

**ĐẠI HỌC HUẾ  
TRƯỜNG ĐẠI HỌC Y DƯỢC HUẾ**

**VAI TRÒ VÀ RỐI LOẠN CHỨC NĂNG  
NỘI MẠC MẠCH MÁU  
TRONG BỆNH SINH VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH**

**NCS. VÕ BẢO DŨNG**

**Hướng dẫn:**

- **GS.TS NGUYỄN HẢI THỦY**
- **PGS.TS HOÀNG MINH LỢI**

**HUẾ 2010**

## MỞ ĐẦU

Nội mạc mạch máu là một lớp tế bào mỏng nằm lót ở mặt trong lòng mạch máu. Kể từ khi thành phần này được phát hiện bằng kính hiển vi cho đến những năm đầu thập niên 1980, nội mạc mạch máu chỉ được xem như một hàng rào chắn giữa dòng máu và thành mạch. Tuy nhiên, trong gần ba thập niên qua, đã có nhiều bằng chứng cho thấy nội mạc mạch máu không chỉ đơn thuần là một lớp hàng rào bao phủ bên trong lòng mạch, mà nó còn đóng vai trò chính trong việc điều hòa cấu trúc và trương lực mạch máu [26][30].

Sự ổn định về cấu trúc và chức năng của tế bào nội mạc mạch máu rất quan trọng để đảm bảo chức năng của hệ tuần hoàn. Nội mạc mạch máu có tính bán thấm và nó điều hòa sự vận chuyển của các phân tử lớn và nhỏ. Tế bào nội mạc mạch máu luôn luôn động và có cả chức năng tổng hợp lẫn chuyên hóa.

Ở trạng thái sinh lý, nội mạc mạch máu tổng hợp và sản xuất các chất trung gian hóa học, có tác dụng ức chế sự kết dính tiểu cầu và bạch cầu với bề mặt thành mạch, duy trì sự cân bằng giữa tác dụng tiêu sợi huyết và tác dụng tiền đông. Chức năng đa diện của nội mạc mạch máu giúp duy trì sự cân bằng vận mạch (đảm bảo sự lưu thông của dòng máu), và đảm bảo sự hằng định nội môi mô-mạch máu [30]. Vì thế nội mạc mạch máu không còn là một cơ quan “bất hoạt” như người ta nghĩ trước đây, mà nó hoạt động như một cơ quan tự tiết, cận tiết và nội tiết.

Những hiểu biết mới về bệnh sinh của vữa xơ động mạch cho thấy các tình trạng có xu hướng gây vữa xơ như tăng cholesterol máu, tăng huyết áp, tăng đường máu, hút thuốc lá...có liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, tạo ra kiểu hình tiền viêm và tiền đông của nội mạc mạch máu. Nhiều nghiên cứu gần đây gợi ý rằng các thay đổi về chức năng nội mạc mạch máu có thể đóng vai trò chủ yếu trong sự phát triển và tiến triển của vữa xơ động mạch và các biến chứng lâm sàng của nó. Ở giai đoạn tiền lâm sàng của

vữa xơ động mạch, thay đổi cấu trúc mạch máu sớm nhất có thể khám xét được bằng siêu âm là hiện tượng tăng độ dày lớp nội trung mạc. Tuy nhiên, tổng hợp từ nhiều kết quả nghiên cứu cho thấy rối loạn chức năng nội mạc mạch máu hiện diện từ rất sớm, trước khi có thay đổi về độ dày lớp nội trung mạc và nó tồn tại qua tất cả các giai đoạn tiến triển của vừa xơ động mạch [22][38][39]. Như vậy, phải chăng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu là biểu hiện sớm nhất của tiến trình vừa xơ động mạch.

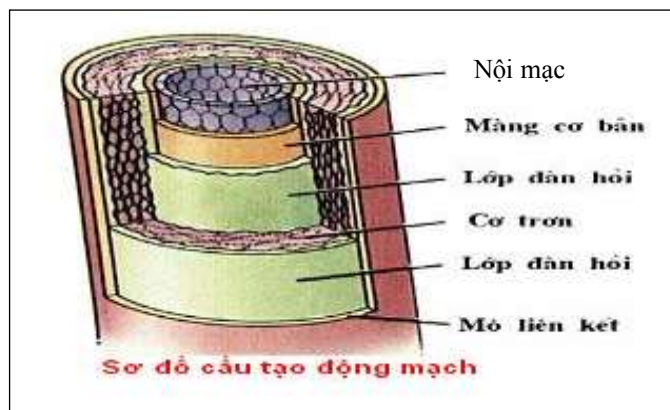
Để làm rõ vấn đề này, chúng tôi thực hiện chuyên đề “*Vai trò và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trong bệnh sinh vừa xơ động mạch*”.

## Chương 1

# CẤU TRÚC VÀ CHỨC NĂNG CỦA NỘI MẠC MẠCH MÁU

### 1.1. Cấu trúc của nội mạc mạch máu

Về phương diện giải phẫu học, động mạch trong cơ thể người gồm 3 lớp: lớp ngoại mạc (còn gọi là áo ngoài), lớp trung mạc (áo giữa) và lớp nội mạc (lớp áo trong).



Hình 1.1. Sơ đồ cấu tạo thành động mạch

Nội mạc mạch máu được hình thành từ một lớp tế bào mỏng nằm trong lòng hệ thống mạch máu, nơi tiếp xúc trực tiếp với dòng máu. Ở người trưởng thành, nội mạc mạch máu gồm khoảng mười ngàn tỷ ( $10^{13}$ ) tế bào hình thành nên một tổ chức nặng khoảng 1kg (lớn hơn gan), nếu gom thành một khối thì ngang với vài quả tim và nếu trải ra, nó có thể phủ kín cả sân tennis [15]. Với những đặc tính đó, nhiều tác giả cho rằng nội mạc mạch máu là một tuyến lớn nhất và quan trọng nhất của cơ thể.

### 1.2. Nguồn gốc tế bào nội mạc mạch máu [15]

Các tế bào nội mạc mạch máu có cùng nguồn gốc với tế bào tạo máu (haematopoietic), được hình thành từ các nguyên bào mạch, các tế bào lưỡng năng giống nguyên bào (blast-like bipotential cells). Các tế bào tiền thân hình thành từ phân bụng của động mạch chủ đoạn lưng, nằm trong vùng trung thận - sinh dục - động mạch chủ. Trung bì màng - tạng chuyển thành các tế bào trung mô, chúng biệt hóa thành các nguyên bào mạch. Nguyên bào mạch sau

đó phát triển thành tế bào tiền nội mạc trung gian, tiếp tục biệt hóa thành hoặc tế bào tạo máu hoặc tế bào nội mạc mạch máu. Các tế bào nội mạc mạch máu cũng có thể chuyển thành tế bào trung mô và tế bào cơ trơn nội mạc.

Có sự khác biệt rõ rệt về kiểu hình giữa các tế bào nội mạc mạch máu ở những phần khác nhau của hệ thống mạch máu. Những tế bào từ các vị trí khác nhau trên cùng một người không chỉ trình diện các thụ thể và kháng nguyên bề mặt khác nhau mà còn có thể sinh ra các đáp ứng khác nhau với cùng một kích thích. Thậm chí các tế bào ở cùng một đoạn của mạch máu cũng có thể có các đáp ứng khác nhau. Các đáp ứng của tế bào nội mạc mạch máu được nuôi cấy có thể không phản ánh đúng những đáp ứng thấy được ở cùng tế bào đó trên người, và những dòng tế bào nội mạc mạch máu được sử dụng ở nhiều nghiên cứu trong phòng thí nghiệm có thể có các kiểu trình diện dấu ấn chìa khóa khác so với những tế bào được nghiên cứu trên người.

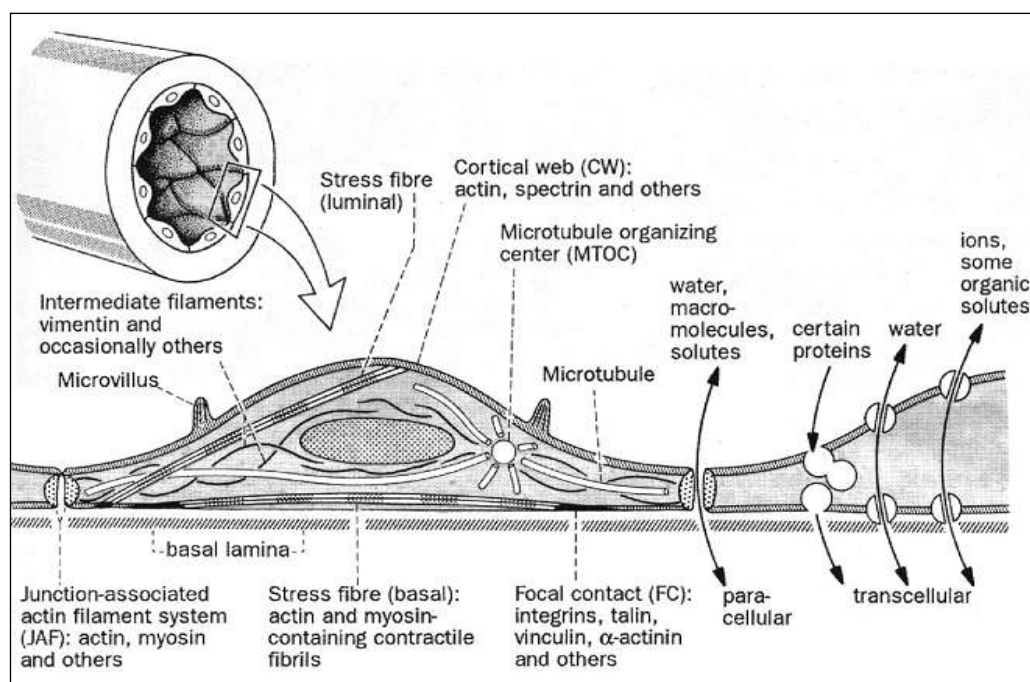
### **1.3. Cấu trúc giải phẫu và các đặc tính của tế bào nội mạc mạch máu [12]**

Về cơ bản, tế bào nội mạc mạch máu có các đặc điểm tương tự tất cả các tế bào của cơ thể người, với bào tương và các hạt cơ quan bao quanh một nhân và được bao bọc bởi màng tế bào. Màng tế bào là một lớp đôi phospholipid được chia tách bởi các khoang nước và có các protein phức hợp bất ngang qua, mà nó hoạt động như các thụ thể hoặc các kênh ion. Nhiều protein có thể thu nhỏ đi ngang qua bào tương như: actin, myosin, tropomyosin,  $\alpha$ -actin... theo kiểu vận chuyển chủ động. Một số có cấu trúc kiểu sợi vỏ (cortical web). Hệ thống dây actin ở chỗ nối liên kết với các đơn vị liên bào và những bó sợi giống sợi cơ có sọc hoặc các sợi căng (stress fibers) (hình 1.2).

#### **- Sợi vỏ**

Sợi vỏ bao phủ bề mặt bên trong của màng bao cơ (sarcolemma) và chịu trách nhiệm về hình dạng cũng như độ đàn hồi của tế bào. Sợi vỏ nhạy cảm với các thay đổi về áp lực nội mạc. Nó tăng tính căng cứng khi có tăng áp

suất nội mạch. Sự bám dính và đi xuyên qua tế bào nội mạc mạch máu của bạch cầu và tiểu cầu phụ thuộc vào tính toàn vẹn của lớp màng vỏ.



Hình 1.2. Cấu trúc của tế bào nội mạc mạch máu

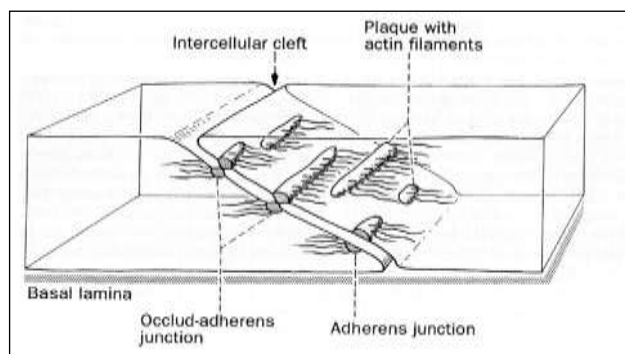
(Nguồn: Esper J. Ricardo, Nordaby A. Roberto et al. *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovascular diabetology* 2006; 5:4)

### - Hệ thống FAU

Hệ thống sợi actin liên kết với chỗ nối (junction-associated actin filament system), còn gọi là hệ thống FAU, được tìm thấy ở khoảng gian bào. Thông qua sự co hay giãn, hệ thống này kiểm soát kích thước của khoảng gian bào. Cũng bằng cách này, hệ thống FAU điều hòa sự qua lại của các chất hòa tan và các đại phân tử giữa dòng máu và khoảng dưới nội mạc. Chức năng của hệ thống FAU có thể bị thay đổi dưới tác động của nhiều yếu tố như các cytokine tiền viêm, các dạng oxygen tái hoạt, thrombin, yếu tố hoạt hóa tiểu cầu, gia tăng của nồng độ  $Ca^{++}$  trong các điều kiện thiếu máu cục bộ, sự kiệt quệ adenosin tri-phosphate (ATP) và các chất độc khác... Các yếu tố này làm “mở” khoảng gian bào từ đó làm thay đổi tính thấm của nội mạc mạch máu.

Hệ thống FAU có liên quan chặt chẽ với các phân tử kết dính gian bào, đặc biệt là VE-cadherine giúp duy trì sự cân bằng giữa lực dính và lực co rút.

Cả cAMP (nguồn gốc từ adenylate-cyclase) và guanine mono-phosphate vòng (cGMP), hình thành qua con đường phụ thuộc  $\text{Ca}^{++}$ -nitric oxide guanylate-cyclase, giúp ổn định hệ thống FAU và chống lại sự chia tách gian bào. Nitrates cũng tác động theo cách như vậy, trong khi đó sự hoạt hóa protein-kinase C (PKC) có tác dụng ngược lại.



