

TỔNG QUAN VỀ HOMOCYSTEINE MÁU, TĂNG HUYẾT ÁP VÀ TAI BIẾN MẠCH MÁU NÃO

ThS. Nguyễn Đức Hoàng*, PGS. TS. Hoàng Khánh**

*Sở Y Tế Thừa Thiên Huế, **Đại Học Y Khoa Huế

1. MỞ ĐẦU

Tai biến mạch máu não (TBMMN) là nguyên nhân gây tử vong đứng hàng thứ 3 sau ung thư và các bệnh tim mạch. Tỷ lệ bệnh nhân bị TBMMN ở một số nước đã giảm rõ do không chế được huyết áp động mạch, nhưng ở nhiều nước tỷ lệ TBMMN vẫn ngày một tăng [2]. Nếu mạch máu não bị vỡ, TBMMN thể xuất huyết (XHN). Nếu mạch máu não bị tắc, TBMMN thể nhồi máu (NMN) [1].

Có nhiều yếu tố nguy cơ (YTNC) gây TBMMN, ngoài các YTNC kinh điển như tăng huyết áp (THA), đái tháo đường (ĐTĐ), bệnh tim mạch, béo phì, hút thuốc lá... Gần đây các tác giả nói tiếng Anh đã đề cập khá nhiều. Đó là tăng Homocysteine (Hcy) máu, một YTNC của THA và TBMMN [3]. Đề hiệu rõ hơn vấn đề này chúng tôi đi sâu phân tích Hcy là gì? Công thức hoá học như thế nào? Cơ chế gây bệnh và một số nghiên cứu lâm sàng về tăng Hcy máu?

2. HOMOCYSTEINE

2.1. Homocysteine là gì?

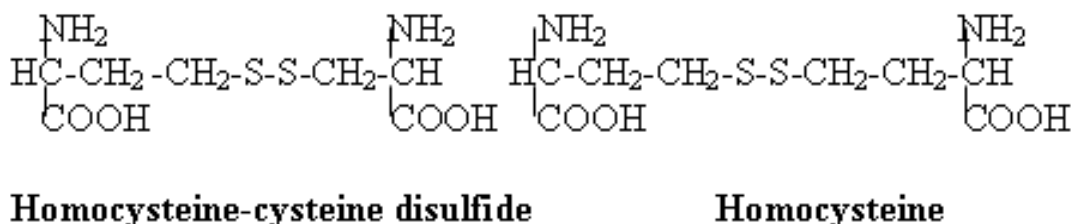
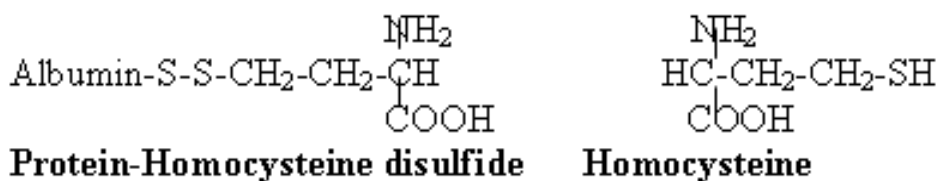
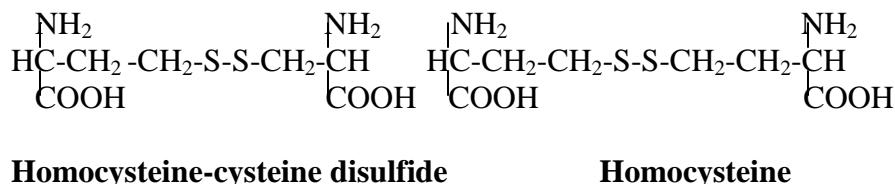
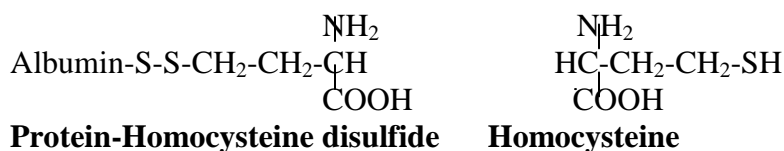
Năm 1932, Hcy lần đầu tiên đã được mô tả bởi Butz và Vigneaud. Hcy thu được từ sản phẩm cô đặc axit nước tiểu khi đang điều trị methionine (Finkelstein JD. 2000).

