

## CHƯƠNG 8

# SINH LÝ HỌC GAN

### I. Đại cương

Gan có nhiều chức năng:

- Chức năng chuyển hóa
- Chức năng dự trữ
- Chức năng tạo mật
- Chức năng chống độc
- Chức năng nội tiết và một số chức năng khác...

Những chức năng này có liên quan một cách chặt chẽ với đặc điểm giải phẫu và tổ chức học của gan.

### II. Đặc điểm cấu tạo của gan

Gan là một tạng lớn nhất trong cơ thể. Tế bào gan có nhiều ty lạp thể và một hệ thống enzym rất hoàn chỉnh. Vì vậy, chúng có hoạt động chuyển hóa rất mạnh.

Về mặt tổ chức học, các tế bào gan sắp xếp thành các tiểu thùy gan. Tiểu thùy gan là đơn vị cấu trúc cũng như đơn vị chức năng của gan.

#### 1. Cấu trúc tiểu thùy gan

Mỗi tiểu thùy gan có cấu trúc hình đa giác, ở giữa hình đa giác là tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy. Từ đây, các tế bào gan xếp thành bè gồm 2 hàng liền nhau tỏa ra phía ngoại vi như hình nan hoa và gọi là bè Remak. Giữa 2 hàng tế bào gan của bè Remak có các đường ống nhỏ gọi là ống mật vi ti. Giữa các bè có xoang mạch nhận máu từ cả động mạch gan và tĩnh mạch cửa rồi đổ về tĩnh mạch trung tâm tiểu thùy. Vách của xoang mạch được lót bởi một lớp tế bào nội mô không liên tục, có nhiều lỗ thủng, xen vào lớp tế bào nội mô này là các đại thực bào hình sao được gọi là tế bào Kupffer.

Giữa các tế bào gan và lớp tế bào nội mô xoang mạch có một khoảng gọi là khoảng Disse, đây là nơi xuất phát hệ bạch huyết trong gan và cũng qua đây tế bào gan trao đổi chất với xoang mạch. Tổng diện tích tiếp xúc giữa tế bào gan và huyết tương trong xoang mạch rất lớn.

Ở các góc của tiểu thùy, nơi 3 tiểu thùy tiếp xúc nhau, có khoảng cửa hay là khoảng Kiernan gồm các thành phần: 1 nhánh của tĩnh mạch cửa, 1 nhánh của động mạch gan, những sợi thần kinh, đường bạch huyết và một ống mật nhận mật từ các ống mật vi ti của bè Remak.

#### 2. Phân bố máu ở gan

Gan nhận máu từ 2 nguồn:

##### 2.1. Tĩnh mạch cửa

Đây là tuần hoàn chức phận, xuất phát từ ruột già, ruột non, dạ dày, lách và túi mật. Mỗi phút có khoảng 1.000 ml máu theo tĩnh mạch cửa vào gan.

##### 2.2. Động mạch gan riêng

Đây là tuần hoàn dinh dưỡng, xuất phát từ động mạch thân tạng gọi là động mạch gan chung, tới bờ trái của tĩnh mạch cửa thì chia thành 2 nhánh: động mạch vị tá tràng và động

mạch gan riêng, mỗi phút cung cấp cho gan khoảng 400 ml máu.

Cả 2 nguồn máu này cuối cùng đều đổ chung vào các xoang mạch của tiểu thụ, sau đó đi vào tĩnh mạch trung tâm tiểu thụ và tập hợp thành tĩnh mạch gan rồi theo tĩnh mạch chủ dưới đổ về tim.

### III. Các chức năng của gan

#### 1. Chức năng chuyển hóa

##### 1.1. Chuyển hóa glucid

Glucid từ ruột theo tĩnh mạch cửa về gan chủ yếu là glucose, còn lại là galactose và fructose. Fructose và galactose sẽ được gan chuyển thành glucose trước khi sử dụng. Ngoài ra, gan có thể tạo glucose từ các acid amin sinh đường, acid béo, glycerol và acid lactic. Các chất này sẽ được chuyển thành acid pyruvic hoặc phosphopyruvic rồi thành glucose-6-phosphat trước khi chuyển thành glucose.

