

# Liệu pháp thở oxy : Từ cơ sở lý thuyết đến lâm sàng

BS Truyện Thiện Tấn Trí Tài

Khoa Y – Đại học Tân Tạo

## Mục lục

A. Sơ lược về oxygen :	4
B. Sự hô hấp của tế bào - Tổn thương tế bào do thiếu oxygen :	7
I. Sự hô hấp của tế bào :	7
a. Quá trình đường phân – Glycolysis :	8
b. Chu trình Krebs – Krebs cycle :	9
c. Chuỗi vận chuyển electron và sự hình thành của Proton motive force :	11
d. Tổng hợp ATP :	15
II. Tổn thương tế bào do thiếu oxygen – Hypoxia cell injury :	17
a. Các tổn thương khả hồi – Reversible cell injury :	17
b. Các tổn thương không thể hồi phục – Irreversible cell injury – Cell death :	18
C. Sơ lược về quá trình vận chuyển oxy đến ti thể - Sự hô hấp :	19
I. Tổng quan về cấu tạo hệ hô hấp :	19
II. Quá trình dẫn Oxygen vào phổi – Sự thông khí :	21
III. Quá trình dẫn máu tới phổi để trao đổi khí – Sự tưới máu :	29
IV. Vận chuyển oxygen trong máu.:	34
a. Nhiệt độ :	36
b. PaCO <sub>2</sub> và pH – Bohr effect :	37
V. Trao đổi khí O <sub>2</sub> :	38
D. Cơ chế phản ứng của cơ thể với hạ oxygen máu/mô :	41
I. Phản ứng toàn thân khi giảm oxi máu/mô :	41
a. Khái quát hệ thống điều hòa thông khí – Ventilation control system :	41
b. Điều hòa nhịp thở thông qua các thụ thể hóa học :	43
c. Điều hòa thông khí tưới máu khu trú tại phổi trong trường hợp bất tương hợp V/Q :	46
II. Phản ứng của mô – tế bào với sự suy giảm O <sub>2</sub> :	47
E. Tình trạng hạ oxygen máu – Hypoxemia.....	51
1. Các thông số đánh giá mức độ oxi máu – oxygenation :	51
a. Độ bão hòa oxygen động mạch – Arterial oxygen saturation hay SaO <sub>2</sub> :	51
b. Phân áp oxi máu động mạch – Arterial oxygen tension PaO <sub>2</sub> :	51

c. Độ bão hòa oxygen và phân áp oxygen máu tĩnh mạch – SvO2 và PvO2 :.....	52
d. Chênh lệch phân áp oxygen phế nang – động mạch hay A – a gradient :.....	52
e. Tỷ lệ phân áp oxygen động mạch – phế nang hay a/A P02 ratio :.....	53
f. PaO2/FiO2 :.....	53
g. Chỉ số oxygen – Oxygenation index :.....	54
h. Áp suất riêng phần CO2 thì thở ra – PECO2 :.....	54
2. Các cơ chế gây giảm oxygen máu : .....	54
a. Giảm phân áp oxygen hít vào – PI02 :.....	55
b. Giảm thông khí phế nang – Alveolar hypoventilation : .....	56
c. Hạn chế khuếch tán qua màng phế nang – mao mạch hay Diffusion limitation :.....	57
d. Shunt phải – trái :.....	58
e. Bất tương hợp thông khí – tưới máu hay V/Q mismatch : .....	59
f. Lưu đồ tiếp cận một bệnh nhân hạ oxi máu :.....	62
F. Liệu pháp thở oxi – Oxygen therapy : .....	63
I. Lịch sử oxygen therapy : .....	63
II. Cơ sở lý thuyết liệu pháp thở oxi – Pharmacology of Oxygen :.....	64
1. Dược động học của Oxygen :.....	64
2. Tác dụng sinh lý của liệu pháp oxi – Dược động học : .....	66
III. Các khuyến cáo về liệu pháp oxygen của các nước trên thế giới : .....	69
1. Tổng quan : .....	69
2. Các khuyến cáo quan trọng :.....	70

*“Then the LORD God formed man of dust from the ground, and breathed into his nostrils the breath of life; and man became a living being”*

Genesis 2:7. Bible

*“Và rồi Đức Chúa Trời tạo ra người đàn ông từ bụi đất, và thổi vào mũi anh ta hơi thở của sự sống; và từ đó người đàn ông ấy trở thành một sinh linh”*

Sáng thế ký 2 dòng thứ 7. Kinh thánh

## A. Sơ lược về oxygen :

Oxy hay Oxygen là một nguyên tố hóa học nằm thứ 8 trong bảng tuần hoàn hóa học của Dmitri Ivanovich Mendeleev – một nhà hóa học vĩ đại người Nga. Oxygen có số nguyên tử là 8, khối lượng phân tử ~ 16 có nhiệt độ đun sôi là 90.20 độ K hay -182oC do đó trong môi trường bình thường, oxy tồn tại hầu hết ở trạng thái khí dioxygen hay O<sub>2</sub>. Ngoài ra, O<sub>2</sub> là một khí rất ít tan trong môi trường lỏng, độ tan – solubility – s của nó chỉ có 0.0013 mmol/mmHg/dL ở 37oC.