Năm 1962 Hcy đã được nhận diện trong nước tiểu ở một vài đứa trẻ chậm phát triển tinh thần (Gerritsen T et al., 1962). Một vài năm sau đó, người ta đã xác định rằng Hcy tăng rất cao trong nước tiểu và trong máu ở những bệnh nhân thiếu hụt trầm trọng về mặt di truyền Cystathionine Beta-Synthase (CBS) (Mudd SH, 1964). Các bệnh nhân thiếu hụt về mặt di truyền này đã được xác định có các động mạch bị xơ cứng sớm và huyết khối tắc mạch. Trên 50% bệnh nhân này bị bệnh tim mạch tái phát và vào khoảng 25% chết trước tuổi 30 (Gibson JB, 1964) [7].

Năm 1969 McCully đã mô tả bệnh lý mạch máu ở những bệnh nhân này, bao gồm sự gia tăng nhanh cơ trơn, tiến triển của hẹp động mạch cảnh, và sự biến đổi của cầm máu. Các nghiên cứu dịch tễ học đã chứng minh có sự kết hợp phổ biến giữa mức tăng Hcy máu trung bình với bệnh mạch máu, cũng như các biến chứng ở phụ nữ mang thai, các thiếu sót ở ống thần kinh, các thiếu sót khác ở trẻ sơ sinh, các rối loạn thần kinh tâm thần khác, liên quan đến sự sa sút nhận thức ở người lớn tuổi và gia tăng tỷ lệ tử vong [7].

2.2. Cấu trúc phân tử của Homocysteine

Hcy là một amino axit có chứa sulfur trong cấu trúc phân tử, được tạo thành từ quá trình khử methyl của methionine. Trong máu, phần lớn Hcy gắn với protein tạo thành protein-Hcy disulfide, phần còn lại ở dạng tự do. Một phần Hcy tự do bị oxy hoá trong máu tạo thành Hcy-cysteine disulfide và Hcy-Hcy disulfide. Như vậy, Hcy toàn phần trong máu bao gồm: Hcy gắn protein (protein-Hcy disulfide) và Hcy tự do (Hcy, Hcy-cysteine disulfide) [5],[15].



2.3. Homocysteine trong máu

Hcy máu được định lượng dưới dạng Hcy máu, được đo lúc đói hoặc sau khi uống methionine.

* Hcy máu được đo lúc đói (nhịn đói qua đêm ít nhất 12 giờ):

Theo một số tác giả, Hcy trong máu lúc đói khoảng 5-15 $\mu\text{mol/L}$. Dựa trên Hcy máu lúc đói, tác giả Khang và cs. phân chia tình trạng tăng Hcy máu thành 3 mức độ [4],[5],[9],[11],[15].

- Mức độ tăng vừa (Hcy từ 16 đến 30 $\mu\text{mol/L}$)
- Mức độ tăng trung gian (31 đến 100 $\mu\text{mol/L}$)
- Mức độ tăng nặng (> 100 $\mu\text{mol/L}$)

** Hcy được đo sau khi uống methionine:

Hcy máu còn có thể được đo từ 4 đến 8 giờ sau khi uống methionine với liều 100 mg/kg. Ở người không có bệnh động mạch vành, Hcy máu sau uống methionine là $39 \pm 12,8 \mu\text{mol/L}$ (trung bình cộng \pm độ lệch chuẩn). Bằng phương pháp này, Hcy được gọi là tăng trong máu khi nó > trung bình cộng + 2 độ lệch chuẩn. Trong hai cách đo vừa nêu trên, đo Hcy máu lúc đói thường được sử dụng nhiều nhất trong các nghiên cứu về Hcy. Khi nghi ngờ có rối loạn chuyển hoá Hcy máu mà lúc đói của nó bình thường thì người ta đo Hcy sau uống methionine [5],[9].

