếng phụ đầu tâm trương (early diastolic sound) thường gặp nhiều là các clắc mở các van nhĩ thất.

Clắc mở van hai lá (opening snap, OS) trong hẹp van hai lá do thấp tim là điển hình và biết rõ nhất. Tiếng clắc được tạo ra do cánh van đang phòng hình vòm về phía nhĩ trái trong tâm thu, đột nhiên lộn về phía thất trái.

Từ lúc đóng van động mạch chủ (A_2), đến tiếng clắc (OS), gọi là khoảng $A_2 - OS$, có ý nghĩa sinh lý quan trọng. Khoảng $A_2 - OS$ ngắn thường phản ánh cao áp nhĩ trái trong hẹp khít van hai lá. Tuy vậy người già cao áp tâm thu, hẹp van nặng mà $A_2 - OS$ không ngắn. Mặt khác, tiếng clắc có thể có trong bệnh khác như phụt ngược lỗ hai lá, vài loại van nhân tạo, v.v.

Clắc mở van ba lá và một số tiếng khác đầu tâm trương, rất ít gặp hơn so với clắc mở van hai lá.

3.2.3. Tiếng tim thứ ba, tiếng tim thứ tư (T_3 , T_4): những tiếng giữa tâm trương, và cuối tâm trương

Về T_3 và T_4 còn ý kiến khác nhau. Sau đây là cách trình bày theo Braunwald với mục tiêu thực hành (practical purposes):

Về T_3 : các tiếng giữa tâm trương là tiếng thứ ba T_3 , hoặc bình thường, hoặc bất thường.

Về T_4 : hầu hết hoặc tất cả các tiếng cuối tâm trương (tiền tâm thu) là tiếng thứ tư T_4 .

Mỗi tiếng ở một trong ba pha thuộc giai đoạn máu về thất (filling) trong tâm trương. Có ba pha máu về thất.

Pha thứ nhất: máu về nhanh (rapid filling) do áp suất thất sụt làm mở van nhĩ thất, tạo đường lõm Y ở nhĩ đồ. Pha này đưa chừng 80 phần trăm máu về thất, thất giãn không là cái túi thụ động phình ra do máu đổ vào, mà là quá trình tích cực có dùng năng lượng (energy-dependent). Tiếng tim trong pha về nhanh này gọi là *tiếng thứ ba* (Van de Werf và cs., 1984).

Pha thứ hai: máu về chậm, còn gọi là pha diastasis, tạm dịch là pha nghỉ, đưa không quá 5 phần trăm lượng máu về thất.

Pha thứ ba: nhĩ co đưa nốt 15 phần trăm máu về thất. Tiếng tim trong pha này gọi là *tiếng thứ tư* T_4 .

T_3 và T_4 phát sinh trong thất, vào lúc buồng thất hứng máu. Từ 1876 Potain đã cho T_3 là do đột ngột ngừng căng thất lúc tâm trương, và T_4 là do đột ngột giãn thất lúc tiền tâm thu (co nhĩ). Ngày nay, chuyên khoa tim mạch (Braunwald, 1997) vẫn đánh giá rằng khi đó Potain đã "ò gần sự thật". Có lẽ "trong y học, sự thật chỉ có thể "đến gần" (tiếp cận) chứ không thể biết đúng tuyệt đối. Thực vậy gần đây những nghiên cứu về các tiếng T_3 và T_4 (Drzewiecki và cs., 1991; Downes và cs., 1922; và những người khác) cũng thu được kết quả theo hướng đó.

Có T_3 hoặc T_4 vào một chu kỳ tim, gọi là nhịp ba (triple rhythm), có cả hai là nhịp bốn. Trẻ em và người trẻ thường có T_3 bình thường (sinh lý) nhưng T_4 là không bình thường. Tối 40 tuổi đôi khi còn T_3 , nhất là nữ. Cũng có (ít) người lớn khỏe mạnh, vô bệnh có T_4 sau khi vận cơ, nhưng T_4 đó có bình thường không thì còn tranh cãi.

T_3 và T_4 là các tiếng có tần số thấp, có ở tim trái hoặc ở tim phải.

3.3. CÁC TIẾNG THỞ TIM MẠCH

Tiếng thổi tim mạch là dao động âm thanh kéo dài hơn tiếng tim. Gọi là tiếng thổi vì giống tiếng gió thổi qua khe hẹp: tiếng thổi tim mạch thường do máu phụt nhanh qua lỗ hay khe nhỏ của tim hay mạch.

3.3.1. Các tiếng thổi tâm thu

Có các tiếng thổi giữa tâm thu, toàn tâm thu, đầu tâm thu, cuối tâm thu (Hình 3-25).

Tiếng thổi giữa tâm thu bắt đầu sau T_1 , kết thúc trước A_2 với tim trái, trước P_2 với tim phải. Các trường hợp xuất hiện là: (1) cản trở dòng máu tổng khỏi thất; (2) giãn góc động mạch từ thất ra; (3) tăng cao tốc độ máu từ thất ra động mạch; (4) phụt ngược lỗ van hai lá, và (5) có loại tiếng thổi giữa tâm thu bình thường. Cơ chế sinh lý thường gặp nhất tạo tiếng thổi là tốc độ cao của dòng máu. Tiếng thổi hẹp van động mạch chủ là diễn hình của tiếng thổi giữa tâm thu, có hình dáng di lên (crescendo) rồi đi xuống (decrescendo) gọi là hình kim cương đối xứng. Tiếng thổi lan lên trên, sang phải và ra sau (gáy). Tiếng thổi hẹp van động mạch phổi là diễn hình của loại bên phải. Tiếng thổi giữa tâm thu ngoài rối loạn tim còn gặp trong mang thai, sốt, nhiễm độc giáp, thiếu máu, một số trẻ em, người trẻ.

Tiếng thổi toàn tâm thu (holosystolic) chiếm toàn giai đoạn tâm thu, bắt đầu cùng T_1 , kết thúc với A_2 bên tim trái, với P_2 bên tim phải. Trước đây gọi là "tiếng thổi phụt ngược", nhưng nay khuyên chọn dùng từ "tiếng thổi toàn tâm thu" vì có trường hợp không có dòng máu phụt ngược, thí dụ tiếng thổi toàn tâm thu do lỗ hẹp thông liên thất, hoặc do thông hai động mạch chủ phổi.

Tiếng thổi đầu tâm thu bắt đầu ngay với T_1 , rồi giảm dần cường độ (decrescendo), kết thúc trước khi có T_2 , thường gặp trong phụt ngược lỗ hai lá, lỗ ba lá, lỗ thông liên thất.

Tiếng thổi cuối tâm thu bắt đầu quãng giữa hoặc cuối tâm thu và tiếp tục cho đến T_2 , diễn hình là trong sa van hai lá, nhiều khi có tiếng clic trước tiếng thổi. Nếu đang ngồi đột nhiên đứng lên hoặc làm nghiệm pháp Valsalva gây giảm thể tích thất trái thì tiếng thổi dài hơn và nhỏ hơn, ngồi xổm xuống hoặc nắm tay thì tác dụng ngược lại.

3.3.2. Các tiếng thổi tâm trương

Các tiếng thổi đầu tâm trương bắt đầu cùng với A_2 bên tim trái, P_2 bên tim phải. Bên trái có tiếng thổi máu phụt ngược lỗ động mạch chủ, bên phải có phụt ngược lỗ động mạch phổi trong cao áp động mạch phổi (Graham Steell)

Các tiếng thổi giữa tâm trương bắt đầu sau T_2 cách một đoạn rõ rệt, phần lớn phát sinh lúc máu về thất nhanh, qua các lỗ nhĩ thất hẹp, hoặc do hở van động mạch phổi. Một thí dụ là trong hẹp hai lá do thấp tim, tiếng thổi giữa tâm trương bắt đầu sau clac mở hai lá (OS). Khi có rung nhĩ, độ kéo dài của tiếng thổi giữa tâm trương phản ánh mức độ hẹp lỗ hai lá. Phân biệt tiếng thổi giữa tâm trương do van ba lá qua hô

hấp. Hít vào làm tăng thể tích thất phải, giảm áp suất tâm trương thất phải, tăng chênh lệch áp suất và lưu lượng qua lỗ van hẹp, do đó tiếng thổi to lên.

Các tiếng thổi cuối tâm trương (tiền tâm thu) bắt đầu ngay sát trước T_1 và thường trùng với lúc co nhĩ, biết rõ nhất là trong hẹp hai lá do thấp có nhịp xoang, nghiệm pháp thổi giúp xác định là thổi bên phải: hít vào làm tăng lực co nhĩ phải, giảm áp cuối tâm trương thất phải, do đó tăng cường độ tiếng thổi tiền tâm thu.

3.3.3. Các tiếng thổi liên tục

Đó là tiếng thổi bắt đầu trong tâm thu, và kế tiếp không ngừng, chùng qua T_2 sang toàn bộ hoặc một phần của tâm trương. Tiêu chuẩn của liên tục là không ngắt quãng mà chùng qua T_2 , có T_2 bắt đầu rồi vẫn chưa ngừng thổi. Có tiếng thổi liên tục trong: (1) thông động mạch chủ-động mạch phổi (còn ống động mạch); (2) thông động mạch-tĩnh mạch (lỗ rò); (3) rối loạn dòng máu chảy trong động mạch hoặc trong tĩnh mạch. Có tiếng thổi liên tục khi động mạch không co hẹp, không khuyết tật, trong trường hợp mang thai. Tiếng thổi liên tục tĩnh mạch có ở trẻ em, người trẻ, người mang thai, nhiễm độc giáp, thiếu máu.

CHƯƠNG 4

SINH LÝ HÔ HẤP

Trong cơ thể chúng ta, các tế bào sống được, hầu hết là nhờ năng lượng giải phóng trong các quá trình oxy hóa ở ti thể. Sản phẩm cuối cùng và chủ yếu của các phản ứng đó là carbon dioxid (CO_2) cần được thải khỏi tế bào. Một cơ thể đơn bào có thể được thỏa mãn điều đó rất đơn giản và dễ dàng, là trao đổi oxy và CO_2 trực tiếp với môi trường bao quanh.

Nhưng với một cơ thể phức tạp như cơ thể người, thì phần lớn tế bào nằm sâu trong khối cơ thể, không tiếp xúc trực tiếp với môi trường bao quanh. Do đó, động vật có cơ thể to lớn muốn tồn tại phải phát triển những hệ thống chuyên biệt có khả năng cung cấp oxy và đào thải CO_2 , đó là bộ máy hô hấp. Ngoài phổi là nơi trao đổi khí, lại có máu vận chuyển khí và có trung tâm điều hòa hô hấp thay đổi cường độ thở để đáp ứng nhu cầu từng lúc.

Sự điều hòa hô hấp còn có vai trò điều hòa độ toan kiềm của dịch ngoại bào, chức năng này trình bày ở bài Điều hòa cân bằng toan kiềm (Chương 2). Thuật ngữ "hô hấp" tùy hoàn cảnh đang bàn bạc vấn đề (tùy ngữ cảnh) có thể có hai cách dùng và hai hàm ý: (1) hô hấp là quá trình oxy phản ứng tại tế bào với glucid, lipid, protein và các chất hữu cơ khác; quá trình này mô tả ở bài Chuyển hóa và điều nhiệt (Chương 1), và trình bày đầy đủ chi tiết ở giáo trình hóa sinh; (2) hô hấp là sự trao đổi khí giữa tế bào với môi trường thông qua phổi và máu; đó là nội dung của chương Sinh lý hô hấp. Hai cách định nghĩa trên là một ước lệ hơn là một định nghĩa hoàn toàn đầy đủ, dù sao đó là kết quả của thói quen dùng từ, đã lâu ngày.

Chương Sinh lý hô hấp sau đây sẽ có bốn phần: chức năng thông khí của phổi, chức năng vận chuyển khí của máu, điều hòa chức năng hô hấp, và thăm dò chức năng.

CHỨC NĂNG THÔNG KHÍ CỦA PHỔI

1. CƠ SỞ HÌNH THÁI HỌC

Phổi cùng với tim, những mạch lớn và thực quản, làm thành khối mô choán hoàn

toàn bên trong lồng ngực. Phổi là một cấu trúc phức tạp gồm ống dẫn khí, mạch máu và mô liên kết đàn hồi. Không khí từ mũi hoặc miệng xuống khí quản, các phế quản, các tiểu phế quản; các tiểu phế quản phân nhánh nhiều lần, đường kính của ống mỗi lúc càng nhỏ đi, cuối cùng tới những túi kín là phế nang. Phế nang là nơi trao đổi khí. Các phế nang và các đường dẫn khí đều được cung cấp một lượng máu lớn nhờ mạng lưới mao mạch dày đặc bao quanh. Trong khe giữa các ống dẫn khí và các mạch máu có mô liên kết đàn hồi có vai trò quan trọng trong hô hấp.

1.1. ĐƯỜNG DẪN KHÍ

Không khí qua mũi hoặc có thể qua miệng đến hầu (họng), ở đây hầu chia thành hai nhánh, nhánh đi phía sau là thực quản dẫn thức ăn xuống dạ dày, nhánh trước là đường dẫn khí đến phổi. Từ hầu xuống, đường dẫn khí là thanh quản, nơi có hai dây thanh âm. Nếp thanh quản đóng lại lúc nuốt thức ăn để thức ăn khỏi vào đường dẫn khí. Tiếp theo thanh quản là khí quản chia thành hai phế quản đi vào hai lá phổi. Trong lá phổi, các phế quản chia nhánh nhiều lần thành các nhánh mỗi lúc càng nhỏ hơn, cuối cùng nhỏ nhất là ống phế nang dẫn vào phế nang.

Hệ thống ống dẫn khí có những cấu trúc đặc biệt thực hiện những chức năng quan trọng ngoài việc dẫn khí.

Bảo vệ

Lớp biểu mô lát mặt ngoài đường thở có những lông phe phẩy, luôn luôn quét về phía hầu. Các tuyến ở biểu mô tiết dịch nhầy tráng suốt bề mặt ống dẫn khí xuống tới các tiểu phế quản. Hàng ngày đường hô hấp hít nhiều hạt bụi, bụi đó dính vào dịch nhầy, dịch được các lông liên tục quét đẩy cho trôi về phía hầu, tới đó được nuốt rồi thải theo phân. Cơ chế lông-dịch nhầy vừa nói trên là một cơ chế thanh thải (clearance) hữu hiệu không chỉ giữ sạch chống bụi, mà còn bảo vệ chống nhiễm khuẩn, vì nhiều vi khuẩn vào theo bụi. Một nguyên nhân quan trọng gây nhiễm khuẩn phổi được gán cho những chất độc làm liệt cử động lông, trong số chất độc đó, có khói thuốc lá. Một cơ chế bảo vệ nữa là các tế bào thực bào có rất nhiều ở mặt lát đường hô hấp.

Sưởi không khí

Không khí hít vào, tiếp xúc với lớp biểu mô lát mặt ngoài đường dẫn khí được sưởi ấm lên xấp xỉ 37°C và bão hòa hơi nước trước khi đến phế nang.

Phát âm

Hai dây thanh âm rung động khi có dòng không khí đi qua, góp phần thực hiện phát âm là một khâu của chức năng ngôn ngữ.

Tình cảm của người có một số khía cạnh thể hiện do hoạt động đường hô hấp trên, như tiếng cười, tiếng khóc, thở dài, v.v.

1.2. PHẾ NANG VÀ MÀNG HÔ HẤP: NƠI TRAO ĐỔI KHÍ

Phế nang là những túi nhỏ thành rất mỏng mảnh, nhận không khí từ nhánh tận cùng của cây phế quản. Vách phế nang là một lá mỏng gồm sợi mô đàn hồi, có một lớp biểu mô mỏng lót bên trong phế nang. Có nhiều mao mạch chạy trên vách đó, giữa máu mao mạch và không khí trong phế nang chỉ có một lớp rào ngăn cực mỏng, gọi là màng hô hấp.

Màng hô hấp có sáu lớp (Hình 4-3): (1) lớp dịch lót phế nang chứa chất hoạt diện (surfactant) làm giảm sức căng mặt ngoài của dịch phế nang; (2) biểu mô phế nang gồm tế bào biểu mô dẹt; (3) màng nền biểu mô; (4) khoảng kẽ rất hẹp giữa biểu mô phế nang và màng mao mạch; (5) màng nền mao mạch, màng nền này có nhiều chỗ hòa lẫn vào màng nền biểu mô; (6) màng nội mạc mao mạch.

Tuy có 6 lớp nhưng màng hô hấp mỏng, tới mức bề dày trung bình chỉ 0,6 micromet (μm) có chỗ chỉ 0,2 μm so với đường kính hồng cầu 7 μm . Tổng diện tích màng hô hấp từ 50 đến 100 m^2 ở người trưởng thành. Lượng máu chứa trong hệ mao mạch phổi chừng 60 - 140 ml. Đường kính mao mạch chỉ 5 μm hồng cầu đi qua phải tự kéo dài mới đi lọt, màng hồng cầu quẹt vào sát màng mao mạch do đó khí hô hấp khuếch tán qua rất thuận lợi.

1.3. QUAN HỆ GIỮA PHỔI VÀ LỒNG NGỰC

Lồng ngực là một buồng hoàn toàn kín, xung quanh là khung xương, trên có các cơ và mô liên kết vùng cổ, dưới có cơ hoành ngăn cách với ổ bụng. Cơ hoành là một cơ vòm, hình vòm. Thành lồng ngực gồm *xương ức*, 12 đôi xương sườn và các cơ *liên sườn*, lại có một lượng lớn mô liên kết đàn hồi.

Khoảng màng phổi: một khoảng ảo

Bề mặt của lồng ngực có một lớp mỏng tế bào, gọi là *màng phổi*. Màng phổi có hai lá, lá thành dán vào mặt trong thành ngực, và lá tạng dán vào mặt ngoài của phổi. Lá thành và lá tạng áp sát nhau, giữa hai lá không có gì cả, có chăng một lớp rất mỏng dịch trơn giúp hai lá trượt lên nhau khi thở. Nhưng diện áp sát đó có áp suất âm có ý nghĩa cực kỳ quan trọng chỉ phổi nhiều hiện tượng sinh lý và bệnh lý về hô hấp và tuần hoàn, nên người ta gọi diện áp sát vào nhau đó là khoảng màng phổi (pleural Space). Thậm chí có tác giả đã gọi là hốc màng phổi (pleural cavity), tuy cái "hốc", cái "khoảng" đó suốt đời người chẳng bao giờ choán nổi một phần nhỏ của 1 mililit

không gian. Người ta đã dùng hình dung từ "ảo" gọi đó là cái "khoảng ảo" (virtual space) vì nó là ảo chứ không là có thật; chỉ trong bệnh lý, có dịch hoặc có khí trong đó, gọi là tràn dịch, hay tràn khí màng phổi, thì khoảng ảo mới trở thành khoảng thật, chứa một lượng dịch hay khí. Ở phần sau đây khi đề cập đến "khoảng màng phổi" nhiều khi người ta nói tắt là "màng phổi" nhưng hiểu nghĩa không phải chính bản thân màng phổi mà là cái khoảng ảo, cái diện tiếp xúc giữa lá thành và lá tạng của màng phổi.

1.4. THUỘC TÍNH VẬT LÝ CỦA PHỔI

Hệ số nở phổi (compliance)

Hệ số nở phổi là số mililit phổi nở ra thêm dưới tác dụng một đơn vị áp suất. Áp suất bên trong phế nang cao hơn áp suất bên ngoài phế nang, làm phổi nở ra, theo hệ thức $C = dV/dP$; trong đó C là hệ số nở phổi (compliance), dV là biến đổi thể tích, dP là chênh lệch áp suất. Bình thường hai lá phổi người có hệ số nở phổi 200 ml/cm nước áp suất. Có trường hợp bệnh lý gọi là phổi cứng (stiff) mô phổi mất độ mềm dẻo, trở thành cứng hơn, thí dụ 1 cm nước áp suất chỉ làm nở 150 ml phổi thôi. Hệ số nở phổi gọi là "độ dẻo" của phổi cũng được.

Muốn đo hệ số nở phổi trên người, có thể theo dõi biến đổi thể tích phổi dV bằng máy đo thể tích thở (spirometer) thông thường, đồng thời theo dõi biến đổi áp suất dP qua một kim chọc vào khoảng màng phổi. Để tránh chọc kim, có thể đặt một quả bóng ở thực quản, một phần ba giữa, áp suất ở đây biến động như ở khoảng màng phổi. Với những máy thở dùng trong cấp cứu hiện nay, theo dõi được áp suất bơm vào dP tương ứng với thể tích bơm dV , có thể dễ dàng có trị số của dV/dP là hệ số nở; ở đây không là nở phổi mà là hệ số nở phổi-ngực, vì áp suất bơm phải thắng lực đàn hồi của cả phổi lẫn ngực.

Lực đàn hồi không chỉ do sợi đàn hồi nhu mô phổi, mà còn do "sức căng mặt ngoài" của dịch lót phế nang, do đó nảy sinh vấn đề "chất hoạt diện" (surfactant) và sức căng mặt ngoài.

Chất hoạt diện và sức căng mặt ngoài

Sức căng mặt ngoài là gì? Khi nước tiếp xúc với không khí, mặt ngoài của nước làm thành một màng phân tử nước, các phân tử nước đó hút lẫn nhau, co lại với nhau khá mạnh. Nước rơi thành giọt chính là do màng phân tử nước co lại và bọc khối nước thành một giọt tròn. Trong phổi, lớp dịch lót mặt trong của phế nang là một màng nước hình túi (phế nang là một cái túi), túi đó có xu thế co nhỏ lại giống như một quả bóng bơm căng có xu thế co xẹp lại. Màng nước cũng có xu thế co xẹp lại, lực co

đó cùng chiều với lực đàn hồi của phổi làm phế nang co xẹp. Hai yếu tố đó tạo hợp lực làm xẹp phế nang, đẩy khí từ lòng phế nang ra phế quản. Với hai thí dụ trên đây một là màng phân tử bọc giọt nước, hai là màng dịch lót phế nang, các màng đó đều hình túi và có xu thế co xẹp lại. Chính lực tạo ra xu thế co xẹp lại, là sức căng mặt ngoài, ký hiệu là T (do từ tension).

Tác dụng của chất hoạt diện: Chất hoạt diện (surfactant) là chất làm giảm sức căng mặt ngoài, đó là sản phẩm của *tế bào biểu mô phế nang típ II*, các tế bào này chiếm 10 phần trăm diện tích của phế nang.

Chất hoạt diện là một hỗn hợp nhiều thành phần, trong đó quan trọng nhất là *dipalmitoyl lecithin*, các *apoprotein surfactant* và *ion calci*.

Dipalmitoyl lecithin cùng các phospholipid khác làm giảm sức căng mặt ngoài. Chúng không tan trong dịch mà tỏa trên bề mặt dịch vì các phân tử của chúng mang tính phân cực. Sức căng mặt ngoài các loại dịch như sau: nước tinh khiết 70 dyn/cm, dịch lót phế nang không có chất hoạt diện 50 dyn/cm, dịch lót phế nang có chất hoạt diện từ 5 đến 30 dyn/cm.

Sức căng mặt ngoài gây xẹp phế nang: Sức căng mặt ngoài T có xu thế gây xẹp phế nang có bán kính r , tạo áp suất P làm xẹp, theo công thức $P = 2T/r$. Như vậy phế nang càng nhỏ (r nhỏ) thì tạo áp suất càng lớn, với xu thế xẹp càng mạnh. Chính chất hoạt diện làm giảm sức căng T , do đó ngăn sự xẹp phế nang. Hệ quả này quan trọng ở trẻ mới sinh, phế nang rất nhỏ, r nhỏ thì lực P gây xẹp rất lớn, mà sự bài tiết chất hoạt diện đến tháng thai thứ 6 hay thứ 7 mới bắt đầu, có khi muộn hơn. Trẻ sinh thiếu tháng có nguy cơ chưa bài tiết chất hoạt diện, điều kiện này gây hội chứng nguy cấp hô hấp trẻ sơ sinh (distress syndrom) có thể chết.

Chất hoạt diện ổn định kích thước phế nang: Theo lý thuyết với công thức $P = 2T/r$ thì các phế nang nhỏ có xu thế ngày càng xẹp, bơm khí sang các phế nang to có xu thế ngày càng nở to thêm, đó là *tính không ổn định* của các phế nang. Trên thực tế các phế nang vẫn ổn định. Người ta cho rằng cơ thể có ba cơ chế duy trì sự ổn định phế nang như sau: (1) có hiện tượng phụ thuộc lẫn nhau (interdependence) giữa các yếu tố là phế nang, ống phế nang và các khoảng không khác, các yếu tố này có chung vách và có cấu trúc tựa như nẹp giữ nhau; (2) mỗi đơn vị chức năng gồm một hoặc vài ống phế nang có một số phế nang kèm theo, và được bao bọc bằng một vách xơ có lá xơ thâm nhập vào nhu mô, như vậy mô xơ là một thứ nẹp gia cố thêm độ ổn định phế nang; (3) vai trò chất hoạt diện có hai tác dụng, một là làm giảm chung sức căng, do đó vách xơ dễ giữ được khung phế nang khỏi xẹp, hai là khi phế nang co nhỏ thì làm dày đặc thêm mật độ tế bào tiết chất hoạt diện, và làm tăng nồng độ chất hoạt diện, do đó làm giảm mạnh sức căng, khiến phế nang lại nở ra.

2. ĐỘNG TÁC HÔ HẤP

Thở là cử động lồng ngực do co giãn các cơ hô hấp, cử động đó làm biến đổi thể tích lồng ngực, gây biến đổi áp suất trong ngực và trong phế nang, tạo dòng khí từ ngoài trời vào phế nang và từ phế nang ra ngoài.

Không khí cũng như máu là chất lỏng lưu chuyển từ nơi áp suất cao đến nơi có áp suất thấp theo định luật Poiseuille như sau:

$$F = (P_1 - P_2) \times \frac{\pi r^4}{8 L \eta}$$

Công thức này nói lên rằng chất lỏng lưu chuyển từ nơi có áp suất cao P_1 đến nơi áp suất thấp P_2 và lưu lượng F (flow) của dòng chảy tỉ lệ thuận với chênh lệch áp suất $(P_1 - P_2)$ và với lũy thừa bậc 4 của bán kính r ống dẫn; tỉ lệ nghịch với chiều dài L của ống dẫn và với độ nhớt η (eta) của chất lỏng.

Định luật Poiseuille cho ta khái niệm cơ bản về động học chất lỏng, có rất nhiều ứng dụng trong thực tiễn khoa học kỹ thuật, cũng như trong lý thuyết và thực hành y học. Trong sinh lý học hô hấp không cần để ý các tham số vừa nhiều vừa phức tạp ở công thức nêu trên mà chỉ cần xem xét một biến thể công thức rất đơn giản trong thực tế. Đặt $r^4/8L\eta$ là độ dẫn thông G của ống dẫn, và đặt $P_2 = 0$ (bằng áp suất khí quyển), công thức Poiseuille trở thành: $F = P \times G$

Với biến thể đơn giản này định luật Poiseuille phát biểu như sau: lưu lượng thông khí F tỉ lệ thuận với áp suất P đẩy khí và với độ dẫn thông G (conductance) của ống dẫn.

Trong y học có thói quen dùng đại lượng sức cản R (resistance) là đảo nghịch của độ dẫn thông G , như vậy $R = 1/G$ và ta có:

$$F = P / R$$

Lưu lượng thông khí tỉ lệ thuận với áp suất P đẩy khí và tỉ lệ nghịch với sức cản R của đường dẫn khí.

Hệ thức đơn giản này sẽ có nhiều ứng dụng thực hành.

2.1. KHÁI NIỆM VỀ ÁP SUẤT ÂM TRONG MÀNG PHỔI

Áp suất âm trong khoảng màng phổi cùng với hệ quả của nó là áp suất thấp trong lồng ngực, có ý nghĩa đặc biệt trong sinh lý học hô hấp và tuần hoàn.

Để chứng minh áp suất âm đó, có thể dễ dàng chọc một kim tiêm qua cơ liên sườn ở thành ngực, mũi kim nằm ở khoảng màng phổi, đuôi kim nối với một áp kế, ta sẽ thấy áp kế đó chỉ áp suất âm kể cả lúc ngừng thở và càng âm hơn ở thì hít vào. Khi

mở lồng ngực (phẫu thuật lồng ngực, hoặc thực nghiệm động vật) ta thấy hai lá phổi xếp ngay lại dưới tác dụng áp suất khí quyển. Như vậy là trong lồng ngực kín bình thường, khoảng màng phổi có áp suất âm hút các lá phổi nở ra đến sát mặt trong của thành ngực.

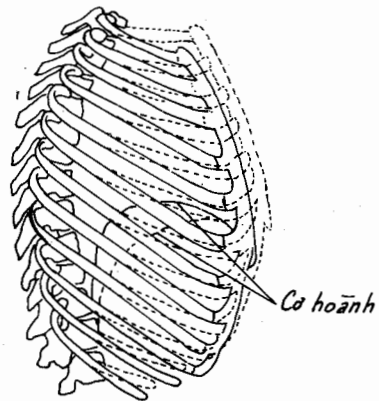
Để giải thích cơ chế tạo áp suất âm, người ta thường đưa lý lẽ như sau. Ở đứa bé sau khi sinh, lồng ngực tăng trưởng kích thước nhanh hơn phổi nên có khuynh hướng nở to, khiến thành ngực có xu thế tách khỏi mặt ngoài của phổi. Nhưng áp suất khí quyển, thông qua đường hô hấp, tác động bên trong phế nang, luôn luôn làm phổi nở thêm, bám sát theo thành ngực. Trong khi đó, phổi có tính đàn hồi do các sợi đàn hồi, nên có sức co xếp lại, tạo xu thế phổi co nhỏ lại, không theo độ nở thành ngực. Sự co kéo ngược chiều đó (ngực nở ra, phổi co lại) tạo áp suất âm trong khoảng màng phổi. Còn một cơ chế nữa là dịch màng phổi được bơm liên tục vào mạch bạch huyết, góp thêm phần tạo áp suất âm khoảng màng phổi. Lúc nghỉ thở, tức là sau thì thở ra thông thường, áp suất âm khoảng màng phổi chừng - 4 mm Hg, cuối thì hít vào bình thường, ngực nở thêm, phổi nở theo thêm, sợi đàn hồi mô phổi bị căng thêm tạo sức co đàn hồi mạnh hơn, nên áp suất khoảng màng phổi càng âm thêm, tới chừng - 7 mm Hg. Khi hít vào hết sức sâu, áp suất màng phổi có thể xuống tới chừng - 30 mm Hg. Khi thở ra hết sức, áp suất vẫn còn hơi âm chừng - 1 mm Hg, hoặc xấp xỉ 0 (xấp xỉ bằng áp suất khí quyển).

2.2. ĐỘNG TÁC HÍT VÀO

Hít vào là động tác chủ động, tốn năng lượng, do có các cơ gọi là cơ hít vào, làm tăng thể tích lồng ngực theo cả ba chiều không gian (Hình 4 - 1), trong đó cơ hoành là quan trọng nhất.

Đúng lúc trước khi thì hít vào bắt đầu, tức là vào lúc thì thở ra của chu kỳ trước đã kết thúc, các cơ hô hấp ở trạng thái thư giãn, và không có dòng khí lưu chuyển. Lúc này áp suất màng phổi (chừng - 4 mm Hg trong thí dụ trên). Còn áp suất trong phế nang thì bằng áp suất khí quyển (bằng không) vì phế nang thông với khí quyển qua đường hô hấp, và không có dòng khí lưu chuyển.

Bắt đầu thì hít vào, cơ hoành co làm hạ thấp vòm cơ hoành, tăng đường kính đứng thẳng của lồng ngực. Đồng thời các cơ liên sườn ngoài co làm xương sườn dâng lên, tăng đường kính ngang của lồng ngực. Xương ức cũng dâng lên và nhô ra phía trước, làm tăng kích thước chiều trước sau của lồng ngực.



Hình 4-1. Cử động hô hấp của lồng ngực (xương ức, xương sườn) và cơ hoành. Đường chấm là thì hít vào, đường liền là thì thở ra.

Lồng ngực tăng thể tích làm phổi thụ động nở ra theo. Phổi nở, phế nang nở làm giảm áp suất phế nang xuống các trị số âm, có tác dụng hút không khí ngoài trời vào đường hô hấp, đến phế nang. Trên đây là động tác hít vào bình thường, rất nhiều khi là vô ý thức, huy động vào phổi lượng khí chừng gần nửa lít gọi là thể tích lưu thông (TV).

Hít vào tối đa là cử động theo ý muốn, có thêm sự tham gia của cơ ức đòn chũm nâng xương ức, cơ serrati trước là cơ nâng nhiều xương sườn, và cơ scalen nâng hai xương sườn trên. Động tác này huy động thêm vào phổi lượng khí chừng hơn 1 lít gọi là thể tích dự trữ hít vào.

2.3. ĐỘNG TÁC THỞ RA

Thở ra là động tác thụ động, thường là vô ý thức và không dùng năng lượng, các cơ hô hấp không co nữa mà giãn mềm ra, lực co đàn hồi của phổi và ngực làm cho lồng ngực trở về vị trí ban đầu. Các xương sườn hạ thấp và thu vào trong, xương ức hạ thấp và lui về, cơ hoành lại nhô vòm lên cao phía ngực. Ngực thu nhỏ làm phổi thu nhỏ, phế nang thu nhỏ, áp suất phế nang tăng, đẩy không khí ra ngoài. Như vậy cử động của lồng ngực thì thở ra là ngược chiều với thì hít vào. Áp suất phế nang bằng áp suất khí quyển (bằng 0) lúc ngưng thở, có giá trị âm chừng -1 mm Hg ở thì hít vào, giá trị dương chừng 1 mm Hg ở thì thở ra bình thường.

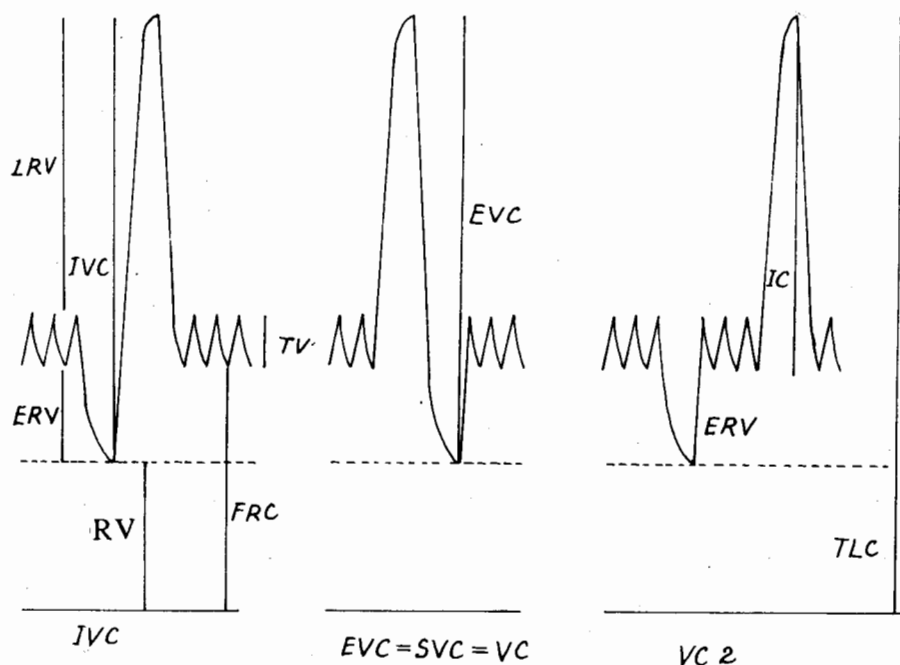
Thở ra tối đa là cử động theo ý muốn, có thêm vai trò của các cơ liên sườn trong có tác dụng hạ thấp các xương sườn (ngược chiều động tác hít vào là nâng xương sườn do các cơ liên sườn ngoài) và vai trò các cơ thẳng bụng đẩy tạng bụng nâng cao thêm vòm cơ hoành về phía lồng ngực. Động tác này đẩy thêm ra khỏi phổi lượng khí gọi là thể tích dự trữ thở ra.