Oxygen chính là nguyên tố phổ biến thứ 3 trong vũ trụ sau hydrogen và helium. Nó cấu thành 21% bầu khí quyển, hơn 50% trọng lượng vỏ trái đất, hơn 90% khối lượng nước và hơn 2/3 khối lượng cơ thể con người. Oxygen tồn tại trong hầu hết các phân tử thiết yếu cho sự sống con người như protein, carbohydrate, mỡ và cả các cấu trúc như xương, răng. Hơn hết, oxygen còn đóng vai trò cực kỳ quan trọng trong quá trình sản sinh năng lượng tế bào ATP bằng cách hiện diện như chất nhận electron cuối cùng trong phản ứng dị hóa chuyển năng lượng hóa học từ dinh dưỡng (glucose, acid amin,... ) thành ATP tại ti thể.

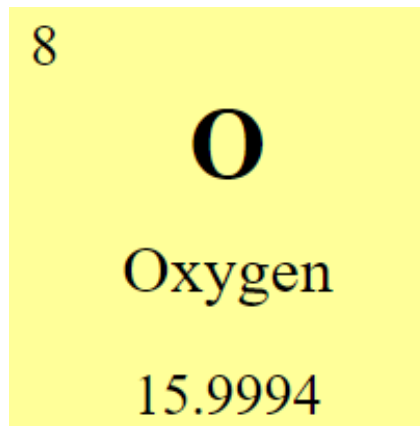


Figure 1. Oxygen

Vậy oxygen được tìm ra như thế nào ?



Figure 2. Carl Wilhelm Scheele (1746 – 1786)

Vào giữa các năm 1771 – 1772, một nhà dược sĩ người Thụy Điển tên Carl Wilhelm Scheele đã tìm ra oxy nhờ vào hàng loạt thí nghiệm với thủy ngân oxit – mercury oxide và kali nitrat – potassium nitrate. Khi đun nóng cả 2 thứ, ông nhận thấy sự sản sinh ra của một chất khí không mùi, không màu, không vị nhưng lại khiến cho ngọn nến cháy dữ dội hơn. Tuy nhiên, ông lại không công bố phát kiến của mình để rồi vào năm 1775, Joseph Priestley – một nhà lý thuyết hóa học người anh đã công bố trước và được ghi nhớ như người chính thức phát hiện ra khí oxygen – một khí mà ông gọi là “khí đã thanh lọc phlogiston” hay “Dephlogisticated air”.

Để hiểu được vì sao Joseph Priestley gọi oxygen là như thế. Ta phải tìm hiểu lại lý thuyết phlogiston (Phlogiston theory) hay “Thuyết chất cháy”. Giả thuyết này được đề nghị bởi Johann Joachim Becher – một nhà giả kim, bác sĩ người Đức vào năm 1667 và phát triển rộng rãi bởi người học trò yêu quý của ông Georg Ernst Stahl – một nhà hóa học, triết gia và bác sĩ người Đức nhằm giải thích hiện tượng cháy nổ và rỉ sét hay được biết đến ngày nay như quá trình oxy hóa – Oxidation.

Theo Thuyết Phlogiston, mọi vật chất có thể cháy nổ, rỉ sét quanh ta đều mang trong chúng một chất gây cháy được gọi là Phlogiston. Quá trình cháy thật ra là sự giải phóng các phlogiston vào không khí, các phlogiston này sau đó được hấp thụ bởi thực vật và tồn tại ở đó đến khi các thực vật này bị đốt cháy. Quá trình hô hấp mang bản chất là sự đào thải các phlogiston ra khỏi cơ thể

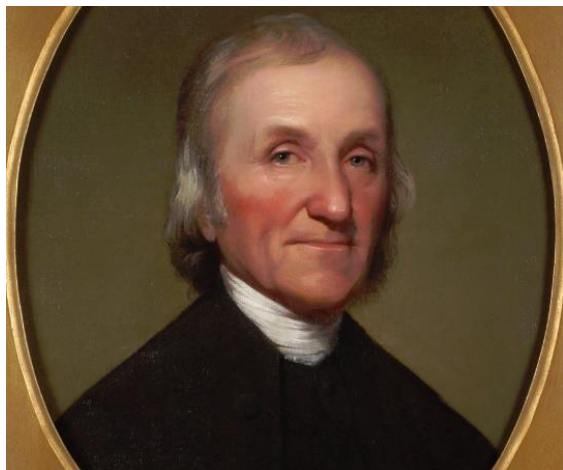
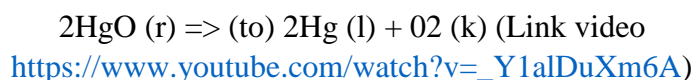


Figure 3. Joseph Priestley (1722 - 1804)

con người và thải vào không khí gây ô nhiễm không khí. Không khí có khả năng hấp thụ phlogiston đến một mức nhất định, sau khi đạt ngưỡng đó chúng sẽ bão hòa về phlogiston và không nhận thêm do đó không duy trì sự cháy. Đây là cách Georg Ernst Stahl giải thích cho hiện tượng để một cây nến đốt cháy trong một bình kín, qua 1 thời gian nến sẽ tự tắt. Thuyết phlogiston về bản chất đã diễn tả quá trình oxi hóa các chất và cho ra được định nghĩa về 2 thứ khí : “khí bản” – phlogisticated air và “khí đã thanh lọc” – dephlogisticated air. Giả thuyết này thành công đến nỗi, nó được lan truyền rộng rãi trong giới học thuật thời đó và tồn tại hơn 100 năm, là điểm tựa để

các nhà giả kim, hóa học và triết học giải thích về hiện tượng oxi hóa và cả việc tìm ra các chất khí mới như O<sub>2</sub>, N<sub>2</sub> (Daniel Rutherford 1772). Từ giả thuyết này, vào năm 1775, Joseph Priestley sau khi đun nóng bột thủy ngân oxide đã thu được một chất khí mà theo ông, đã được thanh lọc “Dephlogisticated air” sau khi truyền hết phlogiston vào thủy ngân oxide.