Trong chu trình tái methyl hoá, Hcy kết hợp với nhóm methyl (từ N5-methyl-tetrahydrofolate) để tạo thành methionine, phản ứng này do enzyme methionine synthase

xúc tác. Vitamin B₁₂ một đồng yếu tố quan trọng của enzyme methionine synthase, axit folic có vai trò tạo thành tetrahydrofolate, còn enzyme methionine synthase và N5, N10-methylenetetrahydrofolate reductase là chất xúc tác của chu trình tái methyl hoá. Khi methionine trong cơ thể tăng cao quá mức hoặc khi cơ thể cần tổng hợp cysteine, Hcy sẽ chuyển hoá theo con đường chuyển sulfur. Trong quá trình này, Hcy kết hợp với serine tạo thành cystathionine, phản ứng này do enzyme CBS xúc tác, và hoạt động của enzyme này phụ thuộc vitamin B₆. Sau đó cystathionine bị thủy phân để tạo thành cysteine. Cysteine tham gia vào quá trình tổng hợp glutathione hoặc chuyển hoá thành sulfate rồi được bài tiết qua nước tiểu [3],[9].

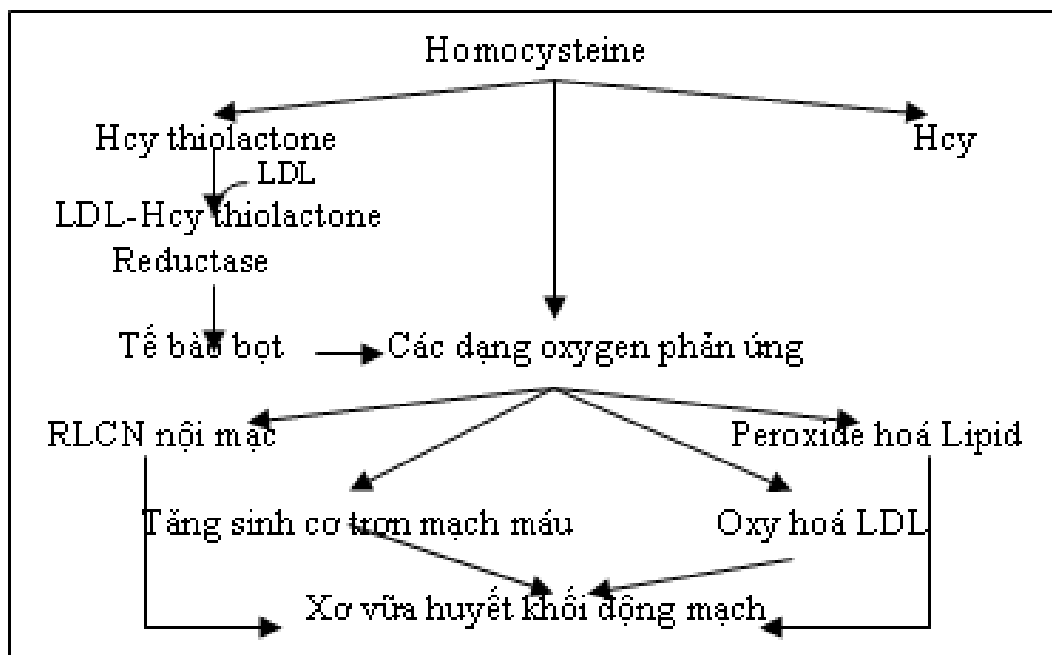
2.4. Cơ chế sinh lý bệnh tăng Homocysteine máu [4],[5],[9]