Hình 1.3. Khoảng kẽ gian bào và các nút kết dính ở tế bào nội mạc mạch máu

(Nguồn: Esper J. Ricardo, Nordaby A. Roberto et al. *Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovascular diabetology* 2006; 5:4)

#### - Các sợi căng (stress)

Các sợi căng là những bó sợi dài, mảnh giống như sợi cơ kết hợp các sợi actin nằm rải rác với các sợi myosin giống như ở các sợi cơ vân. Chúng bắt chéo qua bào tương ở tất cả các hướng. Càng bị đè ép bởi dòng máu thì chúng càng dày hơn. Như tất cả các mô co giãn, sự co và giãn của sợi căng phụ thuộc vào nồng độ  $\text{Ca}^{++}$  nội bào và sự hiện diện của ATP. Chức năng cơ bản của chúng là để tạo hình dạng của tế bào thích nghi với những lực cơ học của dòng máu và sự trương phồng của vách, giúp giảm thiểu khả năng gây thương tổn tế bào. Khi dòng chảy tăng, sức đè ép tăng thì các tế bào bị làm dẹt đi, xếp thẳng hàng theo hướng của dòng máu, ngược lại, khi dòng chảy giảm, sức đè ép cũng giảm, các tế bào giảm thể tích của chúng làm mất đi tính thẳng hàng, khi đó chúng trông giống như những viên đá cuội lát đường.

Thay đổi về hình thái là yếu tố quan trọng của mao mạch bởi vì dòng chảy ở đây rất chậm và có thể ngừng chảy. Hiện tượng này có thể bắt gặp dưới tác dụng của serotonin, histamine, noradrenaline và thrombine. Ở mao mạch các tế bào máu thường lớn hơn đường kính mao mạch, nhưng dòng chảy

vẫn thông suốt do 2 cơ chế chính: (a) bởi khả năng biến dạng và mềm dẻo của cả tế bào máu và tế bào nội mạc mạch máu; (b) bởi sự nạp điện tích âm của cả 2 loại tế bào này, và do đó chúng đẩy nhau. Tế bào nội mạc mạch máu nạp điện tích âm do có nồng độ cao sialitic acid. Nếu nồng độ này bị giảm vì bất kỳ lý do gì, dòng chảy của máu sẽ bị rối loạn.

#### **- Các hốc (caveolae)**

Màng tế bào được bao phủ bởi những vùng lõm hình dạng như cổ chai, có khi giống như cái túi và có thể lồi ra ngoài màng tế bào. Đôi khi nó bị dẹt mỏng, không thể phân biệt với cấu trúc cơ bản của màng tế bào, nhưng tất cả chúng đều rất giàu lipid, sphingomyelin, những cấu trúc protein phức hợp và nhiều thụ thể. Các vị trí này được gọi là các hốc. Chúng nhiều đến nỗi ước tính chiếm khoảng 5-10% tổng diện tích bề mặt tế bào và được cho là những vùng thụ thể-đáp ứng (receptor-efector) của màng tế bào.

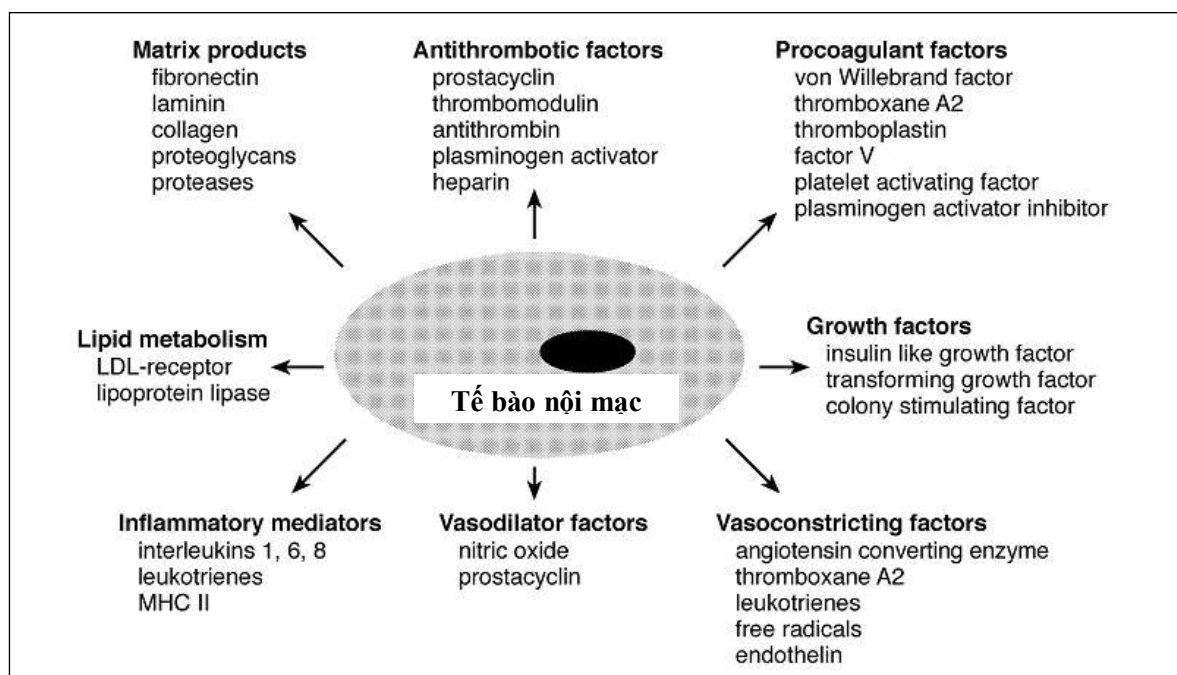
Ở trạng thái bình thường, có nhiều cách để vận chuyển các phân tử từ huyết tương xuyên qua hàng rào nội mạc mạch máu: (a) các liên kết gian bào, tác dụng chung như bộ lọc có kiểm soát bởi áp lực thủy tĩnh cho phép nước và các chất hòa tan đi qua; (b) các túi hình thành từ các hốc làm cho các đại phân tử dễ xuyên qua màng và bào tương; và (c) các kênh xuyên bào thực, thường được hình thành từ các hốc khác nhau giúp kết nối những vị trí đối diện của màng tế bào. Thông qua chúng, nội mạc mạch máu điều hòa sự vận chuyển của dịch và các đại phân tử giữa mạch máu và các khoang của tế bào. Khi chúng bị suy yếu ở vùng mao mạch tĩnh mạch thì phù xảy ra. Độc tố và các chất hoạt mạch có thể gây ra hiện tượng này.

#### **1.4. Chức năng của nội mạc mạch máu**

Tế bào nội mạc mạch máu hoạt động như một cấu trúc thụ thể – đáp ứng. Chúng nhận các kích thích hóa học hoặc sinh lý khác nhau xảy ra bên trong lòng mạch máu, từ đó điều chỉnh hình dạng mạch máu hoặc phóng thích những sản phẩm cần thiết để chống lại tác động của các kích thích, giúp duy trì sự hằng định nội môi.



Nội mạc mạch máu có khả năng sản xuất ra rất nhiều phân tử khác nhau, có tính chất đồng vận và đối vận, do đó giúp cân bằng các ảnh hưởng ở cả 2 hướng. Nội mạc mạch máu sản xuất các yếu tố giãn mạch và co mạch, yếu tố tiền đông và chống đông, yếu tố viêm và chống viêm, yếu tố tiêu và chống tiêu sợi huyết, yếu tố oxy hóa và chống oxy hóa, và nhiều chất khác nữa (hình 1.4).



Hình 1.4. Chức năng tổng hợp và chuyển hóa của tế bào nội mạc mạch máu

(Nguồn: Galley H.F, Webster N.R. *Physiology of the endothelium. British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(1): 105-113)

Các tế bào nội mạc mạch máu có vai trò trong việc duy trì bề mặt mô máu không sinh đông và điều hòa đông máu, tan đông, kết dính tiểu cầu, duy trì trương lực mạch máu và dòng chảy của máu. Nội mạc mạch máu có vai trò cực kỳ quan trọng cho sự hằng định nội môi của cơ thể.

Một đáp ứng mất kiểm soát của tế bào nội mạc mạch máu liên quan đến rất nhiều tiến trình bệnh lý, bao gồm vữa xơ động mạch (VXĐM), tăng huyết áp, tăng áp lực phổi, nhiễm khuẩn và các hội chứng viêm. Những bệnh lý này có liên quan đến tổn thương nội mạc mạch máu, rối loạn chức năng và hoạt tính nội mạc mạch máu. Sau đây là một số chức năng quan trọng của nội mạc mạch máu.

### ***1.4.1. Chức năng vận chuyển của nội mạc mạch máu [15]***

Nội mạc mạch máu là một rào cản quan trọng đối với sự di chuyển tự do của các tế bào và phân tử từ dòng máu đến các tế bào và lớp mô kẽ bên dưới, đáp ứng nhu cầu chuyển hóa của các tế bào mô xung quanh. Ngoài ra, sự phối hợp giữa các tế bào nội mạc mạch máu ở các vị trí liên kết chặt có tác dụng như một rào chắn chọn lọc đối với sự ra vào của các phân tử từ dòng máu.

#### ***- Vận chuyển Glucose***

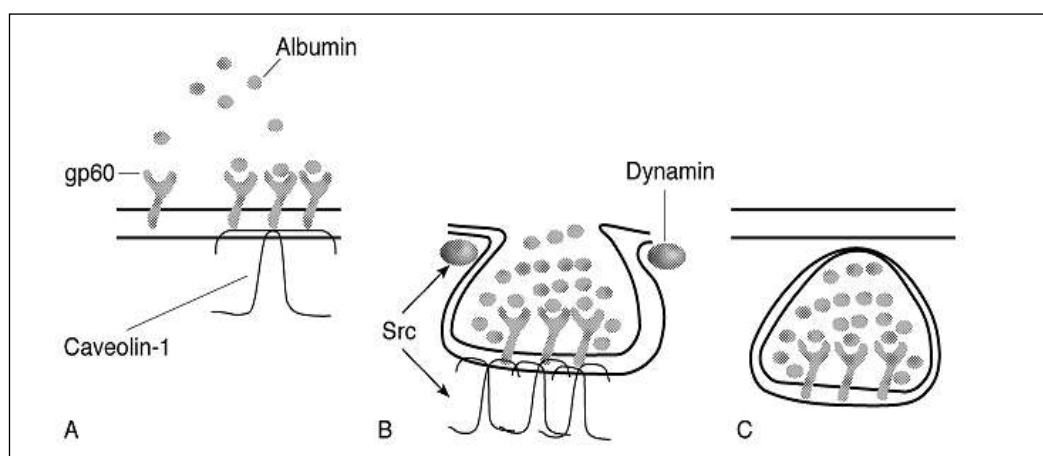
Có 7 thể loại vận chuyển Glucose trong gia đình gen trội protein vận chuyển glucose (GLUT) nhưng chỉ có GLUT-1 và GLUT-4 là trình diện ở tế bào nội mạc mạch máu. Việc điều hòa của GLUT-4 là một tiến trình thiết yếu trong kiểm soát sự vận chuyển glucose. Chúng đặc biệt quan trọng ở đái tháo đường và thiếu oxy máu. Hàng rào máu não là mô nội mạc mạch máu lớn trình diện các chất vận chuyển GLUT, tuy nhiên, các chất vận chuyển glucose cũng được phát hiện ở các tế bào nội mạc mạch máu khắp cơ thể, bao gồm tĩnh mạch rốn, mao mạch thượng thận, động mạch chủ, võng mạc, tim, nhau thai, mắt và tinh hoàn.

#### ***- Vận chuyển amino acid***

Có nhiều hệ thống vận chuyển amino acid ở tế bào nội mạc mạch máu, nhưng có lẽ quan trọng nhất là hệ thống vận chuyển amino acid  $y^+$  cation. Đây là cách mà L-arginine (chất nền của nitric oxide) được vận chuyển. Khi tổng hợp đánh giá tầm quan trọng của vai trò nitric oxide (NO) trong việc điều hòa trương lực mạch máu, điều đáng ngạc nhiên là chỉ có những thông tin hạn chế về ảnh hưởng của NO lên sự vận chuyển amino acid ở các tế bào nội mạc mạch máu. Một vài nghiên cứu cho thấy các cytokine như yếu tố hoại tử u anpha (TNF $\alpha$ ) có khả năng kích thích vận chuyển L-arginine ở tế bào nội mạc mạch máu, làm gia tăng sản xuất NO.

### - Vận chuyển qua hốc

Đây là hình thức vận chuyển quan trọng chịu trách nhiệm cho việc vận chuyển xuyên tế bào ở các tế bào nội mạc mạch máu. Vận chuyển xuyên tế bào thông qua các hốc là con đường chủ yếu giúp albumin xuyên qua nội mạc mạch máu (hình 1.5).



Hình 1.5. Vận chuyển albumin qua hình thức các hốc

(Nguồn: Galley H.F, Webster N.R. *Physiology of the endothelium. British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(1): 105-113)

Caveolin-1 là một protein làm giàn đỡ, nó được chèn vào bề mặt tương bào của màng để điều chỉnh việc hấp thụ các hốc. Ở nội mạc mạch máu, caveolin-1 điều chỉnh tín hiệu NO bằng cách gắn và duy trì enzyme NO Synthase (NOS) típ III (từ nội mạc mạch máu) ở trạng thái bất hoạt. Khi các kênh và bơm calcium dòng vào định vị trên các hốc, caveolin-1 cũng là một yếu tố xác định quan trọng của các tín hiệu calcium ở tế bào nội mạc.

### - Vận chuyển qua các liên kết chặt (tight junctions)

Vận chuyển qua các liên kết chặt là hình thức vận chuyển liên bào quan trọng (vận chuyển cận bào). Mặc dù tính thấm mạch máu phụ thuộc vào cả con đường vận chuyển cận bào cũng như con đường xuyên bào (qua hốc) của nội mạc, hiện tượng phù phát sinh chủ yếu là do rối loạn chức năng của liên kết chặt.

Ở các cá thể đa bào, một số cơ quan độc lập tương đối với tình trạng huyết động toàn thân và được bao bọc bởi những tấm tế bào nội mạc mạch máu. Ví dụ rõ nhất là ở hàng rào máu não. Chúng được hình thành từ những tế bào nội mạc mạch máu biệt hóa cao với chức năng liên kết chặt giúp bảo vệ hệ thống thần kinh trung ương. Liên kết chặt có thể có chức năng như một cái “cổng” (cho qua chọn lọc các phân tử) hoặc một “hàng rào” (không cho qua). Chức năng “cổng” điều hòa sự qua lại của các ion, nước và các đại phân tử khác nhau, thậm chí cả tế bào ung thư, thông qua các khoảng trống cận bào. Chức năng “cổng” có vai trò quan trọng trong phù, vàng da, ỉa chảy, và các di căn theo dòng máu. Bên cạnh đó, chức năng “hàng rào” duy trì sự phân cực của tế bào, ngăn chặn sự trộn lẫn của các phân tử ở màng đỉnh (nơi tiếp xúc với máu) với những phân tử ở màng bên của tế bào nội mô. Một số vi khuẩn và vi rút gây bệnh tấn công vào chức năng liên kết chặt, gây ra các ảnh hưởng bệnh lý lên hệ thống mạch máu (ví dụ như phù), lên đường tiêu hóa (viêm ruột nhiễm khuẩn), và lên đường hô hấp (như hội chứng tắc nghẽn hô hấp cấp).