Phương trình của thí nghiệm nổi tiếng đó là :



Sau khi đun nóng HgO và thu được O<sub>2</sub>, ông đã miêu tả khí này như sau :

“The feeling of it to my lungs was not sensibly different from that of common air; but I fancied that my breast felt peculiarly light and easy for some time afterwards. Who can tell but that, in time, this pure air may become a fashionable article in luxury. Hitherto only two mice and myself have had the privilege of breathing it.” - Joseph Priestley (1775)

Lược dịch :

“Cảm giác của nó khi đi vào phổi không khác gì mấy so với không khí thường, nhưng sau đó vài giây, tôi thích thú khi nhận ra rằng ngực mình cảm thấy đặc biệt nhẹ nhàng và thoải mái. Ai biết

được, dòng không khí thuần khiết này có thể trở thành một thú vui xa xỉ. Cho đến nay, chỉ có tôi và 2 chú chuột này được đặc quyền thưởng thức nó” - Joseph Priestley (1775)



Figure 4. Antoine Laurent de Lavoisier (1743 - 1794)

Vào cuối những năm 80s, trên những con đường tấp nập của New York và Berlin, các ống oxi được phục vụ cho người dân với giá 10\$ cho 5 phút hít thở, hưởng thụ loại “Không khí thuần khiết” này.

Cũng vào thời gian đó, sau khi bác bỏ Thuyết Phlogiston, Antoine Laurent de Lavoisier một nhà hóa học lừng danh người Pháp đã đặt tên cho dòng khí thuần khiết – Dephlogisticated air kia là Oxygen với một sự nhầm lẫn nho nhỏ khi nghĩ rằng oxygen là một chất khí luôn cần thiết cho các phản ứng tạo acid (Oxy = acid, gen = generation hay tạo ra). Từ đó oxygen chính thức được sử dụng cho đến ngày nay.

## References :

1. C Grainge MRCP : Breath of life The Evolution of oxygen therapy. J R Soc Med 2004;97:489–493
2. John E Heffner MD : The Story of Oxygen. Respir Care 2013;58(1):18–30
3. [https://en.wikipedia.org/wiki/Phlogiston\\_theory](https://en.wikipedia.org/wiki/Phlogiston_theory)
4. <https://education.jlab.org/itselemental/ele008.html>

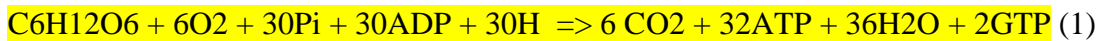


## B. Sự hô hấp của tế bào - Tổn thương tế bào do thiếu oxygen :

### I. Sự hô hấp của tế bào :

Như đã đề cập ở chương trước, oxygen đóng vai trò sống còn đối với sự tồn tại và phát triển của sinh vật. Đối với cơ thể con người, tất cả hoạt động sống được thực hiện và duy trì bằng cách sử dụng ATP (Adenosine TriPhosphate hay Đồng tiền năng lượng). ATP được sản xuất chủ yếu thông qua quá trình dị hóa, chuyển đổi các năng lượng hóa học trong dưỡng chất với sự tham gia của oxy. Đó chính là quá trình hô hấp của tế bào hay Cell respiration.

Về mặt hóa học, cell respiration là quá trình phân giải đường với sự có mặt của oxygen (Aerobic respiration) để tạo ra 32 ATP (& 2 GTP) cho mỗi phân tử glucose. Phương trình cơ bản như sau :