Qua bằng chứng thực nghiệm bệnh sinh xơ cứng động mạch có xu hướng phối hợp với tăng Hcy máu do rối loạn chức năng nội mô và tổn thương tiếp theo sự hoạt hoá tiểu cầu và hình thành huyết khối. **Nghiên cứu trên người và động vật chứng tỏ Hcy gây ra xơ cứng động mạch do sự kết tụ tiểu cầu và hình thành huyết khối ở nội mô tổn thương.** Harker và cs. đã đề nghị Hcy làm lớp nội mô tổn thương bộc lộ cơ chất dưới nội mô và hoạt hoá tiểu cầu. Len và cs. đã chứng minh ăn kiêng gây tăng Hcy ở loài linh trưởng làm tổn thương điều hoà vận mạch và chức năng kháng huyết khối, các phát hiện này cũng được ủng hộ trong nghiên cứu của Celermajer và cs. chứng minh giãn mạch lệ thuộc nội mô. Van den Berg và cs. chứng minh tổn thương chức năng dòng máu nội mô ở bệnh nhân trẻ tăng Hcy và bệnh lý mạch máu ngoại biên.

Hcy nhanh chóng tự oxy hoá khi Hcy máu tăng, hỗn hợp disulfides và Hcy thiolactone có ảnh hưởng lớn bao gồm superoxide và hydrogen peroxide (theo cùng với gốc hydroxyl) đặc biệt liên quan đến nhiễm độc mạch máu do tăng Hcy. Có nhiều bằng chứng rộng rãi Hcy gây tổn thương tế bào nội mô phần lớn do hydrogen peroxide. Harker và cs. đã đề nghị trung gian gây tổn thương tế bào nội mô do hydrogen peroxide dưới cơ chất và tế bào cơ trơn lần lượt quá sản và đẩy nhanh sự hoạt hoá tiểu cầu và bạch cầu.

Sự oxy hoá tự động tạo ra những dạng oxygen độc tế bào khác bao gồm gốc anion superoxide và gốc hydroxyl. Superoxide phụ thuộc hình thành gốc hydroxyl đã cho thấy khởi đầu peroxyt hoá lipid, ảnh hưởng xảy ra ở màng bào tương nội mô và phân tử lipoprotein trọng lượng phân tử thấp. Sự oxy hoá tự động Hcy đưa đến oxy hoá LDL qua gốc superoxide anion phát sinh. Hcy thay đổi phenotype kháng huyết khối bình thường nội mô qua tăng hoạt động yếu tố V và ức chế hoạt động protein C, ức chế thrombomodulin, gây ra yếu tố mô và ngăn chặn heparin sulfate. Tất cả ảnh hưởng này thực sự tạo dễ dàng hình thành huyết khối và tạo prothrombotic bao quanh.

Sự sản xuất nitric oxide từ nội mô cũng ảnh hưởng bất lợi do Hcy, các tế bào nội mô bình thường khử độc Hcy bằng phóng thích nitric oxide kết hợp với Hcy với sự hiện diện của oxygen tạo ra S-nitrosohomocysteine. Nitro hoá một nhóm sulfhydryl của Hcy ức chế sulfhydryl lệ thuộc phát sinh hydrogen peroxide. S-nitrosohomocysteine cũng ức chế mạnh tiểu cầu và giãn mạch. Hcy đẩy mạnh peroxyt hoá lipid mà có thể kể đến là giảm nitric oxide synthase nội mô và trực tiếp làm giảm sút nitric oxide.



Cơ chế Homocysteine gây huyết khối xơ vữa động mạch

Hcy cũng gây tổn thương trực tiếp cơ chất mạch máu do ảnh hưởng sinh học và chức năng sinh tổng hợp tế bào mạch máu. Hcy thiolactone, phản ứng mạnh với các sản phẩm phụ oxy hoá Hcy, kết hợp với lipoproteine trọng lượng thấp tạo thành một hỗn hợp thu hút thực bào màng nội mạc và kết hợp với tế bào bọt trong mảng xơ vữa mới sinh.

2.5. Các nghiên cứu lâm sàng tăng Homocysteine máu trong tăng huyết áp và tai biến mạch máu não

Nhiều nghiên cứu tương lai và nghiên cứu hồi cứu đã cho thấy rằng tăng Hcy máu trung bình là YTNC tiềm tàng có thể thay đổi được do huyết khối tắc mạch, đặc biệt TBMMN. Có sự tương quan thuận có ý nghĩa thống kê giữa Hcy máu và tất cả các thể TBMMN, độc lập với thuốc lá, cholesterol máu và áp lực máu khi nghiên cứu tương lai 500 bệnh nhân TBMMN và nghiên cứu hồi cứu 1.000 bệnh nhân TBMMN gần đây [10].