3. CÁC THỂ TÍCH, DUNG TÍCH VÀ LƯU LƯỢNG THỞ

Dụng cụ đầu tiên chế tạo năm 1846 dùng để đo thể tích thở gọi là spirometer. Đó chính là máy đo thông khí hoặc gọi là "hô hấp kế" tức "máy đo hô hấp" vì spiro do chữ la tinh spirare có nghĩa là hô hấp. Hô hấp (respiration) bao hàm các quá trình cả ở phổi lẫn tế bào, nhưng spiro ở đây hiểu theo nghĩa hẹp, chỉ là thông khí ở phổi. Máy spirometer từ thời Hutchinson đến nay, dù ngày nay máy tính xáo phức tạp hơn nhiều, đều dùng đo các thông số của thông khí phổi, và là phương tiện kỹ thuật thực hiện loạt xét nghiệm ngày nay gọi chung là phép đo thông khí (spirometry).

3.1. CÁC THỂ TÍCH VÀ CÁC DUNG TÍCH TĨNH CỦA PHỔI

Có 4 thể tích và 4 dung tích thở (Hình 4-2).



Hình 4-2. Các thể tích và dung tích tính của phổi, với ba cách thở IVC, EVC và VC2.

Một thể tích thở (volume, V) là một lượng khí tính bằng lít được huy động trong một động tác thở cơ bản. Trong phổi học, một công ước quốc tế đã quy ước dung tích (capacity, C) là tổng của hai hoặc nhiều thể tích thở. Như vậy ở đây dung tích là một thể tích chứ không phải là sức chứa theo nghĩa thông thường ở vật lý học.

Thể tích lưu thông (TV) là số lít khí ra vào phổi trong một lần thở bình thường.

Thể tích dự trữ hít vào (IRV) là số lít khí hít vào được thêm, từ vị trí hít vào bình thường đến vị trí hít vào tối đa (không thể hít vào thêm được nữa).

Thể tích dự trữ thở ra (ERV) là số lít khí thở ra được thêm, từ vị trí thở ra bình thường đến vị trí thở ra tối đa (không thể nào thở ra thêm được nữa).

Trên đây là 3 thể tích huy động được.

Thể tích cặn (RV) là số lít khí còn trong phổi sau khi đã thở ra tối đa, không thể nào đưa lượng khí đó ra được (trên cơ thể toàn vẹn, lồng ngực kín, phổi không co xẹp), RV là loại thể tích không huy động được.

Như vậy có 4 thể tích thở. Tổng của 4 thể tích này là tổng số lít khí tối đa có được trong phổi gọi là dung tích toàn phổi. Tùy theo cách tổ hợp các thể tích, ta có 4 dung tích như sau:

Dung tích sống (VC) là số lít khí tối đa huy động được trong một lần thở. Như

vậy rõ ràng dung tích sống là số lít khí huy động từ vị trí hít vào tối đa đến vị trí thở ra tối đa, và nó gồm 3 thể tích khí loại huy động được như sau:

$$VC = IRV + TV + ERV$$

Dung tích toàn phổi (TLC) là tổng số lít khí tối đa có được trong phổi, và ta có:

$$TLC = IRV + TV + ERV + RV, \text{ hoặc}$$

$$TLC = VC + RV$$

Dung tích cận chức năng (FRC) là số lít khí có trong phổi cuối thì thở ra bình thường tức là ở vị trí nghỉ thở, các cơ hô hấp thư giãn hoàn toàn.

Vị trí nghỉ thở (cơ thư giãn) này, cùng với thông số FRC, có ý nghĩa rất đặc biệt trong sinh lý và bệnh lý hô hấp.

$$FRC = ERV + RV$$

Dung tích hít vào (IC) là số lít khí hít vào được tối đa kể từ vị trí nghỉ thở thư giãn, vậy:

$$IC = TV + IRV$$

Hình 4-2 minh họa 4 thể tích và 4 dung tích của phổi.

Dung tích sống là lượng khí huy động được, tức là thở ra ngoài được nên dung tích sống và các thể tích thành phần là có thể đo được bằng máy spirometer. Dung tích sống thường là một tiêu chí của thể lực và khi giảm gọi là không khí hạn chế.

Thể tích cận là lượng khí không huy động được tức là không thở ra ngoài được nên không trực tiếp đo được bằng máy spirometer.

3.2. CÁC THỂ TÍCH ĐỘNG VÀ CÁC LƯU LƯỢNG TỐI ĐA

Dung tích sống thở mạnh (FVC) chính cũng là dung tích sống (VC), chỉ có khác là do bằng phương pháp thở ra mạnh (forced expiration). Động tác thở ra mạnh và đồ thị FVC có rất nhiều ứng dụng trong đánh giá chức năng thông khí. Ở người bình thường FVC bằng VC, cho nên trong điều tra, phân loại sức khỏe rộng rãi ở cộng đồng do FVC là rất nhanh gọn, tiện lợi.

Thể tích thở ra tối đa giây (FEV_1) ở ta trước đây thường dùng ký hiệu VEMS, là số lít tối đa đã thở ra được trong một giây đầu. FEV_1 thường có giá trị chừng 80% dung tích sống, và giảm khi co hẹp đường dẫn khí, thí dụ hen phế quản.

Tỉ lệ FEV_1/VC còn gọi là chỉ số Tiffeneau, chừng 83% ở tuổi 30, giảm còn chừng 77% ở tuổi 60. Thông số này giảm là dấu hiệu gián tiếp của co hẹp đường dẫn khí.

Các lưu lượng tối đa trung bình (các FEF) là các trị số trung bình của lưu lượng tối đa trong một đoạn xác định của FVC. Người ta đã dùng nhiều đoạn khác nhau,

nhưng thông dụng nhất hiện nay là đoạn từ 25% đến 75% của FVC *đã thở ra*, nên còn gọi là lưu lượng nửa giữa FVC và ký hiệu là $FEF_{25-75\%}$, hoặc MMEF.

Các lưu lượng tối đa tức thời là lưu lượng tại một điểm xác định của FVC, bao gồm: (1) *lưu lượng đỉnh* (PEF) tức lưu lượng cao nhất đạt được trong một lần thở FVC, và (2) các MEF tức lưu lượng tại một số điểm xác định của FVC hiện nay thông dụng nhất là MEF ở điểm *còn lại* 75%, 50% và 25% của FVC, ký hiệu là MEF_{75} , MEF_{50} và MEF_{25} .

Trong các thông số trên đây, FVC có thể dùng điều tra hàng loạt sàng lọc tìm thông khí hạn chế, còn 4 loại dưới đánh giá gián tiếp thông khí tắc nghẽn (trở ngại đường dẫn khí).

Giá trị quy tròn của mấy thông số thường gặp

Ở người Việt Nam trung bình, bình thường và trẻ (nam giới 30 tuổi, cao 1,65 mét) các trị số như sau: dung tích sống (VC) 4,1 lít, dung tích toàn phổi (TLC) 5,5 lít, tỉ lệ thể tích cặn (RV/TLC) 25%. Đến 60 tuổi, VC giảm còn 3,35 lít, TLC không đổi, tỷ lệ RV/TLC tăng lên tới 37%. Ở nữ giới (cao 1,55 mét) các thể tích bằng khoảng 70% nam giới. Trên đây là vài con số thường gặp nhất ở lâm sàng. Khi thăm dò chức năng ở labô có phương trình dùng để tính số bình thường theo từng tuổi, từng centimét chiều cao, đo máy tính ra hoặc toán đồ tính giúp.

3.3. KHOẢNG CHẾT VÀ LƯU LƯỢNG THÔNG KHÍ PHẾ NANG

Lưu lượng thông khí phổi, gọi tắt là thông khí phổi, hay thông khí *phút*, ký hiệu là $\dot{V}$, là số lít không khí ra vào phổi trong một phút (coi là lượng ra và vào bằng nhau). Thông số này từ lâu có nhiều ứng dụng, nên có nhiều từ gọi, như thể tích phút, lưu lượng thở, v.v. và ký hiệu là $\dot{V}$. Trị số thông khí phút bằng thể tích lưu thông TV nhân với tần số thở f trong một phút $\dot{V} = TV \times f$. Trị số này nói lên số lít không khí vào phổi đem oxy cho cơ thể trong một phút. Trong bệnh lý, có khi thể tích phút này không đủ hiệu lực mang oxy vì khoảng chết quá lớn.

Khoảng chết là khoảng không gian trong đường hô hấp có không khí ra vào nhưng không có trao đổi khí hô hấp vì ở đó không khí không tiếp xúc với mao mạch phổi. Khoảng chết gồm các đường hô hấp trên cho tới các nhánh của cây phế quản chưa đến tiểu phế quản thở (chưa có trao đổi khí với mao mạch phổi).

Người ta dùng phương pháp gián tiếp pha loãng khí do thể tích khoảng chết, thường gọi tắt là *thể tích chết* (V_D) và tính hiệu lực thông khí như sau. Giả thử một người có tần số thở $f = 12$ lần/phút, thể tích lưu thông TV = 0,5 lít, trong đó thể tích chết $V_D = 0,15$ lít. Như vậy phần không khí tiếp xúc với mao mạch phế nang là $0,5 - 0,15 = 0,35$ lít. Trong 1 phút thông khí toàn phổi là $\dot{V} = TV \times f = 0,5 \times 12 = 6,0$ lít/1

phút, thông khí ở khoảng chết, gọi là thông khí chết $\dot{V}_D = V_D \times f = 0,15 \times 12 = 1,8$ lít/phút; thông khí có trao đổi khí ở phế nang gọi là thông khí phế nang là $\dot{V}_A = V_A \times f = 0,35 \times 12 = 4,2$ lít/phút (số quy tròn để dễ tính). Có thể tính thông khí phế nang $\dot{V}_A$ theo công thức:

$$V_A = (TV - V_D) \times f$$

với thí dụ trên, ta cũng vẫn có:

$$\dot{V}_A = (0,50 - 0,15) \times 12 = 4,2 \text{ lít/phút.}$$

Thông khí phế nang $\dot{V}_A$ mới là thông khí có hiệu lực thực sự mang oxy đến cho cơ thể.

Với thí dụ trên, thông khí phổi là $\dot{V} = 6,0$ lít/phút, thông khí phế nang là $\dot{V}_A = 4,2$ lít/phút, trị số thể tích chết là $V_D = 0,15$ lít. Thể tích chết vừa xem xét ở trên gọi là thể tích chết giải phẫu, trị số này hơi tăng đôi chút theo tuổi già và ý nghĩa của V_D giải phẫu không lớn. Trong bệnh lý có lúc thể tích chết trở thành rất quan trọng nếu ta gọi khoảng chết là khoảng không gian *không có trao đổi khí*, thí dụ như các phế nang mà vách đã bị phá huỷ không còn mao mạch trên vách nữa. Trong điều kiện này các *phế nang không còn chức năng trao đổi khí*, và không hơn gì khoảng chết, từ đó nảy ra khái niệm về khoảng chết sinh lý.

Khoảng chết sinh lý là khoảng chết giải phẫu cộng các phế nang không trao đổi khí vì không có máu. Có trường hợp bệnh lý, khoảng chết sinh lý to gấp 5 hay gấp 10 khoảng chết giải phẫu. Lúc này thông khí phế nang giảm sút tồi tệ. Với thí dụ trên, giả thử đối tượng ở điều kiện bệnh lý, V_D sinh lý tăng gấp 4 lần V_D giải phẫu, thì đã là 0,6 lít. Thể tích khí lưu thông bình thường 0,5 lít chưa lấp đủ khoảng chết, còn đâu mà tiếp xúc được với nơi có mao mạch phế nang để nhường oxy. Người bệnh phải thở sâu với $TV = 0,95$ lít mới có đủ mức thông khí phế nang để sống, là $\dot{V}_A = (0,95 - 0,6) \times 12 = 4,2$ lít/phút.

Người ngồi nghỉ mà phải thở sâu đến mức 0,95 lít một lần thở, là làm một việc rất mệt nhọc chỉ để lấy đủ oxy lúc nghỉ.

CHỨC NĂNG VẬN CHUYỂN KHÍ CỦA MÁU

Bài này sẽ trình bày các nguyên lý hóa học và lý học của vận chuyển các khí hô hấp trong máu và trong dịch thân thể.

1. NHỮNG NGUYÊN LÝ CỦA KHUẾCH TÁN KHÍ QUA MÀNG HÔ HẤP

Các khí chuyển chỗ qua các phần cơ thể như lòng phế nang, huyết tương, hồng cầu, dịch gian bào, bào tương, chủ yếu là do khuếch tán vật lý.

1.1. CƠ SỞ PHÂN TỬ CỦA KHUẾCH TÁN KHÍ

Các khí hô hấp (oxy và carbon dioxid) là những phân tử ở dạng tự do luôn luôn vận động.

Định nghĩa khuếch tán

Khuếch tán (diffusion) là sự vận động của các phân tử tự do.

Trong khi vận động, mỗi phân tử tự do đều di chuyển rất nhanh theo đường thẳng, theo một hướng ngẫu nhiên, trên đường đi va vào một phân tử khác thì đổi hướng rồi lại di chuyển theo đường thẳng, lại va vào một phân tử khác nữa, lại đổi hướng, cứ thế mãi.

Nguồn năng lượng để vận động khuếch tán là chính sự vận động động học (kinetic motion) của các phân tử. Mọi phân tử vật chất đều liên tục không ngừng vận động, trừ khi ở nhiệt độ không tuyệt đối (-273°C).

Các phân tử khí, dù vận động trong môi trường toàn là khí hay vận động ở dạng hòa tan trong dịch thân thể hay trong bào tương, cũng đều là hiện tượng như nhau (khuếch tán) và đều tuân theo những định luật vật lý của khuếch tán.

Sự khuếch tán thực theo bậc thang nồng độ

Giả thử trong một phòng, nồng độ chất khí cao ở điểm A thấp ở điểm B. Chất khí vận động di chuyển gọi là khuếch tán từ A sang B cho đến khi nồng độ bằng nhau giữa hai điểm. Cơ sở phân tử của hiện tượng đó như sau.

Mọi phân tử khí ở mọi nơi trong phòng đều khuếch tán nhưng so sánh thì số phân tử từ A khuếch tán sang B nhiều hơn số phân tử khuếch tán từ B sang A trong một đơn vị thời gian. Người ta nói là có *khuếch tán thực* (net diffusion) từ A sang B. Cường độ khuếch tán thực bằng cường độ khuếch tán từ A sang B trừ cường độ khuếch tán từ B sang A, đó là vật lý học.

Trong thực hành sinh lý học chúng ta đơn giản nói rằng chất khí hô hấp khuếch tán từ nơi đồng độ cao sang nơi nồng độ thấp.

1.2. PHÂN ÁP MỖI KHÍ TRONG MỘT HỖN HỢP KHÍ

Áp suất là lực được tạo nên do sự va chạm liên tục của các phân tử khí.

Nồng độ khí càng cao thì càng có nhiều phân tử đập vào bề mặt giáp khí, và càng tạo áp suất cao hơn. Áp suất khí tỉ lệ thuận với nồng độ phân tử khí.

Trong hô hấp, ta thở một hỗn hợp khí trong đó chủ yếu có oxy, nitơ và carbon dioxid. Tốc độ khuếch tán một chất khí trong hỗn hợp tỉ lệ thuận với áp suất khí đó trong hỗn hợp, tức là với phần áp suất do khí đó đóng góp, chứ không phải tỉ lệ thuận

với toàn bộ áp suất của hỗn hợp khí. Do đó có khái niệm về *phân áp* tức áp suất riêng phần của một khí (partial pressure) trong một hỗn hợp khí.

Phân áp một chất khí trong một hỗn hợp khí là lực ép của một chất khí tạo nên, tựa như không có khí nào khác trộn vào. Cơ sở phân tử của áp suất khí giúp ta dễ dàng hình dung là trong một hỗn hợp khí, tỉ lệ thành phần mỗi khí cũng là tỉ lệ số phân tử khí đó trong hỗn hợp, đồng thời cũng là tỉ lệ số lần va chạm các phân tử.

Áp suất là do sự va chạm của các phân tử, cho nên cuối cùng ta có như sau. Phân áp mỗi khí trong tổng áp suất của hỗn hợp khí, tỉ lệ theo nồng độ từng khí trong toàn hỗn hợp. Thí dụ khí trời có 79 phần trăm nitơ, 21 phần trăm oxy, các khí khác tỉ lệ ít bỏ qua được, áp suất khí quyển 760 mm Hg, vậy phân áp các khí nitơ và oxy, ký hiệu lần lượt là P_{N_2} và P_{O_2} sẽ là:

$$\begin{aligned} P_{N_2} &= 760 \times (79/100) = 600,4 \text{ quy tròn là } 600 \text{ mm Hg} \\ P_{O_2} &= 760 \times (21/100) = 159,6 \text{ quy tròn là } 160 \text{ mm Hg} \\ \text{Cộng:} & \quad \underline{760 \text{ mm Hg}} \end{aligned}$$

Khí trời vào đường hô hấp, được bão hòa hơi nước. Phân áp hơi nước (P_{H_2O}) là 47 mm Hg ở 37°C vậy phân áp các khí nitơ và oxy chỉ còn 713 mm Hg, phân chia như sau:

$$\begin{aligned} P_{N_2} &= 713 \times (79/100) = 563,3 \text{ quy tròn là } 563 \text{ mm Hg} \\ P_{O_2} &= 713 \times (21/100) = 149,7 \text{ quy tròn là } 150 \text{ mm Hg} \\ P_{H_2O} &= 47 \text{ mm Hg} \\ \text{Cộng:} & \quad \underline{760 \text{ mm Hg}} \end{aligned}$$

Trên đây là các con số đơn giản hóa và quy tròn để dễ hình dung phân áp. Bảng 4-1 trình bày số liệu chi tiết và chính thức về phân áp các khí hô hấp.

Bảng 4-1. PHÂN ÁP CÁC KHÍ HÔ HẤP KHI VÀO PHỔI VÀ KHI RA KHỎI PHỔI (Ở MẶT BIÊN)

	Không khí ở khí quyển* (mm Hg)		Không khí ẩm (mm Hg)		Không khí phế nang (mm Hg)		Không khí thở ra (mmHg)	
N ₂	597,0	(78,62%)	563,4	(74,09%)	569,0	(74,9%)	566,0	(74,5%)
O ₂	159,0	(20,84%)	149,3	(19,67%)	104,0	(13,6%)	120,0	(15,7%)
CO ₂	0,3	(0,04%)	0,3	0,04%)	40,0	5,3%	27,0	3,6%)
H ₂ O	3,7	(0,50%)	47,0	5,20%)	47,0	(6,2%)	47,0	6,2%)
Cộng	760,0	(100,00%)	760	(100,00%)	760,0	(100,0%)	760	100,0%

* Ngày mát, khô ráo, sáng sủa.

1.3. KHUẾCH TÁN KHÍ QUA NƯỚC, QUA CÁC DỊCH VÀ CÁC MÔ

Các chất khí, dù ở pha khí như trong khí trời, hay ở dạng hòa tan trong các dịch cơ thể, các tế bào mô, cũng đều khuếch tán, đều tạo áp suất y như ở pha khí. Sở dĩ như vậy vì ở dạng hòa tan, các phân tử khí cũng khuếch tán, cũng vận động và các phân tử va chạm cũng tạo áp suất. Khi gặp một bề mặt như một màng tế bào chẳng hạn, các phân tử khí cũng tạo áp suất lên màng đó.

1.3.1. Các yếu tố quyết định áp suất của khí hòa tan trong dịch

Áp suất một chất khí trong một dung dịch được quyết định không chỉ do nồng độ khí, mà còn do *hệ số hòa tan khí*. Thí dụ loại phân tử như carbon dioxid được phân tử nước hấp dẫn, nên phân tử đó tan dễ dàng, không tạo nhiều áp suất trong dung dịch. Lại có loại chất khác, phân tử bị nước đẩy đi nên tạo nhiều áp suất mà chẳng tan được bao nhiêu vào dung dịch. Mối quan hệ đó là *định luật Henry* thể hiện bằng công thức sau đây:

$$\text{Áp suất} = \frac{\text{Nồng độ khí tan}}{\text{Hệ số tan}}$$

Khi áp suất biểu thị bằng atmophe, và nồng độ bằng thể tích khí tan trong một đơn vị thể tích nước, thì hệ số tan các khí hô hấp là:

Oxy	0,024
Carbon dioxid	0,57
Carbon monoxid	0,018
Nito	0,012
Heli	0,008

Đáng lưu ý là carbon dioxid tan nhiều gấp 20 lần oxy còn oxy hơi dễ tan hơn đôi chút so với ba khí còn lại. Hệ số tan cao của carbon dioxid có nhiều ứng dụng ở các phần khác nhau của chương Sinh lý hô hấp.

1.3.2. Chênh lệch áp suất là yếu tố tạo ra khuếch tán

Khi nồng độ hoặc áp suất khí ở một điểm A cao hơn ở điểm B, số phân tử vận động ngẫu nhiên từ A sang B trong một đơn vị thời gian, là nhiều hơn số từ B sang A. Nói khác là khí khuếch tán từ A sang B nhiều hơn chiều ngược lại, kết quả cuối cùng, ta gọi sự *khuếch tán thực* (net diffusion) của số phân tử từ A sang B, bằng số phân tử đã khuếch tán từ A sang B trừ số khuếch tán từ B sang A cũng trong thời gian đó. Trong cơ thể người, phân áp khí chi phối sự khuếch tán khí, người ta thường nói đơn giản khuếch tán mà hiểu là *khuếch tán thực* (net diffusion).

Khảo sát định lượng khuếch tán (thực) trong các dịch thân thể

Ta hãy điểm các yếu tố tác động và hướng tác động lên cường độ khuếch tán khí trong một chất dịch. Cường độ khuếch tán D tỉ lệ thuận với: (1) chênh lệch phân áp khí ΔP ; (2) diện tích A qua đó các phân tử khuếch tán; (3) độ tan S của khí trong dịch; (4) nhiệt độ của dịch (cơ thể người có nhiệt độ hằng định ở 37°C , nên nhiệt độ không thành vấn đề); và tỉ lệ nghịch với (5) khoảng cách d giữa hai nơi khuếch tán đi và đến; (6) căn bậc hai của phân tử lượng PTL (tức trọng lượng phân tử) chất khí. Mối quan hệ trên có thể phát biểu qua công thức:

$$D = \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{\text{PTL}}}$$

Trong năm tham số của công thức này, ta thấy có hai tham số là đặc trưng cho chất khí, là độ tan (S), và phân tử lượng (PTL). Hai yếu tố đó hợp lại gọi là *hệ số khuếch tán khí* $S/\sqrt{\text{PTL}}$. Trong cùng một điều kiện thân thể như nhau (ΔP , A và d như nhau), thì mỗi loại khí có độ tan S riêng, có phân tử lượng riêng của mình, do đó có trị số $S/\sqrt{\text{PTL}}$ đặc trưng của mình. Vậy hệ số khuếch tán là cường độ khuếch tán đặc trưng cho một chất khí; hệ số này tỉ lệ thuận với độ tan của khí trong dịch (dịch thân thể), tỉ lệ nghịch với căn bậc hai của phân tử lượng. Nếu quy ước hệ số khuếch tán oxy là 1,0 thì hệ số khuếch tán các khí hô hấp trong dịch thân thể chúng ta như sau:

Oxy	1,0
Carbon dioxid	20,3
Carbon monoxid	0,81
Nito	0,55
Heli	0,95

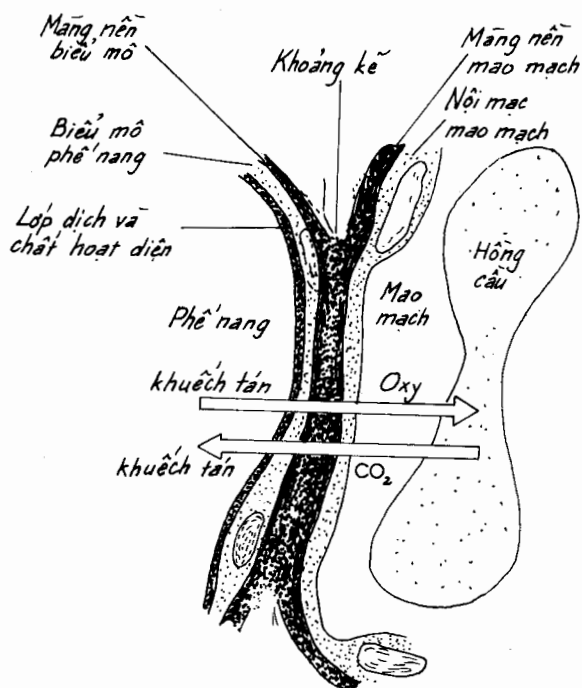
1.3.3. Khuếch tán khí qua các mô

Các khí hô hấp rất tan trong mô, do đó khí qua màng tế bào rất dễ dàng. Còn sự khuếch tán qua các mô được nhanh hay chậm cũng chủ yếu là do khuếch tán qua nước của mô và do tốc độ khuếch tán như vừa kể trên đây, đáng lưu ý là carbon dioxid khuếch tán nhanh gấp 20 lần oxy, còn ba khí kia chậm hơn oxy đôi chút.

1.4. KHUẾCH TÁN KHÍ QUA MÀNG HÔ HẤP

Đơn vị hô hấp gồm có một tiểu phế quản thở, chia thành các ống phế nang, ống lại chia qua các tiên phòng (atrium) tới túi phế nang, mỗi túi gồm các phế nang ngăn cách nhau bằng vách lung. Có chừng 300 triệu phế nang ở hai buồng phổi, mỗi phế nang có đường kính trung bình chừng 0,2 milimet. Vách phế nang rất mỏng, trên vách

có một mạng lưới mao mạch dày đặc, các đoạn mao mạch nối thông sang nhau chằng chịt đến mức máu chảy trên vách phế nang không là "từng dòng chảy" của hồng cầu đi theo nhau hàng một, mà là "cả một lá máu" chảy ào ào như nước tràn qua cả một mặt ruộng. Diện rộng của lá này rất thuận lợi cho trao đổi khí vì tổng diện tích tiếp xúc ước tính 50 mét vuông trở lên mà màng ngăn cách giữa không khí phế nang và máu mao mạch, gọi là màng hô hấp, tuy có sáu lớp ở hình 4-3 nhưng rất mỏng, trung bình chỉ 0,6 micromet (μm) có chỗ chỉ 0,2 μm (đường kính hồng cầu 7 μm).



Hình 4-3. Siêu cấu trúc màng hô hấp (mặt cắt ngang).

Các yếu tố ảnh hưởng đến tốc độ khuếch tán qua màng hô hấp

Công thức của sự khuếch tán khí trong nước như đã trình bày ở đoạn 1.3 trên đây, cũng ứng dụng cho khuếch tán qua màng hô hấp, với bề dày của màng hô hấp là khoảng cách giữa hai nơi khuếch tán. Công thức như sau:

$$D = \frac{\Delta P \times A \times S}{d \times \sqrt{PTL}}$$

Bề dày màng hô hấp (tham số d) có thể tăng do dịch phù ở khoảng kẽ của màng hoặc ở ngay phế nang. Một số bệnh phổi gây xơ phổi làm tăng bề dày màng hô hấp ở nhiều chỗ.

Diện tích màng (tham số A) giảm trong nhiều trường hợp thí dụ cắt một buồng phổi làm giảm nửa diện khuếch tán. Trong giãn phế nang, nhiều vách phế nang tan biến, làm giảm diện trao đổi vì không còn mao mạch ở vách đó để mà trao đổi. Khi diện tích màng chỉ còn một phần ba hoặc một phần tư số bình thường thì cường độ trao đổi trở thành thiếu kém đến mức ngồi nghỉ cũng thiếu oxy.

Hệ số khuếch tán (bao gồm hai tham số S và PTL) qua màng hô hấp cũng gần y

hết nhu trong nước, nên carbon dioxid khuếch nhanh gấp 20 lần oxy, đặc điểm này của carbon dioxid là đáng lưu ý.

Chênh lệch phân áp (ΔP) là lực đẩy khí qua màng hô hấp từ bên phân áp cao sang bên phân áp thấp. Cụ thể ở phổi yếu tố phân áp đã đưa oxy từ phế nang vào máu và đưa carbon dioxid theo chiều ngược lại.

Khả năng khuếch tán của màng hô hấp

Khả năng khuếch tán (diffusion capacity) của màng hô hấp là số mililit khí đi qua màng trong 1 phút, dưới tác dụng chênh lệch phân áp 1 mm Hg.

Khả năng khuếch tán oxy lúc nghỉ ở nam giới trẻ tuổi vào quãng 20 ml/phút/mm Hg. Như vậy có nghĩa là bình thường thở nhẹ nhàng lúc nghỉ, chênh lệch phân áp hai bên màng hô hấp xấp xỉ 11 mm Hg, đó là lực gây khuếch tán $20 \times 11 = 220$ mililit oxy qua màng mỗi phút, đó chính là nhu cầu oxy của cơ thể lúc nghỉ.

Khả năng khuếch tán oxy trong vận cơ: Khi vận cơ mạnh, cả lưu lượng thông khí phế nang lẫn lưu lượng máu qua phổi đều tăng, khiến khả năng khuếch tán oxy qua màng hô hấp tăng nhiều và ở nam giới trẻ tuổi có thể tăng đến mức tối đa chừng 60 - 65 ml/phút/mm Hg tức là khoảng gấp ba lúc nghỉ. Tăng khả năng khuếch tán là do: (1) mở thêm mao mạch phổi mà lúc nghỉ thì ở trạng thái không hoạt động chức năng (cũng gọi là mao mạch đang ngủ); (2) cải thiện tỉ lệ thông khí thông máu phổi (tức tỉ lệ $\dot{V}_A/\dot{Q}$, sẽ nói ở đoạn dưới 1.5).

Đo khả năng khuếch tán: Người ta đã nghiên cứu cách đo khả năng khuếch tán qua màng tế bào của ba loại khí hô hấp để tìm cách ứng dụng thực hành như sau:

Do khả năng khuếch tán carbon dioxid có khó khăn kỹ thuật là khí CO_2 khuếch tán nhanh quá, khiến chênh lệch PCO_2 máu mao mạch phổi so với phế nang, là chưa tới 1 mm Hg. Kỹ thuật hiện nay chưa đo được độ chênh lệch nhỏ đến thế. Và lại carbon dioxid khuếch tán rất nhanh, các vấn đề rối loạn khuếch tán là liên quan với oxy chứ thực tế với CO_2 không thành vấn đề. Suy từ hệ số khuếch tán có thể tính ra khả năng khuếch tán CO_2 lúc nghỉ là 450 ml/phút/mm Hg và lúc vận cơ là 1200 đến 1800 ml/phút/mm Hg.

Đo khả năng khuếch tán oxy có khó khăn kỹ thuật, và có độ chính xác rất thấp, nên chỉ đo thực nghiệm, còn trong thực hành người ta đo gián tiếp qua carbon monoxid rồi lấy kết quả đó nhân với hệ số 1,23 thì ra trị số khả năng khuếch tán oxy.

1.5. TỈ LỆ THÔNG KHÍ-THÔNG MÁU PHỔI $\dot{V}_A/\dot{Q}$

Tất cả những điểm nghiên cứu trên về khuếch tán các khí qua màng hô hấp, đều coi là hai bên màng hô hấp đều được cung cấp đầy đủ: phía bên phế nang được cung cấp đủ lượng không khí để mang oxy đến, phía bên mao mạch phổi được cung cấp đủ

lưu lượng máu để lấy oxy đi. Ta biết rằng bình thường lưu lượng không khí vào phổi, tức thông khí phổi (ventilation) chính là thông khí phế nang $\dot{V}_A$ chừng 4 lít/phút, còn lưu lượng máu lên phổi, tức thông máu phổi (perfusion $\dot{Q}$) chừng 5 lít/phút. Tỉ lệ 4 lít/phút, trên 5 lít/phút tức 0,8 là tỉ lệ thông khí-thông máu phổi bình thường, và là thuận lợi nhất cho khuếch tán khí qua màng hô hấp (nên phân biệt thuật ngữ perfusion ký hiệu là $\dot{Q}$ trong sinh lý học hô hấp nghĩa là thông máu phổi, tức là tuần hoàn đưa máu lên phế nang nhận oxy, thuật ngữ này khác perfusion trong kỹ thuật bệnh viện là tiêm truyền tĩnh mạch).

Tỉ lệ thông khí-thông máu phổi ($\dot{V}_A/\dot{Q}$) nói chung trên toàn phổi là thế, tuy vậy có chỗ, có điều kiện sinh lý và bệnh lý $\dot{V}_A/\dot{Q}$ biến đổi rất nhiều. Trong điều kiện sinh lý ở đỉnh phổi áp suất máu rất thấp, thấp hơn áp suất khí trong phế nang, do đó mao mạch xếp, thông máu ($\dot{Q}$) ở phế nang đó xấp xỉ bằng không, $\dot{V}_A/\dot{Q}$ cực lớn gần tới vô cực, phế nang tại đó hoạt động như một khoảng chết.

Trong điều kiện bệnh lý như giãn phế nang, vách phế nang tan biến không còn mao mạch để mang máu lên lấy oxy. Các điều kiện kể trên đã tạo ra những khoảng chết sinh lý. Người bình thường ở tư thế đứng, máu dồn xuống đáy phổi nên thông máu $\dot{Q}$ cao, mà thông khí $\dot{V}_A$ vùng đó giảm, khiến trị số của tỉ lệ $\dot{V}_A/\dot{Q}$ thấp, một phần máu đến đó không lấy được oxy, gọi là máu shunt. Shunt trong diện học là đoạn mạch (mạch nối ngắn), trong sinh lý học phổi shunt là ống nối đưa máu nghèo oxy từ nhánh động mạch phổi, đi tắt sang thẳng nhánh hệ tĩnh mạch phổi về tim, không qua mao mạch lấy oxy, máu vẫn nghèo oxy. Ở phế nang nào mà $\dot{V}_A/\dot{Q}$ bằng không hoặc thấp máu tuy có qua mao mạch nhưng thực chất như đoạn mạch đi tắt và không lấy oxy hoặc ít lấy oxy, người ta gọi đó là shunt sinh lý.

Những người có thói quen hút thuốc lá lâu năm, thường bị hội chứng tắc nghẽn phế quản (obstruction) có cả hai loại rối loạn $\dot{V}_A/\dot{Q}$. Thứ nhất, nhiều tiểu phế quản co hẹp đến mức phế nang gần vào đó không được thông khí, $\dot{V}_A$ và $\dot{V}_A/\dot{Q}$ ở đó xấp xỉ bằng không, đó là các mạch shunt sinh lý. Thứ hai, lại có những vùng vách phế nang bị hủy không còn mao mạch trên đó, mà các túi phế nang không vách vẫn được thông khí, $\dot{Q}$ xấp xỉ bằng không và tỉ lệ $\dot{V}_A/\dot{Q}$ rất cao (gần vô cực), đó là những khoảng chết sinh lý. Ở những buồng phổi này sự hài hòa sinh lý bị rối loạn: nơi có khoảng chết thì khí đến không gặp máu, nơi có shunt thì máu đến không gặp khí, màng hô hấp không hoàn thành được chức năng chuyển oxy khuếch tán qua, máu tuy có lên phổi nhưng lấy oxy được ít, thậm chí có trường hợp chỉ lấy được một phần mười mức bình thường.

Đó là bức tranh của *bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính* (chronic obstructive pulmonary disease COPD hoặc broncho-pneumopathie chronique obstructive: BPCO, BPCO là chữ tắt rất thông dụng trong các cuộc vận động vệ sinh hô hấp quy mô quốc tế hiện nay)

2. MÁU VẬN CHUYỂN OXY

Oxy được vận chuyển trong máu dưới hai dạng chính là dạng kết hợp và dạng hòa tan. Bình thường sự vận chuyển hầu như hoàn toàn dưới dạng kết hợp vì có tới 97 phần trăm kết hợp với hemoglobin, chỉ còn 3 phần trăm vận chuyển dưới dạng hòa tan trong nước của huyết tương và nước của hồng cầu.