##### 1.2. Chuyển hóa lipid

Gan tổng hợp acid béo từ glucid, protid và từ các sản phẩm thoái hóa của lipid. Acid béo được chuyển hóa theo chu trình (oxy hóa của Knoop để cho năng lượng (chiếm 60% chuyển hóa acid béo của cơ thể).

Ngoài ra, gan còn tổng hợp cholesterol, cholesteroleste, phospholipid, triglycerid và các lipoprotein (HDL, LDL và VLDL).

Phospholipid và lipoprotein là các dạng vận chuyển lipid chủ yếu của cơ thể. Cholesteroleste là dạng vận chuyển acid béo.

##### 1.3. Chuyển hóa protid

Gan là cơ quan chuyển hóa cũng như dự trữ protid. Chuyển hóa protid ở gan xảy ra rất mạnh mẽ bao gồm 2 quá trình: chuyển hóa acid amin và tổng hợp protein.

##### 1.3.1. Chuyển hóa acid amin

Chuyển hóa acid amin ở gan xảy ra rất mạnh mẽ qua 3 quá trình khử carboxyl, khử amin và trao đổi amin.

- Khử carboxyl

Nhờ các enzym decarboxylase, tuy nhiên quá trình này ở gan không quan trọng.

- Khử amin

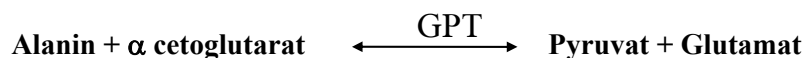
Nhờ các enzym đặc hiệu desaminase tạo nên acid ceton và  $\text{NH}_3$ . Quá trình này liên quan chặt chẽ với quá trình trao đổi amin.

- Trao đổi amin

Là quá trình quan trọng nhất để gan tổng hợp nên các acid amin nội sinh đặc hiệu cho cơ thể từ các acid amin ăn vào nhờ một loại enzym quan trọng là transaminase. Trong đó, có 2 enzym rất quan trọng là GPT và GOT:

- + GOT (*glutamat oxaloacetat transaminase*) hay ASAT (*aspartat transaminase*)
- + GPT (*glutamat pyruvat transaminase*) hay ALAT (*alanin transaminase*)

Chúng xúc tác cho những phản ứng sau:



### 1.3.2. Tổng hợp protein

Tế bào gan sản xuất gần 50% lượng protein trong cơ thể. Vì vậy, gan có khả năng tái sinh rất mạnh. Sau khi cắt một phần, gan có thể tái tạo trở lại.

#### - Tổng hợp protein huyết tương

Gan tổng hợp toàn bộ albumin của huyết tương, một phần ( và ( globulin. Vì vậy, khi suy gan, protein máu giảm làm giảm áp suất keo, dịch từ mạch máu thoát vào tổ chức nhiều gây ra phù.

#### - Tổng hợp các yếu tố đông máu

Gan tổng hợp fibrinogen và các yếu tố đông máu II, VII, IX và X từ vitamin K. Khi suy gan, quá trình đông máu bị rối loạn, bệnh nhân rất dễ bị xuất huyết.

## 2. Chức năng dự trữ

Gan dự trữ cho cơ thể nhiều chất quan trọng: máu, glucid, sắt và một số vitamin như A, D, B<sub>12</sub> trong đó quan trọng là vitamin B<sub>12</sub>.

### 2.1. Dự trữ máu

Lượng máu chứa trong gan bình thường khá lớn (khoảng 600 - 700 ml). Khi áp suất máu tại tĩnh mạch gan tăng lên (truyền dịch, sau bữa ăn, uống nhiều nước...), gan có thể phình ra để chứa thêm khoảng 200 - 400 ml.

Ngược lại, khi cơ thể hoạt động hoặc khi thể tích máu giảm, gan sẽ co lại, đưa một lượng máu vào hệ tuần hoàn.

### 2.2. Dự trữ glucid

Gan dự trữ glucid dưới dạng glycogen, lượng glycogen dự trữ này đủ cung cấp năng lượng cho cơ thể hoạt động trong vòng vài giờ.