Nghiên cứu của Hiroyasu Iso và cs. (2004), nghiên cứu tương lai, bệnh-chứng của 11.846 người tình nguyện tuổi từ 40 đến 85 ở Nhật. Kết luận tăng Hcy máu đã được kết hợp với sự gia tăng nguy cơ các thể TBMMN, đặc biệt nhiều TBMMN thể nhồi máu và nhồi máu lỗ khuyết, trong số cả nam và nữ ở Nhật.

Nghiên cứu của tác giả Ningjun Li & cs. (2002), nghiên cứu về giải phẫu bệnh cầu thận ở những bệnh nhân tăng Hcy máu đã đi đến kết luận rằng: Tăng Hcy máu là YTNC quan trọng gây bệnh do tổn thương cầu thận gây THA, độc lập với áp lực máu [13].

Nghiên cứu của Regina và cs. (2002) kết luận rằng: THA ở những người thanh niên vừa kết hợp folate máu thấp và Hcy cao và có hiện diện đề kháng insulin hơn so với những người thanh niên bình thường. Nghiên cứu cho thấy THA ở những người trẻ có thể là một phần của sự biểu hiện sớm của hội chứng đề kháng insulin, rối loạn folate và chuyển hoá Hcy máu có thể đóng vai trò trong các giai đoạn sớm của THA [14].

Nghiên cứu của Coen và cs. (2003), nhiều nghiên cứu lâm sàng và dịch tễ học đã cho thấy mối liên quan giữa Hcy máu và áp lực máu đặc biệt HATTh. Nghiên cứu dịch tễ học với quy mô lớn và tiến hành một cách cẩn thận đã đưa ra kết luận rằng cứ tăng mỗi 5 $\mu\text{mol/L}$ Hcy máu kết hợp tăng HATTh và HATTr tương ứng ở nam là 0,7/0,5 mmHg và

ở nữ là 1,2/0,7 mmHg độc lập với chức năng thận và nồng độ vitamin máu. Thêm vào đó, quan sát cho thấy rằng khi điều trị liệu pháp acid folic thì làm giảm Hcy máu kéo theo làm giảm áp lực máu, chính vì thế có mối liên quan giữa Hcy máu và áp lực máu. Hcy máu giảm thấp bằng cách bổ sung acid folic qua thức ăn. Cơ chế có thể được giải thích rằng có mối tương quan giữa Hcy máu và áp lực máu bao gồm Hcy máu gây ra hẹp các động mạch nhỏ, rối loạn chức năng thận, gia tăng sự hấp thụ natri và xơ cứng động mạch[8]. Nghiên cứu của Ahamad Hassan và cs. (2004), nghiên cứu dịch tễ học đã đi đến kết luận rằng tăng Hcy máu được kết hợp với THA, xác định có ý nghĩa thống kê ($p = 0,002$)[6].

3. KẾT LUẬN

Có nhiều YTNC gây THA và TBMMN đã được phát hiện, trong đó có YTNC vừa mới lộ diện đó là Hcy máu. Sự chuyển hoá của Hcy máu có liên quan đến axit folic, vitamin B₁₂ hoặc vitamin B₆. Vì vậy, khi cơ thể thiếu các chất này (nguyên nhân thường do dinh dưỡng) thì Hcy máu sẽ tăng. Theo Selhub (2003), hai phần ba các trường hợp tăng Hcy máu có liên quan đến tình trạng thiếu ít nhất một trong các vitamin này. Việc bổ sung axit folic, vitamin B₁₂ và vitamin B₆ có thể đưa Hcy máu về mức bình thường[5],[9]. Người ta có thể dự đoán khá chính xác nguy cơ tử vong dựa trên hàm lượng Hcy trong máu, điều mà người ta không thể làm được nếu chỉ dựa vào nồng độ cholesterol [3].