#### ***1.4.2. Chức năng điều hòa trương lực mạch máu và vai trò của Nitric Oxid***

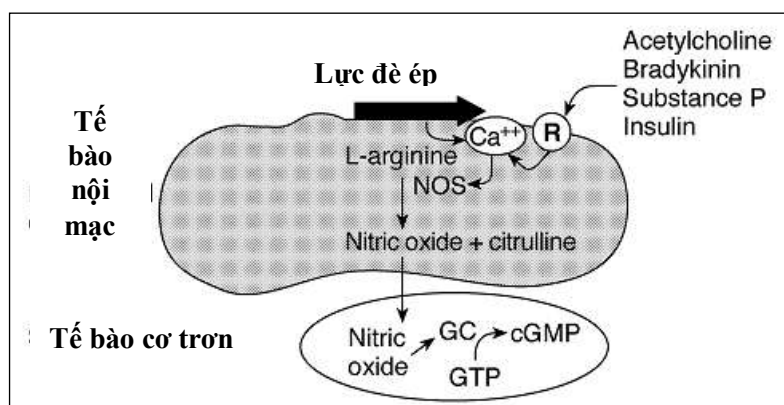
Như đã đề cập, tế bào nội mạc mạch máu sản xuất ra nhiều chất trung gian hóa học có tác dụng giãn mạch hoặc co mạch. Vai trò của nội mạc mạch máu là duy trì sự cân bằng giữa các tác nhân gây giãn mạch và co mạch, từ đó giúp điều hòa trương lực mạch máu. Sau đây là một số chất trung gian hóa học đã được phát hiện có nguồn gốc từ nội mạc mạch máu, có tác dụng lên việc duy trì trương lực mạch máu.

##### ***- Nitric Oxid (NO)***

Năm 1980, Furchgott và Zawadzki chứng minh rằng sự giãn các tế bào cơ trơn mạch máu khi đáp ứng với acetylcholine phụ thuộc vào sự toàn vẹn về giải phẫu của nội mạc mạch máu. Họ đặt tên yếu tố chịu trách nhiệm cho việc này là yếu tố giãn mạch nguồn gốc từ nội mạc mạch máu (EDRF: endothelium-derived relaxing factor). Bảy năm sau đó, EDRF được xác định là chất khí gốc tự do NO [3].

Những nghiên cứu về sau cho thấy nội mạc mạch máu sản xuất ra một số chất gây giãn mạch và co mạch, giúp điều hòa trương lực mạch máu, tái sử dụng và hoạt hóa của các tế bào viêm, và điều hòa đông máu. Trong số đó, chất trung gian hóa học quan trọng nhất chính là NO.

Nitric Oxide, prostacyclin, và yếu tố cường phân cực (hyperpolarizing factor) nguồn gốc nội mạc mạch máu là những chất có khả năng hoạt mạch. Chúng được bài tiết từ nội mạc mạch máu nhằm đáp ứng với các kích thích hóa học và thể dịch, và có thể ảnh hưởng sâu sắc đến cả chức năng lẫn cấu trúc của lớp cơ trơn mạch máu bên dưới. NO là một yếu tố giãn mạch chính. Cả hai loại enzyme NOS típ II (có thể từ cytokine) và NO típ III (hình thành từ nội mạc mạch máu) đều xúc tác cho phản ứng chuyển L-arginine thành NO (hình 1.6)[6][15].



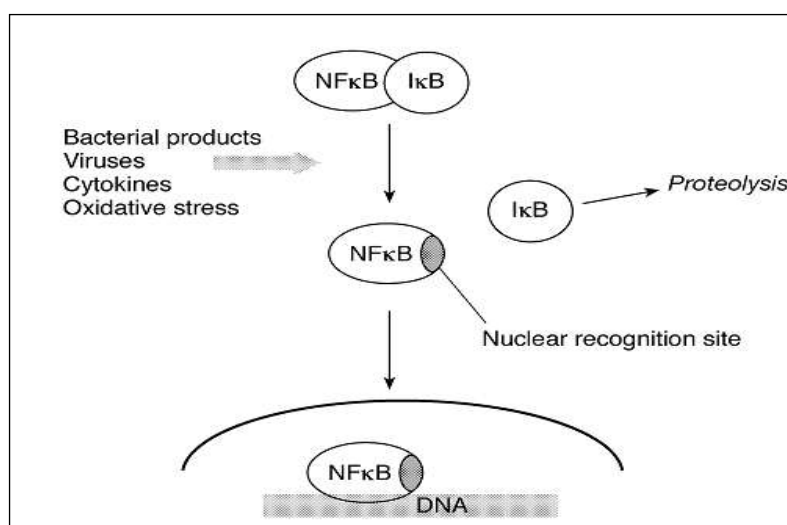
Hình 1.6. Sự hình thành NO từ nội mạc mạch máu

(Nguồn: Galley H.F, Webster N.R. *Physiology of the endothelium. British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(1): 105-113)

Caveolae đóng vai trò không thể thiếu trong việc điều hòa hoạt tính NOS nội mạc mạch máu. Hơn nữa, các cytokine tiền viêm cũng làm tăng hoạt tính của GTP-cyclohydrolase, một enzyme hạn chế tốc độ sản xuất tetrahydrobiopterin, là chất đồng tố với NOS. Các kênh vận chuyển amino acid  $y^+$  có cùng vị trí với NOS trên các hốc, và sự tái tuần hoàn của L-arginine từ L-citrulline qua trung gian các cytokine cũng đã được mô tả ở các tế bào nội mạc mạch máu.

Yếu tố nhân kappa B (NFκB: Nuclear factor kappa B) là một yếu tố sao chép nhạy cảm oxy hóa khử, nó kiểm soát sự trình diện gene của nhiều cytokine, các yếu tố phát triển (GF), các phân tử kết dính và các enzyme tham gia đáp ứng viêm và miễn dịch. NFκB được duy trì ở trạng thái bất hoạt trong tế bào chất bằng sự gắn kết với một siêu chất ức chế, IκB (hình 1.7).

Sự phân giải protein của IκB khi đáp ứng với các kích thích hoạt hóa, bao gồm lipopolysaccharide (LPS, endotoxin) và các cytokine với một bất nhạy oxy hóa khử thông thường, bộc lộ ra một vị trí nhân đã được ghi nhận. Điều này sau đó thúc đẩy NFκB di chuyển vào nhân, ở đó nó sẽ gắn với deoxyribonucleic acid (DNA) đích và làm trình diện của ribonucleotic thông tin (mRNA). NO tạo thành từ tế bào nội mạc mạch máu ức chế sự kết dính các phân tử thông qua sự ổn định của IκB, do đó làm yếu đi các đáp ứng tiền viêm [15].



Hình 1.7. Sự phóng thích NFκB dưới tác động của các yếu tố bên ngoài

(Nguồn: Galley H.F, Webster N.R. *Physiology of the endothelium. British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(1): 105-113)

#### - Endothelin (ET)

Chất gây co mạch ET cũng là sản phẩm của tế bào nội mạc mạch máu, nó có hiệu quả rõ rệt lên trương lực mạch máu. Có 3 loại ET, nhưng chỉ có ET-1 được sản xuất bởi nội mạc mạch máu. Tuy nhiên, thụ thể của ET có ở khắp nơi trên cơ thể. Vì thế, ngoài tác dụng co mạch, ET còn có tác dụng đa

chiều lên các mô không phải mạch máu. ET-1 gây co mạch thông qua kích thích các thụ thể ETA ở cơ trơn mạch máu, và gây giãn mạch thông qua kích thích các thụ thể ETB ở tế bào nội mạc mạch máu. Tuy nhiên, các thụ thể ETB cũng gây đáp ứng co mạch ở một vài mạch máu. ET-1 kích thích sự tăng sinh tế bào, làm tăng trình diện một số gene, bao gồm các gen tạo collagenase, prostaglandin endoperoxidase synthase, và yếu tố tăng trưởng nguồn gốc tiểu cầu (PDGF: platelet-derived growth factor) [15].

#### - *Các Leukotriene*

Các leukotriene điều hòa trương lực mạch máu và có các tác dụng lên tính thấm và tính kết dính của nội mạc mạch máu. Do tế bào nội mạc mạch máu không chứa 5-lipoxygenase, một enzyme cần thiết ở con đường arachidonic acid, nên không thể tạo leukotrienes từ arachidonic acid, nhưng chúng lại tương tác với các bạch cầu trung tính để chuyển hóa leukotrienes đã hình thành từ các bạch cầu trung tính được hoạt hóa. Prostacycline cũng được tổng hợp từ arachidonic acid bởi tế bào nội mạc mạch máu trong đáp ứng với các chất trung gian viêm, bao gồm interleukin-1, các PDGF và yếu tố tăng trưởng thuộc biểu mô. Giống như NO, prostacyclin là một chất giãn mạch, ức chế ngưng tập tiểu cầu và đông máu, và có thể đồng vận với NO ở khía cạnh này.

#### **1.4.3. Chức năng phòng vệ vật chủ (Host defence)[15]**

Các tế bào nội mạc mạch máu ở vị trí chiến lược trong phòng vệ vật chủ và viêm. Việc điều phối của đáp ứng viêm và miễn dịch phụ thuộc vào thông tin giữa các tế bào từ các phân tử hòa tan truyền đến các cytokine có nguồn gốc chung, bao gồm các chemokine, các yếu tố kích thích dòng (CSF: colony stimulating factors), interleukin (IL), các yếu tố tăng trưởng và các interferon. Chúng là những protein trọng lượng phân tử thấp có vai trò điều hòa cả biên độ lẫn thời gian của đáp ứng viêm và miễn dịch. Tế bào nội mạc mạch máu sản xuất và tái hoạt phần lớn các cytokine và các chất trung gian khác.

#### - *Các Chemokine*

Các loại chemokine của nội mạc mạch máu bao gồm  $\alpha$  chemokine,  $\beta$  chemokine và fractalkine, với các tác động lên các bạch cầu trung tính, bạch cầu ưa acid, các lympho T, các tế bào diệt tự nhiên và các bạch cầu đơn nhân.

Mặc dầu phổ tác dụng của chemokine chỉ hạn chế chủ yếu lên các bạch cầu, một vài nghiên cứu cũng cho thấy tác dụng của nó lên chức năng tế bào nội mạc mạch máu. IL-8, oncogene  $\alpha$  liên quan đến tăng trưởng và một vài chemokine  $\alpha$  khác kích thích sự tăng sinh và di trú của tế bào nội mạc mạch máu và là yếu tố sinh mạch. Tế bào nội mạc mạch máu nằm ở bề mặt chiến lược mô – máu và trình diện vài chemokine với các bạch cầu trong vòng tuần hoàn. Khi các chemokine được sản xuất với số lượng lớn, như trong ung thư và viêm mạn tính, chúng quy định nên tính kháng viêm hệ thống bằng cách làm giảm sự phóng thích của các thụ thể “chim môi” đối với TNF $\alpha$  và IL-1 vào vòng tuần hoàn.

#### *- Các phân tử kết dính*

Tế bào nội mạc mạch máu cũng điều hòa sự di chuyển của bạch cầu vào tổ chức thông qua các phân tử kết dính. Các phân tử này điều chỉnh sự kết dính bạch cầu với nội mạc mạch máu bằng cách gắn các ligand đặc hiệu lên bạch cầu. Tế bào nội mạc mạch máu tiết ra E-selectin, P-selectin, phân tử kết dính liên tế bào loại 1 (ICAM: intercellular adhesion molecule 1) và phân tử kết dính tế bào mạch máu (VCAM: vascular cell adhesion molecule). ICAM-1 và VCAM chỉ được tiết tối thiểu ở các tế bào nội mạc mạch máu lúc nghỉ, nhưng sự bài tiết của chúng gia tăng bởi sự hoạt hóa của các cytokine và LPS.

Không giống như tiểu cầu và các bạch cầu khác, các bạch cầu lympho có thể tương tác với tế bào nội mạc mạch máu dưới các điều kiện cơ bản thông qua các thụ thể L-selectin. Các bạch cầu lympho hoạt hóa tiết các integrin, như kháng nguyên liên kết chức năng bạch cầu 1 (LFA-1: leucocyte function associated antigen-1) hoặc kháng thể rất muộn 4 (VLA-4: very late antigen-4), mà chúng tương tác với ICAM và VCAM. Các phân tử kết dính của lớp L-selectin và  $\beta$ 2 integrin, như LFA-1 và Mac-1 (integrin alpha M, thụ



thể bỏ thể 3) liên quan đến sự kết dính thoáng qua của bạch cầu với tế bào nội mạc mạch máu. Các tế bào nội mạc mạch máu tiết ra yếu tố hoạt hóa tiểu cầu (PAF), giúp kiểm soát LFA-1 và Mac-1 trên các bạch cầu và sự trình diện P-selectin và E-selectin. Cơ chế bao gồm sự tương tác của glycoprotein IIb/IIIa của tiểu cầu với fibrinogen và các thụ thể vitronectin nội mạc.

Một khi đã kết dính, các tiểu cầu có khả năng kết dính bạch cầu trung tính với nội mạc bằng cách trình diện CD154, mà nó gắn với CD40 trên tế bào nội mạc mạch máu. Điều này làm trình diện các phân tử kết dính bạch cầu và các yếu tố mô trên bề mặt nội mạc mạch máu. Thrombin hoặc kích thích histamine tác động chọn lọc lên P-selectin ở tế bào nội mạc, trong khi các cytokine và kích thích LPS dẫn đến trình diện E-selectin. Sự di chuyển của các tế bào kết dính giữa các tế bào nội mạc cận kề và vào các mô đến vị trí nhiễm khuẩn hoặc tổn thương xảy ra thông qua các bước hoạt hóa liên tục, đều đặn, có kiểm soát chặt chẽ và phức tạp, cho phép tính toàn vẹn của chính bản thân nội mạc được duy trì trong khi ở cùng thời điểm đó cho phép sự di chuyển của các tế bào viêm đã được hoạt hóa đi ra khỏi vòng tuần hoàn đến vị trí viêm hoặc tổn thương.