Thông qua việc dự trữ glycogen, gan tham gia điều hòa đường huyết. Khi đường huyết tăng, quá trình tổng hợp glycogen tăng lên để dự trữ. Ngược lại, khi đường huyết hạ, quá trình phân ly glycogen tăng lên để đưa glucose vào máu nhằm giữ ổn định đường huyết.

Như vậy, gan đóng vai trò rất quan trọng trong điều hòa đường huyết. Các hệ thống điều hòa đường huyết như nội tiết và thần kinh đều thông qua gan. Khi suy gan, điều hòa đường huyết sẽ bị rối loạn cho dù hệ thống nội tiết và thần kinh vẫn còn tốt.

### 2.3. Dự trữ sắt

Gan là trong 3 cơ quan của cơ thể dự trữ sắt (gan, lách và tủy xương, dự trữ 20% lượng sắt của cơ thể, khoảng 1 g). Lượng sắt dự trữ này đến từ thức ăn hoặc từ sự thoái hóa Hb. Gan dự trữ sắt dưới dạng feritin. Khi cần, gan sẽ đưa sắt đến cơ quan tạo máu nhờ một loại protein vận chuyển sắt là transferrin do gan sản xuất ra.

### 2.4. Dự trữ vitamin B<sub>12</sub>

Gan có khả năng dự trữ vài miligam, trong khi nhu cầu của cơ thể khoảng 3 (g trong một ngày. Vì vậy, cơ thể rất hiếm bị thiếu B<sub>12</sub>, phải ngừng cung cấp 3 - 5 năm mới có triệu

chứng thiếu vitamin B<sub>12</sub>.

Thiếu vitamin B<sub>12</sub> sẽ gây ra bệnh thiếu máu ác tính hồng cầu to.

### 3. Chức năng tạo mật

Mật là sản phẩm bài tiết của tế bào gan. Sau khi bài tiết, mật theo các ống mật vi ti đổ vào ống mật ở khoảng cửa. Từ đây, mật theo ống gan phải và ống gan trái đổ vào ống mật chung rồi theo ống túi mật đi đến chứa ở túi mật. Tại đây, mật được cô đặc lại và dưới tác dụng của một số kích thích, túi mật sẽ co bóp đưa mật vào tá tràng qua cơ vòng Oddi. Trước khi đi vào tá tràng, mật được trộn lẫn với dịch tụy trong ống tụy chính.

Mật là một chất lỏng, màu xanh hoặc vàng, pH khoảng 7 - 7,7.

Số lượng bài tiết khoảng 0,5 lít/ngày.

Dịch mật gồm có nhiều thành phần (bảng 1). Trong đó, có một số thành phần quan trọng như: muối mật, sắc tố mật, cholesterol...

**Bảng 1: Các thành phần của dịch mật**

Thành phần	Tỷ lệ %
Nước	97,0%
Muối mật	0,7%
Sắc tố mật	0,2%
Cholesterol	0,06%
Muối vô cơ	0,7%
Acid béo	0,15%
Lecithin	0,1%
Mỡ	0,1%
Phosphatase kiềm	...

#### 3.1. Muối mật

Muối mật là muối Kali hoặc Natri của các acid mật liên hợp có nguồn gốc từ cholesterol với glycin hoặc taurin. Có 2 loại muối mật: glycocholat Natri (Kali) và taurocholat Natri (Kali).

Muối mật có chức năng quan trọng trong việc tiêu hóa và hấp thu lipid ở ruột non kéo theo sự hấp thu các vitamin tan trong lipid: A, D, E và K.

Khi xuống đến hồi tràng, 95% muối mật được tái hấp thu rồi theo tĩnh mạch cửa trở về gan và được tái bài tiết, gọi là chu trình ruột gan (hình 1).

Còn lại 5% muối mật được đào thải theo phân có tác dụng giữ nước trong phân và duy trì nhu động ruột già.