Xơ vữa mạch máu do tăng Hcy máu có liên quan đến rối loạn chức năng nội mạc, kèm theo sự biến đổi các yếu tố đông máu. Tăng Hcy máu đã được thiết lập như một YTNC quan trọng cho bệnh bít tắc mạch máu [12].

TÀI LIỆU THAM KHẢO TIẾNG VIỆT

- [1]. Phạm Gia Khải (2004). *Tai biến mạch máu não tại Viện Tim Mạch Học Việt Nam*. Y Học Việt Nam, trang 17- 20, 2004.
- [2]. Nguyễn Phú Khánh, Nguyễn Oanh Oanh, Hoàng Trung Vinh, Nguyễn Phi Nga (2004). Một số đặc điểm đột quy não tại khoa tim mạch bệnh viện 103. Y Học Việt Nam, trang 12- 16, 2004.
- [3]. Lê Xuân Long, Hồ Đắc Hùng, Phạm Hoàng Phiệt, Lê Xuân Trung (2002). *Homocysteine Trong Bệnh Lý Mạch Máu Não*. Tạp chí Tim Mạch Học Việt Nam, số 32, trang 39-44.
- [4]. Cao Phi Phong (2002). Tổng quan về chứng tăng Homocysteine trong máu và đột quy. W.W.W.Thankinhhoc.com.
- [5]. Đặng Vạn Phước, Phan Thị Danh, Nguyễn Hữu Khoa Nguyên (2003). *Homocysteine và bệnh động mạch vành*. Y học thành phố Hồ Chí Minh. Hội nghị khoa học kỹ thuật lần thứ 20, trang 7-13.

TIẾNG NƯỚC NGOÀI

- [6]. Ahamad Hassan, Beverley J. Hunt, Michael O'Sullivan (2004). *Homocysteine is a risk factor for cerebral small vessel disease, acting via endothelial dysfunction*. Brain. Vol. 127. No. 1, 2004, 212-219.
- [7]. Christina Balander-Gouaille, Teodoro Bottiglieri (2003). *Homocysteine related vitamins and neuropsychiatric disorders*. Stroke. Baylor University Medical Center Institute of Metabolic Disease, 134-140.
- [8]. Coen D.A. Stehouwer, Coen van Guldener (2003). *Does Homocysteine cause*

- hypertension*. Clin chem Lab Med 2003; 41 (11): 1408-1411.
- [9]. George N.W, Joseph Loscalzo (1998). *Homocysteine and Atherombosis*. The New England Journal of Medicine 338: 1042-1049.
- [10]. Homocysteine. Net (2005). *Both prospective and retrospective studies have shown that high homocysteine levels, homocysteinuria and also moderately elevated homocysteine levels, are potentially modifiable risk factors for thromboembolic events, particularly stroke*. New data on homocysteine and stroke, 2005.
- [11]. John W. Eikelboom, Eva Lonn (1999). *Homocysteine and Cardiovascular Disease: A Critical Review of the Epidemiologic Evidence*. American College of Physicians-American Society of Internal Medicine, 363-373.
- [12]. Milosevic[/] Tomic[/] M, Borota J (2003). Hyperhomocysteine a risk factor for development of occlusive vascular diseases. Med Pregl. 55:385-91.
- [13]. Ningjun Li; Ya-Fei Chen; Ai-Ping Zou (2002). *Implications of Hyperhomocysteinemia in glomerular sclerosis in hypertension*. Hypertension. American Heart Association, 2002; 39:443.
- [14]. Regina Kahleová, Daniela Palyzová, Karel Zvára (2002). *Essential hypertension in adolescents: association with insulin resistance and with metabolism of Homocysteine and vitamins*.
- [15]. René Malinow, Andrew G. Bostom, Ronald M. Krauss (1999). *Homocysteine, Diet, and Cardiovascular Diseases*. American Heart Association. Circulation, 99:178-182.

Xin liên hệ địa chỉ: BS. Nguyễn Đức Hoàng, Khoa HSCC, BV. Hương Trà, TP. Huế. Tel. Cơ quan: 054.557015, nhà: 054.812914, Mobi: 0914091359.