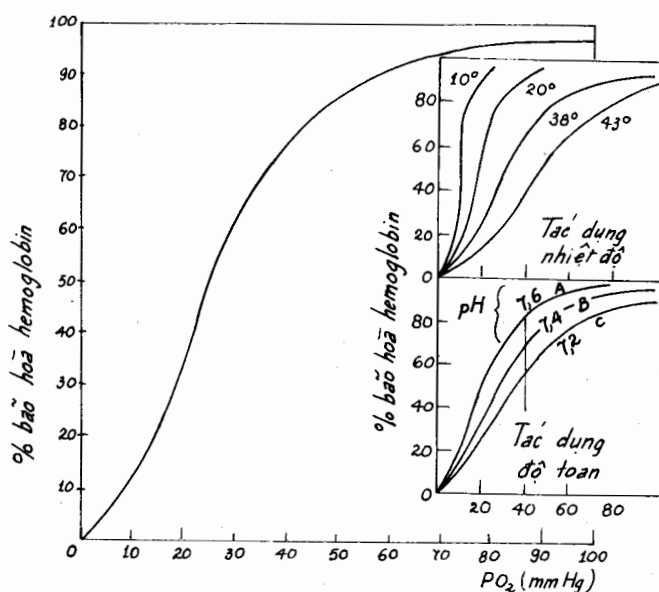
2.1. DẠNG KẾT HỢP VỚI HEMOGLOBIN

Phân tử oxy kết hợp với hemoglobin gắn vào phần hem thành một hợp chất có liên kết lỏng lẻo, do phản ứng hóa hợp thuận nghịch. Ở phổi PO_2 cao, oxy kết hợp thành HbO_2 , đến mô PO_2 thấp, oxy lại tách khỏi hemoglobin. Đồ thị biểu diễn phần trăm bão hòa oxy vào hemoglobin theo phân áp oxy là một đường cong hình S, gọi là đồ thị phân ly oxyhemoglobin, hoặc còn gọi là đồ thị Barcroft (Hình 4-4). Đồ thị hình S là một đồ thị có đoạn đầu thoải, đoạn giữa dốc đứng, đoạn cuối lại thoải. Hình S có ý nghĩa sinh lý là đoạn dốc đứng riêng với PO_2 ở mô 40 mm Hg khi nghỉ và 15 mm Hg khi vận cơ nặng.

Đoạn dốc đứng thể hiện đặc điểm là từ điều kiện nghỉ ngơi đến điều kiện vận cơ nặng, hiệu suất nhường oxy cho mô là cao nhất, còn khi nghỉ ngơi dù có thở oxy phân áp cao hơn, cũng không lấy thêm oxy vào máu và không nhường thêm oxy cho mô được bao nhiêu.

Thể tích oxy được vận chuyển: Bình thường có 15 gam hemoglobin trong 100 mililit máu, mỗi gam hemoglobin gắn 1,34 ml oxy. Vậy 100 ml máu ở phổi mang xấp xỉ 20 ml oxy khi hemoglobin bão hòa 100 phần trăm và mang 19,4 ml oxy khi hemoglobin bão hòa 97 phần trăm. Khi máu đến mao mạch mô, chỉ còn giữ 14,4 ml oxy. Như vậy, bình thường cứ 100 mililit máu mang đến cho mô chừng 5 mililit oxy.

Vận chuyển oxy trong vận cơ nặng: Khi vận cơ nặng, PO_2 ở dịch kẽ sụt xuống chỉ còn 15 mm Hg, lượng oxy gắn vào hemoglobin chỉ còn 4,4 ml và như vậy 100 ml máu



Hình 4-4. Đồ thị phân ly oxyhemoglobin (còn gọi là đồ thị Barcroft).

Đường to bên trái là ở máu động mạch bình thường, 38° C, pH 7,4. Loạt đường nhỏ bên phải minh họa tác dụng của nhiệt độ và độ toan (hiệu ứng Bohr).

đã nhường tới 15 ml oxy cho mô, tức là gấp ba lúc nghỉ. Nếu ta lưu ý rằng khi vận cơ nặng lưu lượng tim tăng gấp 6-7 lần, vậy lượng oxy đem đến mô sẽ tăng gấp 3 x (6 hoặc 7 lần) tức là gấp khoảng 20 lần so với bình thường. Đó là giới hạn xấp xỉ của lực sĩ chạy việt dã Marathon.

Hệ số sử dụng oxy là tỉ lệ số mililit oxy nhường cho tổ chức, so với số mililit oxy mang trong máu. Như vậy hệ số sử dụng oxy lúc nghỉ là 5 : 20 tức 25 phần trăm, lúc vận cơ nặng là 15 : 20 tức 75 phần trăm. Cá biệt có lúc hệ số đó lên 85 phần trăm, có mô lên tới 100 phần trăm tức là máu mang bao nhiêu oxy đến, đều nhường tất cả cho mô.

Hemoglobin với chức năng đệm oxy ở mô: Ngoài chức năng vận chuyển oxy, hemoglobin còn có chức năng đệm oxy ở mô như sau. Dựa vào đồ thị ở hình 4-4, ta thấy mô muốn nhận đủ 5 ml oxy từ máu thì phải có PO_2 bằng 40 mm Hg. Còn khi vận cơ nặng PO_2 xuống nhiều nhất là đến 15 mm Hg. Do thuộc tính đó, hemoglobin đệm (tức giữ trị số ổn định) cho PO_2 mô ở trong khoảng hẹp từ 15 đến 40 mm Hg. Cũng vẫn quan sát ở hình 4-4 ta thấy đoạn rất ít dốc của đồ thị tương ứng với trị số PO_2 từ 40 mm Hg trở lên, điều đó có ý nghĩa là dù PO_2 ở phế nang và ở khí quyển biến động rất nhiều thì PO_2 ở mô vẫn quanh trị số 40 mm Hg. Có thể kết luận ở đây là cấu trúc và thuộc tính hemoglobin đã tạo cho cơ thể có khả năng giữ *nội môi rất ổn định* về mặt phân áp oxy, mặc dầu phân áp này biến động cực lớn ở môi trường ngoài, và cũng mặc dầu điều kiện sống khiến cơ thể tiêu thụ oxy rất thất thường, khi dùng rất nhiều, khi dùng rất ít oxy.

2.2. HIỆU ỨNG BOHR VÀ NHỮNG CHUYỂN DỊCH ĐỒ THỊ BARCROFT TẠO HIỆU SUẤT VẬN CHUYỂN CAO

Hình 4-4 ở bên trái là đồ thị Barcroft trung bình. Hình 4-4 bên phải trình bày đồ thị Barcroft chuyển dịch lần lượt từ vị trí A sang vị trí B rồi C. Nếu kẻ một đường thẳng đứng cắt ba đồ thị A, B, C, thì thấy rõ chuyển phải là nhường oxy cho mô, chuyển trái là lấy oxy vào máu. Chuyển dịch từ A đến C như vậy gọi là chuyển phải, theo chiều ngược lại từ C về A là chuyển trái. Ta hãy xem xét những điều kiện nào gây chuyển phải hay chuyển trái cho đồ thị.

Độ toan tăng (pH' giảm) ở máu gây chuyển phải, hiện tượng đó có nghĩa là khi vận cơ, sinh ion H^+ , độ toan của máu tăng thì hemoglobin tự động nhường thêm oxy cho mô.

Nồng độ CO_2 tăng gây chuyển phải, và giảm thì gây chuyển trái, tác dụng này (cùng với tác dụng H^+) còn gọi là hiệu ứng Bohr. Hiệu ứng này rất hợp với sinh lý vì máu ở mô có nhiều CO_2 thì CO_2 cao gây nhường thêm oxy cho mô, khi lên phổi CO_2 được thải đi, thì CO_2 thấp lại gây lấy thêm oxy cho máu. Hiệu ứng Bohr là đúng lúc, đúng chỗ và tạo sự hài hòa giữa chức năng vận chuyển oxy và chức năng vận chuyển CO_2 .

Tác dụng của DPG tức 2,3 - diphosphoglycerat. DPG gây chuyển phải đồ thị Barcroft, nên trước đây người ta coi là thuận lợi cho điều kiện thiếu oxy (nhường oxy cho mô). Nhưng nếu lưu ý rằng, chuyển phải thì máu lên phổi lại khó lấy oxy, vì vậy hiện nay giữa lợi và hại của DPG, bên nào mạnh hơn trong chức năng vận chuyển oxy, là điều còn nghiên cứu thêm.

Vận cơ gây chuyển phải đồ thị do tác dụng đồng thời của nhiều yếu tố khi vận cơ, là cơ thải nhiều CO_2 , nhiều H^+ , nhiều hợp chất phosphat, cơ và máu tăng nhiệt độ. Tất cả các yếu tố kể trên đều gây chuyển phải đối với đồ thị phân ly HbO_2 tức là thúc đẩy máu nhường thêm oxy đang cần cho cơ vận động.

Tất cả các yếu tố gây chuyển dịch đồ thị phân ly HbO_2 (đồ thị Barcroft) nêu trên đây, đều tác động theo hướng là thúc đẩy máu nhường thêm oxy cho mô đang chuyển hóa, và thúc đẩy máu lấy thêm oxy khi lên phổi. Đây là một vòng feedback âm vừa tác dụng ổn định thành phần môi trường, vừa làm tăng hiệu lực chức năng hô hấp của máu.

2.3. MỘT SỐ KHÍA CẠNH KHÁC CỦA VẬN CHUYỂN OXY

Vận chuyển oxy hòa tan

Bình thường PO_2 máu động mạch 95 mm Hg thì có chừng 0,29 mililit oxy tan trong 100 mililit máu trong đó có 0,17 ml nhường cho mô. So với 5 ml oxy do hemoglobin mang đến cho mô, thì phần đóng góp của oxy hòa tan là quá khiêm tốn.

Phần tỉ lệ đóng góp này còn giảm nữa trong vận cơ vì các yếu tố của vận cơ (CO_2 , pH, v.v.) làm tăng phần hemoglobin đem oxy cho tế bào.

Vận chuyển oxy khi nhiễm độc carbon monoxid

Có một số trường hợp thí dụ ở lò đốt than đá, than cháy sinh ra carbon monoxid (CO) là khí độc chiếm chỗ của oxy trên hemoglobin. CO gắn vào phân tử hemoglobin ở cùng một điểm như oxy, do đó nó đẩy oxy khỏi hemoglobin. Ái lực của CO với hemoglobin mạnh gấp 250 lần hơn oxy, cho nên chỉ cần với phân áp rất thấp 0,4 mm Hg nó đã đủ sức cạnh tranh được với oxy. Phân áp cao hơn chút nữa tới 0,7 mm Hg tức nồng độ CO trong không khí chỉ chừng 0,1 phần trăm đã đủ làm chết người.

Người bị nhiễm độc CO cần được điều trị bằng oxy nguyên chất để có PO_2 cao, máu chóng đẩy CO đi, đồng thời thêm CO_2 để tăng lưu lượng thở. Các biện pháp đó có thể làm tăng mức thải CO lên gấp 10 đến 20 lần so với đề tự nhiên.

2.4. MÁU LẤY OXY Ở PHỔI NHƯỜNG OXY Ở MÔ

Máu nhận hay nhường oxy là do chênh lệch phân áp oxy. Ở phổi, khí phế nang có

phân áp oxy cao hơn máu tĩnh mạch đến phổi, nên máu lấy oxy. Máu trở thành giàu oxy, có phân áp oxy cao, gọi là máu đã động mạch hóa, đi tới mao mạch ngoại vi thì nhường oxy cho mô ngoại vi là nơi có phân áp oxy thấp.

Máu mao mạch phổi lấy oxy

Phân áp oxy (PO_2) ở phế nang trung bình 104 mm Hg, còn ở máu tĩnh mạch đi vào mao mạch phổi trung bình 40 mm Hg, do đó có hiệu áp suất $104 - 40 = 64$ mm Hg gây khuếch tán oxy sang mao mạch phổi. Máu đi được một phần ba quãng đường mao mạch thì PO_2 máu đã lên xấp xỉ mức 104 mm Hg như ở phế nang.

Trong vận cơ nặng tuy máu qua phổi rất nhanh nhưng vẫn bão hòa oxy tốt lên đến xấp xỉ 104 mm Hg vì hai lẽ, một là thời gian ngắn ở mao mạch đã đủ lấy oxy (chỉ cần một phần ba so với lúc nghỉ), hai là có nhiều mao mạch mới mở ra, và tăng thêm lưu lượng máu ở đỉnh phổi. Như vậy là trong vận cơ nặng, tuy nhu cầu oxy tăng cao, máu lại lưu chuyển nhanh, thời gian ở tại mao mạch phổi ngắn lại, nhưng máu vẫn lấy oxy được đủ cho nhu cầu cao.

Lưu ý là quá trình "lấy oxy" (oxygenation) diễn biến ở máu, là sự tăng sức chứa oxy trong máu, là quá trình khác về bản chất với sự "oxy hóa" (oxidation) diễn ra ở ti lạp thể, giải phóng năng lượng.

Máu mao mạch ngoại vi nhường oxy cho dịch kẽ và tế bào

Máu động mạch tới mô ngoại vi thì PO_2 còn 95 mm Hg, mà dịch kẽ có PO_2 chỉ 40 mm Hg. Do đó oxy khuếch tán nhanh sang mô và PO_2 của mao mạch nhanh chóng sụt xuống mức 40 mmHg như ở mô. Máu từ mao mạch về đến tĩnh mạch có PO_2 là 40 mm Hg.

Nếu thực nghiệm, làm *tăng riêng lưu lượng máu* lên 400 phần trăm so với bình thường thì PO_2 ở mô tương ứng cũng tăng lên tới 66 mm Hg. Nếu thực nghiệm *làm tăng riêng mức chuyển hóa ở mô* lên gấp bốn bình thường, thì PO_2 ở dịch kẽ bị giảm, chỉ còn dưới 20 mm Hg. Tóm lại, mức PO_2 ở mô là kết quả của hai yếu tố tác dụng ngược nhau, là: (1) tốc độ máu mang oxy đến mô, và (2) tốc độ mô tiêu thụ oxy.

PO_2 bên trong tế bào bao giờ cũng thấp hơn trong mao mạch, thấp nhất là 5 mm Hg, cao nhất là 40 mm Hg, trung bình ở động vật thực nghiệm cấp thấp, đo trực tiếp là 23 mm Hg. Trị số 23 mm Hg là rất đủ vì chỉ cần 1 đến 3 mm Hg PO_2 cũng đảm bảo được cho chuyển hóa tế bào.

3. MÁU VẬN CHUYỂN CARBON DIOXID

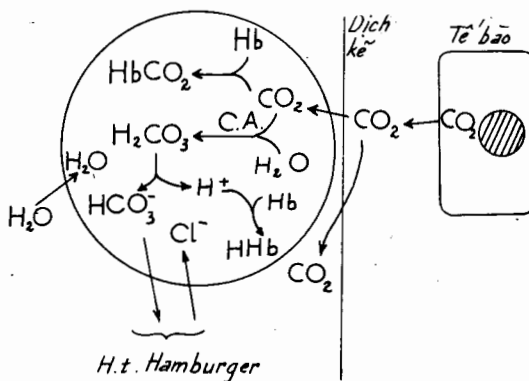
Carbon dioxid (CO_2) được vận chuyển và thải rất dễ dàng vì có hệ số khuếch tán

rất cao. Lượng carbon dioxid trong máu có ảnh hưởng lớn đến cân bằng toan kiềm của các dịch thân thể. Có ba dạng vận chuyển CO_2 trong máu là: (1) dạng hòa tan, (2) dạng bicarbonat, (3) dạng carbamin.

3.1. CÁC DẠNG HÓA HỌC VẬN CHUYỂN CARBON DIOXID

Người ta phân chia các dạng hóa học vận chuyển CO_2 (bicarbonat, carbamin) và các hiện tượng vật lý (hòa tan, khuếch tán), không có nghĩa là mỗi hiện tượng là một sự việc riêng rẽ độc lập, ngược lại nên quan niệm các dạng vận chuyển làm thành một tổng thể trong đó các bộ phận tương tác nhau thực hiện chức năng vận chuyển khí.

Trong quá trình vận chuyển, trước hết carbon dioxid (CO_2) khuếch tán từ tế bào mô dưới dạng phân tử CO_2 hòa tan (ion bicarbonat hầu như không qua được màng tế bào). Khi CO_2 tới mao mạch thì phát sinh một loạt phản ứng lý và hóa bao gồm: tan trong nước (nước của huyết tương và của hồng cầu), kết hợp hóa học với nước thành acid carbonic, ion hóa thành H^+ và ion bicarbonat, kết hợp với hóa học với các protein thành carbamin, các ion âm đổi chỗ nhau qua màng (Cl^- và HCO_3^-), tất cả quy tụ vào việc hoàn thành chức năng vận chuyển CO_2 với cường độ cần thiết, thiếu một khâu nào thì cả quá trình bị giảm sút nặng. Lần lượt các phản ứng như sau (Hình 4-5).

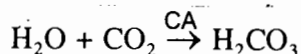


Hình 4-5. Máu vận chuyển carbon dioxid.
CA: men carboanhydrase.

Vận chuyển carbon dioxid dạng hòa tan: Một lượng nhỏ carbon dioxid lên tới phổi dưới dạng hòa tan, cứ 100 ml máu thì vận chuyển 0,3 ml CO_2 dưới dạng đó, chiếm khoảng 7 phần trăm toàn lượng CO_2 lên phổi.

Carbon dioxid gắn nước tạo thành acid carbonic

Carbon dioxid hòa tan phản ứng với nước tạo acid carbonic:



Nhưng phản ứng này quá chậm không có ý nghĩa chức năng ở huyết tương. Carbon dioxid khuếch tán vào hồng cầu, có men carboanhydrase trong hồng cầu, nên phản ứng CO_2 gắn nước trong hồng cầu nhanh gấp 5000 lần hơn ở huyết tương. Nhờ vậy, chỉ trong khoảnh khắc, một phần nhỏ của giây, phản ứng tạo H_2CO_3 đã hoàn thành gọi là đã đạt trạng thái thăng bằng. Máu chưa rời khỏi mao mạch mô mà nước của hồng cầu đã kết hợp xong với lượng CO_2 cực lớn rồi.

Phân ly acid carbonic thành ion bicarbonat và ion hydro

Cũng lại chỉ trong khoảnh khắc một phần nhỏ của giấy, acid carbonic mới hình thành trong hồng cầu đã lại phân ly thành ion.



Phần lớn ion H^+ gắn ngay vào hemoglobin (Hb) trong hồng cầu vì Hb là một chất đệm toan kiềm mạnh. Còn phần lớn ion bicarbonat khuếch tán sang huyết tương đổi chỗ cho ion clorua từ huyết tương vào hồng cầu. Đây là hiện tượng vận chuyển đổi chỗ qua màng, nhờ một protein mang bicarbonat - clorua nằm trên màng hồng cầu. Thế là khi hồng cầu theo máu chuyển từ động mạch sang tĩnh mạch, thì ion clorua huyết tương chạy qua màng vào hồng cầu, người ta gọi đó là sự di chuyển ion clorua, hay hiện tượng Hamburger. Ý nghĩa sinh lý của hiện tượng Hamburger (di chuyển Cl^-) như sau. Huyết tương chỉ mang CO_2 hòa tan là quá ít, còn tự nó không có khả năng tạo bicarbonat là dạng mang được nhiều CO_2 . Huyết tương đã thừa hưởng tác dụng men carboanhydrase trong hồng cầu gắn nước với CO_2 thành acid carbonic, acid này ion hóa cho bicarbonat. Cuối cùng huyết tương đổi ion clorua của mình lấy ion bicarbonat từ hồng cầu ra.

Kết luận điểm này là hiện tượng Hamburger (di chuyển Cl^-) làm tăng thêm hiệu lực chức năng vận chuyển CO_2 của huyết tương.

Sự di chuyển ion Cl^- có tác dụng phụ gây thay đổi áp suất thẩm thấu một số khu vực huyết tương, điều này có ứng dụng trong xét nghiệm cận lâm sàng.

Vận chuyển CO_2 dưới dạng carbamin

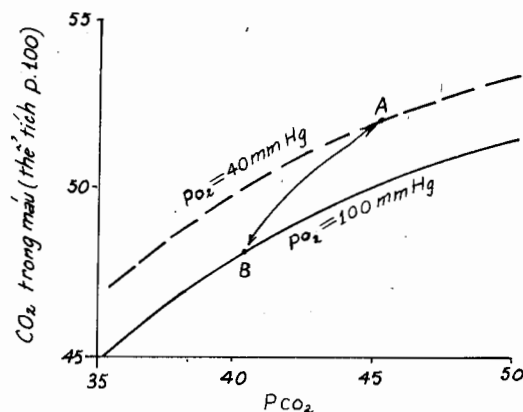
Carbon dioxid gắn với gốc amin của hemoglobin và của protein tạo thành các hợp chất carbamin, trong đó hợp chất *carbaminohemoglobin* là quan trọng vì mang CO_2 nhiều gấp 4 lần hợp chất carbamin với protein. Các hợp chất này gắn CO_2 lỏng lẻo và thải CO_2 ở phổi.

3.2. ĐỒ THỊ PHÂN LY CARBON DIOXID VÀ HIỆU ỨNG HALDANE

Tất cả các dạng vận chuyển carbon dioxid trên đây đều có thẳng bằng động với nhau, và tổng lượng carbon dioxid trong máu tỉ lệ theo phân áp carbon dioxid (PCO_2). Đồ thị biểu diễn mối tương quan đó được trình bày ở hình 4-6 và gọi là đồ thị phân ly carbon dioxid. Lưu ý là PCO_2 dao động trong phạm vi hẹp, từ 40 mm Hg ở máu động mạch đến 45 mm Hg ở máu tĩnh mạch. Ở mô, máu giữ 52 thể tích phần trăm, đến phổi xuống còn 48 phần trăm, và như vậy cứ 100 ml máu thì vận chuyển 4 ml CO_2 từ mô ra phổi.

Hiệu ứng Haldane là tác dụng của sự gắn oxy vào hemoglobin ở phổi làm đẩy CO_2

khỏi máu, và tác dụng của sự nhường oxy cho mô làm máu lấy thêm CO_2 . Ta thấy máu động mạch đến mô đã lấy 2 ml CO_2 rồi (A đến B ở hình 4-6) nhờ hiệu ứng Haldane lại lấy thêm 2 ml CO_2 nữa. Cơ chế của hiệu ứng là oxyhemoglobin mang tính acid mạnh hơn hemoglobin, acid mạnh đó đẩy CO_2 khỏi các hợp chất acid yếu. Hiệu ứng Haldane với CO_2 có ý nghĩa sinh lý giống như hiệu ứng Bohr với oxy, nhưng tác dụng thì ngược lại.



Hình 4-6. Đồ thị phân ly carbon dioxid.
Đường liền: khi PO_2 bằng 100 mm Hg. Đường gạch: khi PO_2 bằng 40 mm Hg. Chênh lệch giữa hai đường thể hiện hiệu ứng Haldane (mũi tên).

Ở phổi, hiệu ứng Bohr là PCO_2 thấp thì máu lấy thêm oxy, còn hiệu ứng Haldane là oxyhemoglobin tăng thì đẩy thêm CO_2 ra khỏi máu. Khi máu đến mô, hiệu ứng PCO_2 (và các sản phẩm chuyển hóa) làm máu nhường thêm oxy cho mô, còn hiệu ứng Haldane là khi máu nghèo oxy đi thì điều đó khiến máu gắn thêm được CO_2 .

Hiệu ứng Bohr, hiệu ứng Haldane, và tương tác giữa hai hiệu ứng đó là sự thể hiện một nguyên lý của sự sống: các chức năng sinh lý tương tác lẫn nhau làm cho mỗi chức năng đều tăng hiệu lực, cơ thể sống là một hệ thống hài hòa các chức năng.

3.3. MỘT SỐ VẤN ĐỀ LIÊN QUAN VỚI SỰ VẬN CHUYỂN CARBON DIOXID

Có hai vấn đề đáng lưu ý là độ toan của máu và thương số hô hấp.

Độ toan của máu khi vận chuyển CO_2

Carbon dioxid vào máu thì tạo acid carbonic làm giảm pH máu, nhưng pH không giảm nhiều nhờ có các chất đệm. Thường máu động mạch có pH xấp xỉ 7,41 khi lấy carbon dioxid rồi về tĩnh mạch thì pH khoảng 7,35. Máu lên phổi, thì biến đổi ngược lại. Khi vận cơ mạnh, hoặc hoạt động chuyển hóa cường độ cao thì pH máu ở mô giảm có thể tới 0,30 tạo trạng thái toan ở mô (acidosis).

Thương số hô hấp

Thương số hô hấp (respiratory quotient) hoặc còn gọi là tỉ số hô hấp (respiratory ratio) là tỉ lệ giữa thể tích CO_2 nhả ra, chia cho thể tích oxy tiêu thụ.

$$R = \frac{\text{CO}_2 \text{ nhả ra}}{\text{O}_2 \text{ tiêu thụ}}$$

Trị số R luôn biến đổi. Khi chỉ chuyển hóa glucid, R lên tới 1,00. Khi chuyển hóa mỡ R xuống 0,7. Người theo chế độ ăn uống bình thường, có thành phần trung bình các loại glucid, lipid, protein, thì thương số hô hấp R trung bình khoảng 0,825.

3.4. MÁU NHẬN CO_2 Ở MÔ, THẢI CO_2 Ở PHỔI

Carbon dioxid sản xuất ở tế bào làm tăng PCO_2 bên trong tế bào. Từ đó carbon dioxid khuếch tán theo con đường vận chuyển khí, từ nơi phân áp cao đến nơi phân áp thấp, ngược chiều vận chuyển oxy, cuối cùng tới phế nang, ra ngoài trời.

Carbon dioxid khuếch tán nhanh gấp 20 lần oxy, nên chỉ cần hiệu áp suất rất nhỏ cũng khuếch tán.

PCO_2 nội bào tức là bên trong tế bào, chừng 46 mm Hg, ở dịch kẽ 45 mm Hg, ta thấy hiệu áp chỉ 1 mm Hg đủ gây khuếch tán. PCO_2 máu động mạch 40 mm Hg, máu tĩnh mạch rời mô chừng 45 mm Hg bằng với dịch kẽ. Lên tới phổi gặp PCO_2 khí phế nang 40 mm Hg, như vậy chênh lệch 5 mm Hg là đủ tạo tốc độ khuếch tán cần thiết.

Máu ở phổi chỉ đi một phần ba chặng đường mao mạch đã đủ để PCO_2 xuống 40 mm Hg như khí phế nang.

Tác dụng của chuyển hóa và của lưu lượng máu đối với PCO_2 dịch kẽ

Hai tác dụng này cũng giống như đối với PO_2 nhưng theo chiều ngược lại. Thực nghiệm gây giảm lưu lượng máu xuống một phần tư mức bình thường, thì PCO_2 dịch kẽ từ mức bình thường 45 mm Hg tăng lên 60 mm Hg. Còn tăng lưu lượng máu lên gấp sáu, thì PCO_2 dịch kẽ từ mức bình thường 45 mm Hg xuống 41 mm Hg tức là rất xấp xỉ mức 40 mm Hg của máu động mạch đến. Tăng chuyển hóa lên gấp mười làm PCO_2 khắp nơi tăng còn giảm chuyển hóa xuống bằng một phần tư bình thường thì PCO_2 dịch kẽ xuống 41 mm Hg rất gần như ở máu động mạch.

ĐIỀU HÒA HÔ HẤP

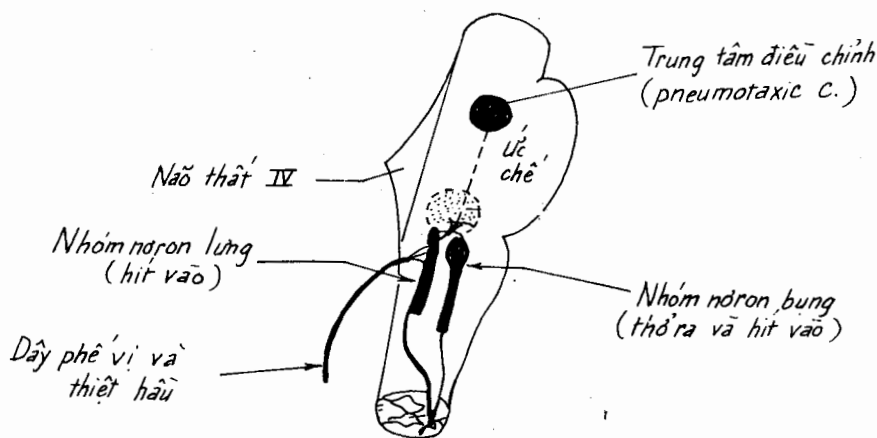
Hệ thần kinh có vai trò điều chỉnh cường độ thông khí phế nang để đáp ứng nhu cầu cơ thể từng lúc, sao cho dù khi vận cơ nặng hoặc gặp những thách thức lớn đòi hỏi đáp ứng hô hấp, thì phân áp các khí hô hấp trong máu động mạch, như oxy (PO_2), carbon dioxid (PCO_2) cũng chỉ thay đổi đôi chút thôi. Các yếu tố hóa học, thông qua đường thể dịch, có tham gia một số khâu của quá trình điều hòa hô hấp nhưng không

tác dụng trực tiếp lên các cơ hô hấp, lên bộ máy hô hấp (phổi), mà chủ yếu là thông qua các nơron của trung tâm thần kinh hô hấp, qua các receptor của vòng thần kinh điều hòa hô hấp, mà làm thay đổi thông khí.

Bài này mô tả các mặt hoạt động của bộ máy thần kinh điều hòa chức năng hô hấp.

1. TRUNG TÂM HÔ HẤP

Người ta gọi là "trung tâm hô hấp" nhưng thực ra có nhiều trung tâm, tức là nhiều nhóm nơron ở đối xứng hai bên, và nằm rải rác ở hành não và cầu não (Hình 4-7). Có ba tập hợp nơron chính là (1) *nhóm nơron hô hấp lưng* nằm ở phần lưng hành não, chủ yếu gây hít vào, có vai trò cơ bản nhất điều hòa hô hấp; (2) *nhóm nơron hô hấp bụng* nằm ở phần bụng bên của hành não, gây hít vào hoặc thở ra tùy nơron, và (3) *trung tâm điều chỉnh thở* (pneumotaxic center) nằm ở phần lưng và trên của cầu não, tác dụng cả tần số thở lẫn kiểu thở.



Hình 4-7. Trung tâm hô hấp.

1.1. NHÓM NƠN HÔ HẤP LƯNG: CHỨC NĂNG HÍT VÀO VÀ CHỨC NĂNG TẠO NHỊP THỞ

Vị trí và liên lạc

Nhóm nơron lưng nằm trải suốt hành não. Hầu hết nơron nằm trong *nhân của tractus solitarius*, cũng có thêm vài sợi ở chất lưới tủy giáp cạnh đó. Nhân này cũng là điểm đến của dây phế vị và dây thiệt hầu, đem cảm giác từ các loại receptor: cảm thụ hóa, cảm thụ áp ở ngoại vi, từ nhiều loại receptor ở phổi, đem tín hiệu giác quan về trung tâm hô hấp.

Xung động gây hít vào có nhịp (tức là từng đợt)

Hít vào có nhịp là hít vào lại thở ra thành một chu kỳ, rồi lại hít vào chu kỳ mới,

cứ thế mãi, tạo nhịp thở bình thường khoảng 15 lần/phút gọi là tần số thở. Người ta đã thực nghiệm cắt hết mọi liên lạc thần kinh đi tới trung tâm này, thấy tự nó vẫn tự phát có một đợt xung động gây hít vào, rồi nghỉ xung động, rồi lại phát một đợt xung động mới, tạo thành sự hô hấp nhịp nhàng, mà hiện nay chưa hiểu cơ chế nào đã tạo ra tính nhịp điệu đó. Nhiều nhà sinh lý hô hấp giả định là có một mạng nơron giống như ở động vật nguyên thủy, mạng này có một bộ phận phát xung, làm bộ phận bên cạnh cũng phát xung, bộ phận bên cạnh ức chế bộ phận đầu, do đó phát xung và ức chế kế tiếp nhau thành nhịp.

Xung động gây hít vào "tăng dần"

Tín hiệu gây hít vào không phải là một bùng nổ ào ạt gây hít vào gấp, mà là các xung trước thưa sau mau dần, gây từ từ hít vào dần trong hai giây rồi đến giây thứ ba thì đột nhiên ngừng để thở ra, rồi lại bắt đầu chu kỳ mới, cứ thế mãi. Người ta gọi tín hiệu hít vào là tín hiệu *tăng dần*, như thế gây hít vào từ từ chứ không phải kiểu hít vào gấp như ngáp cá. Điều hòa tốc độ hít vào có thể nhanh hoặc chậm, làm cho thời gian hít vào có thể ngắn hay dài, thời gian càng ngắn thì tần số thở càng cao.

Nhiều tác giả gọi nhóm nơron lưng là trung tâm hít vào hoặc vùng hít vào.

1.2. TRUNG TÂM ĐIỀU CHỈNH THỞ

Trung tâm điều chỉnh thở (pneumotaxic center) nằm ở nhân *parabrachialis* tại phần lưng và phần trên của cầu não, liên tục gửi xung động đến vùng hít vào. Xung động từ trung tâm điều chỉnh thở này làm ngừng xung động gây hít vào của nhóm nơron lưng. Xung động điều chỉnh mà mạnh thì chỉ hít vào ngắn nửa giây đã thở ra ngay, xung động điều chỉnh yếu thì động tác hít vào kéo dài tới 5 giây hoặc hơn, ngực căng đầy không khí mới chuyển sang thì thở ra. Nếu thời gian hít vào dài thì nhịp thở chậm, nếu xung động điều chỉnh mạnh thì thời gian hít vào ngắn, nhịp thở nhanh, tần số cao.

1.3. NHÓM NƠN HÔ HẤP BỤNG: CHỨC NĂNG CẢ HÍT VÀO LẦN THỞ RA

Nhóm này nằm phía trước và phía bên của nhóm lưng, cách nhóm lưng 5 mm. Chức năng có nhiều đặc điểm như sau. Khi hô hấp nhẹ nhàng bình thường, nhóm nơron này *không hoạt động*, như vậy thở chỉ do tín hiệu hít vào của nhóm nơron lưng. Khi cần tăng mạnh thông khí thì tín hiệu từ nhóm nơron lưng lan sang nhóm nơron bụng mới tham gia điều khiển hô hấp. Thực nghiệm kích thích điện cho thấy trong nhóm nơron bụng này, có nơron gây hít vào, lại có nơron khác gây thở ra. Người ta cho rằng nhóm nơron bụng quan trọng ở chỗ thở ra mạnh do tín hiệu thở ra đưa đến các cơ bụng.

1.4. MỘT "TRUNG TÂM NGỪNG THỞ" Ở PHẦN DƯỚI CỦA CẦU NÃO

Chức năng của cái gọi là "trung tâm ngừng thở" (apneustic center) chưa sáng tỏ lắm. Trung tâm này nằm ở phần dưới của cầu não. Thực nghiệm cắt các dây thần kinh đi đến hành não và cắt ngang phần giữa cầu não để ngăn liên lạc với trung tâm điều chỉnh thở, thì thấy trung tâm ngừng thở phát tín hiệu đến nhóm nơron lưng làm ngăn trở sự tắt các xung động hít vào. Thế là động tác hít vào cứ tiếp tục mãi không ngừng, phổi đầy khí, thỉnh thoảng phản ứng thở hắt nhanh ra một cái. Gọi là trung tâm ngừng thở vì nó gây ngừng thở ở vị trí hít vào tối đa. Như vậy chức năng trung tâm này chưa rõ, chỉ có thể giả định là nó phối hợp với trung tâm điều chỉnh thở để điều hòa chiều sâu của động tác hít vào.