Với mỗi phương trình tạo ATP tiêu tốn 7.3 kcal/mol

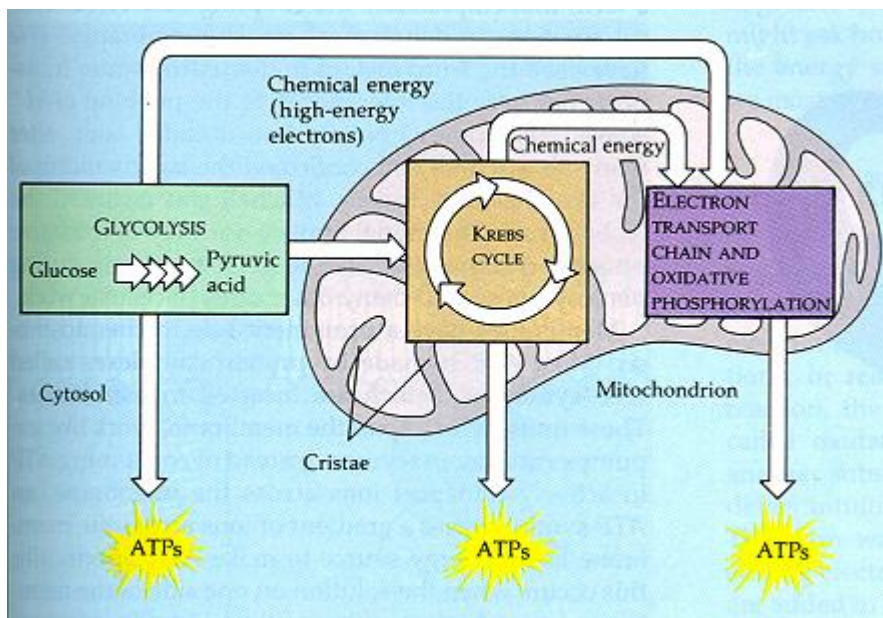


Figure 5. Quá trình hô hấp tế bào và các vị trí chế tạo ATP

Về bản chất thì quá trình hô hấp tế bào là một quá trình chuyển đổi năng lượng hóa học tồn tại dưới dạng các liên kết hóa học trong các phân tử chất dinh dưỡng như đường, mỡ, acid amin... thành năng lượng dự trữ trong liên kết giữa ADP và Pi hay photphat hữu cơ ( $\text{HPO}_4^{2-}$ ). Quá trình này tương tự như sự chuyển đổi năng lượng xảy ra trong các piston xe máy khi chúng sử dụng các nhiên liệu để tạo năng lượng cơ học giúp xe di chuyển. Tuy nhiên, đối với tế bào thì quá trình này đạt được một hiệu suất cực cao, chuyển hóa đến 90% năng lượng chứa trong 1 phân tử glucose chứ không lãng phí như các động cơ bình thường (lãng phí nhiệt năng ... ) nhờ

vào các đặc điểm như phân cắt quá trình hô hấp thành nhiều giai đoạn nhỏ được vận động nhờ các chất mang năng lượng trung gian như NADH, FADH<sub>2</sub>, dùng tổng năng lượng tạo thành một lực tổng hợp (PMF) để sản xuất nhiều ATP. Quá trình này được mô tả dựa trên 2 khái niệm cơ bản gồm Chemiosmosis – hóa thẩm và Proton Motive Force (PMF) hay lực thúc đẩy proton. Chúng được phát hiện và công bố bởi Peter Mitchell và chính nó cũng đem lại cho ông giải Nobel Y học năm 1973.

Quá trình này được diễn ra tại bào tương và ti thể, bào quan sử dụng O<sub>2</sub> bậc nhất cơ thể để tạo ra ATP thông qua các giai đoạn :

1. Phân giải đường – Glycolysis
2. Chu trình Krebs – Krebs cycle
3. Chuỗi vận chuyển electron – Electron transport chain (Cơ bản của thuyết Chemiosmosis)
4. Tạo ATP – ATP synthesis (Thông qua proton motive force)

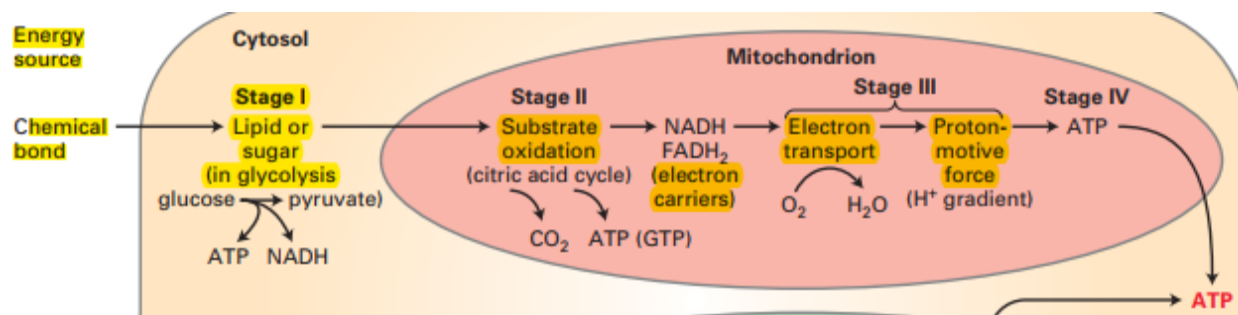


Figure 6. Tổng quan 4 bước của quá trình hô hấp tế bào

### a. Quá trình đường phân – Glycolysis :

Là quá trình diễn ra trong bào tương tế bào – cytosol nhằm biến đổi 1 phân tử glucose gồm 6 carbon thành 2 phân tử pyruvate gồm 3 carbon và 2 phân tử ATP thông qua một chuỗi các phản ứng hóa học một chiều lẫn 2 chiều. Chúng được điều hòa một cách gắt gao nhờ vào các phương trình một chiều với  $\Delta G$  lớn cho chiều ngược lại và phương thức ức chế/kích hoạt dị lập thể - Allosteric inhibition/activation.

Trong hình 7, ta thấy rõ được quá trình tác động các enzyme dây chuyền các phản ứng chuyển đổi, các bước 1,3,10 là những phản ứng đơn chiều, giúp điều hòa và kiểm soát tốc độ của chuỗi phản ứng này. Ngoài ra, chuỗi phản ứng sẽ tiêu tốn 1 ATP nằm ở 2 phản ứng số 1,3, tạo ra 2 ATP cho mỗi phản ứng số 7,10 và tạo ra 2 NADH ở phản ứng số 6. Như thế phương trình hóa học tóm gọn toàn bộ chuỗi phản ứng sẽ là :

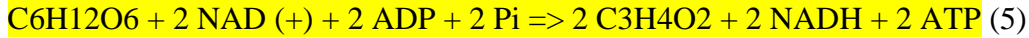


Sau đó tất cả 4 electron giàu năng lượng này sẽ quy tụ cùng với 2 H<sup>(+)</sup> trong 2 phân tử NADH, một phân tử vận chuyển năng lượng trung gian – Energy carrier intermediate :



Như vậy tổng kết toàn bộ giai đoạn I của quá trình hô hấp tế bào là phương trình sau :





Ngoài ra, khi tế bào thiếu oxy, glucose sẽ không được chuyển hóa theo con đường hiếu khí như thế này mà sẽ chuyển hóa theo con đường hô hấp kỵ khí (anaerobic respiration) với sự hình thành chỉ 2 phân tử ATP cho mỗi phân tử glucose và acid lactic, gây toan hóa môi trường nội, ngoại bào.