#### 3.2. Sắc tố mật

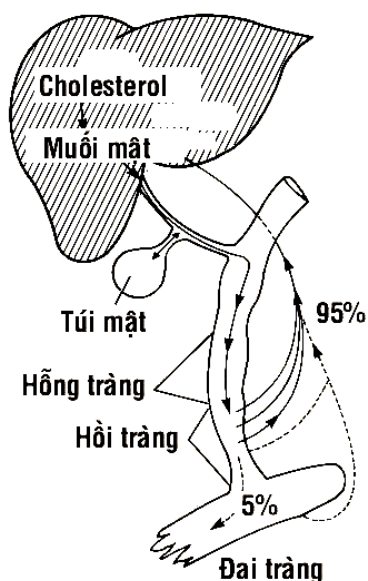
Sắc tố mật (hay còn gọi là bilirubin trực tiếp, bilirubin kết hợp) là một chất hình thành ở gan từ sản phẩm thoái hóa Hb trong cơ thể và sau đó được thải ra theo dịch mật.

### 3.3. Cholesterol

Tế bào gan tổng hợp cholesterol để sản xuất muối mật, một phần cholesterol được thải ra theo dịch mật để giữ hằng định cholesterol máu.

Khi xuống đến ruột, 1 lượng cholesterol được tái hấp thu trở lại.

Cholesterol không tan trong dịch mật, để tan được nó phải ở dưới dạng micelle cùng với muối mật và lecithin và gọi là sự bão hòa cholesterol của mật. Khi mật mất khả năng bão hòa này (do tăng cholesterol hoặc do giảm muối mật và lecithin), cholesterol sẽ tủa tạo nên sỏi.



**Hình 1: Chu trình ruột gan của muối mật**

#### 4. Chức năng chống độc

Gan được xem là một hàng rào bảo vệ cơ thể để chống lại các yếu tố độc hại xâm nhập qua đường tiêu hóa. Đồng thời, nó làm giảm độc tính và thải trừ một số chất được tạo ra trong quá trình chuyển hóa của cơ thể. Cơ chế chống độc của gan do cả tế bào Kupffer và tế bào gan đảm nhiệm.

- Tế bào Kupffer

Thực bào các vi khuẩn xâm nhập vào cơ thể qua đường tiêu hóa, đồng thời thực bào cả các hồng cầu già và xác hồng cầu bị vỡ.

- Tế bào gan

Chống độc bằng 2 cơ chế:

+ Giữ lại một số kim loại nặng như đồng, chì, thủy ngân... và một số chất màu như Bromo-Sulfo-Phtalein (BSP). Sau đó, sẽ thải ra ngoài.

+ Bằng các phản ứng hóa học để biến các chất độc thành chất không độc hoặc ít độc hơn rồi thải ra ngoài qua đường mật hoặc đường thận.

#### 4.1. Phản ứng tạo urê từ $\text{NH}_3$

$\text{NH}_3$  được tạo ra trong cơ thể qua quá trình khử amin hoặc hấp thu từ ruột già vào máu.

Đây là một chất độc đối với cơ thể, đặc biệt là đối với hệ thần kinh. Gan sẽ biến đổi  $\text{NH}_3$  thành urê qua chu trình Ocnitin chỉ có ở gan. Sau đó, urê được thải ra trong nước tiểu.

Khi suy gan,  $\text{NH}_3$  máu tăng lên gây nên hôn mê gan.

#### 4.2. Khử độc bằng các phản ứng oxy hóa khử, metyl hóa, acetyl hóa...

- Oxy hóa rượu thành acid acetic.
- Khử aldehyd thành alcol.
- Acetyl hóa Sulfanilamid thành chất ít độc hơn.

#### 4.3. Khử độc bằng các phản ứng liên hợp

##### 4.3.1. Liên hợp sulfonic

Các chất độc tạo ra do men thối ở ruột và hấp thu 1 phần vào máu như: indol, phenol, scatol... sẽ kết hợp với acid sulfuric tại gan thành các sulfat ít độc và thải ra trong nước tiểu.

##### 4.3.2. Liên hợp với glycin

Ví dụ: acid benzoic là một chất độc được liên hợp với glycin tạo thành acid hippuric và thải ra trong nước tiểu.

##### 4.3.3. Liên hợp với acid glucuronic

Đây là cơ chế chống độc chính của gan. Rất nhiều chất như: bilirubin, alcaloid, phenol, các hormon steroid, một số thuốc như: aspirin, kháng sinh, barbiturat... sẽ được liên hợp với acid glucuronic. Sau đó, các chất này được thải ra trong nước tiểu hoặc trong dịch mật.