1.5. PHẢN XẠ CĂNG PHỔI HERING-BREUER

Các nhà sinh lý học Hering và Breuer đã thực nghiệm trên chó, gây đột ngột căng phồng phổi thì trạng thái căng phổi đó gây động tác thở ra (giãn cơ hoành), nếu đột ngột xẹp lồng ngực mạnh thì gây động tác hít vào (xung động qua dây thần kinh hoành). Phản xạ thở ra, gọi là phản xạ căng phổi, phát sinh từ các receptor *cảm thụ trạng thái căng giãn* (stretch receptor) nằm ở các thành phế quản và tiểu phế quản, truyền tín hiệu qua *dây phế vị* về nhóm nơron hô hấp lưng. Những thập kỷ qua, đã có lúc người ta cho phản xạ này là khá quan trọng nhưng gần đây nghiên cứu trên người thấy phải thở sâu với mức thể tích lưu thông trên 1,5 lít mới gây phản xạ, nên cho rằng đây là một phản xạ bảo vệ phổi khỏi bị quá căng phồng, hơn là một cơ chế điều hòa nhịp thở bình thường.

2. CƠ CHẾ HÓA HỌC ĐIỀU HÒA HÔ HẤP

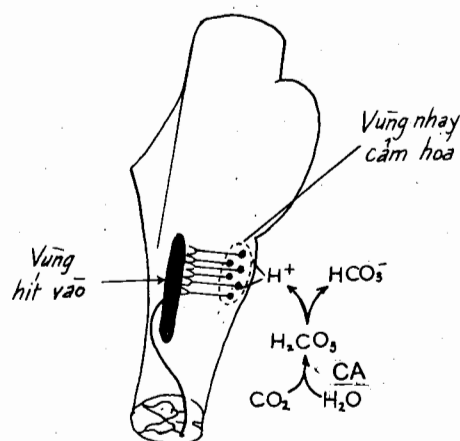
Mục tiêu của hô hấp là duy trì hằng định nồng độ oxy, carbon dioxid và ion H^+ trong mô, cho nên, nếu nồng độ các chất này trong dịch thân thể có tác dụng điều khiển ngược trở lại, qua một vòng feedback âm, đối với cường độ hô hấp, thì đó là một hiện tượng rất sinh lý.

Quả vậy, dư carbon dioxid và ion H^+ có tác dụng kích thích mạnh trung tâm hô hấp làm tăng thông khí. Còn oxy không có tác dụng trực tiếp lên trung tâm hô hấp mà có tác dụng lên các cảm thụ hóa ở ngoại vi rồi từ đó mới có xung động lên trung tâm.

2.1. VÙNG NHẠY CẢM HÓA Ở TRUNG TÂM HÔ HẤP VÀ CƠ CHẾ HÓA HỌC TRỰC TIẾP CỦA CO_2 VÀ H^+

Phần trên đã nói trung tâm hô hấp có ba phần chính là nhóm nơron lưng, nhóm

neuron bụng và trung tâm điều chỉnh thở. Nồng độ CO_2 và ion H^+ không tác dụng trực tiếp lên vùng nào trong ba vùng kể trên mà tác dụng qua vùng nhạy cảm hóa ở hành não (Hình 4-8), các neuron của vùng này đặc biệt rất nhạy cảm đối với ion hydro. Nhưng ion hydro khó qua hàng rào máu-não cũng như hàng rào máu-dịch não tủy, cho nên tác dụng ít hiệu lực hơn carbon dioxid, tuy tác dụng carbon dioxid chỉ là thứ phát.



Hình 4-8. Vùng nhạy cảm hóa kích thích trung tâm hít vào. Lưu ý là ion hydro kích thích vùng nhạy cảm hóa còn carbon dioxid làm tăng nồng độ ion hydro.

Carbon dioxid gắn với nước ở mô, tạo acid carbonic phân ly thành ion hydro và ion bicarbonat (Hình 4-8) và ion hydro ở não này mới là có tác dụng mạnh. Còn ion hydro ở máu tuần hoàn ít tác dụng vì không qua được các hàng rào nói trên. Carbon dioxid tác dụng mạnh là do thấm qua các hàng rào rất nhanh, để rồi phân ly cho ion hydro tác động lên vùng nhạy cảm hóa. Tăng PCO_2 máu động mạch trong phạm vi thông thường từ 35 đến 80 mm Hg làm tăng mạnh thông khí phế nang, có thể gấp tới mười lần; còn sự giảm pH máu từ 7,5 xuống 7,3 (tăng ion H^+) ảnh hưởng không đáng kể đối với lưu lượng thông khí.

Carbon dioxid vào dịch kẽ của mô não tác dụng chậm, phải qua một phút hoặc hơn vì mô não có nhiều chất đậm protein, còn vào dịch não tủy thì tác dụng nhanh, chỉ vài giây, vì dịch não tủy ít chất đậm toan kiềm là protein, carbon dioxid chuyển nhanh thành ion hydro ngay.

Sự giảm tác dụng carbon dioxid sau 1 hoặc 2 ngày

Nếu có tác dụng dài ngày của phân áp carbon dioxid cao đối với cơ thể, thì tác dụng đó rất mạnh vài giờ đầu, sau giảm dần, sau một hai ngày chỉ còn chừng một phần năm hiệu lực lúc đầu. Người ta giải thích hiện tượng thích nghi đó, một phần là do thận điều chỉnh lại nồng độ ion hydro, cho quay trở về bình thường. Thận làm tăng bicarbonat máu để gắn với ion hydro trong dịch não tủy, và bicarbonat cũng từ từ qua các hàng rào vào não làm giảm lượng hydro tác động lên các neuron hô hấp. Do đó người ta phân biệt hai giai đoạn tác dụng của nồng độ carbon dioxid đối với điều hòa hô hấp, giai đoạn cấp tính tác dụng rất mạnh, và giai đoạn mạn tính tác dụng yếu sau vài ngày thích nghi.

2.2. OXY KHÔNG QUAN TRỌNG TRONG TÁC DỤNG TRỰC TIẾP LÊN TRUNG TÂM HÔ HẤP

Oxy không có tác dụng *trực tiếp* đối với bản thân trung tâm hô hấp hành cầu não, và hệ điều hòa hô hấp cũng ít tác dụng đối với phân áp oxy (P_{O_2}) từ máu động mạch đến mô ngoại vi. Ta đã biết là hemoglobin có vai trò đệm oxy ở mô tức là hemoglobin giữ cho phân áp oxy ở mô luôn ổn định mặc dầu phân áp oxy ở phổi có thể dao động từ 60 mm Hg lên tới 1000 mm Hg. Khi đã có cơ chế hemoglobin mạnh như vậy ổn định phân áp oxy ở mô, thì dễ hiểu là tác dụng oxy đối với trung tâm hô hấp là không quan trọng.

Chỉ trong những điều kiện đặc biệt, mô bị rối loạn chức năng do *thiếu oxy*, thì cơ thể lại có một cơ chế riêng điều hòa hô hấp ứng phó với giảm năng oxy, cơ chế này có những *receptor nằm ngoài trung tâm hô hấp* của não, sẽ nghiên cứu trong phần tiếp sau đây.

3. HỆ CẢM THỤ HÓA Ở NGOẠI VI VÀ VAI TRÒ OXY ĐIỀU HÒA HÔ HẤP

Nếu như *hệ thống CO_2 - vùng-nhạy-cảm-ở-trung-tâm* đã bàn bạc ở phần trên, là yếu tố điều hòa hô hấp có hiệu lực từng giờ từng phút của đời thường, thì *hệ thống oxy-receptor-ở-ngoại-vi* đề cập dưới đây là yếu tố chủ yếu điều chỉnh hô hấp trong một số điều kiện khá đặc biệt không thể bỏ qua trong cuộc sống.

3.1. RECEPTOR VÀ NƠN TRUYỀN VỀ TRONG VÒNG FEEDBACK THẦN KINH ĐIỀU HÒA HÔ HẤP

Hệ cảm thụ hóa ở ngoại vi gồm các receptor nhạy cảm với thành phần hóa học của máu, cụ thể là phát xung khi PO_2 giảm ở máu chạy qua (đó là chức năng quan trọng, tuy các receptor này cũng có đáp ứng cả với nồng độ cao CO_2 và H^+). Tín hiệu thần kinh từ các cảm thụ ngoại vi này đi về trung tâm hô hấp ở trung ương.

Có nhiều cảm thụ hóa ở các tiểu thể động mạch cảnh, các tiểu thể động mạch chủ, và một số ít ở các động mạch vùng bụng và ngực. Các tiểu thể động mạch cảnh nằm ở chỗ động mạch cảnh gốc chia nhánh, từ đó receptor đưa tín hiệu thần kinh theo sợi truyền về của *dây Hering* rồi *dây thiệt hầu* mà về nhóm nơon lưng của trung tâm hô hấp. Các tiểu thể động mạch chủ nằm dọc theo quai động mạch chủ, có sợi truyền về đi qua *dây phế vị* cũng tới vùng nơon lưng. Các tiểu thể đều nhận máu từ động mạch đi thẳng từ thân động mạch lớn tới, mỗi phút lưu lượng máu gấp 20 lần trọng lượng tiểu thể cho nên bản thân tiểu thể không kịp dùng oxy ở máu đó, và như vậy các tiểu thể luôn tiếp xúc và cảm thụ *phân áp oxy của máu động mạch*

3.2. PHÂN ÁP OXY THẤP Ở MÁU ĐỘNG MẠCH LÀ YẾU TỐ KÍCH THÍCH CÁC RECEPTOR

3.2.1. Yếu tố gây phát xung động ở receptor

Mức PO_2 thấp ở máu động mạch không kích thích trực tiếp trung tâm hô hấp ở não, mà kích thích các receptor, rồi các receptor này mới phát xung về kích thích trung tâm. Khi PO_2 động mạch trên 100 mm Hg, số xung ở dây thần kinh Hering (thực nghiệm trên mèo) phát xung dưới 100 lần/sec. Khi PO_2 dưới 50 mm Hg, tần số xung nhanh chóng lên mức 200 - 800 lần/sec.

Nồng độ CO_2 và ion H^+ cũng có tác dụng lên các cảm thụ hóa, nhưng tác dụng này bị che lấp bởi tác dụng trực tiếp lên trung tâm (qua vùng nhạy cảm hóa). Dù sao tác dụng ngoại vi có đặc điểm là gây đáp ứng nhanh nhạy (sớm) hơn tác dụng trung ương.

Cơ chế tác dụng lên các receptor hóa ở các tiểu thể, chưa biết rõ. Căn cứ vào hai kiểu cấu trúc tế bào ở đó, có hai loại ý kiến, một loại ý kiến cho là có các tế bào receptor tác động kích thích dây thần kinh, loại ý kiến thứ hai cho rằng chính đầu tận cùng sợi thần kinh là receptor nhạy cảm với PO_2 thấp.

3.2.2. Hiệu lực của các receptor trong vòng feedback điều hòa hô hấp

Phần trên đã thấy mức PO_2 thấp ở máu động mạch là yếu tố kích thích khiến các receptor ngoại vi phát xung về trung tâm hô hấp. Tăng tần số xung động về trung tâm hô hấp ở thân não là điều chắc chắn, nhưng từ đó có sẽ hoàn thành vòng feedback làm tăng hô hấp không thì những dữ liệu sinh lý thực nghiệm và sinh lý ứng dụng sau đây sẽ làm sáng tỏ.

Thực nghiệm 1. Tác dụng PO_2 thấp trên cơ thể có điều hòa PCO_2 : Mức PO_2 thấp ở động mạch tác động thông qua receptor về trung ương làm tăng hô hấp, nhưng sự tăng thông khí đó lại làm giảm PCO_2 tức là làm mất một nguồn hiệu lực mạnh thúc đẩy hô hấp. Kết quả cuối cùng là thông khí giảm sút chứ không tăng.

Thực nghiệm 2. Tác dụng PO_2 thấp trên cơ thể giữ mức PCO_2 hằng định bình thường: Nếu thực nghiệm duy trì PCO_2 và nồng độ H^+ hằng định ở trị số bình thường, chỉ cho tác dụng đơn độc của PO_2 thấp, thì PO_2 thấp có tác dụng mạnh mẽ làm tăng thông khí.

Dữ liệu lâm sàng và sinh lý vận động: Quan sát một số bệnh như viêm phổi, giãn phế nang là loại bệnh màng hô hấp không dễ khuếch tán đủ oxy, khiến PO_2 động mạch thấp nhưng PCO_2 và nồng độ ion H^+ vẫn tương đối bình thường, thấy mức PO_2 thấp trong máu động mạch lúc này là yếu tố quan trọng làm tăng thông khí. Đã có trường hợp người bệnh như vậy (PO_2 thấp đang là yếu tố quan trọng điều khiển hô hấp) nếu cho thở oxy nồng độ cao thì có thể gây giảm thông khí đến mức nguy hiểm.

Một số trường hợp vận cơ cực mạnh, thì PCO_2 và nồng độ ion H^+ ở máu động mạch tăng, đồng thời PO_2 giảm, các yếu tố này phối hợp nhau tác dụng rất mạnh gây tăng thông khí. Các dữ liệu lâm sàng và dữ liệu sinh lý vận động nêu trên đều cho thấy tác dụng của PO_2 giống như loại thực nghiệm 2: mức PO_2 thấp làm tăng thông khí trong khi PCO_2 và nồng độ ion H^+ tương đối bình thường.

Đến đây có thể kết luận là mức PO_2 thấp ở máu động mạch tác động qua các receptor ở động mạch làm tăng thông khí, đặc biệt trong một số điều kiện bệnh lý hoặc vận cơ nặng nhọc.

Sự thích nghi với PO_2 thấp dài ngày: Những người leo núi lên độ cao không khí loãng, nếu leo nhanh trong vài giờ thì không chịu được phân áp oxy thấp của khí quyển, tới độ cao 5000 đến 6000 mét là phải có thêm bình oxy để thở. Nhưng nếu leo từng đoạn ngắn sau mỗi đoạn có nghỉ, thì cơ thể có đủ thời gian thích nghi, có thể tới đỉnh nơi Hy mã Lạp sơn (Everest) cao trên 8800 mét không cần thêm oxy. Cơ chế thích nghi là sau 2 đến 3 ngày, trung tâm hô hấp ở thân não giảm mẫn cảm với CO_2 cao và tăng mẫn cảm với oxy thấp. Sau 2-3 ngày thích nghi, trung tâm hô hấp chỉ còn chừng một phần năm mức độ nhạy cảm đáp ứng với PCO_2 và ion H^+ , do đó CO_2 và H^+ có thể giảm thấp do tăng thông khí mà mức thấp không ức chế trung tâm hô hấp, để trung tâm hô hấp lúc này hoàn toàn theo sự điều khiển của PO_2 thấp. Hơn nữa qua thích nghi, trung tâm hô hấp tăng đáp ứng với vòng feedback từ các receptor ở động mạch. Trước thích nghi, mức PO_2 thấp chỉ làm tăng thông khí tăng 70 phần trăm, sau 2-3 ngày thích nghi, mức PO_2 thấp đó làm thông khí tăng 400 hoặc 500 phần trăm, đảm bảo đủ oxy cho nhà leo núi có thể tiếp tục lên cao nữa.

Vai trò PO_2 thấp trong tác dụng tổng hợp của các yếu tố hóa học. Nhiều thực nghiệm và nghiên cứu đã cung cấp tư liệu về tác dụng hóa học điều hòa mức thông khí (từ Cunningham và cs, trị số quy tròn). Ở pH bình thường 7,4 và PO_2 máu động mạch bình thường 100 mm Hg, thì thông khí phế nang $\dot{V}_A$ ở quãng 6 lít/phút khi PCO_2 40 mm Hg, tăng lên trên 40 lít/phút khi PCO_2 60 mm Hg. Đó là tác dụng PCO_2 . Vai trò PO_2 thể hiện là khi PO_2 còn 50 mm Hg thì chỉ cần PCO_2 trên 45 mm Hg một chút đã làm $\dot{V}_A$ lên mức 40 lít/phút. Nếu pH máu 7,5 tức là toan hơn, nồng độ H^+ cao hơn, những trị số $\dot{V}_A$ kể trên xảy ra với mức PCO_2 30 mm Hg thay vì cho 40 mm Hg. Đến đây có thể kết luận là cả ba yếu tố hóa học, PCO_2 cao, nồng độ H^+ cao, PO_2 thấp đều tác dụng, tuy mức độ tác dụng khác nhau và hoàn cảnh có lúc làm một yếu tố nổi trội lên.

THĂM DÒ CHỨC NĂNG HÔ HẤP

Dưới tiêu đề thăm dò chức năng hô hấp, thường có ba mục lớn là: thông khí phổi, cơ học phổi, và khuếch tán khí qua màng.

Trước khi đi vào ba phần công việc xét nghiệm cụ thể đó, cần điểm lại một số khái niệm, định nghĩa và mấy vấn đề chung trong thăm dò chức năng hô hấp.

1. NHỮNG VẤN ĐỀ CHUNG

1.1. VỊ TRÍ CỦA THĂM DÒ CHỨC NĂNG HÔ HẤP

Thăm dò chức năng hô hấp không chỉ đánh giá chức năng hô hấp, mà còn góp phần đánh giá chức năng tuần hoàn, chức năng xương khớp cột sống, đánh giá thể lực, phát hiện tác dụng xấu của môi trường không khí, v.v.

Phạm vi đầy đủ của thăm dò chức năng hô hấp có hai khu vực lớn là chức năng phổi (chủ yếu là thông khí), và chức năng hô hấp của máu. Phân tích mối quan hệ giữa hai khu vực đó sẽ giúp cho việc thực hành xét nghiệm được tốt.

Trong mọi thông số chức năng sinh lý, các thông số khí của máu là loại ổn định nhất, còn các thông số phổi là biến động nhất, biến động hơn hẳn bất kỳ thông số chức năng sinh lý nào khác. Điều này có logic: phải đổi nhịp thở, mức thở từng lúc để duy trì ổn định thành phần khí ở nội môi (máu). Do đó trong xét nghiệm chức năng phổi có hai đặc điểm lớn: (1) kết quả phụ thuộc đối tượng; (2) số bình thường cực kỳ biến động. Còn các khí của máu thì khác hẳn: rất ổn định.

Ngành phổi học quan tâm cả hai loại thông số, về phổi cũng như về máu. Ngành cấp cứu hồi sức quan tâm trước hết đến khí của máu vì lúc cận kề cái chết, nội môi bị đe dọa. Ngành vệ sinh ở cộng đồng theo dõi chủ yếu thông khí phổi nhằm phát hiện bệnh sớm và góp phần phát hiện ô nhiễm môi trường không khí. Sự phân chia khu vực quan tâm, cùng với phân công kỹ thuật đã đưa đến thói quen dùng từ như sau: xét nghiệm chức năng hô hấp của máu thường gọi đơn giản là xét nghiệm "khí của máu" (blood gases). Còn thuật ngữ xét nghiệm chức năng phổi (lung function testing) mà tiếng Pháp quen gọi là thăm dò chức năng hô hấp (explorations fonctionnelles respiratoires) nhiều khi chủ yếu là đo thông khí phổi. Đó là một thực tế trên thế giới và là một thói quen, một ước lệ không thành văn hơn là một định nghĩa hàn lâm.

Bài này giới thiệu một số "tiêu chuẩn xét nghiệm chức năng phổi" đã thống nhất thế giới (1983) và thống nhất ở ta (1996), gồm ba phần là thông khí phổi, cơ học phổi và khuếch tán khí qua màng.

1.2. VẤN ĐỀ CỘNG TÁC VÀ SỐ ĐỐI CHIẾU

Thông số thông khí phổi là loại "*phụ thuộc đối tượng*" tức là nếu đối tượng xét nghiệm không hiểu, không vui lòng, không yên tâm (nguợng, khó chịu) thì kết quả sai. Vậy rất cần có kỹ thuật viên lành nghề, chuyên đo thông khí, tận tụy, biết cách giải thích và hướng dẫn thở. Tóm lại cần đạt được sự cộng tác của đối tượng.

Thiết bị phải thường xuyên chuẩn định (calibration) tức là đo lại bằng bơm tiêu chuẩn.

Số bình thường dùng làm mốc (làm tiêu chuẩn) để đối chiếu xem chức năng là bình thường hay là suy sút bao nhiêu, gọi là số đối chiếu (reference value), các máy thường ghi là số dự báo tức predicted (PRED). Số này rất biến động theo giới, theo từng năm tuổi và từng centimet chiều cao cơ thể, do đó phải tính từ một phương trình hồi quy; và ta nên dùng phương trình của người Việt Nam.

Các trị số thể tích đo được ở máy (V_{ATPS}) cần chuyển thành thể tích ở phổi (V_{BTPS}), có thể chuyển tự động ở máy, hoặc theo bảng tính.

Sau đây là kỹ thuật đo và đánh giá chức năng (xem thêm đoạn 3.1 trong bài Chức năng thông khí của phổi).

2. THÔNG KHÍ PHỔI

2.1. MÁY ĐO THÔNG KHÍ

Máy đo các thể tích thông khí phổi gọi là spirometer (spirare = thở, meter = đo) dịch là hô hấp kế (hay máy đo thở, máy đo thể tích thở, máy đo thông khí). Hồi giữa thế kỷ, máy lắp bút ghi đồ thị thì có tên là spiograph (graph = ghi), nhưng ngày nay máy hiện đại vừa đo, vừa ghi đồ thị, vừa hiện số, nên vẫn gọi chung cả là spirometer. Tiến bộ kỹ thuật đã đào thải từ spiograph.

2.1.1. Hai nguyên lý của máy đo thông khí: nguyên lý đo thể tích và nguyên lý phế lưu tích phân

Máy spirometer từ chiếc đầu tiên năm 1846, cho đến gần đây, đo thông khí theo nguyên lý của phép đo thể tích (volumetry). Khoảng giữa thế kỷ này, xuất hiện spirometer đo thông khí theo nguyên lý của máy ghép phế lưu tích phân (pneumotachograph integrator). Cả hai nguyên lý đều thực hiện chức năng máy spirometer là đo các thể tích và lưu lượng thở, do như vậy gọi là phép đo thông khí (spirometry). Nhưng nguyên lý phế lưu tích phân đã là một cách mạng kỹ thuật trong phép đo thông khí, nhờ nó, ngày nay các spirometer không có sai số do quán tính, lại đo rất nhiều thông số hơn, rất nhanh, tránh lao động kéo dài, buồn tẻ và dễ nhầm lẫn của việc cặm

cùi cảm thước đo từng đoạn đồ thị theo nguyên lý đo thể tích.

Theo nguyên lý đo thể tích, không khí thở ra thở vào làm di chuyển một chuông úp trên thùng nước, hoặc một bể kiểu đàn xếp (Hình 4-9). Muốn có trị số thể tích, dùng thước đo chiều cao đồ thị. Muốn có trị số lưu lượng, dùng thước đo thêm chiều ngang đồ thị tức là thời gian, rồi tính lưu lượng là thể tích chia cho thời gian.

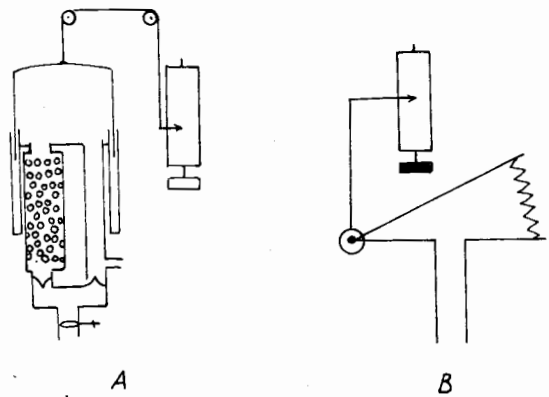
Theo nguyên lý của máy ghép phế lưu - tích phân, người ta đo lưu lượng bằng máy phế lưu (pneumotachograph), dòng

khí thở ra (tức lưu lượng) tạo nên áp suất được một cảm biến (sensor) chuyển thành đại lượng điện ghi đồ thị biểu diễn lưu lượng F theo thời gian. Máy ghi lưu lượng đó là máy phế lưu. Ghép máy phế lưu với một máy tính làm phép tích tích phân (integration), qua đó từ lưu lượng F tính ra thể tích V (Hình 4-13, bộ phận V').

Cả hai nguyên lý đều đưa đến trị số của thể tích V , và trị số của lưu lượng F , là những đại lượng của phép đo thông khí (spirometry); và dù theo nguyên lý nào thì máy ngày nay cũng thường đều gọi là *spirometer* tức máy đo hô hấp. Spirometer theo nguyên lý phế lưu tích phân đang có xu thế thay dần các spirometer khác vì ba ưu điểm: không quán tính, nhiều thông số, và nhanh. Khi dùng máy theo nguyên lý đo thể tích đối với người nghi có hội chứng tắc nghẽn, nên lưu ý quán tính của máy lúc thoát bắt đầu thở.

2.1.2. Những máy hiện đại rất tinh xảo không thay được con người có kỹ thuật và trí tuệ

Các máy đo thông khí rất tinh xảo đang ngày càng được sử dụng nhiều tại các labo chức năng phổi ở nước ta. Máy thay được người và hơn cả người ở những điểm: đo nhiều thông số, rất nhanh, tránh được lao động buồn tẻ dễ nhầm lẫn. Tuy vậy vẫn cần có cán bộ giỏi vì: (1) máy không phát hiện được nhiều lúc thở sai; (2) máy không phát hiện được các sai lầm về bấm nút, về dữ liệu; (3) kết quả và nhận định do máy in ra chỉ là một gợi ý, cán bộ labo chức năng phổi cần kiểm tra và có tiếng nói cuối cùng (đó là chưa kể lời nhận định của các máy có ở ta hiện nay là căn cứ vào số đối chiếu của người Âu, mà ta lại cần nhận định theo số đối chiếu của người Việt).



Hình 4-9. Sơ đồ hai loại hô hấp kế (spirometer), cấu trúc theo nguyên lý đo thể tích.

A: hô hấp kế nước, thở vào chuông úp trên thùng nước.

B: hô hấp kế khô, thở vào bể kiểu đàn xếp.

2.2. HAI HỘI CHỨNG VỀ THÔNG KHÍ PHỔI

Do thông khí thu được các trị số thể tích và lưu lượng khí của phổi, thường không giúp xác định bệnh căn, mà góp phần đánh giá hiệu lực bộ máy thông khí qua xác định hai hội chứng chính là hạn chế (restriction) và tắc nghẽn (obstruction). Hạn chế là giảm sức chứa của phổi thể hiện bằng dung tích sống và dung tích toàn phổi ở dưới mức giới hạn dưới. Tắc nghẽn là trở ngại đường thở làm giảm tốc độ thở tối đa thể hiện là FEV_1 và các lưu lượng tối đa ở dưới mức giới hạn dưới. Rối loạn thông khí hỗn hợp (combined thường viết tắt là comb., mixte) là có cả hạn chế lẫn tắc nghẽn.

Giới hạn dưới căn cứ vào trị số 1,64 lệch chuẩn dư của phương trình hồi quy (residual standard deviation, RSD; 1,64 RSD là mốc của 95 phần trăm xác suất bình thường). Người ta thường chấp nhận trị số 1,64 RSD quy tròn là 20 phần trăm của hàm số để tiện bàn luận; như vậy giới hạn dưới là 80 phần trăm số đối chiếu ứng dụng cho những thông số chính của thông khí phổi.

Thông khí hạn chế thường gặp trong các trường hợp mất sức chứa của phổi như tràn dịch, tràn khí màng phổi, u phổi, lao phổi (xơ hang), cắt phổi, gù, vẹo, méo ngực, suy tim ứ máu phổi, v.v.

Thông khí tắc nghẽn thường gặp khi có trở ngại đường dẫn khí do cơ cơ trơn phế quản hoặc do nguyên nhân khác (có vật cản trong lòng ống thở, rối loạn tính đàn hồi phổi, v.v.). Thường gặp tắc nghẽn trong hen phế quản, viêm phế quản, u phế quản, tăng tiết đường dẫn khí, v.v.

2.3. DUNG TÍCH SỐNG (VC)

Dung tích sống là số lít khí tối đa huy động được trong một lần thở. Có bốn cách thở để đo dung tích sống, kết quả ghi bằng bốn ký hiệu khác nhau là SVC, FVC, IVC và VC2. Cả bốn cách thở đều cho kết quả là trị số của một thông số là dung tích sống VC.

Dung tích sống thở chậm (SVC), thuật ngữ đầy đủ là dung tích sống thở ra chậm (SEVC) hoặc cũng thường nói tắt là dung tích sống (VC), là số lít tối đa thở ra trong một lần thở chậm. Thở từ từ bắt đầu từ vị trí hít vào tối đa đến vị trí thở ra tối đa, thở liên tục, không được ngừng, thở đến phần cuối cần cố gắng liên tục cho đến thật hết (có kỹ thuật viên nhắc: "nữa... nữa..."). Đồ thị ghi được phải đều, không răng cưa, đến cuối mang tính chất tiệm cận chứ không nhọn (Hình 4-2).

Dung tích sống thở mạnh (FVC) là VC đo bằng động tác thở ra mạnh. Thở ra mạnh (forced expiration) là phải đủ ba điểm: mạnh hết sức, nhanh hết sức, và hoàn toàn (hoàn toàn là khí ra hết hoàn toàn không còn lại chút nào). Các yêu cầu về cách thở, về đồ thị, kỹ thuật viên nhắc, v.v. đều như đo VC, chỉ khác ở ba điểm vừa nói

trên. Đồ thị thở FVC (Hình 3-10) có thể dùng do tính rất nhiều thông số khác, do đó được áp dụng rất phổ cập. Rất cần nhớ VC và FVC phải thở liên tục ít ra 5 giây.

Dung tích sống hít vào (IVC) do hoàn toàn như cách thở SVC, chỉ khác là ngược chiều tức là bắt đầu từ vị trí thở ra tối đa kết thúc bằng vị trí hít vào tối đa. Không cần phải nói là SIVC vì hầu như không ai đo FIVC. Có một số người không thích thở IVC.

Dung tích sống thở hai kỳ (VC2): đây là cách thở cho bệnh nhân quá yếu mệt. Bắt đầu từ vị trí thư giãn (vị trí thở ra bình thường), hít vào đến tối đa rồi thở ra đến vị trí thư giãn; thở bình thường vài chu kỳ là cách nghỉ cho đỡ mệt, rồi thở ra cho đến vị trí tối đa. Cách thở giống như SVC tức là từ từ, liên tục, đồ thị kiểu tiệm cận, v.v. chỉ khác là chia hai kỳ có nghỉ ở giữa cho đỡ mệt.

Những vấn đề chung của bốn cách thở

Trước khi đo chính thức, nên thở trong máy vài chu kỳ bình thường cho quen. Mỗi lần đo, thở ba lần đúng cách, kết quả gần nhau, lấy trị số cao nhất (với VC2 có châm chước).

Khi nào chọn cách thở nào? Ở người bình thường bốn cách thở đều cho kết quả xấp xỉ như nhau. Trong thực hành, thường chọn cách thở như sau. Đo FVC trong điều tra dịch tễ học và sàng lọc thì nhanh, lại được nhiều thông số. Đo SVC khi cần có các thành phần TV, IRV, ERV của dung tích sống. Khi nghi ngờ có tắc nghẽn, dứt khoát không lấy FVC vì tắc nghẽn làm FVC bị sai hụt; phải đo SVC hoặc IVC nếu cần vì thở ra càng mạnh càng làm phế quản co thêm, và FVC lại càng giảm sút nữa so với SVC, còn hít vào thì làm giãn phế quản, IVC phản ánh đúng nhất. VC2 dành cho người quá yếu mệt.

Đánh giá kết quả: Đánh giá bằng phần trăm số đo được chia cho số đối chiếu (số đối chiếu là reference value, cũng còn gọi là số lý thuyết, ở các máy thường ghi là PRED). Từ 80% trở lên là bình thường, từ 79% trở xuống là thông khí hạn chế (restriction). Trên 100% là khỏe, không rối loạn. Nên nhớ dùng số đối chiếu của Việt Nam, số này thường thấp hơn của người da trắng Âu Mỹ 10%. Nếu thở tám lần không đạt nổi ba lần đúng kỹ thuật thì thôi đo, ghi là "không cộng tác".

2.4. THỂ TÍCH THỞ RA TỐI ĐA GIÂY (FEV_1) VÀ CHỈ SỐ TIFFENEAU (FEV_1/VC)

2.4.1. Cách đo

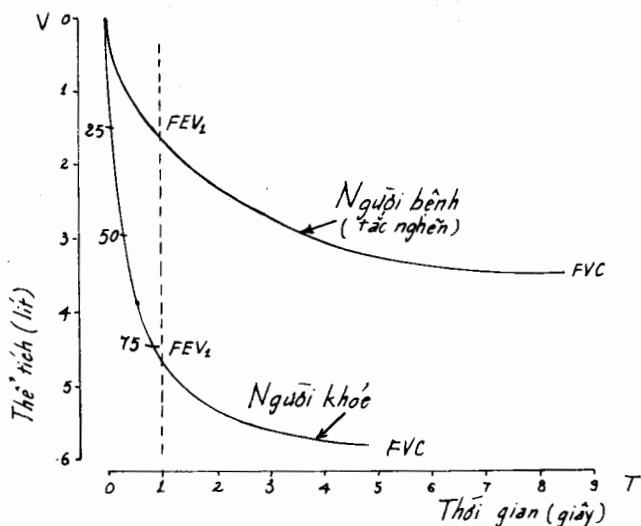
Thể tích thở ra tối đa giây (FEV_1 trước đây hay dùng ký hiệu VEMS) là số lít khí trong 1,0 giây đầu của thở FVC. Tiêu chuẩn thở và tiêu chuẩn đồ thị cũng như FVC (Hình 4-10).

Chỉ số Tiffeneau (FEV_1/VC) là tỉ lệ phần trăm (%) của FEV_1 chia cho VC.

2.4.2. Ý nghĩa của từng thông số

FEV_1 và chỉ số Tiffeneau là hai thông số phản ánh tắc nghẽn đường hô hấp (trở ngại dòng thở).

FEV_1 do được so với FEV_1 đối chiếu, từ 80% trở lên là bình thường, từ 79% trở xuống là thông khí tắc nghẽn. Chú ý dùng phương trình đối chiếu của người Việt Nam.



Hình 4-10. Đồ thị hô hấp thở ra mạnh (đo FVC), thời điểm kỹ thuật. Đồ thị V-T, tức là thể tích V ở trục tung, thời gian T ở trục hoành.

Chỉ số Tiffeneau (FEV_1/VC) có vấn đề khá thú vị là các tác giả Việt Nam cho đến nay có hai loại ý kiến: có người lấy 75% là giới hạn dưới, có người lấy 70%, kết luận chưa ngã ngũ. Nay nếu tính giới hạn dưới là $x - 1,64 \text{ RSD}$ thì của người Âu (1983) là 72% ở 25 tuổi, và 66% ở 60 tuổi. Theo hai cặp phương trình hồi quy ở Việt Nam (1995) thì khoảng 75% ở 25 tuổi và 70% ở 60 tuổi. Có lẽ đây là một trường hợp các kinh nghiệm lâm sàng và thống kê điều tra cơ bản ở Việt Nam đã gặp nhau ở chỗ nhận định chỉ số Tiffeneau (FEV_1/VC) người Việt Nam hơi cao hơn người Âu, với giới hạn dưới là 75% đến 70% tùy tuổi.

2.4.3. Khi nào dùng thông số nào

Hai thông số kể trên, mỗi thông số đánh giá đúng trạng thái tắc nghẽn trong một hoàn cảnh khác nhau.