**b. Chu trình Krebs – Krebs cycle :**

Sau khi được hình thành tại bào tương, 2 phân tử pyruvate sẽ xuyên trực tiếp qua màng ngoài ti thể đến màng trong và được vận chuyển vào trong ti thể nhờ các transporter – protein vận chuyển xuyên màng. Ti thể là một bào quan có cấu trúc rất đặc biệt gồm lớp màng lipid kép, một có độ thấm siêu cường (màng ngoài) và một cực kỳ không thấm (màng trong). Các pyruvate sau khi được vận chuyển vào trong ti thể sẽ liên kết với Coenzyme A hay CoA để tạo ra phân tử Acetyl – CoA, thành phần chủ chốt bắt đầu chu trình Krebs (Hans Krebs đạt giải Nobel Y học năm 1953 nhờ tìm ra chu trình này)

Chu trình Krebs hay còn gọi là chu trình acid citric là một vòng tròn gồm 9 phản ứng với nhiệm vụ chính là chuyển đổi phân tử Acetyl CoA thành CO<sub>2</sub> và thông qua đó tạo ra 3 phân tử NADH, 1 phân tử FADH<sub>2</sub> và 1 phân tử GTP (Guanosine TriPhosphate)

Cũng như NADH, FADH<sub>2</sub> ở đây cũng đóng vai trò là một

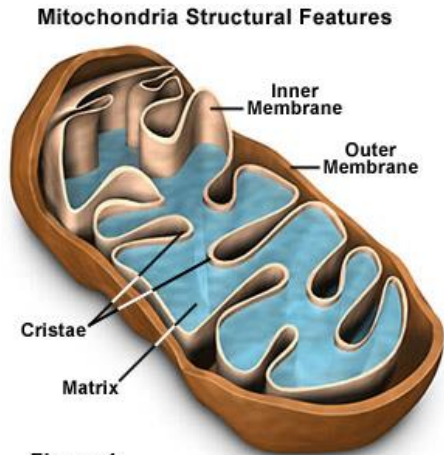


Figure 1

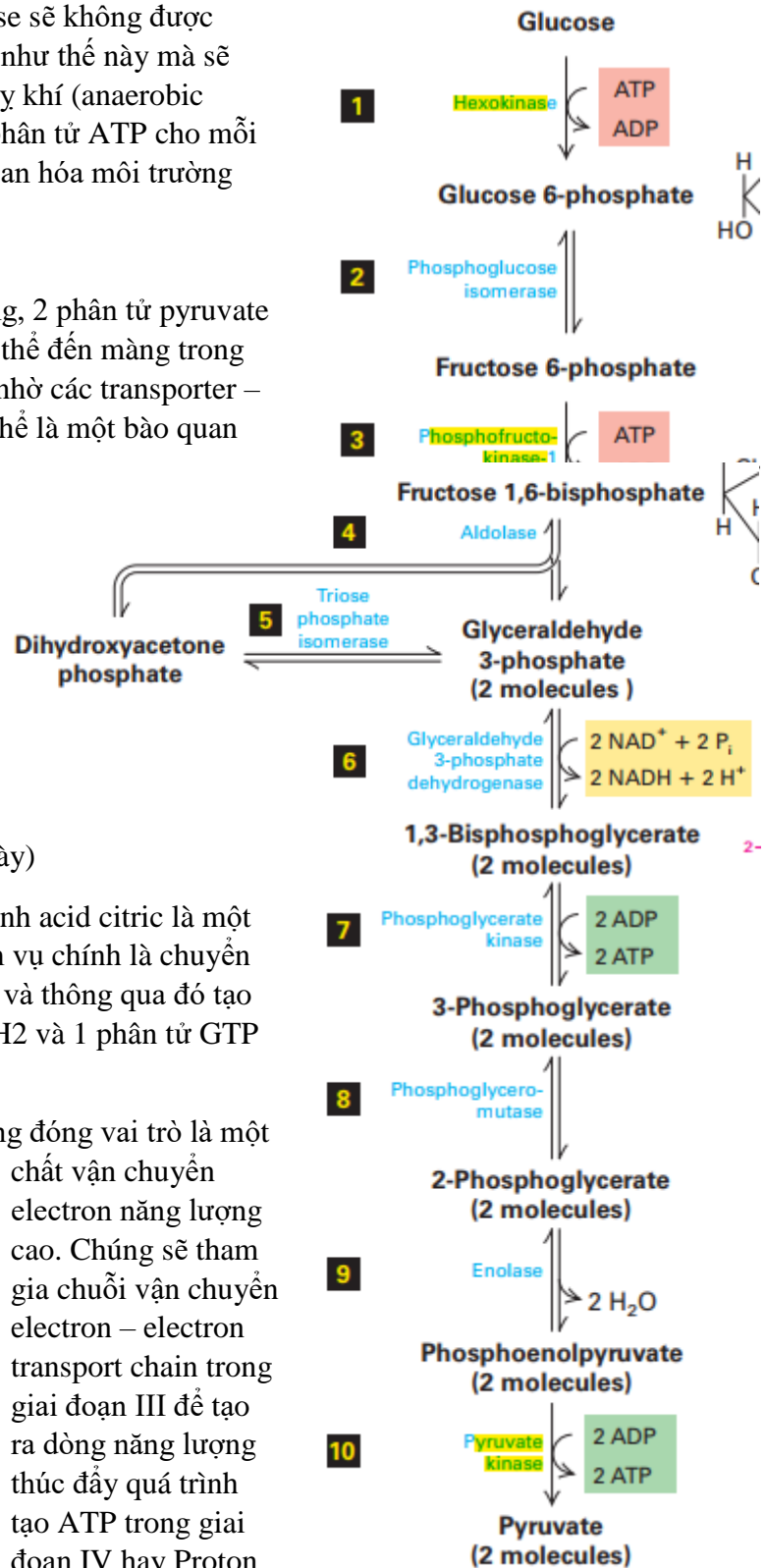


Figure 7. Glycolysis

chất vận chuyển electron năng lượng cao. Chúng sẽ tham gia chuỗi vận chuyển electron – electron transport chain trong giai đoạn III để tạo ra dòng năng lượng thúc đẩy quá trình tạo ATP trong giai đoạn IV hay Proton motive force.