#### *- Các cytokine và yếu tố tăng trưởng*

Tế bào nội mạc mạch máu sản xuất nhiều cytokine và GF khi đáp ứng với các kích thích với các cytokine, các sản phẩm vi khuẩn, hạ oxy máu, và các chất trung gian khác. Các yếu tố này gồm CSF đại thực bào-bạch cầu hạt, CSF bạch cầu hạt, CSF đại thực bào, các yếu tố tế bào gốc, IL-1 và IL-6. Mặc dù tế bào nội mạc không sản xuất ra chất đối kháng thụ thể kháng viêm IL-1, chúng lại làm trình diện các thụ thể TNF P55 và P75. Tế bào nội mạc cũng phản ứng với một số lượng lớn các cytokine, dẫn đến các đáp ứng miễn dịch, viêm, huyết khối và sinh mạch. Nhiều trong số các biểu hiện đó của các đáp ứng này có liên can đến các tiến trình bệnh sinh.

#### ***1.4.4. Chức năng cầm máu và đông máu [15]***

Các thụ thể liên quan đến đông máu trên bề mặt các tế bào mạch máu và các protein đông máu của vòng tuần hoàn được kiểm soát một cách chặt chẽ để điều hòa sự đông máu và khởi động đáp ứng đông máu với tổn thương mạch máu. Nội mạc mạch máu và các tế bào cơ trơn tiết ra nhiều protein tham gia trực tiếp vào quá trình cầm máu. Sự gắn các protein đông máu đã được hoạt hóa lên các thụ thể đặc hiệu của chúng trên bề mặt tế bào mạch máu ngược trở lại hoạt hóa các tế bào này và dẫn đến sự trình diện của các gene liên quan đến đông máu, tăng sinh mạch máu, kết dính bạch cầu, điều hòa trương lực thành mạch...v.v. Các tín hiệu đó thúc đẩy sự trình diện của gene đích qua trung gian các thụ thể hoạt hóa enzyme protease được tách ra từ các protease đông máu. Tuy nhiên, những khác biệt về cơ chế hoạt hóa các thụ thể này, cũng như sự hiện diện của các thụ thể đặc hiệu cho mỗi protein đông máu và các cấu trúc của các yếu tố thúc đẩy gene đích, có thể chứng minh tính đặc hiệu về đáp ứng của các loại tế bào mạch máu với các yếu tố đông máu khác nhau.

Yếu tố mô là thụ thể đối với yếu tố VII và là chất tiền đông. Nó bị ức chế bởi các chất ức chế yếu tố mô, được tổng hợp chủ yếu bởi tế bào nội mạc mạch máu dưới những điều kiện cơ bản và được gắn với bề mặt tế bào nội mạc mạch máu. Sự trình diện yếu tố mô dẫn đến hoạt hóa yếu tố X, mà nó sau đó kết hợp với yếu tố Va để chuyển prothrombin thành thrombin. Thrombin là một protein đa chức năng có một số tác dụng chống đông hằng định nội môi quan trọng cũng như hoạt tính tiền đông. Nó gắn với thrombomodulin được trình diện trên bề mặt tế bào nội mạc mạch máu, là chất đệm sinh lý chính đối với các tác dụng tiền đông của thrombin lên mạch máu bình thường. Do thrombomodulin gắn lên thrombin cùng vị trí với fibrinogen, tiểu cầu, hoặc yếu tố V, nên tất cả các chức năng này bị khóa. Để thay thế, phức hợp thrombin-thrombomodulin hoạt hóa protein C (qua một vị trí khác trên phân tử thrombin), khởi động con đường hoạt hóa protein C. Tiến trình này được tăng cường bởi thụ thể protein C nội mạc. Protein C hoạt hóa phải phân ly từ

thụ thể protein C nội mạc trước khi nó có thể gắn với protein S và có chức năng như một chất chống đông thông qua hoạt hóa yếu tố Va.

Ngoài tác dụng chống đông và tiền đông, thrombin cũng tham gia vào quá trình viêm và có thể điều chỉnh sự trình diện P-selectin tế bào nội mạc mạch máu thông qua yếu tố von Willebrand (vWF). Thrombin cũng có tính hóa hướng động đối với bạch cầu đa nhân và là chất dẫn cho sự trình diện PAF ở tế bào nội mạc mạch máu. Phần lớn vWF có nguồn gốc từ tế bào nội mạc mạch máu, nó tổng hợp 2 dạng: vWF nhị trùng, được tiết vào huyết tương và mô dưới nội mạc, và vWF hạt đa trùng, được tích trữ ở các thể Weibel-Palade trong tế bào nội mạc mạch máu để di chuyển nhanh nhằm đáp ứng với các phân tử hoạt hóa như thrombin. vWF gắn và ổn định yếu tố VIII và là một đồng tố với tiểu cầu gắn với lưới ngoại bào ngoại bào đã phơi bày ở các thành mạch bị tổn thương. Cả nhiễm khuẩn và quá trình viêm đều có thể làm tăng vWF huyết tương.

Tế bào nội mạc mạch máu cũng sản xuất ectonucleotidase, là enzyme khử phosphoryl ADP thành AMP và sau đó thành adenosine và ức chế ngưng tập tiểu cầu.

#### ***1.4.5. Chức năng tân sinh mạch [15]***

Yếu tố tăng trưởng nội mạc mạch máu (VEGF) là một yếu tố sinh mạch được sản xuất bởi nhiều tế bào, bao gồm tế bào nội mạc mạch máu với các thụ thể chuyên biệt trên nội mạc mạch máu. Sinh mạch là sự hình thành các mạch máu mới từ nội mạc có trước qua trung gian VEGF. VEGF quy định nên đáp ứng viêm thông qua kích thích sự phóng thích các phân tử kết dính, metalloproteinase và NO, thông qua yếu tố sao chép AP1 (activator protein 1).

## **Chương 2**

### **VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH**

Vữa xơ động mạch là một trong những nguyên nhân hàng đầu gây tử vong và tàn phế ở các nước phát triển. Những dự báo gần đây ước tính vào năm 2020, bệnh tim mạch mà đặc biệt là VXĐM sẽ trở thành gánh nặng bệnh tật hàng đầu của toàn cầu [20]. Tổn thương của VXĐM xảy ra chủ yếu ở các động mạch có cơ đàn hồi kích thước trung bình hoặc lớn [31] và gây ra những biểu hiện lâm sàng khác nhau tùy thuộc vào giường mạch máu bị ảnh hưởng. VXĐM vành thường gây ra nhồi máu cơ tim và đau thắt ngực. Vữa xơ các động mạch cung cấp máu cho hệ thần kinh trung ương thường gây ra đột quỵ và thiếu máu não thoáng qua. Ở tuần hoàn ngoại biên, VXĐM gây ra triệu chứng khập khiễng cách hồi và chứng hoại thư có thể phải cắt cụt chi. Ảnh hưởng lên tuần hoàn nội tạng có thể gây thiếu máu cục bộ mạc treo. VXĐM có thể ảnh hưởng đến thận hoặc là trực tiếp (ví dụ hẹp động mạch thận) hoặc gián tiếp như là một vị trí thường gặp của lớp mạch do vữa xơ.

Tiến trình bệnh sinh VXĐM ở người diễn ra trong nhiều năm, thường là nhiều thập niên [8]. Sau một khoảng thời gian im lặng kéo dài, VXĐM trở nên có biểu hiện lâm sàng. Các biểu hiện lâm sàng của vữa xơ có thể là mạn tính: đau thắt ngực ổn định, liên quan đến gắng sức, khập khiễng cách hồi lập đi lập lại. Ngoài ra, những biến chứng cấp nguy kịch như nhồi máu cơ tim, đột quỵ hoặc đột tử do tim có thể là báo hiệu lâm sàng đầu tiên của VXĐM. Những cá

thể khác có thể không bao giờ có các biểu hiện lâm sàng của bệnh lý động mạch bất chấp có vữa xơ lan rộng được chứng minh sau mổ tử thi.

## **2.1. Định nghĩa và phân loại tổn thương [20]**

Thuật ngữ vữa xơ động mạch (atherosclerosis) có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp, với từ “athero” có nghĩa là cháo hồ (gruel), tương ứng với vùng lõi hoại tử ở phần nền của mảng vữa xơ, và từ “sclerosis” nghĩa là cứng, chai, để chỉ cho phần vỏ xơ phía bờ trong lòng của mảng vữa.

Những mô tả bệnh học sớm nhất của các tổn thương vữa xơ là sự thay đổi hình thái học của những vết mỡ (fatty streak) đến các cục vữa xơ (fibroatheromas: Fas) và các mảng vữa xơ tiến triển (advanced plaques) biến chứng gây chảy máu, can xi hóa, loét, và gây nghẽn mạch. Vào giữa thập niên 90, các thuật ngữ được dùng để mô tả mảng vữa xơ đã được tái xác lập bởi Hội Tim mạch Hoa Kỳ .

Phân loại tổn thương theo AHA bao gồm 6 mức khác nhau gồm:

- type I: dày nội mạc mạch máu thích ứng (adaptive intimal thickening)
- type II: vết mỡ.
- type III: các tổn thương trung gian hoặc chuyển tiếp.
- type IV: mảng vữa tiến triển.
- Type V: u vữa xơ hoặc u vữa với bao xơ dày.
- Type VI: mảng vữa xơ biến chứng với loét bề mặt, và/hoặc tụ máu-xuất huyết, và/hoặc nghẽn mạch.

Một phiên bản điều chỉnh mới của phân loại AHA đưa ra các mô tả chi tiết hơn về hình thái của tổn thương vữa xơ. Trong phân loại mới này, các tổn thương từ típ I tới típ IV của AHA được thay bằng thuật ngữ mô tả gồm dày nội mạc mạch máu thích ứng, u vàng nội mạc mạch máu, dày nội mạc mạch máu bệnh lý, và mảng vữa xơ, như trình bày trong bảng sau.

Bảng 2.1. Phân loại AHA điều chỉnh dựa vào mô tả hình thái

<b>Tổn thương</b>	<b>Mô tả</b>	<b>Nghẽn mạch</b>
<b><i>Các tổn thương nội mạc mạch máu không vữa xơ (Nonatherosclerotic intimal lesions)</i></b>		
Dày nội mạc mạch máu (Intimal thickening)	Tích lũy bình thường của tế bào cơ trơn ở nội mạc mạch máu mà không có lipid hoặc các tế bào bọt đại thực bào	Không có
U vàng nội mạc mạch máu (Intimal xanthoma)	Tích lũy trên bề mặt của các tế bào bọt mà không có lõi hoại tử hoặc lớp vỏ xơ; dựa vào các dữ liệu ở người và động vật, các tổn thương như vậy thường thoái triển.	Không có
<b><i>Các tổn thương vữa xơ tiến triển (Progressive atherosclerotic lesions)</i></b>		
Dày nội mạc mạch máu bệnh lý (Pathologic intimal thickening)	Mảng vữa xơ giàu tế bào cơ trơn với proteoglycan lưới ngoại bào và tích lũy cục bộ lipid ngoại bào.	Không có
U vữa vỏ xơ (Fibrous cap atheroma)	-Hoại tử sớm: thâm nhiễm đại thực bào cục bộ vào vùng lipid với một lớp vỏ xơ bao bên ngoài. -Hoại tử muộn: mất lưới ngoại bào và những mảnh vụn tế bào lan tỏa với một lớp	Không có

	bao xơ bọc bên ngoài.	
U vừa xơ vỏ mỏng (Thin cap fibroatheroma)	Một vỏ xơ mỏng (<65 μm) thâm nhiễm bởi các đại thực bào và bạch cầu lympho, hiếm hoặc không có tế bào cơ trơn và một lõi hoại tử bên trong tương đối lớn; lắng fibrin/xuất huyết nội màng vừa có thể có.	Không có
<b>Các tổn thương thuyên tắc cấp (<i>Lesions with acute thrombi</i>)</b>		
Vỡ mảng vừa xơ (Plaque rupture)	Mảng vừa xơ bị vỡ lớp vỏ bọc; cục máu đông lòng mạch ăn thông với lõi hoại tử bên dưới.	Lấp mạch hoặc chưa lấp
Xói mảng vừa xơ (Plaque erosion)	Sự hình thành mảng vừa xơ như ở trên; không có sự ăn thông của cục máu đông với lõi hoại tử; có thể xảy ra trên nền mảng vừa xơ của dày nội mạc mạch máu bệnh lý hoặc u vừa xơ.	Thường không lấp mạch
Nốt can xi (Calcified nodule)	Sự lồi ra của các nốt can xi với một mảng xơ-can xi bên dưới mà không có hoặc có rất ít hoại tử.	Thường không lấp mạch
<b>Các tổn thương thuyên tắc lành sẹo (<i>Lesions with healed thrombi</i>)</b>		
Xơ hóa (Fibrotic) (không có can xi)  Xơ-can xi (Fibrocalcific) (+/- lõi hoại tử)	Mảng xơ giàu collagen kèm hẹp lòng mạch có ý nghĩa; các tổn thương có thể có những vùng lớn can xi với vài tế bào viêm và không hoặc có rất ít hoại tử; các tổn thương này có thể đại diện cho các vùng xói lở hoặc bị vỡ đã lành sẹo.	Không có
* <i>Điều chỉnh bởi Virmani và cộng sự.</i>		

(Nguồn: Harrison's Principles of Internal Medicine. Seventeenth Edition, 2008;

The McGraw-Hill Companies, Inc )

## 2.2. Bệnh nguyên

Bệnh nguyên của VXĐM vẫn chưa được biết rõ, nhưng có nhiều yếu tố ảnh hưởng đến sự tiến triển của mảng vữa. Những yếu tố này bao gồm các yếu tố di truyền và mắc phải trong đó có các yếu tố có thể can thiệp được và không can thiệp được. Các tiến trình tham gia gây tổn thương VXĐM bao gồm: đông máu, viêm, rối loạn chuyển hóa lipid, tổn thương nội mạc mạch máu và tăng sinh tế bào cơ trơn... Những yếu tố ảnh hưởng lên tiến trình này có thể ức chế hoặc làm tăng thêm VXĐM. Yếu tố nguy cơ thường gặp nhất là tiền sử gia đình, tăng lipid máu, đái tháo đường, hút thuốc lá, tăng huyết áp, và chế độ ăn thiếu các chất chống oxy hóa [1][7]. Các đại thực bào viêm đóng vai trò quan trọng trong tất cả các giai đoạn của tiến trình vữa xơ; tăng lipid máu thúc đẩy sự thâm nhiễm đại thực bào vào nội mạc mạch máu là một trong những thay đổi bệnh lý sớm nhất [4][17]. Chính vì điều đó, nhiều tác giả cho rằng VXĐM là một bệnh lý viêm [19][29][31].