Thể tích thở ra tối đa giây (FEV_1) phản ánh tắc nghẽn đúng hơn và nhạy hơn chỉ số Tiffeneau vì chỉ số Tiffeneau là một tỉ lệ. Khi FEV_1 giảm trong tắc nghẽn, thì trong tỉ lệ của FEV_1/VC mẫu số VC cũng ít nhiều giảm theo, làm cho tỉ lệ không nhạy, không giảm nhiều bằng mức giảm của riêng FEV_1 . Đó là trong tắc nghẽn. Còn ngược lại trong đánh giá thuốc giãn phế quản cũng vậy, khi thuốc tác dụng làm giãn nở phế quản thì FEV_1 tăng, đồng thời trong tỷ lệ của FEV_1/VC mẫu số VC cũng ít nhiều tăng lên, làm cho tỉ lệ không nhạy bằng, không tăng nhiều bằng mức tăng của riêng FEV_1 . Các ưu thế trên đây của FEV_1 đòi hỏi điều kiện là không có hạn chế thông khí.

Chỉ số Tiffeneau (FEV_1/VC) phản ánh đúng tắc nghẽn khi có rối loạn thông khí hạn chế. Thí dụ sau khi cắt một bên phổi, thông khí bị hạn chế, VC chỉ còn 50% số đối chiếu, thì tất nhiên FEV_1 cũng chỉ còn 50% số đối chiếu, sự giảm này không phải là tắc nghẽn (không trở ngại đường thở), mà là hệ quả của hạn chế. Lúc này tỉ lệ FEV_1/VC tức chỉ số Tiffeneau phản ánh đúng tình hình và mức độ tắc nghẽn.

Chỉ số Gaensler (FEV_1/FVC): nhiều máy đo hàng loạt thông số liên quan với VC, và liên quan với FVC, do đó tính luôn cả FEV_1/VC lẫn FEV_1/FVC . Ở người bình thường FVC xấp xỉ bằng VC nên chỉ số Gaensler cũng xấp xỉ bằng chỉ số Tiffeneau (FEV_1/SVC). Ở người bị tắc nghẽn, chỉ số Gaensler bị sai dư.

Tóm lại, vấn đề không là thông số nào giá trị hơn mà là thông số nào phù hợp với hoàn cảnh nào. Trên đây nêu mấy điểm chính mà máy đo được phần lớn, một số trường hợp khác rất cần cán bộ thăm dò chức năng phổi và nhà lâm sàng phổi phân tích số liệu và có kết luận cuối cùng.

2.5. CÁC LƯU LƯỢNG TỐI ĐA TRUNG BÌNH: CÁC FEF

Lưu lượng tối đa trung bình là lưu lượng cao nhất thở được trong một khoảng thời gian xác định. Một quy ước quốc tế khuyên dùng ký hiệu FEF với chỉ số ghi lúc bắt đầu và lúc kết thúc khoảng thời gian, con số chỉ phần FVC đã thở ra. Thí dụ FEF_{25-75} là FEF từ điểm 25% FVC đã thở ra đến điểm 75% FVC đã thở ra. Có hai FEF thông dụng, là FEF_{25-75} và $FEF_{0,2-1,2}$.

Lưu lượng ở nửa giữa FVC (ký hiệu FEF_{25-75} , hoặc MMEF, MMF)

Đó là lưu lượng tối đa trung bình thực hiện trong một động tác thở mạnh FVC, lưu lượng tính từ điểm 25% đến điểm 75% của FVC đã thở ra (Hình 4-10). Như vậy là đúng một nửa của FVC và là nửa ở vị trí giữa của FVC. Thông số này ngày càng được quan tâm vì là một thông số nhạy và sớm, giúp phát hiện rối loạn thông khí tắc nghẽn ở giai đoạn đầu, khi hội chứng tắc nghẽn còn dễ chữa và dễ hồi phục chức năng. Ở giai đoạn này các phế quản lớn chưa co hẹp, mới co các ống thở nhỏ ở ngoại vi đường kính dưới 2 mm, các thông số FEV_1 và chỉ số Tiffeneau vẫn bình thường, riêng MMF giảm có ý nghĩa. Giới hạn dưới là 80 phần trăm so với đối chiếu (của người Việt Nam). Số đối chiếu tính từ một phương trình hồi quy, do toán đồ hoặc máy tính thực hiện.

Lưu lượng quá gần đầu FVC (ký hiệu $FEF_{0,2-1,2}$ hoặc MEFR)

Đó là lưu lượng tối đa trung bình thực hiện trong một động tác thở mạnh FVC, lưu lượng tính từ điểm 0,2 lít đến điểm 1,2 lít khí đã thở ra. Thông số này gần đây ít được quan tâm hơn, người ta cho rằng nó biến động nhiều theo từng cá nhân (RSD

cao) khiến cho ranh giới giữa số bình thường và số rối loạn chức năng không rõ ràng (miền giao tiếp quá rộng giữa phạm vi bình thường và phạm vi rối loạn).

Thông khí phút tối đa, ký hiệu MVV hoặc MBC

Thông khí phút tối đa là thông khí do thở vừa sâu, vừa nhanh hết sức trong một khoảng thời gian rồi quy ra số lít trong một phút. Thở nhanh và ghi tần số thở thí dụ MVV_{60} là thở với tần số 60 lần/phút. Thở sâu là biên độ phải tới hai phần ba dung tích sống. Phép thở tối đa này rất mệt, mặc dầu người ta đã rút từ thở 20 giây xuống 10 giây, rồi 6 giây, nhưng vẫn còn mệt nhất là với người bệnh phổi, bệnh tim. Để tránh mệt người ta đã xây dựng phương pháp đo gián tiếp, thông số ký hiệu là $MVVi$, tức là tính số lý thuyết cũng như đo từ FEV_1 nhân với một hệ số. Người ta đã thử các loại hệ số với các loại FEV như $FEV_{0.5}$ hoặc $FEV_{0.75}$. Hiện nay mặc dầu phương pháp đo MVV chưa thật thống nhất, và lệch chuẩn dư RSD còn khá cao nhưng người ta vẫn dùng thông số này. Ở ta đã thử dùng phương trình hồi quy tính số đối chiếu cho MVV thở 6 giây, và cho $MVVi$ với FEV_1 .

MVV là một loại lưu lượng tối đa trong một quãng thời gian dài, không xếp vào loại FEF là lưu lượng chỉ trong một phần của FVC .

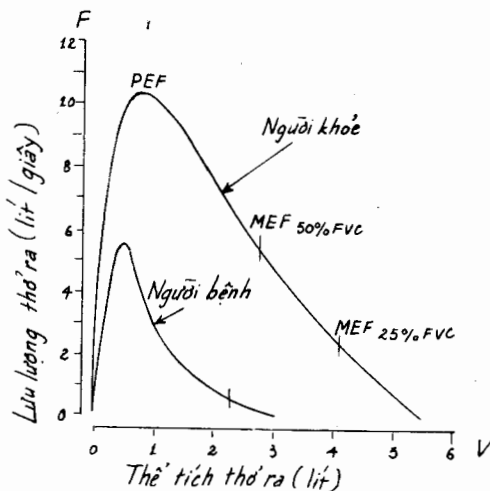
Còn có FEF_{75-85} nhưng ít được chú ý.

2.6 CÁC LƯU LƯỢNG TỐI ĐA TỨC THÌ: CÁC MEF

Lưu lượng tối đa tức thì là lưu lượng tại một điểm xác định của FVC . Có thông số PEF và các MEF .

Các MEF

MEF là lưu lượng tại một điểm xác định của FVC , điểm đó ở vị trí phần trăm (%) của FVC còn lại trong phổi (Hình 4-11). Một quy ước quốc tế (1983) khuyên dùng ký hiệu MEF với chỉ số ghi vị trí phần trăm FVC còn lại trong phổi trong khi với các FEF thì khuyến nghị ngược lại là chỉ số ghi phần trăm FVC đã thở ra. Điều khác nhau này có logic của nó, và thống nhất cách ghi thì rất tiện bàn bạc trong giao lưu quốc tế. Tiếc rằng một số ít



Hình 4-11. Đồ thị lưu lượng-thể tích (F-V) thở ra mạnh, thở đúng kỹ thuật. Đồ thị F-V tức là lưu lượng F ở trục tung, thể tích V ở trục hoành.

labo và máy trên thế giới còn lẫn lộn % còn lại với % đã thở ra, điều đó đã gây nhầm lẫn. Mong rằng ở ta sẽ thống nhất. Người ta thường dùng các thông số MEF_{75} , MEF_{50} và MEF_{25} . Các MEF còn có ký hiệu khác, thí dụ MEF_{25} còn ký hiệu là $\dot{V}_{\max 25}$, $\dot{V}_{25}$ hoặc V'_{25} .

Lưu lượng đỉnh tức PEF hoặc PF

Lưu lượng đỉnh PF là lưu lượng ở điểm có trị số cao nhất đạt được trong toàn quá trình thở ra mạnh FVC, điểm này thường ở rất gần lúc bắt đầu thở FVC (rất sát sau đó). Có người cho rằng, lưu lượng đỉnh có khác biệt cá nhân cao khiến RSD cao, rất khó xác định ranh giới giữa bình thường và rối loạn, nhưng ngược lại có ưu điểm lớn là rất dễ tự đo một mình với một máy đo đơn giản một thông số PF, máy rất gọn và rẻ tiền. Người ta đã chế tạo máy chuyên đo PF cho mỗi bệnh nhân dùng riêng tại nhà. Người bệnh tự đo, tự ghi kết quả diễn biến chức năng, thay vì cho sự so sánh kết quả mỗi lần đo với "số đối chiếu của một chủng tộc", thì với máy này là sự so sánh các trị số đo liên tiếp "với kết quả đo lần trước" với cùng máy cùng kỹ thuật (tự đo) và đo tại nhà. Đó là điều mong muốn nhất trong phép đo thông khí. Máy chuyên chỉ dùng đo lưu lượng đỉnh gọi là đỉnh lưu kế (peak flow meter). Cũng có tác giả đánh giá cao PEF, cho là phát hiện sớm tắc nghẽn. Chẳng hạn đo tại nhà, thấy PEF sụt (trong khi các chỉ tiêu khác của tắc nghẽn vẫn không đổi, như chỉ số Tiffeneau, các lưu lượng tối đa). Lúc này chính PEF cho biết sớm vài ngày sắp có cơn hen, trong khi chưa có dấu hiệu lâm sàng hoặc dấu hiệu thông khí khác của cơn hen.

3. CƠ HỌC PHỔI VÀ CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐO THỂ TÍCH CẶN

Nghiên cứu cơ học của phổi (lung mechanics) bao gồm hai phần chính là tính đàn hồi của phổi và sức cản của phổi.

Thể tích cặn của phổi và các dung tích chứa thể tích cặn là các thông số về thông khí phổi vì đó là các thể tích thở, nhưng do thể tích cặn không đo được trực tiếp bằng máy spirometer mà phải dùng các phương pháp khác, trong đó có phương pháp ghi thể tích toàn thân (body plethysmography) đo được cả thể tích cặn và sức cản đường hô hấp. Do vậy sau phần cơ học đo sức cản sẽ trình bày một loạt xét nghiệm chuyên khoa đo thể tích cặn, đó là các phương pháp: (1) ghi thể tích toàn thân, (2) pha loãng khí, và (3) X quang.

3.1. CƠ HỌC PHỔI I: TÍNH ĐÀN HỒI CỦA PHỔI

Để nghiên cứu tính đàn hồi của phổi, người ta đo áp suất đàn hồi của phổi (elastic pressure) và hệ số nở phổi (compliance).

Áp suất đàn hồi phổi

Áp suất đàn hồi phổi còn gọi là áp suất co phổi (recoil pressure) là trị số chênh lệch giữa áp suất phế nang và áp suất màng phổi (áp suất hốc màng phổi). Để tránh chọc kim màng phổi, người ta đặt một quả bóng vào thực quản theo dõi áp suất (một phần ba giữa) coi áp suất ở đó bằng ở màng phổi. Còn áp suất phế nang thì bằng ở khí quyển lúc ngừng thở. Trị số kết quả phụ thuộc vào tư thế, vị trí thở và biến đổi nhiều theo cá nhân. Số thường gặp là 4 đến 6 mm Hg.

Hệ số nở phổi

Hệ số nở phổi (compliance) là số mililit phổi nở thêm dưới tác dụng một đơn vị áp suất. Về vấn đề này, phần 1.4, bài Chức năng thông khí của phổi đã mô tả kỹ thuật đo và trị số thường gặp.

3.2. CƠ HỌC PHỔI II: SỨC CẢN HÔ HẤP

Để nghiên cứu sức cản hô hấp là lực chống đối lại cử động hô hấp, người ta đo sức cản của phổi ngực và do sức cản đường dẫn khí. Sức cản phổi ngực là do lực đàn hồi do sức căng mặt ngoài, do quán tính, và do độ nhớt (viscosity) của mô. Sức cản đường dẫn khí là do ma sát các phân tử khí trong ống dẫn (ma sát với nhau và với thành ống).

Sức cản của phổi

Sức cản của phổi (lung resistance) được nghiên cứu để xây dựng lý luận về công thực hiện cử động hô hấp.

Sức cản đường dẫn khí

Sức cản đường dẫn khí (air way resistance) ký hiệu là R_{aw} , là thông số trực tiếp đánh giá mức co hay giãn cây phế quản, xác định trạng thái rối loạn thông khí tắc nghẽn một cách khách quan, không phụ thuộc vào sự nỗ lực và cộng tác của đối tượng. Có thể đo sức cản đường dẫn khí bằng phương pháp dao động (oscillation), hoặc bằng phép ghi thể tích toàn thân. Máy ghi thể tích toàn thân có nhiều tính năng, do được nhiều loại thông số sẽ trình bày ở phần sau đây:

3.3. PHƯƠNG PHÁP GHI THỂ TÍCH TOÀN THÂN (Whole body plethysmography).

Đây là một phương pháp xét nghiệm dựa trên nguyên lý định luật Boyle (còn gọi là định luật Boyle-Mariotte) là với một lượng khí nhất định ở nhiệt độ không đổi, thì tích của áp suất P , nhân với thể tích V của khí đó, là hằng định:

$$P \times V = (P + \Delta P) (V + \Delta V) = C^1 \text{ (hằng định)}$$

Máy ghi thể tích toàn thân (body plethysmograph) là một phương tiện xét nghiệm hiện đại, tinh xảo, có cảm biến nhạy, thiết kế một cách thông minh. Đó là một buồng kín, thường có sức chứa 900 lít, thành cứng, trong buồng nhiệt độ, độ ẩm, áp suất được ổn định và cách ly với bên ngoài. Đối tượng ngồi trong buồng, được kỹ thuật viên hướng dẫn cách thở qua máy nói. Vì buồng kín nên mọi biến động thể tích và áp suất do động tác thở gây nên, đều được ghi lại trung thành và chính xác.

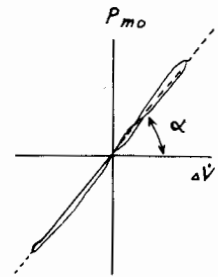
Máy thường có bốn tính năng là: đo sức cản đường dẫn khí, đo tuần hoàn phổi, đo thông khí, đo thể tích khí trong lồng ngực (có RV).

Đo sức cản đường hô hấp

Phép đo dựa trên nguyên lý định luật Poiseuille, mà một biến thể gọn phát biểu như sau: sức cản đường dẫn khí R_{aw} bằng áp suất P chia cho lưu lượng thở $\dot{V}$:

$$R = P/\dot{V}$$

Áp suất đường thở P_{mo} ở miệng ghi theo trục tung, lưu lượng $\dot{V}$ ở đường thở do một máy phế lưu, ghi theo trục hoành, thành đồ thị kiểu $P - \dot{V}$ trong chu kỳ thở là một hình vòng quai (loop) làm thành góc α so với đường nằm ngang (Hình 4-12). Sức cản R là tang của góc α , tức là bằng $dP/d\dot{V}$. Chưa đầy một phút ghi được vài vòng quai như thế, đo tang của góc α trên vòng quai đẹp nhất (đẹp là đạt tiêu chuẩn kỹ thuật, và có độ lặp lại cao). Trên đây là rất tóm tắt nguyên lý cơ bản; các toán đồ giúp làm nhanh các phép tính phức tạp. Đơn vị sức cản là kiloPascal/lít/sec, ký hiệu là $kPa \cdot l^{-1} \cdot s$. Sức cản đường hô hấp người Việt Nam bình thường cao hơn người Âu, giới hạn trên của người trưởng thành là $0,30 kPa \cdot l^{-1} \cdot s$ ở nam giới, $0,35 kPa \cdot l^{-1} \cdot s$ ở nữ giới (người Âu 0,22).



Hình 4-12. Đo sức cản đường dẫn khí bằng phương pháp ghi thể tích toàn thân.
Sức cản R_{aw} là tang của góc α , tức là bằng $dP/d\dot{V}$.

Đo lưu lượng tuần hoàn phổi

Buồng máy có thành cứng và kín, hoàn toàn tách khỏi khí quyển bên ngoài. Đối tượng ngồi trong buồng thở một hỗn hợp khí có nitơ protoxide chứa trong một túi mềm. Máu chạy qua phổi, khí protoxide hấp thu vào máu đó khiến túi khí xẹp nhỏ dần. Túi mềm chứa khí nằm trong buồng máy, vậy tức là tổng thể tích khí trong buồng giảm dần, mức giảm này được máy đo ghi trị số. Tính lưu lượng tuần hoàn phổi căn cứ vào ba trị số: (1) tốc độ giảm thể tích khí trong buồng; (2) nồng độ protoxide trong phế nang; (3) hệ số hòa tan protoxide khí trong máu. Lấy đại lượng (1) trừ đại lượng (2) thì hiệu

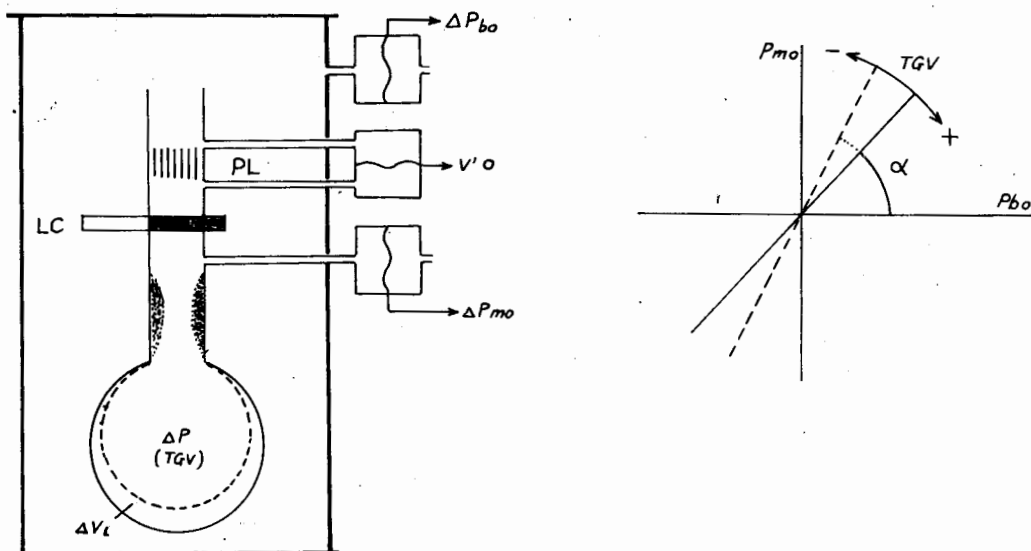
số đó là tốc độ hấp thu protoxide vào máu phổi. Lấy tốc độ hấp thu protoxide chia cho đại lượng (3), thì có trị số lưu lượng tuần hoàn máu phổi.

Đo thông khí phổi

Phần thiết bị có tính năng đo thông khí phổi thực chất là một máy phế lưu kèm máy tích phân, như đã mô tả ở đoạn 2.1 của bài này. Đây là tính năng của một spirometer tinh xảo không có quán tính.

Đo thể tích khí trong lồng ngực (đo FRC)

Đối tượng ngậm ống thở và thở hoàn toàn trong buồng kín của máy. Kỹ thuật viên ấn nút khiến một lá chắn tự động khóa dòng thở, và khóa đúng vào cuối thì thở ra: lúc này trong phổi có dung tích cặn chức năng FRC. Dòng thở khóa, nên cử động thở gây giãn nở lúc hít vào, ép nén lúc thở ra đối với lượng khí FRC trong phổi. Theo định luật Boyle, áp suất P và thể tích V của lượng khí trong phổi (FRC) biến thiên ngược chiều nhau, đồng thời P và V của buồng máy cũng vậy. Trên cặp tọa độ vuông góc, ghi biến đổi tương quan áp suất P_{bo} ở buồng theo trục hoành, với áp suất P_{mo} ở miệng, mà P_{mo} chính cũng là áp suất của lượng khí FRC. Đồ thị là một đường xiên (Hình 4-13) làm thành một góc α so với đường nằm ngang. Thể tích buồng rất lớn,



Hình 4-13. Sơ đồ máy ghi thể tích toàn thân.

Có các áp kế ghi áp suất của: P_{bo} là ở buồng, P_{mo} là ở miệng tức cũng là ở phế nang P_A . Khi lá chắn LC khóa dòng thở thì cử động thở làm thay đổi V_L tức FRC và ghi được đồ thị bên phải của hình, và ta có: $FRC = \Delta P_{bo} / \Delta P_{mo} = \cotang \alpha$. Dấu +: phía FRC lớn, dấu -: phía FRC nhỏ. V: áp kế ghi lưu lượng thở, có kèm máy tích phân để vận hành như một spirometer đo thể tích thở (lúc này lá chắn LC mở).

thường cỡ 900 lít, nên P_{bo} biến động không đáng kể, còn P_{mo} biến động. Cho nên FRC càng lớn, thì P_{mo} biến động càng ít, cotang góc α càng lớn (cotang: tỉ lệ cạnh kề trên cạnh đối). Tóm lại FRC tỉ lệ thuận với cotang góc α , và ta có:

$$\begin{aligned} \text{FRC} &= \Delta P_{bo} / \Delta P_{mo} \\ &= \cotang \alpha \end{aligned}$$

Mỗi loại máy thể tích toàn thân đều có thước, toán đồ hoặc máy để tính kết quả FRC nhanh chóng.

Nếu thiết kế cho lá chắn khóa dòng thờ ở các vị trí khác của phổi, thí dụ ở vị trí RV, hoặc TLC, thì ta có kết quả do các thông số RV hoặc TLC. Vì vậy người ta gọi chung đây là phương pháp đo thể tích khí trong lồng ngực TGV (thorax gas volume). Thông thường, nói là do TGV, nhưng hiểu và làm thực tế là do FRC.

Trong một buổi xét nghiệm, đo luôn cả ERV, IC và IVC. Trị số của FRC là trung bình của ít nhất ba lần đo, mỗi lần đo ghi một đồ thị như hình 4-13, chỉ mất một vài giây. Kết quả lấy như sau;

FRC do = lấy số trung bình

IVC do = lấy số cao nhất

IC do = lấy số cao nhất

TLC = FRC + IC

RV = TLC - IVC

Những thập kỷ 70 và 80 ở bệnh viện Bạch Mai có xét nghiệm bằng máy ghi thể tích toàn thân (body plethysmograph).

3.4. CÁC PHƯƠNG PHÁP ĐO THỂ TÍCH CẶN

Thể tích cặn RV là một đại lượng thể tích tĩnh của phổi, nhưng không huy động được, nên không đo trực tiếp được bằng máy spirometer (do thông khí) mà đo bằng các phương pháp gián tiếp. Có ba loại phương pháp là: phương pháp ghi thể tích toàn thân, các phương pháp pha loãng, và phương pháp X quang.

Phương pháp ghi thể tích toàn thân

Vừa mô tả ở phần trên.

Các phương pháp pha loãng khí để đo FRC

Các phương pháp đều dựa trên nguyên tắc chung là pha loãng chất khí trong phổi (tức FRC) và theo dõi nồng độ khí qua một khí chì thị, là khí trơ nito hoặc heli. Đi vào cụ thể, có những chi tiết kỹ thuật khác nhau nên có ba phương pháp chính về

pha loãng (mạch hở, mạch kín và thở mạnh),

Một là phương pháp mạch hở (còn gọi là phương pháp rửa sạch nito). Đối tượng thở oxy tinh khiết để rửa nito trong phổi, khí thở ra được thu vào túi Douglas và coi là rửa sạch khi nồng độ nito dưới 1p.100. Từ lượng nito thu được nhân với trị số 100/80 thì ra FRC, vì ta coi nồng độ nito trong phổi là 80p100 trước xét nghiệm. Xét nghiệm bắt đầu và kết thúc ở vị trí FRC.

Hai là phương pháp mạch kín (còn gọi là phương pháp thăng bằng heli). Đây là phương pháp phổ cập trên thế giới, dựa trên cơ sở tạo thăng bằng (tức là pha trộn đều) khí trong phổi với một lượng heli biết trước. Dùng spirometer, đưa khí có heli nồng độ 10p.100 vào máy với lưu lượng hằng định, qua máy phân tích khí heli, có khử CO₂ và khử ẩm. Đối tượng ngồi, kẹp mũi (tức là thở vòng kín), bắt đầu từ vị trí FRC (cuối thì thở ra bình thường), đó là thời điểm t₀. Tiếp oxy bằng mức tiêu thụ, để đồ thị thở đi ngang. Nồng độ heli biến động theo hai giai đoạn: 1) giai đoạn đầu là giai đoạn trộn heli, nên nồng độ từ mức C₁ trước xét nghiệm giảm theo đường cong hơi lõm xuống mức C₂; 2) giai đoạn hai là giai đoạn hằng định, mức C₂ hơi giảm từ từ do heli vào máu và mô. Khi tính kết quả, phải ngoại suy đường C₂ cho cắt đường đứng thẳng ở t₀, điểm cắt đó mới là nồng độ C₂ thực sự. Giai đoạn trộn khí thường độ 2 phút (quá 20 giây nồng độ không giảm, là trộn xong). Nếu giai đoạn này rất kéo dài, điều đó có nghĩa là trộn khí chậm do có nhiều phế nang kém thông khí. Trước khi kết thúc, đo ERV hoặc IC. Kết thúc xét nghiệm ở vị trí FRC (tức là cuối thì thở ra bình thường). Tính kết quả.

$$FRC = V_{sp} \times \frac{C_1 - C_2}{C_2}$$

trong đó V_{sp} là thể tích máy spirometer.

Ba là phương pháp thở mạnh vài hơi (forced rebreathing) là một biến thể của phương pháp thăng bằng vừa kể trên. Thở mạnh với biên độ cao có hai điều lợi: 1) thở biên độ cao thì heli pha trộn cả vào những vùng mà nếu thở nhẹ nhàng thì không thông khí hoặc rất kém thông khí; 2) giai đoạn pha trộn chỉ còn 1 phút. Tính RV bằng hai cách:

$$RV = FRC - ERV, \text{ và } TLC = RV + IVC, \text{ hoặc}$$

$$TLC = FRC + IC, \text{ và } RV = TLC - IVC$$

Phương pháp X quang đo dung tích toàn phổi (TLC) từ đó tính ra thể tích cặn (RV)

Chụp chiều trước sau và chụp chiều ngang, ở vị trí hít vào hoàn toàn, đó tức là vị

trí TLC. Chụp ở cự ly 185 cm từ phổi đến phim, xa như vậy để đỡ dãn kích thước trên phim. Có những cách tính do các tác giả đề xuất, tính bằng máy, hoặc tính bằng tay theo phương pháp của Loyd và cs. (1966). Mấy thập kỷ qua Học viện quân y (GS. Bùi Xuân Tám) nghiên cứu kỹ thuật này. Từ trị số TLC, kết hợp với đo thông khí, tính ra các trị số RV, FRC.

So sánh các phương pháp đo thể tích cận

Mỗi phương pháp có ưu điểm, nhược điểm riêng. Các phương pháp pha loãng có thể sai hụt (kết quả thấp hơn thực tế) nếu có những vùng ở phổi không được thông khí. Phương pháp ghi thể tích toàn thân có thể sai dư nếu có khí trong bụng. Phương pháp X quang cho kết quả khá ổn định và nếu kết hợp dùng phim của xét nghiệm khác (điều tra dịch tể học chẳng hạn) thì tiết kiệm. Thực sự không có phương pháp nào tuyệt mỹ, không có máy tốt toàn diện, vấn đề là chọn phương pháp cho hợp với từng đối tượng.

4. KHUẾCH TÁN KHÍ

Khả năng khuếch tán khí (diffusion capacity, ký hiệu là D) là thể tích khí (milimol) đi qua màng hô hấp trong 1 phút, dưới tác dụng 1 đơn vị chênh lệch áp suất (kPa). Khả năng khuếch tán còn gọi là yếu tố chuyển dịch (transfer factor, ký hiệu là T). Tốc độ khuếch tán khí giảm khi màng hô hấp bị dày lên (xơ, có dịch phù), hoặc khi giảm diện tích khuếch tán (cắt phổi, vách phế nang bị hủy). Đo khả năng khuếch tán oxy DO_2 theo công thức:

$$D_{O_2} = \dot{V}_{O_2} / (PaO_2 - PcO_2')$$

trong đó $\dot{V}_{O_2}$ là mức tiêu thụ oxy, PaO_2 là phân áp oxy trong máu động mạch, PcO_2 là phân áp oxy trong máu mao mạch phổi. Trong thực hành, đo PcO_2 rất khó, người ta đo khuếch tán carbon monoxid D_{CO} dễ hơn nhiều, rồi chuyển sang trị số DO_2 theo công thức:

$$D_{O_2} = D_{CO} \times 1,23$$

CHƯƠNG 5

SINH LÝ TIÊU HÓA

Bộ máy tiêu hóa gồm ống tiêu hóa và các tuyến tiêu hóa. Ống tiêu hóa bắt đầu từ miệng rồi đến thực quản, dạ dày, ruột non, ruột già và kết thúc là hậu môn. Các tuyến tiêu hóa gồm tuyến nước bọt, tuyến tụy ngoại tiết bài tiết dịch tụy, gan bài tiết mật.

Bộ máy tiêu hóa cung cấp liên tục cho cơ thể các chất dinh dưỡng, vitamin, các chất điện giải, nước... thông qua các chức năng sau đây:

- Chức năng cơ học: để vận chuyển thức ăn, nghiền nát và nhào trộn thức ăn với các dịch tiêu hóa.
- Chức năng hóa học: các tuyến tiêu hóa bài tiết các dịch để tiêu hóa thức ăn thành các dạng đơn giản.
- Chức năng hấp thu: đưa thức ăn đã được tiêu hóa từ ống tiêu hóa vào máu tuần hoàn.

Tất cả các chức năng trên được điều hòa theo cơ chế thần kinh và hormon. Trong từng đoạn của ống tiêu hóa, ba chức năng trên cùng phối hợp hoạt động để vận chuyển, tiêu hóa và hấp thu thức ăn.

TIÊU HÓA Ở MIỆNG VÀ THỰC QUẢN

Ở miệng thức ăn được nhào trộn với nước bọt rồi được đẩy xuống thực quản. Sau đó các sóng nhu động của thực quản sẽ chuyển thức ăn xuống dạ dày.

1. CÁC HIỆN TƯỢNG CƠ HỌC Ở MIỆNG GỒM SỰ NHAI VÀ SỰ NUỐT

1.1. SỰ NHAI

Người ta nhai bằng răng: răng cửa để cắt, răng hàm để nghiền. Các cơ hàm khi cùng làm việc sẽ làm cho hai hàm răng khít lại (cắn răng). Hầu hết cơ nhai do nhánh vận động của dây V chi phối. Trung tâm nhai nằm ở thân não. Phản xạ nhai diễn ra

như sau: thức ăn ép vào miệng gây ức chế các cơ nhai làm hàm dưới trễ xuống và làm căng các cơ hàm, do đó các cơ hàm co lại, hàm nâng lên làm hai hàm răng khít lại đồng thời ép viên thức ăn vào miệng, các cơ nhai lại bị ức chế... Cứ như thế động tác nhai được lặp đi lặp lại.

Nhai rất quan trọng đối với sự tiêu hóa của mọi loại thức ăn vì các men tiêu hóa chỉ tác dụng trên bề mặt của các phần tử thức ăn. Sự nghiền thức ăn thành những phần tử nhỏ rồi trộn lẫn với nước bọt làm cho thức ăn được vận chuyển dễ dàng mà không làm tổn thương ống tiêu hóa. Riêng đối với rau quả, nhai còn quan trọng ở chỗ nó phá vỡ màng cellulose bọc chung quanh, do đó những thành phần dinh dưỡng ở bên trong có thể được tiêu hóa và hấp thu. Những người không có răng thường không thể ăn được thức ăn khô.

1.2. NUỐT

Nuốt là một động tác nửa tự động có cơ chế phức tạp, được chia làm 3 giai đoạn:

1.2.1. Giai đoạn nuốt có ý thức

Thức ăn được đặt trên lưỡi, lưỡi cử động lên trên và ra sau để đẩy thức ăn vào họng.

1.2.2. Giai đoạn hống (không có ý thức)

Thức ăn kích thích vùng nhận cảm nuốt ở quanh vòm họng, đặc biệt trên các cột hạnh nhân. Xung động truyền về thân não gây co các cơ của họng theo trình tự như sau:

- Thiệt hầu bị kéo lên trên để đóng lỗ mũi sau, ngăn sự trào ngược thức ăn vào khoang mũi.
- Các nếp gấp ở khe họng bị kéo sát vào nhau tạo thành một rãnh dọc để thức ăn qua đó vào họng sau. Rãnh này không cho những vật có những kích thước lớn đi qua.
- Các dây thanh âm nằm sát cạnh nhau, thanh quản bị kéo lên trên và ra trước bởi các cơ cổ. Động tác này cùng với các dây chằng làm nắp thanh quản bị đưa ra sau che kín khe thanh quản để ngăn thức ăn đi vào khí quản.
- Thanh quản bị kéo lên trên cũng làm mở rộng khe thực quản, cơ thắt họng-thực quản giãn ra, đồng thời toàn bộ cơ thành họng co lại, đẩy thức ăn từ họng vào thực quản.

Toàn bộ giai đoạn này kéo dài từ 1 đến 2 giây.

Giai đoạn hống của nuốt là một phản xạ: thức ăn chạm vào bộ phận nhận cảm ở

quanh khe họng, đặc biệt ở các hạch hạnh nhân. Xung động theo các sợi cảm giác của dây tam thoa, dây IX, truyền về trung tâm nuốt ở hành não và phần dưới cầu não. Từ dây xung động theo các dây thần kinh V, IX, X, XII và dây cổ trên đến họng và thực quản gây ra động tác nuốt. Trong khi nuốt, trung tâm nuốt ức chế trung tâm hô hấp cũng nằm ở hành não.

1.2.3. Giai đoạn thực quản

Chức năng chủ yếu của thực quản là đưa thức ăn từ họng đến dạ dày nhờ các sóng nhu động. Các sóng nhu động này đưa thức ăn từ họng đến dạ dày mất khoảng 8 đến 10 giây. Nếu người ta đứng ăn thì thức ăn sẽ được chuyển nhanh hơn (chỉ mất khoảng 5 đến 8 giây) do tác dụng của trọng lực kéo thức ăn xuống.

Các sóng nhu động của thực quản được kiểm soát bởi dây IX, dây X và đám rối thần kinh Auerbach ở thực quản.

Khi sóng nhu động của thực quản đến gần dạ dày, cơ thắt dạ dày-thực quản giãn ra để thức ăn vào dạ dày. Bình thường, cơ thắt dạ dày - thực quản ở trạng thái co để ngăn cản thức ăn trào ngược từ dạ dày lên thực quản.

2. SỰ BÀI TIẾT NƯỚC BỌT

2.1. THÀNH PHẦN VÀ NHỮNG ĐẶC TÍNH CỦA NƯỚC BỌT

Các tuyến nước bọt chính là tuyến mang tai, tuyến dưới hàm và tuyến dưới lưỡi. Ngoài ra còn có rất nhiều tuyến nhỏ ở trong miệng. Lượng nước bọt bài tiết hàng ngày vào khoảng từ 800 đến 1500 ml. Nước bọt gồm thành dịch chứa men ptyalin (cũng gọi là α -amylase) và chất nhầy để bôi trơn thức ăn. Nồng độ ion K^+ trong nước bọt cao gấp 7 lần trong huyết tương, nồng độ HCO_3^- cao gấp 3 lần. Ngược lại nồng độ ion Na^+ và Cl^- trong nước bọt chỉ bằng 1/7 đến 1/10 nồng độ của chúng trong huyết tương.