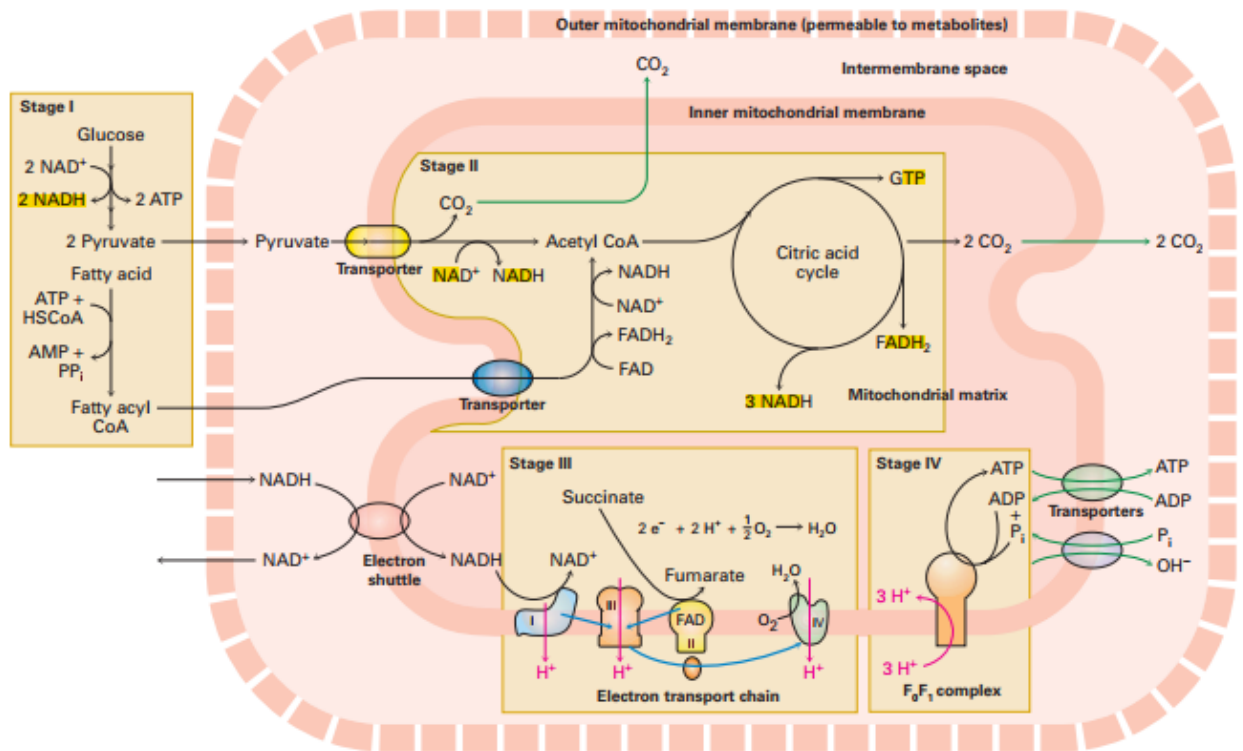


Figure 8. Tổng qua 4 giai đoạn hô hấp tế bào

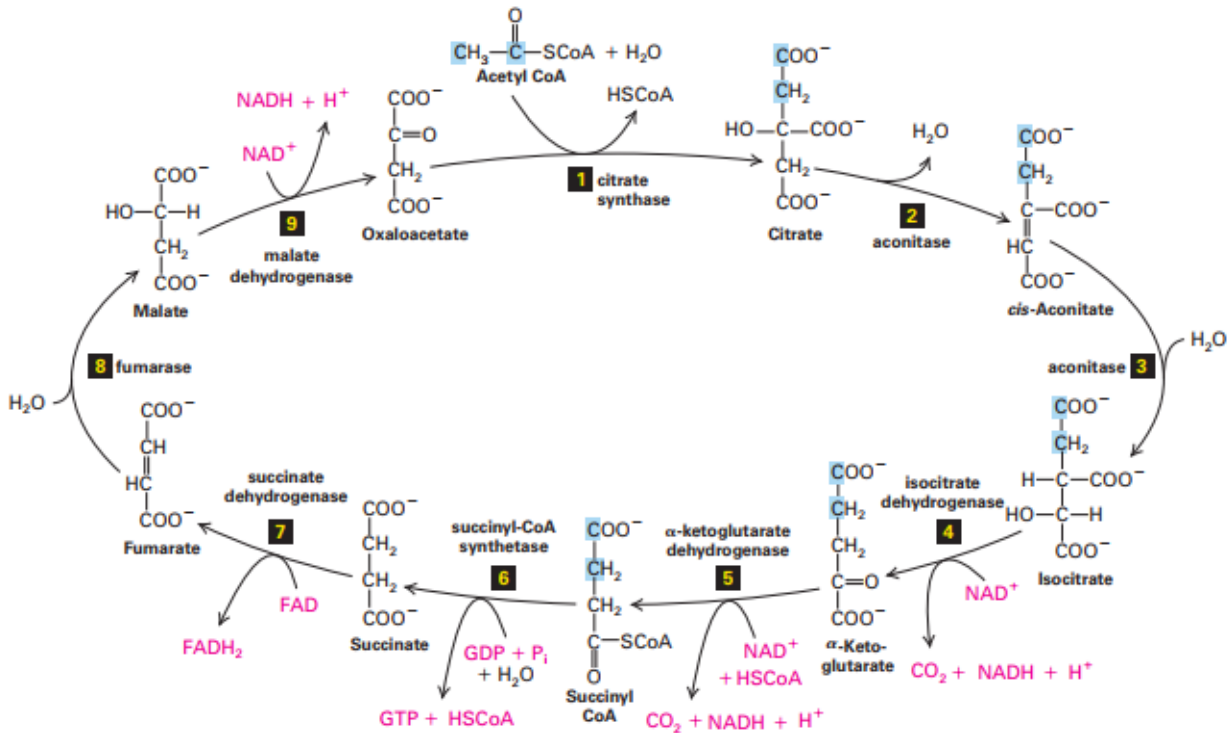


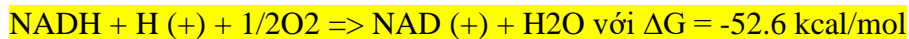
Figure 9. Tổng quan chu trình Krebs

Reaction	CO <sub>2</sub> Molecules Produced	NAD <sup>+</sup> Molecules Reduced to NADH	FAD Molecules Reduced to FADH <sub>2</sub>	ATP (or GTP)
1 glucose molecule to 2 pyruvate molecules	0	2	0	2
2 pyruvates to 2 acetyl CoA molecules	2	2	0	0
2 acetyl CoA to 4 CO <sub>2</sub> molecules	4	6	2	2
Total	6	10	2	4

Table 1. Tóm tắt các phân tử kết quả của quá trình hô hấp sau giai đoạn II

**c. Chuỗi vận chuyển electron và sự hình thành của Proton motive force :**

Như đã đề cập ở trên, sau giai đoạn II, hầu hết năng lượng của 1 phân tử glucose đã được chuyển vào trong các phân tử vận chuyển electron cao năng trung gian như NADH và FADH<sub>2</sub>. Với các phân tử trên quá trình oxy hóa chúng sẽ giải phóng một năng lượng lớn :



Qua giai đoạn II, 1 phân tử glucose với tổng năng lượng = 686 kcal/mol đã tạo ra 10 NADH + 2 FADH<sub>2</sub> với tổng năng lượng là 613 kcal/mol và 2 phân tử ATP (7 kcal/mol) + 2 phân tử GTP. Như thế hiệu suất sử dụng năng lượng đạt trên 90%, quá ưu việt so với các động cơ nhân tạo.

Câu hỏi đặt ra hiện tại là các phân tử NADH, FADH<sub>2</sub> sẽ biến đổi như thế nào để chuyển nội năng của chúng sang việc tổng hợp các ATP? Câu trả lời nằm trong khái niệm chuỗi vận chuyển electron. Để hiểu rõ hơn, trước khi phân tích đến electron transport chain, ta cần hiểu sơ qua cơ chế vận hành của protein ATP synthase hay protein tổng hợp ATP. Đây là một protein xuyên màng với cơ chế dùng năng lượng của 3 proton H<sup>+</sup> khi chúng di chuyển từ khoảng gian màng (intermembrane space) của ti thể vào trong màng trong (internal membrane) theo chiều nồng độ