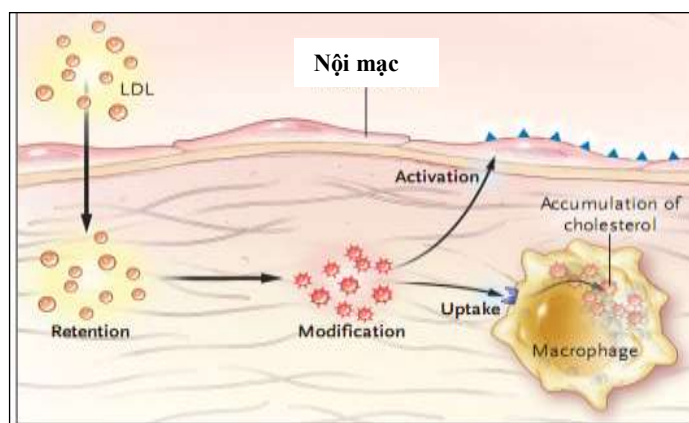
### **2.3. Tiến trình vữa xơ động mạch [20]**

#### **2.3.1. Sự tích lũy và biến đổi của lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL)**

Tổng hợp các kết quả thử nghiệm trên động vật và các nghiên cứu VXĐM ở người cho thấy vệt mỡ là tổn thương khởi đầu của VXĐM. Dạng tổn thương sớm này có lẽ là do gia tăng sự di trú các LDL ở các vùng dưới nội mạc mạch máu. Sự tích lũy của các phân tử LDL không chỉ đơn thuần do tăng tính thấm, hoặc tạo kẽ hở giữa lớp nội mạc mạch máu bao phủ mà chủ yếu là do các lipoprotein này có thể tập trung ở thành động mạch vì chúng gắn với các phân tử của lưới ngoại bào, làm tăng thời gian cư trú của các phân tử giàu lipid này bên trong thành động mạch. Các lipoprotein tích lũy trong khoảng ngoại bào của nội mạc động mạch liên quan với các glycosaminoglycan của lưới ngoại bào, một sự tương tác có thể làm chậm sự thải trừ các phân tử giàu lipid này ra khỏi nội mạc mạch máu. Các phân tử lipoprotein ở khoang ngoại bào nội mạc mạch máu, được giữ lại bằng cách gắn với các đại phân tử của lưới ngoại bào, có thể trải qua sự biến đổi oxy hóa. Có nhiều bằng chứng về vai trò của các sản phẩm lipoprotein oxy hóa trong bệnh sinh VXĐM. Các



lipoprotein bị cô lập khỏi các chất chống oxy hóa ở huyết tương vào khoảng ngoại bào nội mạc trở nên đặc biệt nhạy cảm với sự biến đổi oxy hóa, làm phát sinh các chất hydroperoxide, lysophospholipid, oxysterol, và các sản phẩm thoái giáng aldehydic của acid béo và phospholipids. Sự sản xuất tại chỗ của hypochlorous acid bởi myeloperoxidase liên quan với các tế bào viêm trong mảng vữa tạo nên những mẫu chlorid hóa như chlorotyrosyl moieties.



Hình 2.1. Sự tích lũy và biến đổi của lipoprotein tỷ trọng thấp (LDL) ở dưới nội mạc mạch máu

(Nguồn: *Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. NEJM 2005;352:1687*)

### 2.3.2. Sự bắt giữ của bạch cầu

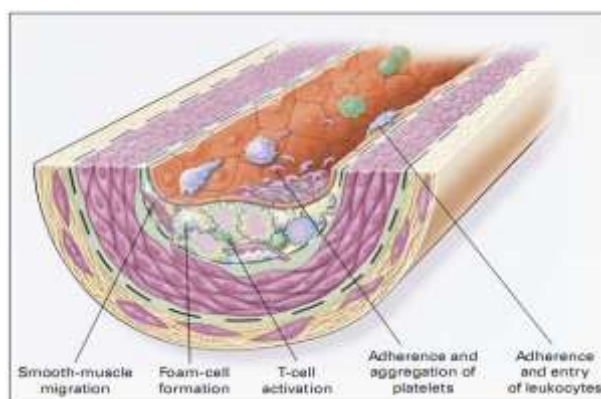
Tích lũy bạch cầu là đặc trưng của sự hình thành các tổn thương vữa xơ sớm. Như vậy từ bước khởi đầu, VXĐM đã bao gồm các yếu tố của viêm, một tiến trình mà cho đến nay đã được chứng minh trong bệnh sinh của bệnh này. Các loại tế bào viêm điển hình tìm thấy trong các cục vữa gồm đại thực bào nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và các tế bào lympho. Một số phân tử kết dính hoặc các thụ thể của bạch cầu trình diện trên bề mặt của tế bào nội mạc mạch động mạch tham dự vào sự bắt giữ của bạch cầu đối với các u vữa mới hình thành. Các thành phần của LDL đã được biến đổi oxy hóa có thể làm tăng trình diện các phân tử kết dính bạch cầu. Điều này giải thích vì sao sự tích lũy lipoprotein ở nội mạc động mạch có thể liên kết về mặt cơ chế với sự bắt giữ của bạch cầu, một sự kiện chìa khóa cho việc hình thành tổn thương.

Lực cơ học tác động vào lòng mạch cũng có thể làm tăng sự trình diện của các phân tử kết dính bạch cầu. Giải thích vì sao hay có tổn thương vữa xơ ở những vị trí chia nhánh, vì ở đây thường có rối loạn về dòng chảy. Ở mạch máu bình thường, lực đè ép lên lòng mạch làm tăng sản xuất NO bởi tế bào nội mạc mạch máu. Phân tử này ngoài đặc tính gây giãn mạch, với nồng độ ở mức thấp (được sản xuất chủ yếu bởi nội mạc mạch máu) có thể tác dụng như là một nội tiết tố có tác dụng kháng viêm tại chỗ, ví dụ, hạn chế sự trình diện các phân tử kết dính tại chỗ. Điều này giải thích vì sao các lực huyết động có thể ảnh hưởng lên các biến đổi của tế bào làm nền tảng cho khởi đầu tổn thương vữa xơ, và giải thích cho vị trí ưu thế của tổn thương vữa xơ ở nơi có rối loạn lực đè ép lòng mạch.

Một khi được gắn lên bề mặt của tế bào nội mạc bởi các thụ thể kết dính, các bạch cầu đơn nhân và bạch cầu lympho xâm nhập vào lớp nội mạc và cư trú ở đó.

### **2.3.3. Sự hình thành tế bào bọt**

Một khi đã cư trú trong nội mạc, các bạch cầu đơn nhân phát triển thành các đại thực bào và trở thành các tế bào bọt chứa đầy lipid. Các bạch cầu đơn nhân gắn với nội mạc mạch máu, di trú vào lớp nội mạc và biến thành các đại thực bào, khởi động cho sự hình thành các vệt mỡ, một tiền tố của một mảng vữa xơ hình thành đầy đủ.

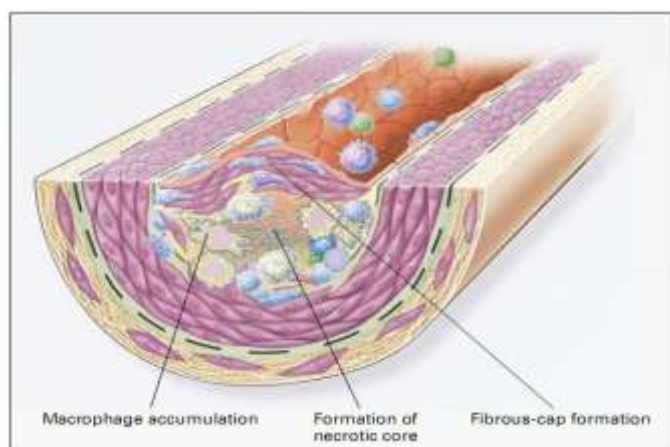


*Hình 2.2. Sự hình thành vệt mỡ trong vữa xơ động mạch*

(Nguồn: Ross R. *Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. The NEJM* 1999; 340(2): 115-126)

### **2.3.4. Sự phát triển của mảng vữa và biến chứng**

Mặc dù vệt mỡ thường thúc đẩy sự hình thành các mảng vữa tiến triển nhưng không phải tất cả vệt mỡ đều tạo thành mảng vữa xơ hoàn chỉnh. Bằng cách tiêu thụ lipid từ khoang ngoại bào, các bạch cầu đơn nhân có thể loại bỏ các lipoprotein ra khỏi các tổn thương đang phát triển. Một số đại thực bào giàu lipid có thể rời khỏi vách động mạch trong tiến trình này. Vì thế sự hình thành mảng vữa xơ chỉ xảy ra khi lượng lipid đi vào thành động mạch vượt quá khả năng thải loại của các bạch cầu đơn nhân.



Hình 2.3. Sự hình thành của một tổn thương vữa xơ tiến triển và biến chứng

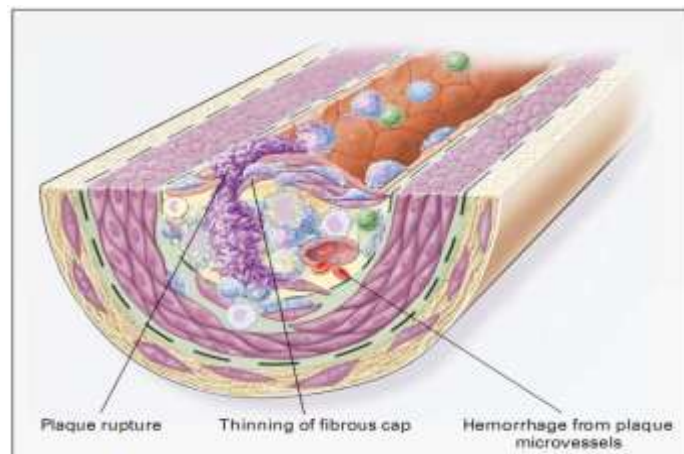
(Nguồn: Ross R. *Atherosclerosis-An Inflammatory Disease*. *The NEJM* 1999; 340(2): 115-126)

Một số tế bào bọt có thể chết do hiện tượng chết tế bào chương trình (còn gọi là apoptosis), kết quả là hình thành nên những ổ khu trú giàu lipid gọi là lõi hoại tử nằm trong mảng vữa xơ đã được hình thành. Trong khi sự tích lũy của các đại thực bào giàu lipid là đặc trưng của vệt mỡ thì việc xây dựng các mô xơ hình thành bởi lưới ngoại bào là điển hình của tổn thương vữa xơ tiến triển. Một số yếu tố tăng trưởng hoặc các cytokine được phóng thích bởi các bạch cầu đơn nhân có thể kích thích sự tăng sinh và hình thành tế bào cơ trơn ở lưới ngoại bào. Các cytokine tìm thấy ở mảng vữa bao gồm IL1, TNF- $\alpha$  có thể thúc đẩy sự sản xuất tại chỗ các yếu tố tăng trưởng bao gồm các dạng của PDGF, các yếu tố tăng trưởng nguyên bào xơ (fibroblast), và những yếu tố khác có thể quy định sự tiến triển và biến chứng của mảng vữa.

Các mảng vữa xơ tiến triển và biến chứng gây chảy máu vi mạch của động mạch, can xi hóa, loét, và gây nghẽn mạch.

### 2.3.5. Sự phát triển của mảng vữa xơ

Mặc dù nghiên cứu VXĐM đã tập trung nhiều sự chú ý vào sự tăng sinh của tế bào cơ trơn, như trong trường hợp các đại thực bào, các tế bào cơ trơn cũng trải qua quá trình chết tế bào chương trình trong các mảng vữa xơ. Thật vậy, cục vữa phức hợp thường có đặc tính xơ hóa và thiếu tính cường tế bào ở những tổn thương ít tiến triển. Sự khan hiếm tương đối của tế bào cơ trơn trong các cục vữa tiến triển có lẽ do ưu thế của các chất trung gian như yếu tố tăng trưởng chuyển dạng  $\beta$  (transforming growth factor  $\beta$ ) hoặc interferon- $\gamma$  (chúng có thể ức chế sự tăng sinh tế bào cơ trơn) và cũng do hiện tượng chết chương trình tế bào cơ trơn.



Hình 2.4. Mảng vữa xơ không ổn định trong vữa xơ động mạch

(nguồn: Ross R. *Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. The NEJM* 1999; 340(2): 115-126)

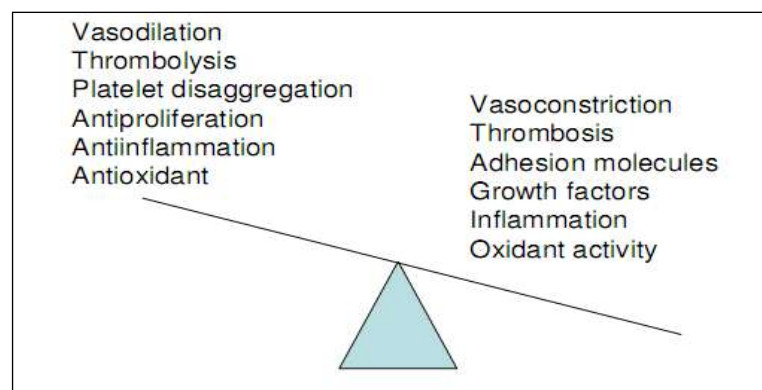
Như vậy, trong thời gian phát triển của mảng vữa, một sự cân bằng phức tạp giữa thu nhận và thải trừ các lipoprotein và bạch cầu, tăng sinh tế bào và chết tế bào, sự sản xuất của lưới ngoại bào và sự tái cấu trúc cũng như can xi hóa và tân sinh mạch quy định nên hình dạng của tổn thương. Ngoài ra, sự gắn kết giữa các yếu tố nguy cơ vữa xơ, viêm, sự thay đổi hành vi của các chính tế bào thành mạch máu và sự thâm nhiễm các bạch cầu là cơ sở bệnh sinh phức tạp của các tổn thương này. Mảng vữa xơ có thể vỡ gây biến chứng, hoặc tiến triển thành tổn thương lành sẹo ở thành mạch.