Các tuyến mang tai chỉ bài tiết thành dịch, các tuyến nước bọt ở miệng chỉ bài tiết chất nhầy. Các tuyến dưới hàm và dưới lưỡi bài tiết cả thành dịch và chất nhầy.

pH của nước bọt từ 6,0 đến 7,4 là pH tối thuận cho tác dụng tiêu hóa của men ptyalin.

2.2. VAI TRÒ CỦA NƯỚC BỌT

- Men ptyalin có tác dụng phân giải tinh bột chín thành đường maltose, maltotriose và dextrin.

- Chất nhầy có tác dụng bôi trơn thức ăn để dễ nuốt.

- Vệ sinh răng miệng: trong điều kiện cơ sở, lưu lượng nước bọt khoảng 0,5 ml/phút. Sự bài tiết này đóng vai trò rất quan trọng trong vệ sinh răng miệng. Trong miệng có rất nhiều loại vi khuẩn gây bệnh dễ dàng hủy hoại các mô và cũng có thể gây sâu răng. Nước bọt chống lại quá trình hủy hoại này vì nước bọt chảy sẽ cuốn đi những vi khuẩn gây bệnh cũng như nguồn thức ăn cung cấp cho sự chuyển hóa của chúng. Nước bọt cũng chứa một số chất giết vi khuẩn như ion thiocyanat, lysozym. Nước bọt còn chứa kháng thể có thể tiêu diệt vi khuẩn ở miệng, kể cả những vi khuẩn gây sâu răng. Do đó nếu không có nước bọt, miệng dễ bị loét hoặc bị sâu răng.

- Giúp cho sự nói vì nước bọt làm cho môi, lưỡi cử động dễ dàng.

2.3. ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT NƯỚC BỌT

Nước bọt được bài tiết theo cơ chế thần kinh. Các kích thích vị giác và xúc giác từ lưỡi và miệng truyền về nhân nước bọt nằm giữa hành não và cầu não rồi theo dây thần kinh phó giao cảm (dây X, dây thần kinh mặt) đến các tuyến nước bọt. Vị chua làm nước bọt bài tiết nhiều gấp 8 đến 20 lần mức độ bình thường. Các vật trơn nhẵn trong miệng cũng làm tăng bài tiết nước bọt. Sự bài tiết nước bọt cũng chịu ảnh hưởng của các trung tâm thần kinh ở cao hơn, ví dụ trung tâm ngon miệng, trung tâm nếm, trung tâm ngửi... Nước bọt được bài tiết nhiều khi người ta nuốt phải những chất kích thích hoặc khi bị nôn do rối loạn tiêu hóa. Nước bọt nuốt vào sẽ giúp pha loãng hoặc làm trung hòa chất kích thích đó.

Kích thích phó giao cảm làm bài tiết nước bọt loãng, ít chất nhầy. Kích thích giao cảm gây bài tiết ít nước bọt từ tuyến dưới hàm, các tuyến mang tai không bài tiết.

Khi các tuyến nước bọt bài tiết, các tế bào tuyến cũng sản xuất ra bradykinin làm giãn mạch để tăng cung cấp máu cho các tuyến. Atropin và các chất chẹn phó giao cảm có tác dụng ức chế bài tiết nước bọt.

3. KẾT QUẢ TIÊU HÓA Ở MIỆNG

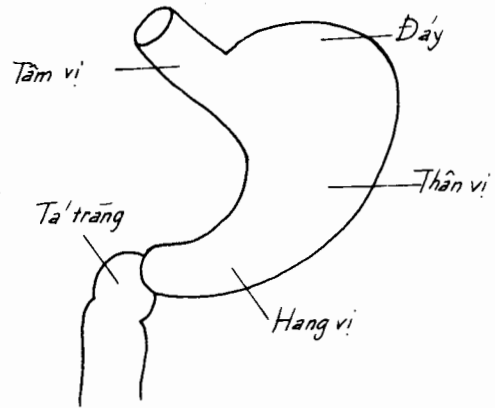
Nhờ động tác nhai và sự bài tiết nước bọt, thức ăn được cắt nghiền, trộn lẫn với nước bọt thành những viên thức ăn mềm, trơn, rồi được lưỡi đưa vào họng và thực quản. Về mặt hóa học, dưới tác dụng của men ptyalin, một số tinh bột được chuyển thành đường maltose. Vì thế khi ăn chất bột nếu ta nhai kỹ sẽ thấy có vị ngọt. Men ptyalin của nước bọt sẽ tiếp tục phân hủy tinh bột thành đường maltose cho đến khi viên thức ăn trở nên acid dưới tác dụng của dịch vị.

Ngoài ra, cũng nên lưu ý là do nồng độ ion K^+ trong nước bọt rất cao (gấp 7 lần trong huyết tương) nên trong các tình trạng bệnh lý, nếu nước bọt bị mất khỏi cơ thể trong một thời gian dài, thì người ta có thể bị mất nhiều K^+ làm nồng độ ion K^+ huyết tương giảm, có thể gây liệt.

TIÊU HÓA Ở DẠ DÀY

Thức ăn được chứa đựng trong dạ dày, trộn lẫn với acid, men pepsin, chất nhầy thành vị trấp rồi được đưa xuống tá tràng thành từng đợt với một tốc độ phù hợp với sự tiêu hóa và hấp thu ở ruột non.

Về mặt giải phẫu, dạ dày chia làm 3 phần (Hình 5-1): vùng đáy, vùng thân và vùng hang. Chỗ nối giữa thực quản và dạ dày gọi là tâm vị, chỗ nối giữa dạ dày và tá tràng là môn vị. Niêm mạc dạ dày có rất nhiều tuyến. Các tuyến vùng tâm vị và môn vị bài tiết chất nhầy. Các tuyến vùng thân và đáy dạ dày gồm ba loại tế bào: tế bào chính bài tiết pepsinogen, tế bào viền bài tiết HCl và yếu tố nội, tế bào cổ tuyến bài tiết chất nhầy. Một số tuyến bài tiết vào một khoang chung, khoang này sẽ đổ vào bề mặt niêm mạc dạ dày. Những tế bào biểu mô biến đổi của niêm mạc vùng hang bài tiết gastrin. Dạ dày có một mạng lưới mạch máu và mạch bạch huyết phong phú. Dây thần kinh phó giao cảm của dạ dày là nhánh của dây X. Dây giao cảm đi từ đám rối cổ (celiac plexus).



Hình 5-1. Sơ lược giải phẫu dạ dày.

1. CÁC HIỆN TƯỢNG CƠ HỌC

1.1. CHỨC NĂNG CHỨA ĐỰNG CỦA DẠ DÀY

Khi thức ăn vào dạ dày, nó được sắp xếp thành những vòng tròn đồng tâm trong thân và đáy dạ dày: thức ăn mới đến nằm ở giữa, thức ăn đến trước nằm ở sát thành dạ dày. Khi thức ăn vào dạ dày, phản xạ dây X làm giảm trương lực của thành dạ dày vùng thân làm cho thân dạ dày phình dần ra phía ngoài do đó dạ dày chứa được nhiều thức ăn hơn. Khả năng chứa tối đa của dạ dày có thể lên tới 1,5 lít. Lúc này áp suất bên trong dạ dày vẫn thấp.

1.2. CÁC CƠ BÓP CỦA DẠ DÀY

Các sóng cơ bóp của dạ dày gồm hai loại: cơ bóp trương lực có tác dụng khuấy và nhào trộn thức ăn với dịch vị; cơ bóp nhu động là những sóng nhu động lớn bắt đầu từ đáy dạ dày có tác dụng thúc đẩy thức ăn về phía tá tràng. Một số sóng nhu động có thể dịch chuyển được một khoảng từ đáy dạ dày đến môn vị.

Co bóp đối

Bên cạnh những co bóp nhu động xảy ra khi có mặt thức ăn trong dạ dày, còn có một loại co bóp khác gọi là "co bóp đối" xảy ra khi dạ dày trống rỗng trong một thời gian dài. Đó là những sóng nhu động nhịp nhàng trên thân dạ dày. Lúc đầu là những co bóp yếu, rời rạc. Thời gian dạ dày bị rỗng càng kéo dài, co bóp đối càng trở nên mạnh. Khi chúng trở nên cực mạnh, chúng thường hòa với nhau gây co cứng liên tục có thể kéo dài tới 2-3 phút. Co bóp đối thường mạnh nhất ở những người còn trẻ, khỏe mạnh. Co bóp đối rất mạnh khi đường huyết hạ.

Co bóp đối thường kết hợp với cảm giác đói nên có thể coi co bóp đối là một tín hiệu điều hòa quan trọng của ống tiêu hóa để thúc đẩy con người đi tìm kiếm thức ăn khi cơ thể bắt đầu bị đói.

1.3. SỰ TỔNG THỨC ĂN KHỎI DẠ DÀY

Sự tổng thức ăn từ dạ dày vào tá tràng phụ thuộc vào cường độ các co bóp nhu động của hang vị và một phần vào cơ thắt môn vị.

1.3.1. Các co bóp nhu động vùng hang vị

Bình thường các sóng nhu động hang vị thường yếu, tác dụng chủ yếu là nhào trộn thức ăn với dịch vị. Khi thức ăn ở trong dạ dày được khoảng 1 giờ, các co bóp hang vị trở nên mạnh dần để đẩy thức ăn xuống môn vị. Khi dạ dày rỗng dần, các co bóp nhu động đi xa dần lên thân dạ dày để dồn thức ăn vào hang vị rồi xuống môn vị. Nếu trương lực cơ thắt môn vị bình thường, mỗi sóng nhu động của hang vị có thể tổng khoảng vài mililit vị trấp vào tá tràng. Sóng này cũng được gọi là "bơm môn vị" vì nó có tác dụng bơm thức ăn qua môn vị vào tá tràng.

1.3.2. Vai trò của cơ thắt môn vị

Cơ vòng môn vị dày hơn cơ trơn vùng hang vị gấp ruỡi đến gấp hai lần. Cơ này luôn ở trạng thái co trương lực nhẹ, do đó còn được gọi là cơ thắt môn vị. Vì cơ thắt môn vị ở trạng thái co trương lực nhẹ nên môn vị thường hé mở đủ để nước và các chất bán lỏng đi qua; thức ăn có kích thước lớn hoặc ở thể rắn sẽ bị ngăn lại. Mức độ co của cơ môn vị tăng lên hay giảm đi là chịu sự điều hòa của thần kinh và hormon từ dạ dày và từ tá tràng.

1.4. ĐIỀU HÒA SỰ TỔNG THỨC ĂN KHỎI DẠ DÀY

Tốc độ tổng thức ăn khỏi dạ dày được điều hòa bởi các tín hiệu thần kinh và hormon từ dạ dày và từ tá tràng.

1.4.1. Tín hiệu từ dạ dày gồm

- Những tín hiệu thần kinh: thức ăn làm căng dạ dày sẽ kích thích dây X và các phản xạ thần kinh ruột tại chỗ.

- Hormon gastrin do tế bào niêm mạc vùng hang bài tiết.

Cả hai tín hiệu này làm tăng lực "bơm môn vị", đồng thời ức chế cơ thắt môn vị để tổng thức ăn khỏi dạ dày.

1.4.2. Tín hiệu từ tá tràng

Khi có quá nhiều vị trấp di xuống tá tràng thì ở tá tràng sẽ có những tín hiệu điều hòa ngược âm tính (cả thần kinh và hormon) để làm giảm lực "bơm môn vị" và làm tăng trương lực cơ thắt môn vị, do đó làm giảm lượng vị trấp di xuống tá tràng. Đó là:

- *Các phản xạ ruột-dạ dày*: Khi thức ăn vào tá tràng, khối lượng và thành phần của vị trấp sẽ khởi động các phản xạ thần kinh xuất phát từ thành tá tràng rồi quay trở lại dạ dày để làm chậm hoặc làm ngừng sự tổng thức ăn xuống tá tràng.

Các phản xạ này thực hiện qua ba con đường: (1) trực tiếp từ tá tràng đến dạ dày qua hệ thần kinh ruột trong thành ống tiêu hóa; (2) qua các sợi cảm giác đến hạch giao cảm trước cột sống rồi theo các dây thần kinh giao cảm ức chế đến dạ dày; (3) qua các dây cảm giác của dây X đến hành não rồi ức chế các tín hiệu kích thích của dây X đến dạ dày. Các phản xạ ruột-dạ dày có tác dụng ức chế co bóp nhu động vùng hang vị và làm tăng trương lực cơ thắt môn vị.

Các yếu tố làm tăng các phản xạ ruột-dạ dày là:

* Tá tràng bị căng ra

* Độ acid của thức ăn trong tá tràng, khi pH của tá tràng giảm đến 3,5 hoặc 4 thì các phản xạ ruột-dạ dày bị kích thích rất mạnh.

* Các sản phẩm phân giải của protein và mỡ.

* Dịch ở tá tràng nhược trương hoặc ưu trương.

- *Các hormon của tá tràng*: Khi mỡ và các sản phẩm phân giải protein đi vào tá tràng, chúng sẽ kích thích tế bào biểu mô của tá tràng và hồng tràng bài tiết một số hormon. Các hormon này theo máu đến dạ dày để ức chế hoạt động của bơm môn vị và làm tăng trương lực cơ thắt môn vị. Các hormon đó là:

* Cholecystikinin (C.C.K.): ức chế cạnh tranh với gastrin để làm giảm cường độ của nhu động vùng hang vị.

* Secretin: làm giảm nhu động vùng hang, tác dụng yếu so với C.C.K.

* Peptid ức chế dạ dày (G.I.P.) liều cao cũng ức chế co bóp dạ dày.

2. BÀI TIẾT DỊCH VỊ

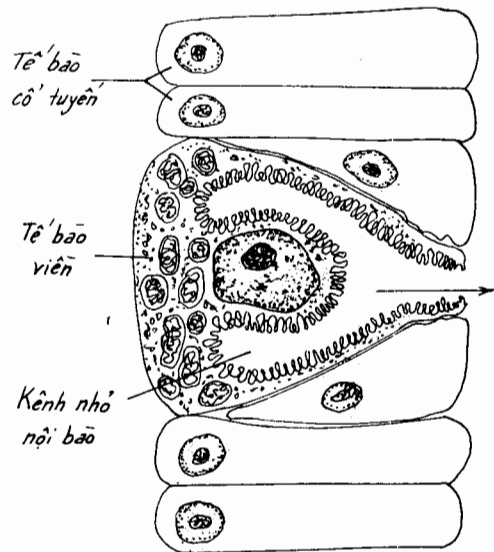
Niêm mạc dạ dày có rất nhiều tuyến: Các tuyến vùng tâm vị và môn vị bài tiết chất nhầy. Các tuyến vùng thân và đáy dạ dày gồm ba loại tế bào: tế bào chính bài tiết pepsinogen, tế bào viền bài tiết HCl và yếu tố nội, tế bào cổ tuyến bài tiết chất nhầy. Một số tuyến bài tiết vào một khoang chung, khoang này sẽ đổ ra bề mặt niêm mạc dạ dày. Ngoài ra, những tế bào biểu mô biến đổi của niêm mạc vùng hang bài tiết hormon gastrin, có tác dụng điều hòa bài tiết dịch vị.

- Tính chất: dịch vị tinh khiết là chất lỏng không màu, trong suốt, quánh, $\text{pH} = 2-3$.
- Thành phần: dịch vị gồm có:
 - * Nhóm men tiêu hóa: pepsin, lipase, gelatinase.
 - * Nhóm các chất vô cơ: HCl, các ion Na^+ , K^+ , Mg^{++} , H^+ , Cl^- , HPO_4^{--} , SO_4^{--} .
 - * Chất nhầy
 - * Yếu tố nội.

2.1. SỰ BÀI TIẾT HCl

Khi bị kích thích, tế bào viền bài tiết một dung dịch chứa khoảng 160 mmol HCl/l, $\text{pH} = 0,8$. Ở pH này, nồng độ H^+ gấp ba triệu lần nồng độ H^+ của máu động mạch.

Tế bào viền chứa những kênh nhỏ (Hình 5-2), các kênh này đổ vào lòng ống tuyến dạ dày. Khi các tế bào này được nhuộm, các kênh bắt màu acid rất mạnh trong khi pH ở bên trong tế bào là 7,0 đến 7,2. Điều đó chứng tỏ HCl được sản xuất ra ở các kênh này rồi đổ vào lòng ống tuyến. Quá trình tạo HCl diễn ra theo những bước sau: (1) ion Cl^- được vận chuyển tích cực từ bào tương của tế bào viền ra lòng kênh. Đồng thời ion Na^+ đi từ lòng kênh vào tế bào theo cơ chế vận chuyển tích cực. Cả hai quá trình này sinh ra một điện thế âm ở lòng kênh, vào khoảng từ -40 đến -70 mV. Chính điện tích âm này gây ra sự khuếch tán thụ động của ion K^+ và một ít ion Na^+ từ bào tương ra lòng kênh; (2) bên trong tế bào, nước được phân ly thành H^+ và OH^- . Ion H^+ được vận chuyển tích cực ra lòng kênh, đồng thời ion K^+ được chuyển vào trong tế bào nhờ bơm H^+, K^+ -ATPase (cũng gọi là bơm proton). Ngoài ra, ion Na^+ cũng được vận chuyển chủ động từ lòng kênh vào tế bào nhờ một bơm Na^+ .



Hình 5-2. Vi cấu trúc niêm mạc dạ dày.

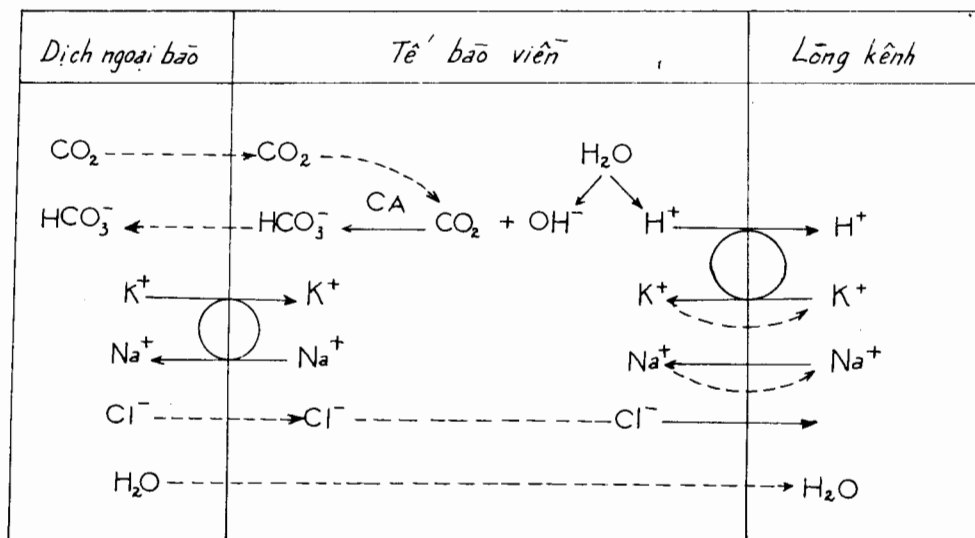
riêng. Như vậy hầu hết ion K^+ và Na^+ khuếch tán ra kênh ở bước 1 sẽ được tái hấp thu trở lại tế bào, và ion H^+ sẽ thế chỗ cho chúng ở lòng kênh; (3) CO_2 hoặc được tạo ra trong quá trình chuyển hóa của tế bào, hoặc từ dịch ngoại bào đi vào tế bào. Dưới tác dụng của men carbonic anhydrase (CA), CO_2 kết hợp với ion OH^- để tạo ra HCO_3^- . Ion HCO_3^- khuếch tán vào dịch ngoại bào để trao đổi với Cl^- . Ion Cl^- đi vào tế bào rồi tiếp tục được vận chuyển tích cực vào kênh. Ở kênh, Cl^- kết hợp với H^+ để tạo ra HCl, hoặc với K^+ thành KCl, và một lượng rất nhỏ NaCl. Acetazolamid ức chế CA nên có tác dụng làm giảm nồng độ HCl của dịch vị; (4) Nước đi qua tế bào vào kênh nhờ tác dụng thẩm thấu. Như vậy dịch bài tiết cuối cùng ở kênh chứa HCl với nồng độ 155 mEq/l, KCl với nồng độ 15 mEq/l và một lượng rất nhỏ NaCl (Hình 5-3).

2.2. SỰ BÀI TIẾT VÀ HOẠT HÓA PEPSINOGEN

Pepsinogen là tiền chất của 3 loại pepsin trong dịch vị được bài tiết bởi các tế bào chính chứa các hạt zymogen. Pepsinogen là dạng không hoạt động, nhưng ngay khi tiếp xúc với HCl, đặc biệt là khi chúng tiếp xúc với pepsin đã được tạo ra từ trước cộng thêm HCl, chúng sẽ được hoạt hóa để trở thành pepsin. Trong quá trình hoạt hóa này, phân tử pepsinogen có trọng lượng phân tử 42.500 bị tách ra để tạo thành pepsin có trọng lượng phân tử 35.000.

2.3. SỰ BÀI TIẾT CHẤT NHẦY

Các tuyến môn vị bài tiết một ít pepsinogen và một lượng rất lớn chất nhầy để bảo



Hình 5-3. Sơ đồ cơ chế bài tiết HCl ở tế bào viền:

—> : vận chuyển tích cực

---> : khuếch tán.

vệ thành dạ dày. Ngoài ra trên toàn bộ bề mặt của niêm mạc, ở giữa các tuyến, có một lớp các tế bào nhầy. Các tế bào này bài tiết chất nhầy quánh và kiềm, không hòa tan, tạo thành một lớp gel chất nhầy dày trên 1 mm bao phủ niêm mạc dạ dày để bảo vệ thành dạ dày cũng như góp phần bôi trơn thức ăn. Bất cứ một kích thích nào, dù rất nhẹ của thức ăn vào niêm mạc dạ dày cũng đều kích thích các tế bào nhầy bài tiết.

2.4. SỰ BÀI TIẾT YẾU TỔ NỘI

Yếu tố nội do tế bào viền bài tiết cùng với HCl. Do đó khi các tế bào viền bị phá hủy (ví dụ trong bệnh viêm dạ dày mạn tính), bệnh nhân không chỉ bị vô toan, mà còn bị bệnh thiếu máu ác tính do thiếu vitamin B₁₂ nên trong tủy xương hồng cầu không chín được. Yếu tố nội rất cần cho sự hấp thu vitamin B₁₂ hồi tràng.

2.5. TÁC DỤNG CỦA DỊCH VỊ

2.5.1. Nhóm men tiêu hóa

- Pepsin hoạt động trong môi trường acid có pH tối thuận 1,6-3,2. Pepsin cắt dây nối peptid giữa các acid amin có nhân thơm (phenylalanin, tyrosin) với một acid amin khác. Như vậy dưới tác dụng của pepsin phân tử protein được cắt thành những chuỗi polypeptid có kích thước khác nhau, chủ yếu là proteose và pepton.

Ngoài ra pepsin còn có tác dụng tiêu hóa các sợi collagen là một thành phần của mô liên kết nằm giữa các tế bào của thịt. Chỉ khi các sợi collagen đã được tiêu hóa thì các men tiêu hóa mới thấm được vào thịt và tiêu hóa chúng.

Pepsin chỉ có tác dụng tiêu hóa khoảng 10 đến 20% protein của thức ăn. Khi pH của môi trường cao hơn 5, pepsin trở thành không hoạt động.

- Lipase của dịch vị có tác dụng rất yếu. Nó có tác dụng cắt liên kết ester giữa glycerol và acid béo của những lipid đã nhũ tương hóa (lipid của sữa, trứng) thành monoglycerid và acid béo.

- Gelatinase tiêu hóa các phân tử proteoglycan có trong thịt.

2.5.2. Nhóm các chất vô cơ

Quan trọng nhất là HCl. Tác dụng của HCl như sau:

- Tạo pH cần thiết để hoạt hóa pepsinogen
- Tạo pH tối thuận cho pepsin hoạt động
- Sát khuẩn: tiêu diệt các vi khuẩn có trong thức ăn. Những người bài tiết ít HCl dễ bị nhiễm khuẩn đường tiêu hóa.
- Thủy phân cellulose của thực vật non.

2.5.3. Nhóm các chất nhầy

Các chất nhầy gồm nhiều phân tử glycoprotein và mucopolysaccarid. Các chất nhầy tạo thành một màng dai, mềm, bao phủ toàn bộ niêm mạc dạ dày để bảo vệ niêm mạc và thành dạ dày khỏi tác dụng ăn mòn và tiêu hóa của HCl và pepsin. Bình thường sự bài tiết chất nhầy và HCl, pepsin tương đương với nhau nên dịch vị có thể tiêu hóa được thức ăn nhưng lại không thể tự tiêu hóa bản thân dạ dày. Khi bài tiết chất nhầy giảm sút niêm mạc dạ dày dễ bị ăn mòn, gây hội chứng viêm loét dạ dày. Chất nhầy còn có tác dụng bôi trơn làm cho thức ăn được vận chuyển dễ dàng.

2.5.4. Yếu tố nội

Yếu tố nội do tế bào viền bài tiết. Đó là mucoprotein, trọng lượng phân tử 53.000 dalton. Yếu tố nội có vai trò quan trọng trong sự hấp thu sinh tố B₁₂ ở hồi tràng. Tại đây, yếu tố nội gắn với sinh tố B₁₂ thành một phức hợp rồi phức hợp này được hấp thu vào máu theo cơ chế ẩm bào.

2.6. ĐIỀU HÒA BÀI TIẾT DỊCH VỊ

Các tuyến dạ dày chịu sự điều khiển của đám rối thần kinh Meissner. Do đó ngoài bữa ăn dịch vị vẫn được bài tiết tuy thể tích ít và hàm lượng HCl, pepsin thấp. Đó là dịch vị cơ sở hút được từ dạ dày vào buổi sáng, trước khi ăn.

Trong cơ thể toàn vẹn, bài tiết dịch vị được điều hòa bằng cơ chế thần kinh và cơ chế hormon.

2.6.1. Cơ chế thần kinh

Chủ yếu là dây thần kinh X. Dây X phân nhánh vào đám rối thần kinh ruột (đám rối Meissner). Từ dây có các sợi đi đến các tuyến dạ dày; cũng có các sợi đi đến các tế bào biểu mô biến đổi của niêm mạc vùng hang bài tiết gastrin (tế bào G). Khi bị kích thích, các tận cùng hậu hạch của dây X bài tiết ra acetylcholin.

Acetylcholin gắn với receptor ở các tế bào của tuyến dạ dày làm các tuyến tăng bài tiết dịch vị, cả thể tích lẫn hàm lượng HCl và pepsinogen, đồng thời các tế bào G cũng tăng bài tiết gastrin. Ngoài ra hệ thần kinh ruột cũng có vai trò trong điều hòa bài tiết dịch vị thông qua các phản xạ tại chỗ. Các phản xạ tại chỗ diễn ra như sau: kích thích từ niêm mạc dạ dày theo các dây thần kinh hướng tâm đến đám rối Meissner của hệ thần kinh ruột, rồi theo các sợi dây ly tâm đến các tuyến dạ dày, hoặc đến các tế bào G để gây bài tiết dịch vị và gastrin.

Các tín hiệu kích thích có thể xuất phát từ bản thân dạ dày như sự căng của dạ dày do thức ăn, hoặc kích thích hóa học (protease, pepton, acid...). Các tín hiệu kích thích

cũng có thể xuất phát từ hệ thần kinh trung ương, đặc biệt là vùng dưới đồi, hệ viền (hệ limbic) v.v. rồi theo dây X đến dạ dày.

2.6.2. Cơ chế hormon

- Gastrin: do các tế bào biểu mô biến đổi của niêm mạc vùng hang (tế bào G) bài tiết. Ngoài ra niêm mạc tá tràng cũng bài tiết gastrin khi thức ăn acid (vị trấp) từ dạ dày vào tá tràng. Sau khi được bài tiết, gastrin sẽ theo máu đến kích thích các tuyến vùng thân và vùng đáy dạ dày gây bài tiết HCl và pepsin, nhưng lượng HCl được bài tiết nhiều gấp 3-4 lần lượng pepsinogen.

- Histamin: niêm mạc dạ dày bài tiết liên tục một lượng nhỏ histamin. Histamin làm tăng tác dụng kích thích bài tiết dịch vị acid của gastrin và acetylcholin. Vì vậy khi dùng thuốc kháng histamin như cimetidin thì cả acetylcholin và gastrin đều chỉ gây bài tiết một lượng acid rất nhỏ.

- Các hormon tủy thượng thận (adrenalin, noradrenalin) làm giảm bài tiết dịch vị.

- Cortisol: làm tăng bài tiết HCl và pepsinogen, đồng thời làm giảm bài tiết chất nhầy. Do đó điều trị cortisol kéo dài có thể gây loét hoặc chảy máu dạ dày.

2.6.3. Tác dụng của sự thừa acid lên bài tiết dịch vị

Khi độ acid của dịch vị tăng lên, cơ chế gastrin sẽ ngừng hoạt động do hai nguyên nhân.

- Độ acid quá cao làm giảm hoặc ngừng bài tiết gastrin.

- Acid quá nhiều có thể gây một phản xạ thần kinh ức chế để làm giảm bài tiết dịch vị.

Cơ chế ức chế ngược này đóng vai trò rất quan trọng trong việc bảo vệ dạ dày chống lại độ acid quá cao, có thể dẫn tới loét dạ dày. Ngoài ra, nó còn có tác dụng duy trì một pH tối thuận cho hoạt động của các men tiêu hóa của dạ dày (pH vào khoảng 3).

Hai cơ chế thần kinh và hormon không hoạt động riêng rẽ mà bổ sung cho nhau, điều hòa lẫn nhau để kích thích bài tiết dịch vị.

Để thuận tiện người ta chia quá trình điều hòa bài tiết dịch vị thành ba giai đoạn:

- *Giai đoạn đầu* (cơ chế thần kinh) diễn ra trước khi thức ăn vào dạ dày (khi ta nhìn, ngửi, nếm hoặc mới chỉ nghĩ đến thức ăn) hoặc trong khi đang ăn. Càng ngon miệng thì cường độ bài tiết dịch vị càng mạnh. Sự bài tiết dịch vị ở giai đoạn này theo cơ chế phản xạ không điều kiện và phản xạ có điều kiện. Cả hai đều có đường truyền

ra là dây X. Các trạng thái tâm lý cũng ảnh hưởng rõ rệt đến bài tiết dịch vị: giận dữ, hần học làm tăng tiết dịch vị; sợ hãi, lo âu làm giảm bài tiết dịch vị và làm giảm cả sự co bóp của dạ dày. Lượng dịch bài tiết của giai đoạn này chiếm 1/5 lượng dịch vị bữa ăn.

– *Giai đoạn dạ dày* (cơ chế thần kinh và hormon): khi thức ăn vào dạ dày có kích thích sự bài tiết liên tục gastrin, đồng thời kích thích các phản xạ thần kinh ruột tại chỗ và phản xạ dây X. Cả hai cơ chế này phối hợp với nhau làm cho dịch vị được bài tiết liên tục trong suốt thời gian thức ăn được lưu giữ trong dạ dày. Lượng dịch vị bài tiết của giai đoạn này chiếm 2/3 lượng dịch vị một bữa ăn.

– *Giai đoạn ruột* (cơ chế thần kinh và hormon): thức ăn vào ruột non làm căng tá tràng, đồng thời các sản phẩm tiêu hóa protein (protease, pepton) và HCl của vị trấp sẽ kích thích niêm mạc tá tràng bài tiết một lượng nhỏ gastrin. Gastrin này sẽ theo máu đến kích thích các tuyến dạ dày vùng thân và vùng đáy bài tiết dịch vị nhưng số lượng ít.

Tuy nhiên cũng có một số yếu tố của ruột ức chế bài tiết dịch vị và tùy theo điều kiện chúng có thể mạnh hơn các yếu tố kích thích. Ví dụ khi vị trấp được tổng quá nhiều vào ruột non thì sự căng của ruột non cùng với sự có mặt của HCl, protease, pepton, v.v. sẽ khởi động phản xạ ruột-dạ dày để ức chế bài tiết dịch vị, đồng thời kích thích niêm mạc tá tràng và hồng tâng bài tiết hormon cholecystokinin, secretin, G.I.P. Các hormon này cũng ức chế bài tiết dịch vị. Tác dụng của sự ức chế này là làm chậm sự tổng vị trấp từ dạ dày khi ruột non còn đang chứa đầy thức ăn.

3. SỰ HẤP THU Ở DẠ DÀY

Khả năng hấp thu của dạ dày rất yếu vì niêm mạc dạ dày không có nhung mao, và khe hở giữa các tế bào biểu mô rất hẹp. Chỉ có một lượng rất nhỏ những chất có độ hòa tan cao trong lipid như rượu, hoặc một số thuốc như aspirin là có thể được hấp thu ở dạ dày.

4. KẾT QUẢ TIÊU HÓA Ở DẠ DÀY

Nhờ các hoạt động cơ học và hóa học của dạ dày, thức ăn được nghiền và trộn lẫn với dịch vị thành một chất bán lỏng gọi là vị trấp trong đó có một phần nhỏ protein được tiêu hóa dở dang thành protease và pepton, một phần tinh bột chín được tiêu hóa thành maltose (dưới tác dụng của men ptyalin nước bọt), mỡ hầu như chưa bị phân giải.

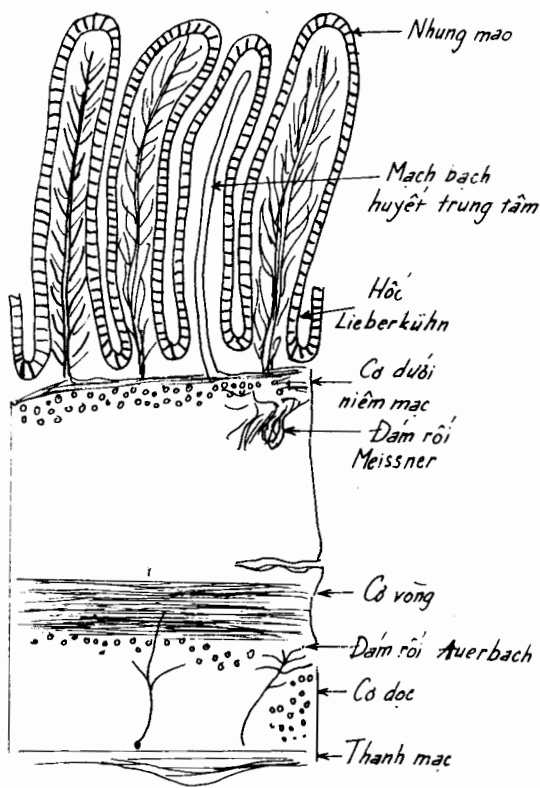
TIÊU HÓA Ở RUỘT NON

Ở ruột non, thức ăn được nhào trộn với dịch tụy, mật và dịch ruột. Sự tiêu hóa thức ăn bắt đầu ở miệng và dạ dày sẽ được hoàn tất trong lòng ruột và trong các tế bào niêm mạc ruột non. Sau đó các sản phẩm tiêu hóa được hấp thu cùng với các vitamin, các chất điện giải và nước.

1. NHẮC LẠI VỀ GIẢI PHẪU

Ruột non gồm tá tràng, hỗng tràng và hồi tràng. Ở người sống, ruột non dài 280 cm trong đó tá tràng dài 22 cm, hỗng tràng và hồi tràng dài 258 cm (hỗng tràng chiếm 2/5). Đoạn đầu của tá tràng gọi là hành tá tràng, do thường xuyên chịu sự tấn công của HCl từ dạ dày đưa xuống nên đoạn này rất dễ bị loét. Dây chằng Treitz là ranh giới giữa tá tràng và hỗng tràng. Sự phân chia thành hỗng tràng và hồi tràng chỉ là quy ước vì thực tế không có một ranh giới giải phẫu nào giữa hai đoạn này.

Niêm mạc ruột non chứa những hạch bạch huyết đơn độc, nhưng ở hồi tràng, các hạch bạch huyết tụ tập thành từng đám gọi là các mảng Peyer. Trên toàn bộ ruột non có nhiều tuyến ruột hình ống, gọi là hốc Lieberkühn (Hình 5-4). Riêng ở tá tràng còn có thêm những tuyến tá tràng hình ống nang cuộn lại gọi là tuyến Brunner. Niêm mạc ruột non có nhiều nếp gấp hình van. Bề mặt niêm mạc được bao phủ bằng những nhung mao. Mỗi mm^2 niêm mạc có khoảng 20 đến 40 nhung mao. Mỗi nhung mao là một chỗ lồi lên hình ngón tay, dài khoảng 0,5 - 1 mm, được bao phủ bởi một lớp tế bào biểu mô hình cột. Trong nhung mao có một mạng lưới mao mạch và mạch bạch huyết. Bờ tự do của các tế bào biểu mô của nhung mao lại chia thành những vi nhung mao làm tăng diện tích hấp thu của ruột non vào khoảng 250 đến 300 m^2 . Mặt ngoài màng tế bào biểu mô chứa nhiều men tiêu hóa như



Hình 5-4. Nhung mao và tế bào biểu mô.

disaccaridase, peptidase, và các men phân hủy acid nucleic. Các tế bào ruột sẽ bị rơi vào lòng ruột và nhanh chóng được thay thế. Tốc độ luân chuyển của tế bào ruột là 1-3 ngày. Sự "bài tiết" protein do tế bào rơi vào lòng ruột khá lớn, vào khoảng 30 g/ngày.

2. HIỆN TƯỢNG CƠ HỌC

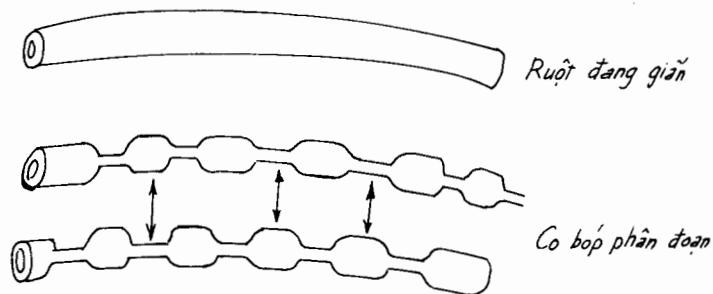
Những vận động của ruột non bao gồm: vận động lắc lư, co bóp phân đoạn, co bóp nhu động và vận động của nhung mao.

2.1. VẬN ĐỘNG LẮC LƯ

Vận động lắc lư là những vận động làm cho các đoạn ruột dài ra và ngắn lại với tần số khoảng 10-12/phút. Cử động này có tác dụng khuấy thức ăn chứ không đẩy thức ăn về phía trước.

2.2. CO BÓP PHÂN ĐOẠN (Hình 5-5)

Khi một phần của ruột non bị thức ăn (gọi là nhũ trấp) làm căng ra, thì sự căng thành ruột sẽ kích thích gây ra các co bóp đồng tâm ở những khoảng nhất định dọc theo ruột non. Chiều dài của mỗi đoạn co bóp vào khoảng 1 cm. Như thế mỗi co bóp gây ra một sự phân đoạn của ruột và chia ruột non thành những đoạn như hình ảnh một chiếc xúc xích. Khi một co bóp phân đoạn giãn ra, một co bóp mới lại bắt đầu tại những điểm mới, ở giữa các co bóp trước. Như vậy những đoạn trước co thì nay giãn ra và những đoạn trước đang giãn thì nay co lại. Những co bóp phân đoạn có tác dụng "băm" vào nhũ trấp với tần số khoảng 8-12 lần/phút để thúc đẩy sự nhào trộn của thức ăn với các dịch ở ruột non.



Hình 5-5. Co bóp phân đoạn của ruột.

2.3. CO BÓP NHU ĐỘNG

Co bóp nhu động không chỉ xảy ra ở ruột non mà còn ở thực quản, dạ dày, ruột già và tử cung. Khi thành ruột bị căng ra, một co bóp vòng (co bóp nhu động) được tạo ra ở phía sau điểm bị kích thích và vận động dọc theo ruột về phía hậu môn với

tốc độ khoảng 2-25 cm/giây. Các sóng nhu động khác nhau về cường độ và chiều dài quãng đường chúng dịch chuyển được. Bình thường các sóng nhu động rất yếu và thường tắt sau một quãng đường khoảng 3-5 cm, rất hiếm khi đi xa hơn 10 cm. Vì thế vận động của nhũ trấp trong ruột non rất chậm, chỉ vào khoảng 1 cm/phút. Như vậy thời gian để nhũ trấp được chuyển từ môn vị đến van hồi-mạnh tràng là từ 3 đến 5 giờ.

Cơ bóp nhu động của ruột non rất tăng sau bữa ăn, một phần do nhũ trấp đi vào tá tràng kích thích các phản xạ thần kinh ruột tại chỗ, một phần do các phản xạ dạ dày-ruột được khởi động do sự căng dạ dày và được truyền qua đám rối Auerbach từ dạ dày đi dọc xuống thành ruột non. Ngoài ra, một số hormon cũng ảnh hưởng đến nhu động ruột như gastrin, cholecystikin, insulin, serotonin. Tất cả các hormon này được bài tiết trong các giai đoạn tiêu hóa thức ăn và có tác dụng làm tăng vận động ruột non. Ngược lại secretin và glucagon ức chế vận động ruột non.

2.4. VẬN ĐỘNG CỦA NHUNG MAO

Một số sợi cơ trơn của lớp cơ dưới niêm mạc đi vào các nhung mao làm cho các nhung mao co bóp theo nhịp một cách hằng định: ngắn lại, dài ra, rồi ngắn lại... Vận động của nhung mao cũng chịu ảnh hưởng của một hormon đường tiêu hóa là villikin. Vận động của nhung mao làm cho dịch bạch huyết chảy từ ống bạch huyết trung tâm vào hệ bạch mạch.

Sự vận động của ruột non chủ yếu chịu sự điều hòa của hệ thần kinh ruột (đám rối Auerbach) và tương đối độc lập với những dây thần kinh từ ngoài đến ruột. Kích thích dây X làm tăng vận động của nhung mao một cách tạm thời. Kích thích giao cảm làm các nhung mao trở thành bất động. Cắt dây giao cảm không ảnh hưởng đến vận động của ruột. Nếu ruột bị căng quá mức hoặc nếu phúc mạc bị kích thích thì các phản xạ giao cảm sẽ ức chế nhu động ruột.

3. SỰ BÀI TIẾT DỊCH

3.1. DỊCH TỤY

Tuyến tụy là một tuyến pha, có cấu trúc bên trong giống cấu trúc của tuyến nước bọt. Các tiểu đảo Langerhans của tụy bài tiết insulin, glucagon. Các nang tụy bài tiết các men tiêu hóa, các ống nhỏ bài tiết một lượng lớn dung dịch bicarbonat. Sản phẩm hỗn hợp của tuyến tụy ngoại tiết chảy vào ống Wirsung. Ống này nối với ống mật chủ ở bóng Vater, rồi đổ vào tá tràng qua cơ thắt Oddi.

3.1.1. Thành phần và tác dụng của dịch tụy

Dịch tụy là một dịch kiềm do chứa một lượng lớn bicarbonat. Mật và dịch ruột cũng là dịch kiềm. Cả ba loại dịch này sẽ trung hòa acid của dịch vị, làm cho pH của tá tràng là 6,0-7,0. Khi đến gần hỗng tràng, nhũ trấp gần như trung tính nhưng hiếm khi trở thành kiềm. Dịch tụy chứa các men tiêu hóa protein, glucid và lipid.

Các men tiêu hóa protein bao gồm trypsin, chymotrypsin, carboxypolypeptidase. Cả ba men này đều được bài tiết dưới dạng tiền men không hoạt động là trypsinogen, chymotrypsinogen, procarboxypolypeptidase. Khi vào đến tá tràng, dưới tác dụng của men enterokinase của tá tràng, một số phân tử trypsinogen được hoạt hóa thành trypsin. Trypsin này sẽ tiếp tục hoạt hóa các phân tử trypsinogen khác. Một khi được hoạt hóa, trypsin sẽ xúc tác cho sự hoạt hóa của chymotrypsinogen thành chymotrypsin và procarboxypolypeptidase thành carboxypolypeptidase. Trypsin và chymotrypsin phân giải proteose, pepton và các chuỗi polypeptid thành những chuỗi polypeptid nhỏ hơn. Carboxypolypeptidase cắt rời các acid amin từ các tận cùng carboxyl của các chuỗi polypeptid. Dưới tác dụng của các men tiêu protein của dịch tụy, chỉ một lượng nhỏ protein được tiêu hóa hoàn toàn thành các acid amin. Phần còn lại ở dạng dipeptid, tripeptid và một ít polypeptid.

Các men tiêu hóa glucid: Dịch tụy có men α -amylase cấu trúc giống như men ptyalin của nước bọt nhưng tác dụng mạnh hơn nhiều lần. α -amylase dịch tụy tiêu hóa cả tinh bột chín và sống thành đường maltose và một ít polymer của glucose như maltotriose, dextrin.

Các men tiêu hóa lipid: Hầu hết mỡ trong thức ăn là mỡ trung tính (triglycerid). Trong thức ăn thông thường cũng có một lượng nhỏ phospholipid, cholesterol và ester cholesterol.

Bước đầu của tiêu hóa mỡ là làm vỡ các hạt cầu mỡ thành các hạt có kích thước rất nhỏ để cho các men tiêu hóa mỡ có thể tác dụng lên bề mặt của các hạt mỡ đó. Quá trình này được gọi là sự nhũ tương hóa mỡ dưới tác dụng của muối mật và lecithin. Tác dụng này giống như tác dụng của nhiều chất tẩy (detergent) được dùng rộng rãi trong các hộ gia đình để làm sạch mỡ.

Mỗi khi đường kính của các hạt cầu mỡ giảm đi một nửa thì toàn bộ bề mặt của mỡ tăng lên hai lần. Nghĩa là tổng diện tích bề mặt của các hạt mỡ trong nhũ trấp tỉ lệ nghịch với đường kính của các hạt đó. Quá trình nhũ tương hóa làm cho diện tích bề mặt của mỡ tăng lên khoảng một ngàn lần.

Các men lipase là những hợp chất hòa tan trong nước nên có thể tấn công các hạt cầu mỡ trên bề mặt của chúng. Vì vậy ta có thể hiểu tại sao muối mật lại có vai trò

quan trọng trong tiêu hóa mỡ.

- Lipase của dịch tụy là men tiêu hóa mỡ trung tính quan trọng nhất. Dịch tụy có một lượng lớn lipase đủ để tiêu hóa toàn bộ mỡ trung tính. Dưới tác dụng của lipase, mỡ trung tính được phân giải thành các acid béo, monoglycerid và một lượng nhỏ diglycerid.

- Men cholesterol ester hydrolase thủy phân cholesterol ester để giải phóng các acid béo. Men phospholipase A (được hoạt hóa dưới tác dụng của trypsin) thủy phân lecithin (là một phospholipid có trong mật) thành lysolecithin và acid béo. Lysolecithin gây tổn thương màng tế bào. Do đó một trong những nguyên nhân của viêm tụy cấp là do sự hoạt hóa men phospholipase A trong ống tụy, men này thủy phân lecithin thành lysolecithin. Chất lysolecithin phá vỡ các mô tụy và gây hoại tử các mô mỡ xung quanh.

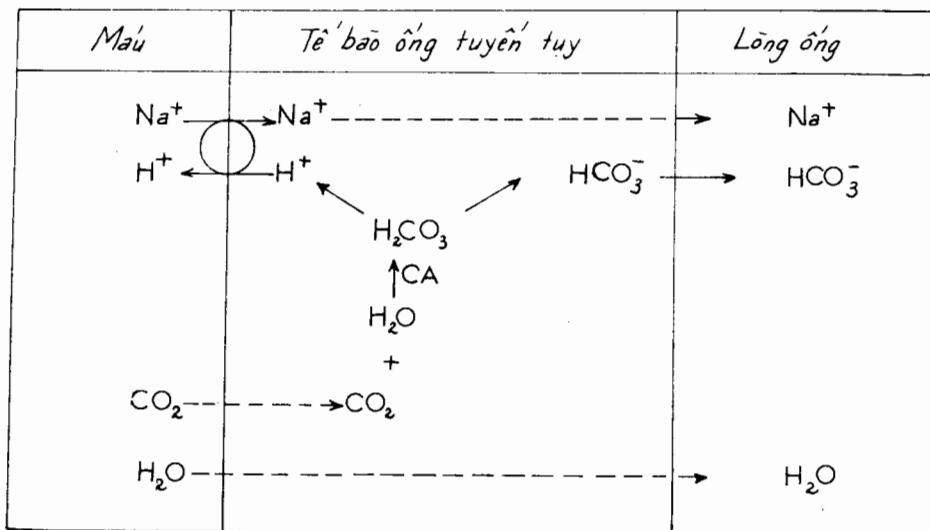
3.1.2. Sự bài tiết các chất ức chế trypsin

Trypsin và các men khác có thể tiêu hóa bản thân tuyến tụy nên các men tiêu protein của dịch tụy chỉ trở nên hoạt động khi chúng đã được bài tiết vào ruột non. Ngoài ra, các tế bào bài tiết men tiêu protein vào các nang tụy cũng đồng thời bài tiết chất ức chế trypsin. Chất này được chứa trong bào tương xung quanh các hạt zymogen. Như vậy nó ngăn cản sự hoạt hóa của trypsin ở bên trong các tế bào bài tiết, trong các nang và các ống tuyến tụy. Vì trypsin hoạt hóa các men tiêu protein khác của tụy và hoạt hóa cả phospholipase A nên chất ức chế trypsin cũng ngăn cản sự hoạt hóa tiếp theo của các men này.

Khi tụy bị tổn thương nặng hoặc khi một ống tụy bị tắc nghẽn, một lượng lớn dịch tụy sẽ tập trung ở vùng tụy bị tổn thương. Khi đó tác dụng của chất ức chế trypsin bị lấn át, các men tiêu protein và men phospholipase A của dịch tụy nhanh chóng được hoạt hóa sẽ tiêu hóa toàn bộ tuyến tụy trong vài giờ. Đó là bệnh viêm tụy cấp có thể gây tử vong do kèm theo shock hoặc dẫn đến suy tụy.

3.1.3. Sự bài tiết ion HCO_3^- và nước

Các men tiêu hóa của tụy là do các nang tụy bài tiết. Nước và ion HCO_3^- là do các tế bào biểu mô của ống tuyến tụy bài tiết. Sự bài tiết ion HCO_3^- và nước diễn ra như sau: (1) CO_2 khuếch tán từ máu vào tế bào biểu mô; tại đây, dưới tác dụng của men CA, CO_2 kết hợp với nước tạo thành H_2CO_3 , H_2CO_3 phân ly thành H^+ và HCO_3^- , rồi HCO_3^- được vận chuyển tích cực vào lòng ống; (2) ion H^+ từ tế bào vào máu để trao đổi với ion Na^+ từ máu vào tế bào theo cơ chế vận chuyển tích cực. Sau đó Na^+ được khuếch tán từ tế bào vào lòng ống; (3) sự vận chuyển của HCO_3^- và Na^+ từ máu vào



Hình 5-6. Sơ đồ về sự bài tiết dung dịch bicarbonat của tế bào ống của tuyến tụy.

—>: vận chuyển tích cực

- - ->: vận chuyển thụ động.

lòng ống sinh ra một bậc thang thẩm thấu để kéo nước vào lòng ống tuyến tụy. Như vậy tạo ra dung dịch bicarbonat ở tuyến tụy.

3.1.4. Điều hòa bài tiết dịch tụy

Dịch tụy được bài tiết theo cơ chế thần kinh và thể dịch (hormon).

- *Cơ chế thần kinh*: kích thích dây X hoặc kích thích hệ thần kinh ruột thì các tận cùng cholinergic sẽ giải phóng ra acetylcholin. Acetylcholin chủ yếu kích thích các tế bào nang và ít tác dụng lên các tế bào ống tuyến tụy. Kết quả là một lượng lớn men tiêu hóa được bài tiết nhưng dịch thì rất ít. Không có dịch, các men tạm thời bị giữ lại trong các nang và ống tuyến cho đến khi dịch được bài tiết đủ để đưa chúng vào tá tràng.

- *Cơ chế hormon*: sự bài tiết dịch tụy cũng chịu sự điều hòa của các hormon gastrin, cholecystokinin (CCK) và secretin.

+ Gastrin: khi thức ăn vào dạ dày, niêm mạc vùng hang bài tiết một lượng lớn gastrin. Gastrin theo máu đến kích thích nang tụy bài tiết các men tiêu hóa nhưng rất ít dịch.

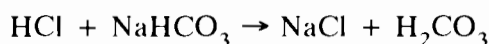
+ Cholecystokinin: khi thức ăn từ dạ dày xuống tá tràng, sự có mặt của proteose, pepton, các acid béo mạch dài, HCl sẽ kích thích các tế bào niêm mạc tá tràng và phần trên của hồng tràng bài tiết cholecystokinin. Cholecystokinin theo máu đến kích thích các nang của tuyến tụy bài tiết các men tiêu hóa.

Cholecystokinin có tác dụng quan trọng trong việc kiểm soát sự bài tiết các men tiêu hóa của tuyến tụy.

+ *Secretin*: do các tế bào S của niêm mạc tá tràng và phần trên hồng tràng bài tiết dưới dạng tiền men chưa hoạt động là *prosecretin*. Khi HCl của vị trấp đi vào tá tràng, nó sẽ kích thích sự giải phóng và hoạt hóa *secretin*. *Secretin* theo máu đến kích thích tuyến tụy bài tiết một lượng dịch lớn chứa nhiều ion HCO_3^- (145 mEq/l) nhưng rất ít enzym.

Sự bài tiết *secretin* đặc biệt quan trọng vì hai lý do:

* Khi pH ruột non giảm xuống 4,5 thì niêm mạc ruột non bắt đầu bài tiết *secretin*. Sự bài tiết rất tăng khi pH giảm xuống và khi acid chuyển dần từ tá tràng xuống hồng tràng. Kết quả là dịch tụy được bài tiết chứa rất nhiều ion HCO_3^- , bicarbonat phản ứng với HCl theo phản ứng sau:



H_2CO_3 sẽ phân ly thành CO_2 và H_2O , CO_2 được hấp thu vào máu và bài xuất qua phổi, dung dịch NaCl trung tính ở lại tá tràng. Bằng cách đó HCl của vị trấp của tá tràng sẽ bị trung hòa và hoạt tính tiêu hóa của dịch vị bị ngăn chặn. Đây là cơ chế bảo vệ chủ yếu chống lại sự phát triển của loét tá tràng.

* Bicarbonat của dịch tụy tạo pH thích hợp cho các men tiêu hóa của tụy. Các men này có tác dụng tối đa trong môi trường hơi kiềm hoặc trung tính, pH của dung dịch NaHCO_3 là 8,0.

3.2. DỊCH MẬT

3.2.1. Sự bài tiết mật

Gan bài tiết mật qua hai giai đoạn: (1) đầu tiên các tế bào gan sản xuất ra mật gọi là "mật đầu" chứa một lượng lớn acid mật, cholesterol và các thành phần hữu cơ khác. Mật đầu được bài tiết vào các ống mật rất nhỏ nằm giữa các tế bào gan của các bè gan; (2) mật đầu chảy về vách liên thùy, tại đây các ống mật nhỏ đổ vào những ống mật tận rồi vào những ống mật ngày càng lớn hơn, cuối cùng đến ống gan và ống mật chung. Từ ống mật chung, mật chảy trực tiếp vào tá tràng hoặc qua ống túi mật để vào tích trữ trong túi mật. Trong quá trình chảy qua những ống mật này, mật đầu được bổ sung thêm dung dịch NaHCO_3 làm cho khối lượng toàn phần của mật tăng gấp đôi. Sự bài tiết bổ sung là do tác dụng kích thích của *secretin*. Như vậy bicarbonat của dịch mật sẽ cùng với dịch tụy làm trung hòa acid của dạ dày.

3.2.2. Dự trữ mật trong túi mật

Mật được bài tiết liên tục bởi tế bào gan và được chứa trong túi mật cho đến khi

tá tràng cần đến. Thể tích tối đa của túi mật vào khoảng 20 đến 60 ml, thể mà lượng mật được bài tiết trong 12 giờ là 450 ml vẫn có thể được dự trữ trong túi mật là vì nước, Na^+ , Cl^- và các chất điện giải khác, được niêm mạc túi mật hấp thu liên tục, do đó các thành phần khác của mật như muối mật, cholesterol, lecithin, bilirubin được cô đặc trong túi mật. Sự hấp thu của nước và các chất điện giải là do sự vận chuyển tích cực của Na^+ qua tế bào biểu mô túi mật. Bình thường mật được cô đặc khoảng 5 lần, khả năng cô đặc tối đa có thể tới 12 đến 20 lần.

3.2.3. Thành phần của mật

Thành phần của mật ở gan và ở trong túi mật khác nhau (Bảng 5-1). Ta thấy thành phần chủ yếu của mật là muối mật (chiếm khoảng 50% các chất hòa tan của mật). Ngoài ra trong mật còn có bilirubin, cholesterol, lecithin và các chất điện giải. Trong quá trình cô đặc ở túi mật, nước và phần lớn các chất điện giải (trừ ion Ca^{++}) được tái hấp thu bởi niêm mạc túi mật. Muối mật, cholesterol, lecithin được cô đặc ở túi mật (Bảng 5-1).

Bảng 5-1. THÀNH PHẦN CỦA MẬT

Thành phần	Mật ở gan	Mật trong túi mật
Nước	97,5 g/dl	92 g/dl
Muối mật	1,1 g/dl	6 g/dl
Bilirubin	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Cholesterol	0,1 g/dl	0,3-0,9 g/dl
Acid béo	0,12 g/dl	0,3-1,2 g/dl
Lecithin	0,04 g/dl	0,3 g/dl
Na^+	145 mEq/l	130 mEq/l
K^+	5 mEq/l	12 mEq/l
Ca^{++}	5 mEq/l	23 mEq/l
Cl^-	100 mEq/l	25 mEq/l
HCO_3^-	28 mEq/l	10 mEq/l

3.2.4. Sự bài xuất mật

Mật được bài xuất từ túi mật vào tá tràng nhờ sự co bóp của túi mật và sự giãn ra của cơ vòng Oddi.

Bài xuất mật được điều hòa theo cơ chế thần kinh và hormon.

- Cơ chế thần kinh: kích thích các sợi thần kinh cholinergic của dây X và hệ thần kinh ruột sẽ làm các sợi này bài tiết acetylcholin. Acetylcholin sẽ làm túi mật co bóp.
- Cơ chế hormon: khi thức ăn vào tá tràng, sự có mặt của mỡ trong thức ăn sẽ kích thích niêm mạc tá tràng và phần trên hỗng tràng bài tiết hormon cholecystokinin. Cholecystokinin làm túi mật co bóp theo nhịp, đồng thời làm giãn cơ vòng Oddi do đó mật được bài xuất vào tá tràng. Cơ vòng Oddi cũng được giãn ra dưới tác dụng của nhu động ruột. Khi sóng nhu động đi qua thành tá tràng, pha giãn của mỗi sóng nhu động làm giãn cơ thành ruột đồng thời làm giãn cơ vòng Oddi. Kết quả là mật đi vào tá tràng dưới dạng những tia đồng bộ với các sóng nhu động của tá tràng.

Như vậy, bài xuất mật chủ yếu do tác dụng của cholecystokinin. Khi không có mỡ trong thức ăn, sự bài xuất mật rất yếu. Khi có một lượng mỡ thích hợp, sự bài xuất mật được hoàn tất trong vòng một giờ.

3.2.5. Tác dụng của muối mật

Các tế bào gan tạo ra khoảng 0,5 g muối mật mỗi ngày. Tiền chất của muối mật là cholesterol (do thức ăn cung cấp hoặc được tổng hợp trong các tế bào gan trong quá trình chuyển hóa mỡ). Cholesterol được chuyển thành acid cholic hoặc acid chenodeoxycholic với lượng bằng nhau. Các acid này gắn với glycine và với taurine để tạo ra acid glycocholic và acid taurocholic. Muối của các acid này được bài tiết vào mật.

Chức năng của muối mật trong ống tiêu hóa:

- Nhũ tương hóa mỡ: muối mật làm giảm sức căng bề mặt của các hạt mỡ, khi đó những cử động lắc lư của ruột sẽ làm vỡ những hạt cầu mỡ thành rất nhiều hạt có kích thước rất nhỏ, để các men lipase có thể tác dụng trên bề mặt các hạt mỡ đó.
- Muối mật giúp cho sự hấp thu của các acid béo, monoglycerid, cholesterol và các lipid ở ruột non bằng cách: muối mật cùng với lipid tạo ra những phức hợp rất nhỏ gọi là các hạt mixen (micelle). Các hạt mixen có thể hòa tan trong nước nhờ các nhóm ưa nước của muối mật. Lipid được vận chuyển dưới dạng các hạt mixen đến niêm mạc ruột của tế bào biểu mô niêm mạc ruột, rồi được hấp thu. Nếu không có muối mật trong ruột non, trên 40% lipid bị mất theo phân, bệnh nhân bị thiếu hụt chuyển hóa do mất mỡ.

3.2.6. Tuần hoàn ruột-gan của muối mật

Ở hồi tràng, khoảng 94% muối mật được tái hấp thu tích cực qua niêm mạc ruột rồi theo tĩnh mạch cửa về gan. Tại đây toàn bộ muối mật được hấp thu vào các tế bào gan, rồi lại được bài tiết vào mật. Bằng cách này, 94% muối mật được đưa trở lại mật. Số lượng nhỏ muối mật đào thải theo phân sẽ được thay thế bởi những muối mật mới được tạo ra liên tục ở gan. Sự tái tuần hoàn của muối mật được gọi là tuần hoàn ruột-gan.

Lượng mật được bài tiết ở gan phụ thuộc rất nhiều vào lượng muối mật trong tuần hoàn ruột gan: lượng muối mật trong tuần hoàn ruột gan càng lớn (bình thường vào khoảng 2,5 g) thì khả năng bài tiết mật của gan càng lớn. Ăn một lượng lớn muối mật có thể làm cho lượng mật bài tiết tăng thêm vài trăm mililit mỗi ngày.

Ngoài ra sự bài tiết mật cũng chịu sự điều hòa của hormon secretin. Vài giờ sau bữa ăn, sự bài tiết mật có thể tăng gấp đôi do tác dụng của secretin. Nhưng secretin chỉ kích thích tế bào biểu mô của ống mật bài tiết dung dịch bicarbonat chứ không kích thích tế bào nhu mô gan sản xuất mật đầu.

3.2.7. Sự bài tiết cholesterol và sự hình thành sỏi mật

Các tế bào gan sản xuất muối mật từ cholesterol. Trong quá trình bài tiết muối mật, khoảng 1/10 cholesterol cũng được bài tiết theo mật (khoảng 1-2 g một ngày). Trong mật, cholesterol không có chức năng gì, nó đơn giản chỉ là một sản phẩm phụ trong quá trình sản xuất và bài tiết muối mật.

Cholesterol không hòa tan trong nước, nhưng muối mật và lecithin của mật sẽ kết hợp với cholesterol tạo thành các hạt mixen có thể hòa tan trong nước. Khi mật được cô đặc trong túi mật, muối mật, và các lecithin được cô đặc cùng với cholesterol và giữ cholesterol trong dung dịch.

Trong một số điều kiện bất thường, cholesterol có thể bị kết tủa và tạo ra sỏi mật. Các nguyên nhân gây kết tủa cholesterol là:

- Sự hấp thu quá nhiều nước, quá nhiều muối mật và lecithin ra khỏi mật.
- Sự bài tiết quá nhiều cholesterol vào mật
- Các tế bào biểu mô của túi mật bị viêm.

Lượng cholesterol trong mật phụ thuộc vào lượng mỡ ăn vào mỗi ngày bởi vì các tế bào gan tổng hợp cholesterol như một trong những sản phẩm của chuyển hóa mỡ trong cơ thể. Do đó những người ăn quá nhiều mỡ trong một thời gian dài có thể bị sỏi mật. Ngoài ra khi các tế bào biểu mô của túi mật bị viêm mạn tính, sẽ làm thay đổi những đặc tính hấp thu của niêm mạc túi mật. Sự hấp thu quá nhiều nước, muối

mật, lecithin, là những chất cần thiết để giữ cho cholesterol ở dạng hoà tan, sẽ làm cho cholesterol bắt đầu kết tủa, tạo thành nhiều tinh thể cholesterol ở bề mặt niêm mạc bị viêm hoặc trên những hạt bilirubin kết tủa, dần dần sỏi mật được hình thành.

3.3. DỊCH RUỘT

3.3.1. Thành phần và tác dụng của dịch ruột

Ruột non có hai loại tuyến ruột: tuyến Brunner và các hốc Lieberkühn.

– *Tuyến Brunner* khu trú ở đoạn đầu tá tràng, từ môn vị đến cơ vòng Oddi là nơi dịch tụy và mật đổ vào tá tràng. Các tuyến Brunner sẽ bài tiết chất nhầy khi:

- * Thức ăn kích thích vào niêm mạc tá tràng
- * Kích thích của dây X
- * Có mặt của hormon tiêu hóa, đặc biệt là secretin.

Tuyến Brunner bài tiết chất nhầy để bảo vệ thành tá tràng khỏi tác dụng tiêu hóa của dịch vị.

Các tuyến Brunner bị ức chế bởi các kích thích giao cảm. Như vậy có nghĩa là kích thích giao cảm làm cho hành tá tràng mất cơ chế bảo vệ, đó là một trong những yếu tố làm cho hành tá tràng dễ bị loét.

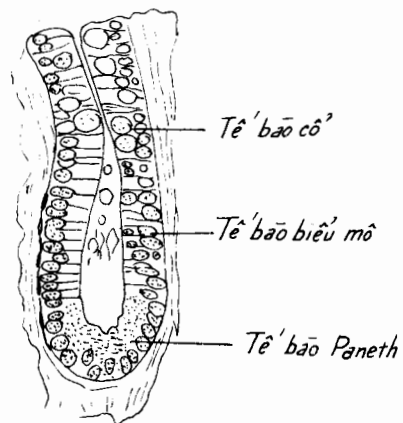
– *Các hốc Lieberkühn* khu trú trên toàn bộ bề mặt của ruột non.

Đó là những hốc nhỏ nằm giữa các nhung mao của ruột (Hình 5-7).

Các tế bào biểu mô của hốc Lieberkühn bài tiết dịch ruột có thành phần giống như dịch ngoại bào, với lưu lượng khoảng 1800 ml/ngày, pH của dịch vào khoảng 7,5-8.

Cơ chế bài tiết dịch ruột như sau: các ion Cl^- được bài tiết từ tế bào vào hốc Lieberkühn theo cơ chế vận chuyển tích cực; ion Na^+ khuếch tán thụ động theo Cl^- . Ion HCO_3^- cũng được bài tiết tích cực từ tế bào vào hốc Lieberkühn. Tất cả các ion này gây ra một lực thẩm thấu kéo nước vào trong hốc. Dịch ruột nhanh chóng được tái hấp thu vào máu qua các nhung mao ruột, đồng thời nước của dịch là phương tiện để hấp thu các chất từ lòng ruột vào máu khi nhũ trấp tiếp xúc với nhung mao.

Độc tố của vi khuẩn tả làm cho tốc độ bài tiết dịch vào hốc Lieberkühn tăng lên rất mạnh do nó làm tăng quá trình vận chuyển tích cực của ion Cl^- vào hốc. Trong



Hình 5-7. Vi cấu trúc niêm mạc ruột non.

ngày đầu tiên, bệnh nhân có thể mất từ 5 đến 10 lít dịch khỏi ống tiêu hóa. Sự mất nước gây shock tuần hoàn và bệnh nhân có thể chết trong vài giờ.

Các bệnh nhiễm khuẩn đường ruột khác do vi khuẩn ruột già, trực khuẩn lỵ... cũng có triệu chứng ỉa chảy do các vi khuẩn này làm tăng quá trình vận chuyển tích cực của Cl^- .

Các tế bào biểu mô của niêm mạc ruột đặc biệt là các tế bào biểu mô của nhung mao cũng chứa một số men tiêu hóa như:

- * Các peptidase cắt các peptid thành các acid amin.

- * Các men tiêu hóa chuyển disaccarid thành monosaccarid như maltase phân giải maltose thành đường glucose; saccharase phân giải saccarose thành glucose và fructose; lactase phân giải lactose thành glucose và galactose.

- * Một ít lipase ruột non phân giải mỡ trung tính thành glycerol và acid béo.

Các men tiêu hóa này thường khu trú ở niêm mạc của tế bào biểu mô. Chúng sẽ xúc tác cho quá trình thủy phân của thức ăn ở mặt ngoài của vi nhung mao thành những sản phẩm có thể hấp thu được rồi qua tế bào biểu mô vào máu.

Các tế bào biểu mô nằm sâu trong hốc Lieberkühn liên tục phân bào. Các tế bào mới được tạo thành sẽ vận động dọc theo màng đáy để đi dần lên dinh nhung mao. Tại đây chúng bong ra và rơi vào dịch ruột. Chu kỳ sống của một tế bào biểu mô khoảng 5 ngày.

3.3.2. Điều hòa bài tiết dịch ruột

- *Cơ chế thần kinh*: sự có mặt của thức ăn trong ruột non sẽ gây ra các phản xạ thần kinh ruột tại chỗ để kích thích bài tiết dịch ruột. Lượng nhũ trấp càng lớn thì lượng dịch được bài tiết càng nhiều.

- *Cơ chế hormon*: secretin, CCK kích thích bài tiết dịch ruột.

4. KẾT QUẢ TIÊU HÓA Ở RUỘT NON

Nhờ các men tiêu hóa của dịch tụy, dịch ruột và muối mật, các thức ăn là protein, lipid và glucid được tiêu hóa thành những sản phẩm cuối cùng có thể hấp thu được là các acid amin, monosaccarid, acid béo và glycerol.

5. SỰ HẤP THU Ở RUỘT NON

Lượng dịch được hấp thu hàng ngày vào khoảng 8-9 lít bao gồm các dịch tiêu hóa (7 l) và dịch của thức ăn (1,5 l). Khoảng 7,5 l dịch được hấp thu ở ruột non, còn lại

1,5 l qua van hồi manh tràng để xuống ruột già. Sự hấp thu xảy ra chủ yếu ở ruột non vì những lý do sau:

- Diện tích hấp thu ở ruột non rất lớn (từ 250 đến 300 m²) nhờ cấu tạo đặc biệt của niêm mạc ruột non; các nếp gấp hình van, nhung mao, vi nhung mao làm tăng diện tích hấp thu của niêm mạc ruột lên nhiều lần.

- Chỉ ở ruột non các chất dinh dưỡng mới được tiêu hóa triệt để thành những sản phẩm cuối cùng có thể hấp thu được.

Sự hấp thu thức ăn xảy ra theo cơ chế khuếch tán và vận chuyển tích cực.

5.1. HẤP THU CÁC CHẤT DINH DƯỠNG

5.1.1. Hấp thu glucid

Glucid được hấp thu chủ yếu dưới dạng monosaccarid và một phần rất nhỏ dưới dạng disaccarid.