### Chương 3

## RỐI LOẠN CHỨC NĂNG NỘI MẠC MẠCH MÁU VÀ VỮA XƠ ĐỘNG MẠCH

### 3.1. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu

Nội mạc mạch máu có chức năng quan trọng trong việc duy trì trương lực mạch máu cũng như đảm bảo sự hằng định nội môi của mạch máu. Bằng cách sản xuất và điều tiết các chất trung gian hóa học, nội mạc mạch máu duy trì sự cân bằng giữa trạng thái giãn mạch và co mạch, đông và chống đông máu, kết dính và chống ngưng kết tiểu cầu, tăng sinh và chống tăng sinh, viêm và chống viêm, oxy hóa và chống oxy hóa (hình 3.1). Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu xảy ra khi nội mạc mạch máu mất khả năng duy trì sự cân bằng giữa các hệ thống đối lập trên. Khi đó, cán cân nghiêng về phía có đặc tính gây vữa xơ như co thắt mạch, tăng đông, kết dính tiểu cầu, tăng sinh, viêm và oxy hóa [12][13][40][42].



*Hình 3.1. Chức năng điều hòa của nội mạc mạch máu: Bình thường và chống vữa xơ so với rối loạn và mang đặc tính vữa xơ.*

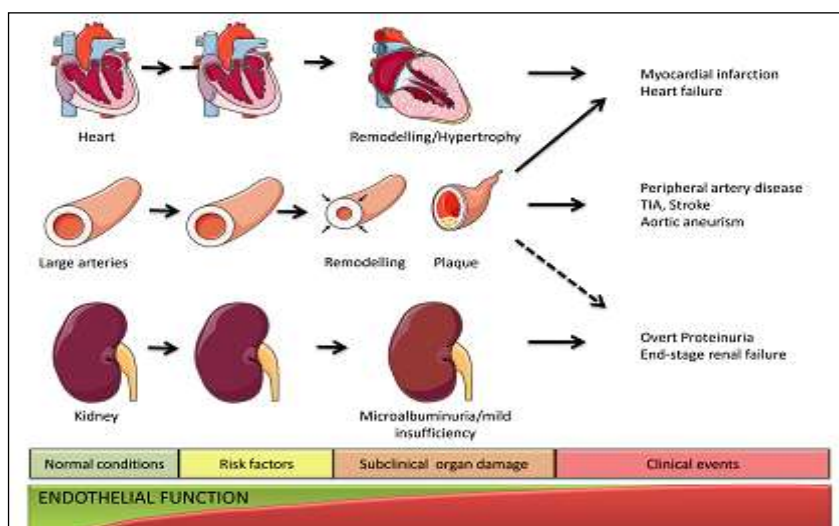
*(Nguồn: Esper J. Ricardo, Nordaby A. Roberto et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. Cardiovascular diabetology 2006; 5:4)*

### **3.2. Vai trò của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trong vữa xơ động mạch**

Kết quả từ nhiều nghiên cứu đã chứng minh rối loạn chức năng nội mạc mạch máu có thể đóng vai trò quan trọng trong bệnh sinh của VXĐM [11][16][28][44]. VXĐM là do các đáp ứng viêm quá mức và tăng sinh fibrin. Những thay đổi sớm nhất ở thành mạch máu là sự hình thành những vệt mỡ và sự kết dính bạch cầu đơn nhân. Các cytokine, GF, lipid và các enzyme điều chỉnh chức năng tế bào, dẫn đến tích lũy lipid, co thắt mạch và thúc đẩy đông máu. Phần nội mạc mạch máu được hoạt hóa đòi hỏi sự kết dính và sự di trú của bạch cầu đơn nhân tới lớp dưới nội mạc. Ngoài ra endothelin là một chất ái hóa học đối với bạch cầu đơn nhân. Nội mạc mạch máu oxy hóa LDL, sự tích lũy bạch cầu đơn nhân có thể đại diện cho nỗ lực loại bỏ LDL oxy hóa ở lớp dưới nội mạc. Các bạch cầu đơn nhân hoạt hóa tiết TNF $\alpha$  và IL-1, với sự kích hoạt thứ phát của các GF bởi tế bào nội mạc và tế bào cơ trơn mạch máu. LDL oxy hóa kích thích sản xuất cả endothelin và E-selectin [24].

Các lipid (đặc biệt là LDL) và stress oxy hóa đóng vai trò chính làm suy giảm chức năng nội mạc mạch máu bằng việc giảm khả dụng sinh học của NO và hoạt hóa con đường tín hiệu tiền viêm như NF $\kappa$ B. LDL và stress oxy hóa cũng làm giảm cấu trúc và chức năng các hóc. Những tác động hóa sinh lên nội mạc mạch máu, bao gồm lực đè ép từ sự hỗn loạn phân bố dòng máu chảy, cũng hoạt hóa nội mạc mạch máu, làm tăng rối loạn vận mạch và thúc đẩy viêm bởi kích hoạt các gene tiền vữa xơ. Ngược lại, lực đè ép cơ học lớp ngoài bình thường thúc đẩy sự trình diện của các gene có thể bảo vệ chống lại vữa xơ.

Ludmer và cộng sự đã cung cấp bằng chứng đầu tiên ở người về sự giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu bị suy giảm hiện diện trong VXĐM. Với tet acetylcholine, các nhà nghiên cứu đã quan sát được hiện tượng co thắt kịch phát ở động mạch vành của những bệnh nhân bị bệnh động mạch vành mức độ nhẹ cũng như đang tiến triển, chứng tỏ rối loạn chức năng nội mạc hiện diện ở giai đoạn sớm của VXĐM [10][30]. Hơn nữa, trong các nghiên cứu sử dụng hoặc tet acetylcholine hoặc đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy, rối loạn chức năng nội mạc được phát hiện ở cả vi mạch và mạch máu lớn trên những bệnh nhân có yếu tố nguy cơ mạch vành nhưng không có bằng chứng tổn thương về cấu trúc động mạch vành trên siêu âm hoặc chụp mạch. Kết quả này xác nhận rằng rối loạn chức năng nội mạc hiện diện ở giai đoạn tiền lâm sàng của VXĐM [10]. Rối loạn chức năng nội mạc các vi mạch cũng có liên quan tới thiếu máu cơ tim do gắng sức ở những bệnh nhân không có bất thường đáng kể về huyết động học của mạch vành, gợi ý rằng rối loạn chức năng nội mạc của vi mạch có thể gây thiếu máu khi nhu cầu oxy của cơ tim gia tăng.



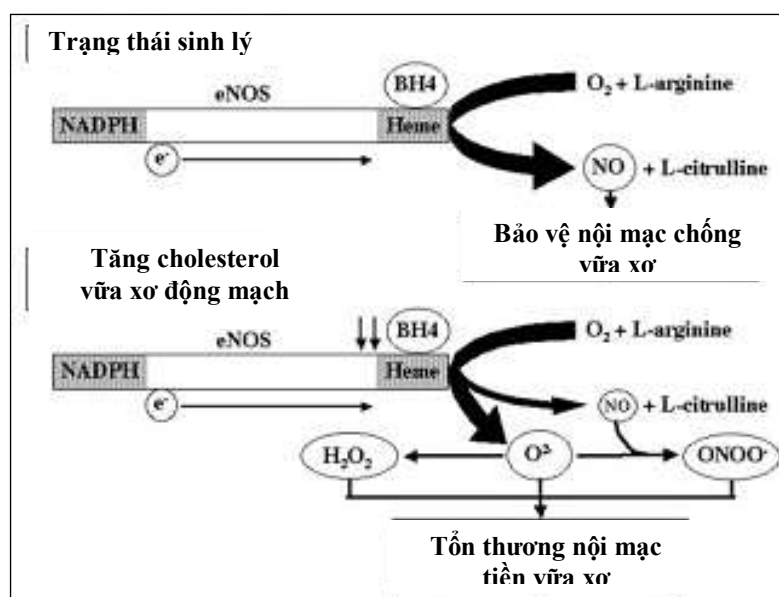
Hình 3.2. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu xuất hiện từ rất sớm và ngày càng trầm trọng hơn cùng với sự tiến triển của các biểu hiện bệnh lý tim mạch.

(Nguồn: Versari Daniel, Ghiadoni Lorenzo, Daghini Elane et al. Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. Diabetes Care 2009; 32: S314-S321)

### 3.2.1. Vai trò của Nitric Oxide nội mạc mạch máu

Nhiều nghiên cứu chứng minh rằng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu do giảm hoạt tính NO là một trong những dấu chỉ điểm sớm nhất ở những bệnh nhân có các yếu tố nguy cơ vữa xơ (giới nam, tuổi, tăng huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc lá, tiền sử gia đình) trong khi chưa phát hiện vữa xơ qua chụp mạch. Chức năng nội mạc mạch máu cải thiện là một dấu ấn lâm sàng của việc điều chỉnh các yếu tố nguy cơ vữa xơ, chẳng hạn đáp ứng NO được cải thiện bởi liệu pháp hạ thấp nồng độ cholesterol máu [36]. Thậm chí điều trị 3 ngày với statine đã có sự gia tăng hoạt tính NO và giảm mức VCAM-1 hòa tan ở bệnh nhân bị bệnh mạch vành hoặc đái tháo đường, mà không ảnh hưởng đến mức lipid huyết tương.

Thực nghiệm trên chuột cho thấy ở chuột thiếu gene phụ trách tổng hợp enzyme NOS típ III thì bị tăng huyết áp và đáp ứng cao với tổn thương. Liệu pháp chống oxy hóa hoặc ức chế trực tiếp sự hoạt hóa NF $\kappa$ B giúp ngăn ngừa tổn thương mạch máu [44].



Hình 3.3. Con đường hình thành NO từ eNOS trong điều kiện sinh lý (phần trên) và hình thành các sản phẩm oxy hóa từ eNOS trong điều kiện bất thường (phần dưới)

(Nguồn: Kawashima Seinosuke, Yokoyama Mitsuhiro. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 998-1005)



Các nghiên cứu về NOS nội mạc mạch máu (eNOS) cho thấy ở những tình trạng có tính sinh vữa xơ như tăng cholesterol máu, các sản phẩm thoái giáng mang đặc tính oxy hóa của eNOS làm tổn thương nội mạc mạch máu và do đó thúc đẩy tiến trình VXĐM (hình 3.2) [14][23].

### **3.2.2. Vai trò của Endothelin nội mạc mạch máu**

Ngoài các tác dụng co mạch cấp, ET-1 dường như có liên quan trong đáp ứng tăng sinh đi kèm với bệnh mạch máu. LDL oxy hóa làm tiết ET-1 ở tế bào nội mạc mạch máu người. ET-1 kích thích sự trình diện các c-fos, c-jun và c-myc, gọi là các gene sớm tức thì, sự trình diện của chúng có thể có tác dụng như một kích thích hoạt hóa gene, gây tăng sinh tế bào cơ trơn mạch máu và các tương bào sợi (fibroblast). ET1 có tác dụng đồng vận với GF, bao gồm VEGF, và có thể có chức năng như một gen đồng phân bào (co-mitogen). ET1 thúc đẩy sự tổng hợp và bài tiết glycoproteins, thrombospondin fibronectin, điều chỉnh các phân tử ngoại bào trong các mô tim mạch, làm gia tăng kết dính tiểu cầu và bạch cầu trung tính. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu đặc trưng bởi mất sự giãn mạch phụ thuộc NO có thể xảy ra cùng lúc với gia tăng hoạt tính ET trong các trạng thái bệnh lý, bao gồm VXĐM [5]. Ở chuột bị VXĐM, ngăn chặn thụ thể ETA kéo dài làm hồi phục chức năng nội mạc liên quan NO và ức chế sự phát triển của mảng vữa xơ [15].

### **3.2.3. Viêm và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trong vữa xơ động mạch**

Các quan sát sinh lý bệnh ở người và động vật đã hình thành nên giả thiết đáp ứng với tổn thương (response-to-injury hypothesis) của VXĐM, mà rối loạn chức năng nội mạc mạch máu là bước đầu tiên trong VXĐM [31][35]. Dù là tiến trình nào đang xảy ra, thì mỗi đặc điểm tổn thương của vữa xơ đại diện cho một giai đoạn khác nhau của tiến trình viêm mạn tính ở động mạch; nếu không bị yếu đi, tiến trình này sẽ gây ra tổn thương tiến triển và biến chứng.

Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu do tổn thương dẫn đến các đáp ứng bù trừ làm thay đổi tính ổn định nội mô bình thường của nội mạc mạch máu. Như vậy, các dạng khác nhau của tổn thương của nội mạc mạch máu làm tăng tính thấm của nó và tăng tính kết dính và tính di trú xuyên bào của bạch cầu và tiểu cầu, khởi đầu và thúc đẩy VXĐM [24]. Tổn thương cũng làm cho nội mạc mạch máu có đặc tính tiền đông thay vì chống đông và hình thành các phân tử hoạt mạch, các cytokine và các yếu tố tăng trưởng. Nếu đáp ứng viêm không loại bỏ hoặc trung hòa một cách có hiệu quả các tác nhân không mong muốn, nó chắc chắn sẽ tiếp tục tiến triển. Trong tình huống như vậy, đáp ứng viêm kích thích sự di trú và tăng sinh của tế bào cơ trơn ở vùng viêm để hình thành nên một tổn thương trung gian. Nếu đáp ứng này tiếp tục không suy giảm, chúng có thể làm dày thành động mạch. Động mạch sẽ bù trừ bằng cách giãn dần dần, để đạt đến một điểm, mà ở đó lòng mạch vẫn chưa thay đổi, một hiện tượng được gọi là tái cấu trúc (remodeling) [24]. Như đối với các tế bào viêm, các bạch cầu hạt hiếm khi hiện diện trong bất kỳ giai đoạn nào của VXĐM. Thay vào đó, đáp ứng qua trung gian các đại thực bào nguồn gốc từ bạch cầu đơn nhân và các dưới type đặc hiệu của lympho T ở mỗi giai đoạn của bệnh [31].

Viêm tiếp tục gây tăng số lượng các đại thực bào và bạch cầu lympho, cả hai di cư từ máu và nhân lên ở chỗ tổn thương. Sự hoạt hóa các tế bào này làm phóng thích các enzyme hydrolytic, cytokines, chemokines, và các yếu tố tăng trưởng, mà nó có thể làm tổn hại thêm và thậm chí có thể gây hoại tử khu trú.