Các monosaccarid được hấp thu theo cơ chế vận chuyển tích cực thứ phát (đồng vận chuyển với Na⁺) và khuếch tán được tăng cường (facilitated diffusion, còn dịch là khuếch tán thuận hóa). Thứ tự ưu tiên của các monosaccarid được vận chuyển và tốc độ vận chuyển của chúng so với glucose như sau:

Galactose:	1,1
Glucose:	1,0
Fructose:	0,4
Mannose:	0,2
Xylose:	0,15
Arabinose:	0,10

- Sự hấp thu của glucose và galactose: Từ lòng ruột glucose và galactose được vận chuyển qua diềm bàn chải vào tế bào biểu mô theo cơ chế vận chuyển tích cực thứ phát. Protein mang của glucose hoặc galactose có mặt ở diềm bàn chải của tế bào biểu mô. Ở phía ngoài diềm bàn chải, protein mang có hai vị trí gắn, một với glucose và một với ion Na⁺. Chỉ khi cả glucose và ion Na⁺ đã được gắn vào protein mang thì protein này mới thay đổi hình dạng để đưa cả Na⁺ và glucose vào bên trong tế bào. Năng lượng để vận chuyển (tức là năng lượng cần cho sự thay đổi hình dạng của protein mang) là do sự chênh lệch nồng độ ion Na⁺, giữa lòng ruột và tế bào biểu mô. Có nghĩa là khi Na⁺ khuếch tán từ lòng ruột vào tế bào, nó sẽ kéo theo glucose đi cùng với nó, như vậy nó cung cấp năng lượng để vận chuyển ngược bậc thang. Cơ chế này được gọi là sự đồng vận chuyển với Na⁺ của glucose hoặc cơ chế vận chuyển tích cực thứ phát. Khi nồng độ glucose ở trong tế bào tăng cao, glucose sẽ khuếch tán qua

màng đáy bên của tế bào biểu mô để vào máu theo cơ chế khuếch tán được tăng cường (facilitated). Tốc độ hấp thu tối đa của glucose vào khoảng 120 g/giờ.

- Sự hấp thu của fructose: Từ lòng ruột fructose được vận chuyển vào tế bào biểu mô theo cơ chế khuếch tán được tăng cường. Ở bên trong tế bào, fructose được chuyển thành glucose. Glucose được vận chuyển vào máu theo cơ chế khuếch tán được tăng cường (facilitated) còn dịch là được thuận hóa hoặc cũng gọi là cơ chế khuếch tán nhờ chất mang (carrier mediated diffusion).

5.1.2. Hấp thu protein

Hầu hết protein được hấp thu qua màng ruột dưới dạng dipeptid, tripeptid hoặc acid amin theo cơ chế đồng vận chuyển với Na^+ . Các phân tử peptid hoặc acid amin cùng với ion Na^+ gắn vào các protein mang đặc hiệu. Năng lượng do sự chênh lệch nồng độ ion Na^+ sẽ giúp protein mang thay đổi hình dạng để đưa cả Na^+ và peptid hoặc acid amin vào bên trong tế bào. Có một số nhỏ acid amin đi từ lòng ruột vào tế bào biểu mô theo cơ chế khuếch tán do protein mang. Có 5 loại protein mang khác nhau, đặc hiệu cho từng loại acid amin và peptid. Các acid amin được vận chuyển từ tế bào vào máu theo cơ chế khuếch tán do protein mang.

Sự hấp thu acid amin xảy ra rất nhanh ở tá tràng và hồi tràng nhưng chậm ở hồi tràng. Khoảng 15% protein ăn vào sẽ đi xuống ruột già và được tiêu hóa dưới tác dụng của vi khuẩn. Các protein trong phân không phải bắt nguồn từ thức ăn mà là protein của vi khuẩn và các mảnh tế bào bong vào ruột non.

Ở trẻ con, một số protein chưa được tiêu hóa cũng có thể được hấp thu theo cơ chế ẩm bào. Vì vậy các protein kháng thể từ sữa non của mẹ có thể được hấp thu vào máu tạo ra miễn dịch thụ động giúp trẻ chống lại các tác nhân gây bệnh. Do trẻ em có thể hấp thu các protein chưa được tiêu hóa, các protein lạ này vào hệ thống tuần hoàn sẽ kích thích tạo kháng thể và phản ứng kháng nguyên kháng thể sẽ gây ra các triệu chứng dị ứng. Ví dụ trẻ em có thể bị dị ứng khi ăn một số thức ăn như trứng, hải sản, v.v. Dị ứng với thức ăn sẽ mất dần khi trẻ lớn lên.

5.1.3. Hấp thu lipid

- Sản phẩm tiêu hóa cuối cùng của mỡ trung tính là acid béo và monoglycerid. Cả hai chất được hòa tan trong phần lipid trung tâm của các hạt mixen. Các hạt mixen có kích thước rất nhỏ (khoảng 3 nm) và có các nhóm ưa nước trên bề mặt nên hòa tan trong nhũ trấp. Các hạt mixen vận chuyển acid béo và monoglycerid đến niêm mạc rồi giải phóng acid béo và monoglycerid. Các hạt mixen quay lại lòng ruột để vận chuyển những acid béo và monoglycerid khác. Tại niêm mạc ruột, acid béo và monoglycerid do có độ hòa tan trong mỡ rất cao nên dễ dàng khuếch tán qua lớp lipid kép để vào

bên trong tế bào biểu mô. Ở trong tế bào, acid béo và monoglycerid được đưa vào mạng nội bào tương trơn, tại đây chúng phải kết hợp để tạo thành triglycerid; một số monoglycerid tiếp tục phân giải thành acid béo và glycerol dưới tác dụng của men lipase của tế bào biểu mô. Các acid béo cũng được đưa vào mạng nội bào tương trơn để tái tạo triglycerid.

- Một số triglycerid và diglycerid không được hòa tan trong các hạt mixen muối mật nên không được vận chuyển đến niêm mạc ruột. Vì vậy tuy có độ hòa tan trong mỡ cao nhưng chúng vẫn không được hấp thu.

- Sự hình thành các chylomicron: ở trong mạng nội bào tương, các triglycerid mới được tạo thành sẽ cùng với cholesterol và phospholipid kết tụ thành những hạt hình cầu, trong đó các phân tử phospholipid sẽ sắp xếp sao cho các nhóm phosphat tích điện quay ra bên ngoài, còn các acid béo kỵ nước nằm ở trung tâm. Chính các nhóm phosphat tích điện và ưa nước này giúp cho các hạt cầu mỡ có thể hòa tan trong dịch nội bào. Ngoài ra một số phân tử β -lipoprotein do mạng nội bào tương tổng hợp sẽ phủ lên một phần của hạt cầu mỡ để tạo ra các chylomicron. Các chylomicron khuếch tán ra cạnh của tế bào biểu mô, rồi được vận chuyển vào khoảng kẽ tế bào theo cơ chế xuất bào. Từ khoảng kẽ, các chylomicron đi vào ống bạch huyết trung tâm của nhung mao rồi theo hệ bạch mạch qua ống ngực để vào các tĩnh mạch lớn ở cổ. Khoảng 80 đến 90% mỡ trong ống tiêu hóa được hấp thu dưới dạng chylomicron. Các phân tử β -lipoprotein có vai trò rất quan trọng trong cơ chế xuất bào của các chylomicron: chúng giúp cho các hạt cầu mỡ gắn vào màng tế bào rồi mới bị đẩy ra ngoài. Những người bị bệnh di truyền không có khả năng tổng hợp β -lipoprotein thì các tế bào biểu mô của niêm mạc ruột sẽ chứa đầy mỡ do quá trình xuất bào không thực hiện được.

- Sự hấp thu trực tiếp của các acid béo mạch ngắn vào hệ mạch cửa: acid béo mạch ngắn dưới 10 C được hấp thu trực tiếp vào hệ mạch cửa do chúng có khả năng hòa tan trong nước hơn và chúng không tham gia vào quá trình tái tạo triglycerid trong mạng nội bào tương.

Nếu người ta ăn một lượng mỡ vừa phải thì khoảng trên 95% mỡ tiêu hóa sẽ được hấp thu.

Các hormon vỏ thượng thận làm tăng sự hấp thu mỡ vào hệ thống bạch mạch nhưng không ảnh hưởng đến sự hấp thu các acid béo mạch ngắn vào tĩnh mạch cửa.

5.2. HẤP THU CÁC VITAMIN

Sự hấp thu của các vitamin tan trong nước thường nhanh. Sự hấp thu của các vitamin tan trong dầu A, D, E, K sẽ giảm nếu sự hấp thu mỡ ở ruột bị giảm do thiếu các men tiêu hóa của tụy, hoặc không có mật trong tá tràng (tắc ống mật). Hầu hết các vitamin được hấp thu ở tá tràng và hồi tràng. Riêng vitamin B₁₂ được hấp thu ở hồi tràng theo cơ chế ẩm bào.

5.3. HẤP THU NƯỚC VÀ CÁC CHẤT ĐIỆN GIẢI

5.3.1. Hấp thu nước

Nước được vận chuyển qua màng ruột theo lực thẩm thấu. Khi nhũ trấp bị pha loãng, nước được hấp thu qua niêm mạc ruột vào các mạch ở nhung mao theo cơ chế khuếch tán thẩm thấu. Nước cũng có thể vận chuyển từ huyết tương vào ruột. Ví dụ khi các dịch ưu trương từ dạ dày xuống tá tràng, nước sẽ được vận chuyển từ huyết tương vào tá tràng và chỉ sau vài phút nhũ trấp sẽ trở thành đẳng trương với huyết tương. Khi các chất hòa tan được hấp thu từ lòng ruột vào máu, áp suất thẩm thấu của nhũ trấp giảm đi, nước sẽ khuếch tán qua các "mối nối chặt" giữa hai tế bào biểu mô nằm kề nhau (ở cực đỉnh) để vào khoảng kẽ rồi qua màng đáy vào máu. Do đó khi các ion và các chất dinh dưỡng được hấp thu thì một lượng nước tương đương sẽ được hấp thu vào máu để giữ cho nhũ trấp luôn đẳng trương với huyết tương.

5.3.2. Hấp thu ion Na^+

Mỗi ngày có khoảng 20-30 g Na^+ được bài tiết vào các dịch tiêu hóa. Ngoài ra, người ta còn ăn khoảng 5-8 g Na^+ mỗi ngày. Như vậy, mỗi ngày ruột non phải hấp thu 25-35 g Na^+ (bằng 1/7 tổng số Na^+ của cơ thể); khoảng 0,5% Na^+ của ruột được bài tiết theo phân. Khi quá nhiều Na^+ của dịch tiêu hóa bị mất ra ngoài (nôn, ỉa chảy nặng...), dự trữ Na^+ của cơ thể bị giảm nặng có thể gây tử vong trong vài giờ. Quá trình hấp thu Na^+ được diễn ra như sau: Ở màng đáy bên của tế bào biểu mô, bơm Na^+ , K^+ -ATPase bơm Na^+ từ tế bào ra dịch kẽ làm cho nồng độ Na^+ ở bên trong tế bào giảm rất thấp (khoảng 50 mEq/l), trong khi nồng độ ion Na^+ của nhũ trấp là 142 mEq/l, do đó Na^+ sẽ khuếch tán theo bậc thang nồng độ từ lòng ruột qua diềm bàn chải vào trong tế bào biểu mô kéo theo glucose, galactose hoặc các acid amin (cơ chế đồng vận chuyển với Na^+). Từ tế bào, Na^+ lại được bơm ra khoảng kẽ. Cl^- cũng được khuếch tán từ tế bào ra khoảng kẽ theo Na^+ để trung hòa điện tích. Nồng độ của Na^+ và Cl^- trong dịch kẽ tăng lên gây một bậc thang thẩm thấu để kéo nước từ lòng ruột vào khoảng kẽ. Sau đó Na^+ , Cl^- và nước sẽ khuếch tán qua màng đáy của tế bào biểu mô để vào máu tuần hoàn của nhung mao.

Sự hấp thu Na^+ cũng chịu ảnh hưởng của hormon aldosteron của vỏ thượng thận. Khi cơ thể bị mất nhiều nước, vỏ thượng thận bài tiết nhiều aldosteron. Aldosteron vừa làm tăng tái hấp thu Na^+ và nước ở ống thận, vừa tăng hấp thu Na^+ ở ruột. Sự tăng hấp thu Na^+ sẽ kéo theo sự tăng tái hấp thu Cl^- và nước, do đó hạn chế đến mức thấp nhất sự mất NaCl và nước theo phân.

5.3.3. Hấp thu ion Cl^-

Ở tá tràng và hỗng tràng, sự hấp thu ion Cl^- xảy ra rất nhanh theo cơ chế khuếch tán thụ động theo Na^+ như đã mô tả ở trên.

5.3.4. Hấp thu ion HCO_3^-

Ion HCO_3^- được hấp thu ở tá tràng và hỗng tràng một cách gián tiếp như sau: khi Na^+ được hấp thu, ion H^+ được bài tiết vào lòng ruột. Trong ruột ion H^+ kết hợp với HCO_3^- thành H_2CO_3 . H_2CO_3 tiếp tục phân ly thành H_2O và CO_2 ; H_2O ở lại lòng ruột như một thành phần của nhũ trấp, còn CO_2 được hấp thu vào máu và đào thải qua phổi.

5.3.5. Sự hấp thu của các ion khác

- Hấp thu ion Ca^{++} : Ion Ca^{++} được hấp thu tích cực ở tá tràng theo nhu cầu của cơ thể. Sự hấp thu ion Ca^{++} chịu sự kiểm soát của parathormon và vitamin D. Ở thận vitamin D được hoạt hóa dưới tác dụng của parathormon sẽ làm tăng hấp thu Ca^{++} ở ruột.

- Ion Fe^{++} cũng được hấp thu tích cực theo nhu cầu cơ thể.

- K^+ , Mg^{++} , HPO_4^{--} và các ion khác cũng được hấp thu tích cực qua niêm mạc ruột.

Nhìn chung các ion hóa trị 1 được hấp thu dễ dàng với một lượng lớn. Ngược lại các ion hóa trị 2 chỉ được hấp thu ít.

Ví dụ mức hấp thu tối đa của ion Ca^{++} chỉ bằng 1/50 mức hấp thu bình thường của ion Na^+ . Cũng may là nhu cầu của cơ thể đối với các ion hóa trị 2 rất thấp.

TIÊU HÓA Ở RUỘT GIÀ

Chức năng chủ yếu của ruột già là hấp thu nước, Na^+ , và một số chất khoáng. Mỗi ngày có khoảng 1000-2000 ml nhũ trấp đẳng trương từ hồi tràng đi vào ruột già. Ruột già sẽ hấp thu khoảng 90% chất dịch để tạo ra khoảng 200-250 ml chất phân nửa rắn. Một số vitamin cũng được hấp thu ở ruột già, một số vitamin khác được các vi khuẩn ở ruột già tổng hợp.

1. NHẮC LẠI GIẢI PHẪU

Đường kính của ruột già lớn hơn của ruột non. Chiều dài ruột già của người sống

vào khoảng 100 cm. Các sợi của lớp cơ ngoài tập hợp thành ba giải dọc có chiều dài ngắn hơn phần còn lại của ruột, do đó thành của ruột già giữa các giải dọc có hình dạng như những túi nhỏ. Niêm mạc ruột già không có nhung mao. Các tuyến bài tiết chất nhầy. Ở manh tràng và ruột thừa có những nang bạch huyết riêng rẽ.

2. HIỆN TƯỢNG CƠ HỌC Ở RUỘT GIÀ

2.1. ĐÓNG MỖ VAN HỒI MANH TRĂNG

Van hồi manh tràng là phần hồi tràng lồi vào manh tràng, do đó áp suất tăng ở manh tràng làm van đóng lại, áp suất tăng ở hồi tràng làm van mở ra. Bình thường van hồi manh tràng đóng. Mỗi khi có sóng nhu động ở hồi tràng đi đến, van mở ra và một lượng nhũ trấp từ hồi tràng được đưa vào manh tràng. Van cũng ngăn cản sự trào ngược thức ăn từ manh tràng trở lại hồi tràng. Ở động vật thí nghiệm nếu cắt bỏ van hồi manh tràng, nhũ trấp vào manh tràng rất nhanh làm cho sự hấp thu ở ruột non giảm đi. Khi vị trấp từ dạ dày vào tá tràng, manh tràng giãn ra và sự vận chuyển của nhũ trấp qua van hồi manh tràng tăng lên. Đó là phản xạ dạ dày-hồi tràng thông qua dây X. Kích thích giao cảm làm tăng co bóp trương lực của van.

2.2. CÁC VẬN ĐỘNG CỦA RUỘT GIÀ

Các vận động của ruột già bao gồm co bóp phân đoạn và các sóng nhu động giống như vận động của ruột non. Co bóp phân đoạn làm cho thức ăn được nhào trộn và tiếp xúc với niêm mạc ruột già để làm tăng hấp thu.

Các sóng nhu động đẩy thức ăn về phía trực tràng. Đôi khi cũng có những sóng phản nhu động nhưng yếu. Ngoài ra, ruột già còn có một loại co bóp đặc biệt gọi là co bóp khối. Co bóp khối là một hình thức đặc biệt của nhu động và diễn ra như sau:

Ở một điểm của ruột già đoạn ngang đang bị căng ra, một co bóp vòng xuất hiện làm cho chất phân ở đoạn ruột phía dưới bị ép lại thành một khối. Co bóp mạnh dần lên trong khoảng 30 giây, rồi ruột giãn ra trong 2-3 phút, và một co bóp khối khác lại xuất hiện ở đoạn ruột xa hơn. Chuỗi vận động khối này chỉ tồn tại trong khoảng 10 phút đến nửa giờ. Rồi nửa ngày hay một ngày sau chúng lại xuất hiện. Khi chúng đẩy khối phân vào trực tràng, người ta có cảm giác muốn đại tiện.

Sau bữa ăn, các co bóp khối được gia tăng nhờ các phản xạ dạ dày-ruột già hoặc tá tràng-ruột già thông qua dây X. Sự kích thích của ruột già cũng có thể làm xuất hiện các co bóp khối. Những người bị loét ruột già, lúc nào cũng có co bóp khối làm họ luôn có cảm giác muốn đại tiện.

2.3. ĐỘNG TÁC ĐẠI TIỆN

Thông thường trực tràng không có phân vì giữa ruột sigma và trực tràng có một cơ thắt (ở cách hậu môn khoảng 20 cm). Khi các cơ bóp khối đẩy phân vào trực tràng, người ta muốn đi đại tiện do sự co phản xạ của trực tràng và giãn cơ thắt hậu môn.

Sự đẩy liên tục của phân qua hậu môn bị cản lại do sự co thắt trương lực của các cơ hậu môn. Có hai cơ thắt hậu môn: cơ thắt trong là cơ tròn và cơ thắt ngoài nằm bao quanh cơ thắt trong là cơ vân. Cơ này do dây thần kinh thẹn chi phối, tức là chịu sự kiểm soát có ý thức.

Các phản xạ đại tiện gồm:

- *Phản xạ nội sinh*: Khi phân đi vào trực tràng, thành trực tràng bị căng ra, các tín hiệu kích thích truyền vào đám rối Auerbach, các sóng nhu động đi đến gần hậu môn ức chế cơ thắt trong hậu môn làm cơ này giãn ra. Nếu lúc ấy cơ thắt ngoài cũng giãn ra một cách có ý thức thì sẽ xảy ra động tác đại tiện. Nhưng phản xạ nội sinh thường yếu và phải được tăng cường bằng phản xạ ngoại sinh gọi là phản xạ tổng phân phó giao cảm.

- *Phản xạ tổng phân phó giao cảm*: Khi dây thần kinh đến trực tràng bị kích thích, các tín hiệu được truyền vào đoạn cùng tủy sống, rồi theo các sợi phó giao cảm trong dây thần kinh mu đến ruột già đoạn xuống, đoạn sigma, trực tràng và hậu môn để làm tăng các sóng nhu động và làm giãn cơ thắt trong hậu môn. Kết quả là phản xạ nội sinh từ một phản xạ yếu không có hiệu quả thành một quá trình tổng phân mạnh. Các tín hiệu thần kinh từ tủy sống còn gây ra các tác dụng khác như hít sâu, đóng thanh môn, co cơ thành bụng để đẩy phân xuống đồng thời làm đáy chậu mở xuống dưới kéo cơ vòng hậu môn ra ngoài để tổng phân ra.

3. SỰ BÀI TIẾT Ở RUỘT GIÀ

Khi các chất chứa đựng trong dạ dày tiếp xúc với tuyến ruột già thì các tế bào tuyến ruột già sẽ bài tiết chất nhầy. Các cơ chế thần kinh và hormon không điều hòa sự bài tiết cơ bản này. Các tuyến ruột già không bài tiết men tiêu hóa.

4. SỰ HẤP THU Ở RUỘT GIÀ

Sự hấp thu ở ruột già xảy ra ở nửa đầu của ruột già.

Khả năng hấp thu của niêm mạc ruột già rất lớn. Na^+ được hấp thu theo cơ chế tích cực vào máu, kéo theo ion Cl^- để trung hòa điện. Dung dịch NaCl tạo ra lực thẩm thấu để đưa nước từ vào ruột vào máu.

Giống như ở đoạn sau của ruột non, niêm mạc ruột già cũng bài tiết tích cực ion HCO_3^- , đồng thời hấp thu một lượng nhỏ ion Cl^- để trao đổi với bicarbonat.

5. TÁC DỤNG CỦA VI KHUẨN Ở RUỘT GIÀ

Rất nhiều vi khuẩn đặc biệt là colon bacilli có mặt ở phần đầu của ruột già. Dưới tác dụng của vi khuẩn, một số chất được tạo thành như vitamin K, vitamin B_{12} , thiamin, riboflavin và một số khí tạo ra hơi trong ruột già. Vitamin K đặc biệt quan trọng vì lượng vitamin K ăn vào theo thức ăn không đủ để duy trì một quá trình đông máu thích hợp.

6. THÀNH PHẦN CỦA PHÂN

Phân gồm 3/4 là nước, 1/4 là chất rắn, 30% chất rắn là chất vô cơ, 2-3% là protein, 30% là chất xơ không tiêu hóa được của thức ăn, sắc tố mật, các tế bào biểu mô ruột non bị bong ra.

Màu nâu của phân là do stercobilin và urobilin, những dẫn chất của bilirubin. Mùi của phân là do các chất indol, skatol, merkaptan, hydrogen sulfua, đó là các sản phẩm của vi khuẩn.

NHỮNG RỐI LOẠN LÂM SÀNG CỦA ống TIÊU HÓA

1. VIÊM NIÊM MẠC DẠ DÀY

Đó là bệnh thường gặp, đặc biệt ở những người lớn tuổi. Nếu viêm chỉ khu trú trên bề mặt thì không nguy hiểm, nhưng nếu viêm thấm sâu vào trong niêm mạc và kéo dài có thể gây teo hoàn toàn niêm mạc dạ dày.

Nguyên nhân của viêm niêm mạc dạ dày còn chưa rõ. Trước đây thường cho là do các thức ăn kích thích. Ngày nay, các chứng cứ lâm sàng cho thấy không một loại thức ăn nào có thể kích thích niêm mạc dạ dày nếu các thành phần của dịch vị bình thường. Một số chất, đặc biệt là rượu và aspirin có thể gây tổn thương hàng rào bảo vệ niêm mạc dạ dày (các tuyến nhầy và những mối nối khít giữa các tế bào biểu mô nằm kề nhau) dẫn đến viêm niêm mạc dạ dày cấp hoặc mạn. Ở một số người bị viêm mạn tính, niêm mạc dần dần bị teo đi, kết quả là các tuyến dạ dày sẽ giảm rồi ngừng bài tiết dịch vị. Có giả thuyết coi viêm niêm mạc dạ dày là một bệnh tự miễn.

2. LOÉT DẠ DÀY

Vị trí loét thường khu trú ở hành tá tràng, bờ cong nhỏ, đầu dưới thực quản.

Khoảng 50% bệnh nhân loét tá tràng do bài tiết quá nhiều acid và pepsin. Những người còn lại là do một trong bốn nguyên nhân sau:

- * Bài tiết một chất nhầy bất thường không có tác dụng bảo vệ
- * Giảm bài tiết chất nhầy
- * Cơ chế điều hòa ngược tá tràng-dạ dày (để hạn chế tốc độ chuyển thức ăn dạ dày vào tá tràng) không hoạt động.
- * Cơ chế điều hòa ngược secretin-tụy (kích thích bài tiết dịch tụy kiềm để trung hòa dịch vị khi dịch vị vào tá tràng) không hoạt động.

Loét tá tràng cũng mang tính di truyền.

Ngược lại, ở người bị loét dạ dày sự bài tiết HCl bình thường hoặc giảm và thường kèm theo viêm niêm mạc dạ dày. Điều đó chứng tỏ loét dạ dày là do sự giảm sức đề kháng của niêm mạc dạ dày với tác dụng tiêu hóa của dịch vị. Những người uống nhiều rượu hoặc lạm dụng aspirin thường bị loét dạ dày.

Sinh lý học của điều trị loét đường tiêu hóa

- *Điều trị nội khoa:* cần phải phối hợp những biện pháp sau:

- * Giảm các tình trạng stress vì stress thường gây bài tiết quá nhiều acid.
- * Dùng thuốc antacid để trung hòa acid của dịch vị
- * Dùng thuốc cimetidin hoặc các thuốc tương tự. Cimetidin ức chế tác dụng của gastrin.
- * Cai thuốc lá, rượu; thận trọng khi dùng aspirin và một số chất khác làm giảm cơ chế bảo vệ của niêm mạc.

- *Điều trị ngoại khoa:*

* Cắt nhánh dây X vào dạ dày, cắt ~~dây~~ X thì dạ dày tạm thời không bài tiết cả HCl và pepsin và các vết loét sẽ khỏi trong vòng một tuần sau khi mổ. Tuy nhiên chỉ sau vài tháng các tuyến dạ dày lại bài tiết trở lại và bệnh nhân lại bị loét. Nếu cắt cả 2 thân dây X sẽ làm liệt các vận động của dạ dày, dạ dày hầu như không tổng được thức ăn vào tá tràng, gây tắc môn vị.

* Cắt dạ dày bán phần: cắt bỏ vùng hang vị và môn vị, thân dạ dày được nối trực tiếp vào đầu tá tràng.

3. BỆNH SPRUE

Một số bệnh có thể gây giảm khả năng hấp thu của ruột non mặc dù thức ăn vẫn được tiêu hóa tốt. Các bệnh này được gọi bằng một tên chung là bệnh sprue.

Một bệnh sprue hay gặp ở trẻ em được gọi dưới nhiều tên khác nhau như bệnh sprue không rõ nguyên nhân, bệnh manh tràng... là do tác dụng độc của protein gluten có trong hạt lúa mì hoặc lúa mạch đen. Gluten phá hủy nhung mao như một phản ứng miễn dịch hoặc dị ứng. Nhung mao bị cùn đi hoặc biến mất làm cho diện tích hấp thu của ruột giảm rất nhiều. Nếu đứa trẻ không ăn bột mì hoặc bột lúa mạch đen nữa, bệnh sẽ khỏi sau vài tuần.

Trong thời kỳ đầu của bệnh, rối loạn hấp thu mỡ xuất hiện trước, mỡ có trong phân dưới dạng mỡ đã được tiêu hóa, chứng tỏ đây là bệnh của hấp thu chứ không phải là bệnh của tiêu hóa. Lúc này bệnh thường được gọi là chứng phân mỡ không rõ nguyên nhân.

Trong những trường hợp bệnh nặng, sự hấp thu của protein, glucid, calci, vitamin K, acid folic, vitamin B₁₂ và nhiều chất khác đều bị rối loạn. Kết quả là bệnh nhân bị suy dinh dưỡng nặng, bị nhuyễn xương do thiếu calci, rối loạn đông máu do thiếu vitamin K, bị thiếu máu hồng cầu to (thiếu máu ác tính) do thiếu vitamin B₁₂ và acid folic.

4. TÁO BÓN

Táo bón có nghĩa là sự vận động chậm chạp của phân qua ruột già, thường kèm theo sự tích lũy một lượng khá lớn phân khô và rắn ở ruột già đoạn ngang (vì phân bị giữ lại ở ruột già quá lâu nên nước được hấp thu nhiều).

Nguyên nhân thường gặp ở táo bón là do thói quen ức chế những phản xạ đại tiện bình thường. Trẻ sơ sinh hiếm khi bị táo bón. Nhưng trong những năm đầu của đời sống, các cháu thường bị bắt nhịn những khi cháu muốn đi đại tiện. Kinh nghiệm lâm sàng cho thấy nếu người ta không được phép đại tiện mỗi khi các phản xạ đại tiện bị kích thích hoặc khi người ta sử dụng quá nhiều thuốc nhuận tràng để thay thế cho chức năng tự nhiên của ruột, thì với thời gian, các phản xạ sẽ yếu dần đi và ruột già sẽ bị mất trương lực. Vì vậy nếu người ta tập được thói quen đi đại tiện vào buổi sáng sau bữa điểm tâm, là lúc các phản xạ dạ dày-ruột già, tá tràng-ruột già gây ra các vận động đẩy ở ruột già thì sẽ không bị táo bón.

5. ỈA CHẢY

Ỉa chảy là sự vận động quá nhanh của chất phân trong ruột già, nguyên nhân chủ yếu do nhiễm khuẩn đường tiêu hóa thường được gọi là viêm ruột. Quá trình nhiễm khuẩn thường lan rộng ở ruột già và phần cuối của hồi tràng. Do niêm mạc bị kích thích, các tuyến tăng cường bài tiết, vận động của ruột non cũng tăng lên nhiều lần. Kết quả là ruột bài tiết một lượng dịch rất lớn dễ cuốn đi tác nhân gây nhiễm khuẩn, đồng thời những nhu động ruột rất mạnh đẩy dịch này về phía hậu môn.

6. NÔN

Khi đường tiêu hóa bị căng quá mức hoặc bị kích thích quá mức, đặc biệt là ở tá tràng, thì nôn sẽ xảy ra để tống thức ăn ở phần trên đường tiêu hóa ra ngoài. Xung động sẽ được truyền vào theo dây X và dây giao cảm về trung tâm nôn ở hành não. Trung tâm này nằm gần nhân lưng vận động của dây V. Xung động vận động truyền ra theo dây V, VII, IX, X và dây XII đến phần trên của ống tiêu hóa, theo dây thần kinh tủy sống đến cơ hoành và các cơ bụng để gây ra những tác dụng sau:

- Hít vào thật sâu
- Nâng xương móng và thanh quản để kéo cho thực quản trên mở ra.
- Đóng thanh môn lại
- Đóng lỗ mũi sau
- Co cơ hoành và các cơ thành bụng làm cho áp suất trong dạ dày tăng lên.
- Cơ thắt thực quản dưới giãn ra, thức ăn trong dạ dày bị đẩy qua thực quản ra ngoài.

Như vậy động tác nôn là do sự ép của các cơ thành bụng lên dạ dày phối hợp với sự mở đột ngột của các cơ thắt thực quản làm cho thức ăn ở dạ dày bị tống ra ngoài.

GAN

Gan chia thành nhiều thùy. Mỗi thùy gan được cấu tạo bởi những tiểu thùy. Bên trong tiểu thùy, máu chảy qua các tế bào gan nhờ những xoang tĩnh mạch từ các nhánh của tĩnh mạch đến tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy. Máu của động mạch gan cũng chảy vào các xoang tĩnh mạch. Các tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy đổ vào tĩnh mạch gan. Mỗi tế bào gan cũng áp vào một số kênh mật nhỏ. Các kênh này hợp lại tạo ra ống

gan phải và ống gan trái và khi ra khỏi gan thì hai ống hợp lại thành ống gan chung. Sau đó ống gan chung cùng với ống túi mật tạo thành ống mật chung đổ vào hành tá tràng qua lỗ Oddi có cơ thắt Oddi bao quanh.

CÁC CHỨC NĂNG CỦA GAN

Gan là tuyến lớn nhất của cơ thể, có nhiều chức năng phức tạp.

Các chức năng này được mô tả ở nhiều chương khác nhau của sách. Chúng tôi chỉ xin tóm tắt những chức năng chính của gan như sau:

Gan là cơ quan dự trữ

Gan dự trữ glycogen, lipid, các protein, vitamin A, vitamin B₁₂, máu và các chất tham gia vào quá trình tạo hồng cầu (xem chương Sinh lý máu và các dịch thể).

Chức năng tổng hợp

Gan tổng hợp các protein huyết tương, fibrinogen, phức hệ protrombin, heparin...

Chức năng bài tiết mật

Chức năng tạo và phá hủy hồng cầu

Chức năng chuyển hóa

Gan là cơ quan trung tâm của các quá trình chuyển hóa glucid (đặc biệt là vai trò của glycogen gan và sự điều hòa đường huyết), chuyển hóa lipid và chuyển hóa protein (xem chương Chuyển hóa và điều nhiệt).

Chức năng khử độc và tác dụng bảo vệ của gan

Gan tham gia bảo vệ cơ thể bằng cách:

– *Bằng các phản ứng liên hợp* nghĩa là gắn một chất có hại hoặc dẫn chất của nó với một phân tử hoặc một nhóm hóa học khác để tạo thành một hợp chất bài xuất qua nước tiểu. Hợp chất này có thể vô độc, thậm chí độc hơn sản phẩm ban đầu, nên gọi các phản ứng liên hợp của gan là sự khử độc là không đúng. Tốt nhất nên gọi là sự tổng hợp bảo vệ. Ví dụ:

* Liên hợp với sulfat (sulfoconjugaison): nhiều hợp chất phenol kết hợp với sulfat và được bài xuất dưới dạng sulfat ester.

* Liên hợp với glycine: nhiều acid nhân thơm không được chuyển hóa trong cơ thể, phải được kết hợp với glycine để được bài xuất. Ví dụ acid benzoic được gan chuyển

thành acid hippuric; acid phenolacetic kết hợp với glutamin...

* Liên hợp với acid glucuronic: rất nhiều thuốc hoặc hormon có nhóm OH- (alcohol hoặc phenol) kết hợp với acid glucuronic để tạo thành glucuronid. Ví dụ pregnanediol được gan chuyển thành pregnanediol glucuronid và bài xuất ra nước tiểu.

* Liên hợp với acid acetic: các acid amin nhân thơm kết hợp với acid acetic để tạo ra các dẫn xuất acetyl tương ứng rồi được bài xuất, ví dụ sulfanilamid thành acetylsulfanilamid.

- *Bằng cách phá hủy hoàn toàn*: nhiều chất lạ đối với cơ thể bị phá hủy hoàn toàn ở gan bằng phản ứng oxy hóa, ví dụ các alkaloid, strychnin, nicotin, các barbiturat tác dụng ngắn bị oxy hóa một phần hoặc bị khử ở gan.

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

SINH LÝ HỌC

TẬP 1

Chịu trách nhiệm xuất bản

HOÀNG TRỌNG QUANG

Biên tập:

BS. VŨ THỊ BÌNH

Sửa bản in:

VŨ THỊ BÌNH

Trình bày bìa:

CHU HÙNG

Kt vi tính:

KIM HOA

In 2000 cuốn, khổ 19 x 27cm tại Xưởng in Nhà xuất bản Y học.
Số đăng ký kế hoạch xuất bản: 23 - 2006/CXB/48 - 271/YH
In xong và nộp lưu chiểu quý II năm 2006.

Tìm đọc

- ❖ ***Ký sinh trùng y học***
- ❖ ***Hoá sinh học***
- ❖ ***Sinh dược học bào chế***
- ❖ ***Sinh lý bệnh học***
- ❖ ***Kỹ thuật bào chế - sinh dược học các dạng thuốc
(tập 1 + tập 2)***
- ❖ ***Kỹ thuật xét nghiệm huyết học truyền máu***
- ❖ ***Mô học***

NHÀ XUẤT BẢN Y HỌC

Địa chỉ: 352 Đội Cấn - Ba Đình - Hà Nội
Tel: 04.7625922 - 7625934 - 7.627819 - Fax: 04.7625923
E-mail: Xuatbanyhoc@fpt.vn
Website: www.cimsi.org.vn/nhaxuatbanyhoc



GIÁ: 45.000Đ