Như vậy, các chu kỳ tích lũy của các bạch cầu đơn nhân, sự di trú và tăng sinh của tế bào cơ trơn, và sự hình thành các mô sợi làm lớn thêm và tái cấu trúc tổn thương, vì thế nó trở nên bao phủ bởi viên xơ nằm vắt qua lõi lipid và mô hoại tử- được gọi là tổn thương biến chứng và tiến triển. Ở một vài điểm, động mạch không thể bù trừ lâu hơn bằng cách giãn, rồi thì tổn thương có thể lồi vào lòng mạch và làm thay đổi dòng chảy của máu [31]

### ***3.2.4. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và các yếu tố nguy cơ vữa xơ động mạch***

Đã có mối quan tâm đáng kể về mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và các yếu tố nguy cơ VXĐM. Một vài nghiên cứu cho thấy mối liên quan này ở những người không có các bằng chứng của bệnh mạch vành [9][18][27]. Nhiều yếu tố nguy cơ truyền thống dự báo sự phát triển của VXĐM như tăng cholesterol máu, tăng huyết áp, hút thuốc lá, đái tháo đường, và tiền sử gia đình có bệnh mạch vành đến sớm...có liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc mạch máu [33][38][41].

Việc tính điểm các yếu tố nguy cơ (ví dụ, số lượng tổng các yếu tố nguy cơ ở một bệnh nhân xác định) đã cho thấy là yếu tố dự báo độc lập của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu được đo bởi sự giãn mạch qua trung gian dòng chảy và tet acetylcholine.

Các yếu tố nguy cơ định trước khác, như các lipoprotein (Lp) thừa, cũng cho thấy có liên quan tới sự suy giảm giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu. Lp(a), một yếu tố nguy cơ độc lập của bệnh mạch vành tim, đột quỵ, và VXĐM ngoại biên, dường như không liên quan đến suy giảm giãn mạch phụ thuộc nội mạc mạch máu trong nghiên cứu của Schlaich và cộng sự. Tuy nhiên, sự hình thành và phóng thích của NO cơ sở thì gia tăng ở những người có mức Lp(a) cao, gợi ý đáp ứng bù trừ đối với những tác động gây vữa xơ chưa xác định của Lp(a). Ở một nghiên cứu khác, sức trở kháng của động mạch nhỏ có liên quan nghịch với mức Lp(a) ở những bệnh nhân bị VXĐM. Ở những bệnh nhân này, mức Lp(a) gia tăng có thể gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu đo được bằng giảm đàn hồi các mạch máu nhỏ.

Năm 2010, Johnson HM và cộng sự nghiên cứu ở 1504 người hút thuốc lá cho thấy hút thuốc lá có liên quan độc lập với rối loạn chức năng nội mạc mạch máu. Sau một năm dừng hút thuốc lá, chức năng nội mạc mạch máu cải thiện rõ rệt bất chấp việc tăng cân do bỏ thuốc lá [21].

### ***3.2.5. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu dự báo các hậu quả lâm sàng***

Sự liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch máu với các yếu tố nguy cơ đối với bệnh mạch vành đã được nghiên cứu nhiều, và nó mở ra một hướng rất hữu ích trong việc nghiên cứu sinh lý bệnh của bệnh mạch vành cũng như việc phát triển các liệu pháp điều trị nhằm vào nội mạc mạch máu. Khi đã có mối liên quan giữa rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và các yếu tố nguy cơ mạch vành, thì không có gì ngạc nhiên là rối loạn chức năng nội mạc mạch máu cũng liên quan đến các biến cố lâm sàng do VXĐM.

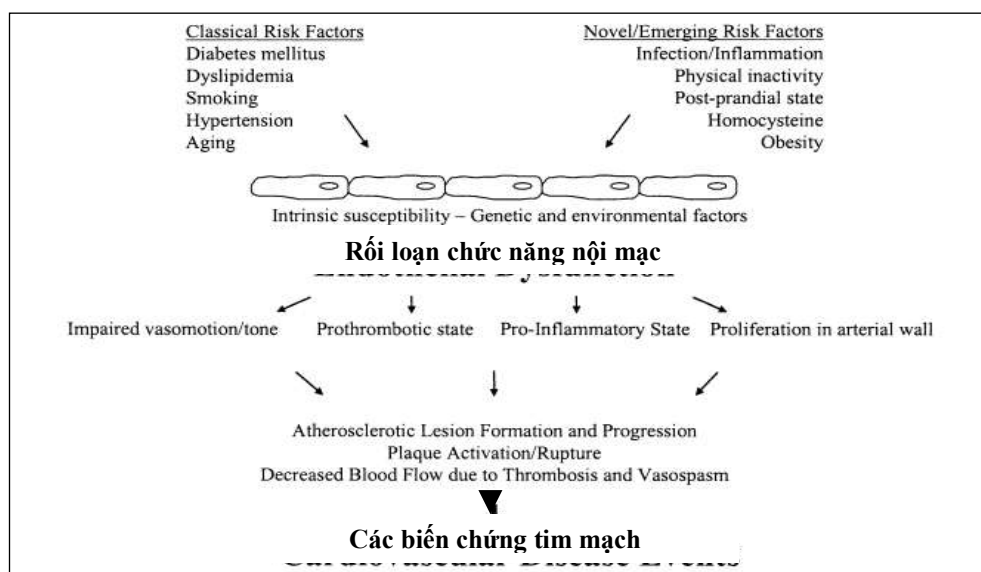
Nghiên cứu ở những bệnh nhân bị bệnh mạch vành nhẹ (không tắc nghẽn) cho thấy rối loạn chức năng nội mạc mạch máu mạch vành nặng làm tăng có ý nghĩa nguy cơ các biến cố tim qua thời gian theo dõi trung bình 28 tháng. Ngược lại, những bệnh nhân không có rối loạn hoặc rối loạn nhẹ chức năng nội mạc mạch máu thì không có biến cố tim trong thời gian theo dõi [26]. Kết quả từ các nghiên cứu đã có củng cố quan niệm chức năng nội mạc mạch máu có thể là một dấu hiệu tiên lượng hữu ích. Rối loạn chức năng giãn mạch phụ thuộc nội mạc đã cho thấy là dự báo độc lập sự tiến triển của VXĐM và nguy cơ của các biến chứng tim mạch qua một thời gian theo dõi trung bình 7,7 năm, thậm chí sau khi số liệu đã được điều chỉnh với các yếu tố nguy cơ mạch vành thông lệ. Kết quả từ các nghiên cứu khác cho thấy rối loạn chức năng nội mạc mạch vành dự báo độc lập biến cố tim mạch cấp ở bệnh nhân có và không có bệnh mạch vành [8][10].

Trong nghiên cứu đánh giá giãn mạch bằng đo thể tích đồ lưu lượng động mạch cẳng tay trong đáp ứng với acetylcholine (phụ thuộc nội mạc mạch máu) và sodium nitroprusside (không phụ thuộc nội mạc mạch máu), những bệnh nhân đã có biến cố tim mạch qua thời gian theo dõi trung bình 4,5 năm cho thấy đáp ứng giãn mạch bị suy giảm. Trong nghiên cứu theo dõi những bệnh nhân đã trải qua catheter tim vì đau ngực và đánh giá chức năng nội mạc mạch máu bằng đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay bằng siêu âm độ phân giải cao trong thời gian 5 năm. Kết quả các biến cố tim

mạch bao gồm tái tạo mạch vành qua da hoặc phẫu thuật gấp nhiều hơn ở những bệnh nhân có rối loạn chức năng nội mạc mạch máu [10].

Yeboah J và cộng sự tiến hành nghiên cứu trên 3026 người trưởng thành không bị bệnh mạch vành. Sau thời gian theo dõi 5 năm cho thấy rối loạn chức năng nội mạc mạch máu là một yếu tố dự báo các biến cố về tim mạch như nhồi máu cơ tim, đau thắt ngực, tái tạo mạch vành, đột quỵ, ngừng tim không hồi phục, và tử vong do bệnh mạch vành [43]

Năm 2006, Rundek và cộng sự khảo sát rối loạn chức năng nội mạc mạch máu qua đo giãn mạch qua trung gian dòng chảy động mạch cánh tay ở 643 người không bị đột quỵ. Kết quả giảm giãn mạch qua trung gian dòng chảy có liên quan với mảng vữa động cảnh, một yếu tố dự báo các biến chứng tim mạch trong tương lai [32].



Hình 3.4. Vai trò của rối loạn chức năng nội mạc mạch máu trong bệnh sinh của bệnh tim mạch

(Nguồn: Widlansky ME et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003;42:1149-1160)

Tóm lại, nội mạc mạch máu có vai trò quan trọng trong điều hòa trương lực mạch máu và sự hằng định nội môi mạch máu. Khi tế bào nội mạc mạch máu mất khả năng duy trì trạng thái cân bằng mong manh này, những điều kiện đó là đủ/đúng để cho nội trở nên dễ bị xâm lấn bởi lipids và các bạch cầu

(bạch cầu đơn nhân và lympho T). Đáp ứng viêm được kích hoạt và các vết mỡ xuất hiện, bước khởi đầu của sự hình thành mảng vữa. Nếu tình trạng này kéo dài, các vết mỡ tiến triển và mảng vữa bị bóc trần đến vỡ và khởi nguồn cho tình trạng sinh đông và lấp nghẽn mạch, gây ra các biến chứng trên lâm sàng.

### **3.3. Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và một số tình trạng bệnh lý thường gặp**

#### **3.3.1. Nhiễm khuẩn và viêm**

Nhiễm khuẩn nặng với vi khuẩn gram âm làm xuất hiện nội độc tố hoặc LPS ở trong máu, nó tương tác với protein gắn LPS (LBP) và gắn với thụ thể CD14, chuyển các tín hiệu thông qua thụ thể Toll-like (TLR), dẫn đến hoạt hóa NF $\kappa$ B. Hoạt hóa NF $\kappa$ B làm tăng trình diện gene của một vài chất trung gian, bao gồm chemokines, cytokines, các phân tử kết dính, yếu tố mô, metalloenzymes và NOS. Mặc dù tế bào nội mạc mạch máu tự bản thân nó không tiết ra CD14, LPS có thể hoạt hóa các tế bào này thông qua sự tương tác với CD14 hòa tan và LBP hiện diện trong máu.

TLRs là các thụ thể kiểu phân tử liên quan bệnh sinh với nhiều loại phân tử phóng thích từ vi khuẩn, vi rút và nấm. Các tế bào nội mạc mạch máu trình diện chủ yếu là TLR4 và TLR2, và đáp ứng mạnh mẽ với LPS thông qua TLR4. Một vài kháng nguyên vi sinh như mảnh vỡ của vách tế bào vi khuẩn gram dương, lipoprotein của Mycobacterium, xoắn khuẩn, trực khuẩn, và nấm đòi hỏi TLR2 để hoạt hóa tế bào, như vậy, việc quy định về trình diện TLR2 trên tế bào nội mạc mạch máu có thể ảnh hưởng đến đáp ứng miễn dịch. Faure và cộng sự cho thấy TLR4 được điều hòa bởi LPS ở tế bào nội mạc mạch máu. Thêm vào đó, LPS, TNF $\alpha$  và interferon- $\gamma$  cũng có khả năng điều hòa sự trình diện TLR2 trong một cơ chế liên quan NF $\kappa$ B. Sự dẫn dắt và điều hòa của TLR2 trong đáp ứng với các kích thích viêm có thể giúp giải thích tính đồng vận đã biết giữa LPS và lipoprotein [15].

Trong quá trình nhiễm khuẩn và viêm, chẳng hạn nhiễm khuẩn huyết, nhiều cytokine, GF như VEGF, các phân tử kết dính, chemokine và các enzyme như metalloproteinase và NOS được kích hoạt nhằm đáp ứng với nhiều chất trung gian và cytokin của vi khuẩn và quy định nên độ rộng các biểu hiện sinh lý bệnh của nhiễm khuẩn huyết và các di chứng của nó. Các cytokine được phóng thích trong quá trình nhiễm khuẩn huyết, bao gồm TNF $\alpha$ , IL1 và IL6 làm tăng tính thấm nội mạc mạch máu, dẫn đến tổng hợp yếu tố mô và kích hoạt các phân tử kết dính. Endotoxin và các cytokine, bao gồm TNF $\alpha$  và interferon- $\gamma$ , làm tăng tính thấm của một vài tế bào qua tác động lên các protein kết hợp chặt và tăng bài xuất VEGF. Khi tế bào T được hoạt hóa như một phần của quá trình phòng vệ vật chủ, chúng trình diện các protein kết hợp chặt để làm cho tính xuyên nội mạc mạch máu trở nên dễ dàng hơn.

Sự phá hủy về giải phẫu đối với nội mạc mạch máu xảy ra trong sốc nhiễm khuẩn huyết, và tiêm đơn lẻ LPS ở động vật làm bong tróc nội mạc mạch máu. Tế bào nội mạc mạch máu bị tách riêng ra và phù dưới nội mạc xảy ra. Hủy hoại tế bào thấy rõ sau tiêm 15 phút, với nhân bị khuyết đi, bào tương căng phồng và lồi lên, đứt gãy bào tương và tách rời nội mạc mạch máu khỏi lớp bên dưới [15].

Tổn thương nội mạc mạch máu làm nặng thêm các bất thường đông máu do nhiễm khuẩn huyết. Sự phóng thích NO và prostacyclin bị suy giảm, tạo thuận lợi cho ngưng tập tiểu cầu và bạch cầu và làm nặng thêm bệnh lý đông máu.

### **3.3.2. Tăng đường máu**

Tăng đường máu có vai trò quan trọng trong bệnh sinh của các biến chứng vi mạch và mạch máu lớn ở đái tháo đường nhưng vẫn ít được biết là có liên quan đến sự điều hòa các chất vận chuyển glucose ở tế bào nội mạc mạch máu. Tăng đường máu mạn tính ở đái tháo đường gây rối loạn chức năng tế bào nội mạc mạch máu và đó là yếu tố chính thúc đẩy sự phát triển

các bệnh vi mạch và mạch máu lớn . Tăng đường máu liên quan đến kháng insulin thường gặp ở bệnh nhân ốm nguy kịch, ngay cả khi trước đó họ không bị đái tháo đường. Các đáp ứng thích nghi ở hệ thống  $\gamma^+$  hoạt hóa, tăng tổng hợp NO và tăng NOS típ III đã được xác định ở tế bào nội mạc mạch máu tĩnh mạch rốn người có phơi bày với tăng glucose. Ở tế bào nội mạc mạch máu người, phơi bày với mức 25mmol glucose làm kiểm soát một vài gene, bao gồm IL8 và ICAM1. Tăng tiết IL8 cũng đã gặp ở tế bào nội mạc mạch máu người được nuôi cấy trong 7 ngày ở mức glucose 25mmol so với tế bào nuôi cấy ở mức glucose 5,5mmol và điều này đi kèm với kích hoạt AP1 và các yếu tố thúc đẩy đáp ứng glucose [15].

Bằng chứng từ nhiều kết quả nghiên cứu cho thấy việc tích lũy các yếu tố nguy cơ tim mạch có liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc mạch máu ở bệnh nhân đái tháo đường và đề kháng insulin có vai trò bệnh sinh trong sự phát triển rối loạn chức năng nội mạc mạch máu [2][37]

### **3.3.3. Tăng huyết áp**

Tăng huyết áp là một trong các bệnh lý lâm sàng mà tổn thương nội mạc mạch máu đã được xác nhận, mặc dù còn chưa rõ là liệu tổn thương đó là nguyên nhân hay là hậu quả của tăng huyết áp.

Liên quan giữa tăng huyết áp và rối loạn chức năng nội mạc mạch máu hiện có nhiều ý kiến khác nhau. Mặc dù gần đây kết quả nghiên cứu Shimbo và cộng sự (2010) ở 3500 người cho thấy rối loạn chức năng nội mạc không có vai trò gì trong sự phát triển của tăng huyết áp [34], tuy nhiên, một điều chắc chắn là có sự mất cân bằng giữa giảm sản xuất hoặc giảm chức năng thụ thể của các yếu tố giãn mạch và gia tăng hình thành hoặc tăng nhạy cảm với các tác nhân co mạch.

Tổn thương nội mạc mạch máu cũng có thể đóng vai trò chìa khóa trong sự phát triển tổn thương cơ quan ở tăng huyết áp. Đã có gợi ý rằng ET-1 liên quan đến bệnh sinh của tăng huyết áp, dù các mức huyết tương và độ nặng của tăng huyết áp vẫn còn mâu thuẫn. Ở chuột tăng huyết áp, ET-1 ở mô



mạch máu có tương quan với huyết áp động mạch hệ thống. Mối quan hệ của ET-1 nội sinh ở tăng huyết áp nhẹ đến vừa vẫn còn tranh cãi, nhưng nó có thể là yếu tố gợi ý trong vài thể tăng huyết áp nặng hơn.

#### **3.3.4. Bệnh lý rối loạn đông máu**

Một số rối loạn đông máu mắc phải hoặc di truyền biểu hiện qua sự thay đổi nồng độ các protein được điều hòa và có nguồn gốc nội mạc mạch máu. Những rối loạn này bao gồm thiếu protein C và protein S, thiếu tổng hợp hoặc phóng thích yếu tố hoạt hóa plasminogen mô, gia tăng bài tiết các chất ức chế yếu tố hoạt hóa plasminogen, các đột biến của sự tổng hợp yếu tố V, như đột biến yếu tố V Leiden (còn gọi là yếu tố đối kháng protein C hoạt hóa). Bên cạnh đó có một nhóm bệnh lý mắc phải hoặc di truyền là do tích lũy các thành tố làm rối loạn các đặc tính cầm máu của nội mạc mạch máu, bao gồm chứng tăng homocystein máu và tăng cholesterol máu.

Tóm lại, tế bào nội mạc mạch máu có vai trò nổi bật như các tế bào phản ứng miễn dịch chìa khóa trong phòng vệ vật chủ và viêm. Những tế bào này sản sinh và tác động trở lại với rất nhiều chất trung gian bao gồm các cytokines, các GF, các phân tử kết dính, các chất hoạt mạch và chemokine, có tác động lên nhiều tế bào khác nhau. Tế bào nội mạc mạch máu cũng có quan hệ mật thiết với các biểu hiện của nhiễm khuẩn, sự tích tụ mảng vữa ở động mạch, tăng huyết áp.

## KẾT LUẬN

Ngoài vai trò là một rào chắn giữa thành mạch và dòng máu, nội mạc mạch máu còn có vai trò quan trọng trong việc điều hòa cấu trúc và trương lực mạch máu. Với các hoạt động nhận cảm kích thích, tổng hợp, bài tiết và điều hòa hàng loạt các chất trung gian hóa học có tác dụng đối nghịch nhau, nội mạc mạch máu xứng đáng được ghi nhận là một tuyến nội tiết quan trọng của cơ thể. Để duy trì trương lực mạch máu, nội mạc mạch máu sản xuất các chất gây co mạch và giãn mạch, trong đó NO là chất giãn mạch chính được nghiên cứu đầy đủ nhất. Bên cạnh đó, nội mạc mạch máu còn tổng hợp và điều tiết các chất trung gian hóa học tạo sự cân bằng giữa đặc tính đông và chống đông máu, viêm và chống viêm, tăng sinh và chống tăng sinh, oxy hóa và chống oxy hóa...đảm bảo cho sự hằng định nội môi mạch máu, giúp dòng máu lưu thông thông suốt.

Vữa xơ động mạch là một bệnh lý diễn tiến thầm lặng, kéo dài trong nhiều năm với giai đoạn tiền lâm sàng kín đáo. Nếu không can thiệp sớm, VXĐM sẽ gây ra các hậu quả lâm sàng nặng nề. VXĐM là nguyên nhân chủ yếu của các biến chứng tim mạch gây tử vong và tàn phế, là gánh nặng bệnh tật hàng đầu trên thế giới.

Sự mất cân bằng trong việc điều hòa cấu trúc và trương lực mạch máu của nội mạc mạch máu tạo ra các đặc tính sinh vữa xơ như rối loạn dòng chảy,

tăng đông, tăng ngưng tập tiểu cầu, tăng sinh thành mạch, viêm và oxy hóa. Đây là các điều kiện thuận lợi cho việc hình thành và tiến triển của các tổn thương VXĐM.

Rối loạn chức năng nội mạc mạch máu xảy ra rất sớm trước khi có các biến đổi về cấu trúc mạch máu. Như vậy, phải chăng rối loạn chức năng nội mạc mạch máu là dấu hiệu có thể đánh giá được sớm nhất của tiến trình VXĐM. Để làm rõ điều này chúng ta cần có nhiều nghiên cứu hơn nữa trong tương lai.

Sự hiểu biết về các yếu tố tác động gây rối loạn chức năng nội mạc mạch máu và nhất là nếu phát hiện sớm và điều trị thành công rối loạn chức năng nội mạc mạch máu, chúng ta hy vọng rằng có thể ngăn chặn hoặc ít nhất làm chậm sự tiến triển của VXĐM ở giai đoạn sớm.

## TÀI LIỆU THAM KHẢO

### Tiếng Việt

1. Nguyễn Thụy Khuê. Nguy cơ tim mạch chuyển hóa và rối loạn chuyển hóa lipoprotein. Tạp chí Y học thực hành 2008; 616+617: 9-10.
2. Nguyễn Hải Thủy. Thăm dò giãn mạch qua trung gian dòng chảy (FMD) và bề dày lớp nội trung mạc trong đánh giá tổn thương nội mạc mạch máu ở giai đoạn sớm trên bệnh nhân đái tháo đường típ 2. Tạp chí Nội khoa 2010; ISSN 1859-1884: 90-101.

### Tiếng Anh

3. Arnal JF, A-T Dinh Xuan, Pueyo M et al. Endothelium-derived nitric oxide and vascular physiology and pathology. CMLS, Cell.Mol.Life Sci. 1999, 55: 1078-1087.
4. Bakic M. Pathogenetic Aspects of Atherosclerosis. Acta Medica Medianae 2007;46(1):25-29.
5. Barton Matthias, Haudenschild C. Christian. Endothelium and Atherogenesis: Endothelial therapy revisited. Journal of Cardiovascular Pharmacology 2001, 38(Suppl.2): S23-S25.
6. Bermudez V, Acosta G et al. Molecular Mechanisms of Endothelial Dysfunction:From Nitric Oxide Synthesis to ADMA Inhibition. American Journal of Therapeutics 2008; 15: 326–333.

7. Berry JD, Liu Kiang, Folsom AR et al. Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis Disease: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study and With Low Short-Term but High Lifetime Estimated Risk For Cardiovascular Prevalence and Progression of Subclinical Atherosclerosis in Younger Adults. *Circulation* 2009;119: 382-389.
8. Cachofeiro V, Miana M et al. Inflammation: A Link Between Hypertension and Atherosclerosis. *Current Hypertension Reviews* 2009, 5:40-48.
9. Chhabra Namrata. Endothelial dysfunction – A predictor of atherosclerosis. *Internet Journal of Medical Update*, Vol. 4, No. 1, January 2009.
10. Davignon Jean, Ganz Peter. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: III27-III32.
11. Endemann H.Dierk, Schiffrin L.Ernesto. Endothelial dysfunction. *J Am Soc Nephron* 2004; 15:1983-1992.
12. Esper J. Ricardo, Nordaby A. Roberto et al. Endothelial dysfunction: a comprehensive appraisal. *Cardiovascular diabetology* 2006; 5:4.
13. Feletou Michel, Vanhoutte M Paul. Endothelial dysfunction: a multifaceted disorder. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006; 291: H985-H1002.
14. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927-1938.
15. Galley H.F, Webster N.R. Physiology of the endothelium. *British Journal of Anaesthesia* 2004; 93(1): 105-113.
16. Gates E. Phillip, Strain W. David, Shore C. Angela. Human endothelial function and microvascular ageing. *Exp Physiol* 2009, 94 (3): 311-316.
17. Goldschmidt-Clermont PJ, Creager MA, Lorsordo DW et al. Atherosclerosis 2005: Recent Discoveries and Novel Hypotheses. *Circulation* 2005;112:3348-3353.

18. Halcox P, Julian, Donald E, Ellins Elizabeth et al. Endothelial Function Predicts Progression of Carotid Intima-Media Thickness. *Circulation* 2009; 119:1005-1012.
19. Hansson GK. Inflammation, Atherosclerosis, and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2005;352:1685-95.
20. Harrison's Principles of Internal Medicine. Seventeenth Edition, 2008; The McGraw-Hill Companies, Inc.
21. Johnson HM, Gossett LK, Piper ME et al. Effects of smoking and smoking cessation on endothelial function: 1 year outcomes from a randomized clinical trial. *J. Am. Coll. Cardiol* 2010; 55: 1988-1995.
22. Juonala M, Viikari JS et al. Interrelations between brachial endothelial function and carotid intima-media thickness in young adults: the cardiovascular risk in young Finns study. *Circulation* 2004; Nov 2; 110(18): 2918-2923.
23. Kawashima Seinosuke, Yokoyama Mitsuhiro. Dysfunction of endothelial nitric oxide synthase and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 998-1005.
24. Kharbanda R, MacAllister R.J. The Atherosclerosis Time-Line and the Role of the Endothelium. *Curr. Med. Chem. – Immun., Endoc. & Metab. Agents* 2005, 5: 47-52.
25. Koskinas KC, Feldman CL, Chatzizisis YS et al. Natural History of Experimental Coronary Atherosclerosis and Vascular Remodeling in Relation to Endothelial Shear Stress: A Serial, In Vivo Intravascular Ultrasound Study. *Circulation* 2010;121:2092-2101.
26. Landmesser Ulf, Hornig Burkhard, Drexler Helmut. Endothelial function: A critical determinant in atherosclerosis?. *Circulation* 2004; 109: II27-II33.
27. Laufs U, Wassmann S, Czech T et al. Physical Inactivity Increases Oxidative Stress, Endothelial Dysfunction, and Atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:809-814.
28. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS. Local Production of Lipoprotein-Associated Phospholipase A2 and Lysophosphatidylcholine in the Coronary Circulation: Association With Early Coronary Atherosclerosis and Endothelial Dysfunction in Humans. *Circulation* 2007;115:2715-2721.

29. Lucas AR, Korol R, Pepine CJ. Syndromes Inflammation in Atherosclerosis: Some Thoughts About Acute Coronary. *Circulation* 2006;113: e728-e732.
30. Romero J Rafael, Pikula Aleksandra. Carotid artery disease: Current concepts on endothelial dysfunction and matrix remodeling. *Current Drug Therapy* 2009, 4: 202-223.
31. Ross R. Atherosclerosis-An Inflammatory Disease. *The NEJM* 1999; 340(2): 115-126.
32. Rundek Tatjana, Hundle Rameet, Ratchford Elizabeth et al. Endothelial dysfunction is associated with carotid plaque: a cross-sectional study from the population based Northern Manhattan Study. *BMC Cardiovascular disorders* 2006, 6:35.
33. Shechter M, Marai I, Marai S et al. The association of endothelial dysfunction and cardiovascular events in healthy subjects and patients with cardiovascular disease. *Irs Med Assoc J* 2007; 9 (4): 271-276.
34. Shimbo D, Muntner P, Mann D et al. Endothelial dysfunction and the risk of hypertension: The multi-ethnic study of atherosclerosis. *Hypertension* 2010; 55:1210-1216.
35. Steffel J, Lüscher TF. Predicting the Development of Atherosclerosis. *Circulation* 2009;119: 919-921.
36. Suci M. The Role of Nitric Oxide (NO) and Statins in Endothelial Dysfunction and Atherosclerosis. *Farmacologia* 2009; 57, 2:131-140.
37. Tsuchiya K, Nakayama C et al. Advanced endothelial dysfunction in diabetic patients with multiple risk factors; importance of insulin resistance. *J Atheroscler Thromb* 2007; Dec; 14(6):303-309.
38. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction and atherosclerosis. *European Heart Journal* 1997; 18 (Suppl E): E19-E29
39. Vanhoutte PM. Endothelial dysfunction – the first step toward coronary arteriosclerosis. *Circulation Journal* 2009; 73: 595-601.
40. Verma Subodh, Buchanan R. Michael, Anderson J. Todd. Endothelial Function Testing as a Biomarker of Vascular Disease. *Circulation* 2003;108:2054-2059

41. Versari Daniel, Ghiadoni Lorenzo, Daghini Elane et al. Endothelial Dysfunction as a Target for Prevention of Cardiovascular Disease. *Diabetes Care* 2009; 32: S314-S321.
  42. Widlansky ME, Gokce N et al. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1149-1160.
  43. Yeboah Joseph, Folsom R. Aaron, Burke L. Gregory et al. Predictive Value of Brachial Flow-Mediated Dilation for Incident Cardiovascular Events in a Population-Based Study: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Circulation* 2009;120:502-509.
  44. Zhihong Yang, Xiu-Fen Ming. Recent advances in understanding endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Clinical Medicine & Research* 2006;4(1):53-65.
-