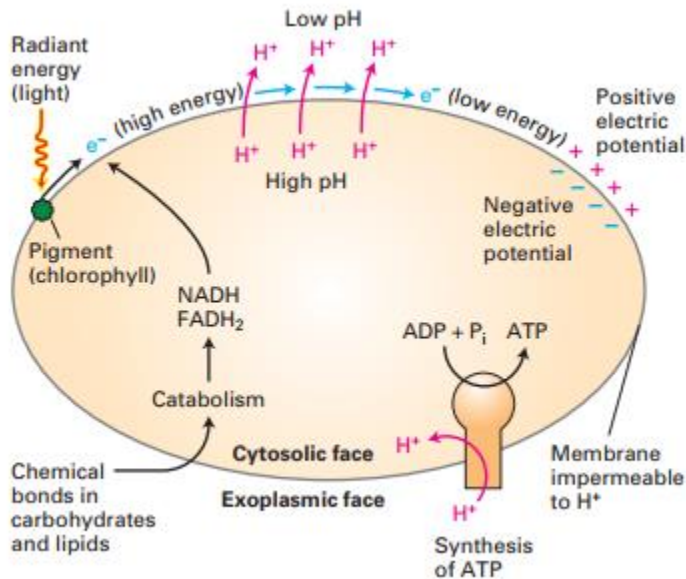


Figure 10. ATP synthase và 2 loại khuynh độ

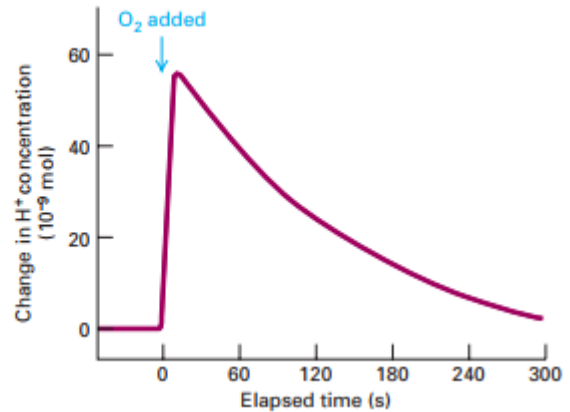
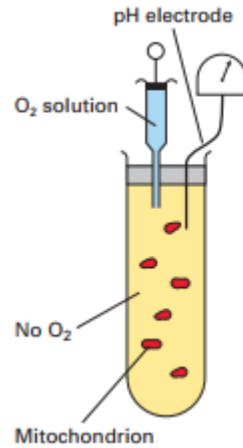
electrical gradient – khuynh độ điện thế (hay sự chênh lệch về điện thế màng khiến các ion dương di chuyển vào màng có ion âm và ngược lại).

Vậy, nếu vận hành ATP synthase là nhiệm vụ của giai đoạn IV thì giai đoạn III có trách nhiệm phải hoàn thành được 2 gradient nói trên. Và tới đây là vai trò của electron transport chain hay chuỗi vận chuyển electron. Chúng gồm 4 phức hợp protein xuyên màng được ký hiệu I => IV. Chúng có tác dụng chủ yếu là tận dụng năng lượng của các electron cao năng nằm trong các liên kết phân tử NADH, FADH<sub>2</sub> để kích hoạt các bơm proton H<sup>+</sup> khiến H<sup>+</sup> được bơm từ trong màng trong ti thể ra khoảng gian màng. Từ đó tạo sự chênh lệch về nồng độ H<sup>+</sup>, ngoài màng trong – khoảng gian màng >> trong ti thể - Concentration gradient hay khuynh độ nồng độ. Đồng thời khi vận chuyển 1 proton ra khỏi màng trong ti thể thì màng trong ti thể sẽ âm hóa, chính điện tích âm này sẽ tạo nên một khuynh độ về điện thế. Chúng hút các proton mang điện tích dương hay H<sup>+</sup> vào tế bào. Thông qua 2 gradient trên, protein ATP synthase sẽ hoạt động và kết quả tạo nên các ATP.

để tạo 1 phân tử ATP. Như thế bản chất việc tổng hợp ATP là chuyển năng lượng của các proton khi di chuyển theo chiều gradient thành năng lượng liên kết hóa học giữa ADP và 1 P<sub>i</sub> => ATP. Vậy vấn đề đặt ra là làm như thế nào để tạo 1 gradient hay khuynh độ khiến proton H<sup>+</sup> di chuyển từ khoảng gian màng vào trong ti thể?

Như đã biết, các ion di chuyển qua màng tế bào phụ thuộc cơ bản vào 2 loại gradient gồm concentration gradient – khuynh độ nồng độ (hay sự chênh lệch về nồng độ khiến ion di chuyển từ nơi có nồng độ cao sang nơi có nồng độ thấp) và

Toàn bộ quá trình trên được phát hiện và chứng minh thông qua một thí nghiệm được thực hiện vào thập niên 70s của thế kỷ 20 bởi Peter Mitchell. Ông cho các ti thể vào trong một dung dịch không O<sub>2</sub>, đo pH dung dịch đó và quan sát sự thay đổi pH khi ông cho O<sub>2</sub> vào dung dịch. Khi đó nồng độ H<sup>+</sup> ngoài ti thể tăng cao một cách nhanh chóng, sau đó dần dần giảm theo thời gian.



**TABLE 12-4** Electron-Carrying Prosthetic Groups in the Electron-Transport Chain

Protein Component	Prosthetic Groups*
NADH-CoQ reductase (complex I)	FMN Fe-S
Succinate-CoQ reductase (complex II)	FAD Fe-S
CoQH <sub>2</sub> -cytochrome <i>c</i> reductase (complex III)	Heme <i>b<sub>L</sub></i> Heme <i>b<sub>H</sub></i> Fe-S Heme <i>c<sub>1</sub></i>
Cytochrome <i>c</i>	Heme <i>c</i>
Cytochrome <i>c</i> oxidase (complex IV)	Cu <sub>a</sub> <sup>2+</sup> Heme <i>a</i> Cu <sub>b</sub> <sup>2+</sup> Heme <i>a<sub>3</sub></i>

Chuỗi vận chuyển electron gồm 4 phức hợp protein được kể tên trong Table 2. Chúng có các ngưỡng năng lượng hoạt động khác nhau như phức hợp I, II > III > IV do đó khiến electron di chuyển theo 1 chiều nhất định từ I => III => IV nếu electron tách xuất từ NADH và II => III => IV nếu electron đó xuất phát từ FADH<sub>2</sub>.

Table 2. Phân loại 4 phức hợp protein trong electron transport chain

Kết quả của quá trình này là sự di chuyển của electron cao năng lần lượt qua các phức hợp protein và khi qua mỗi phức hợp đó, electron sẽ bị mất 1 lượng năng lượng để vận hành các bơm H<sup>(+)</sup> nằm trong các protein này. Với 2 NADH thì sẽ vận chuyển được 20 proton H<sup>(+)</sup> ra khoang gian màng, 2 FADH<sub>2</sub> sẽ vận chuyển được 12 H<sup>(+)</sup>.



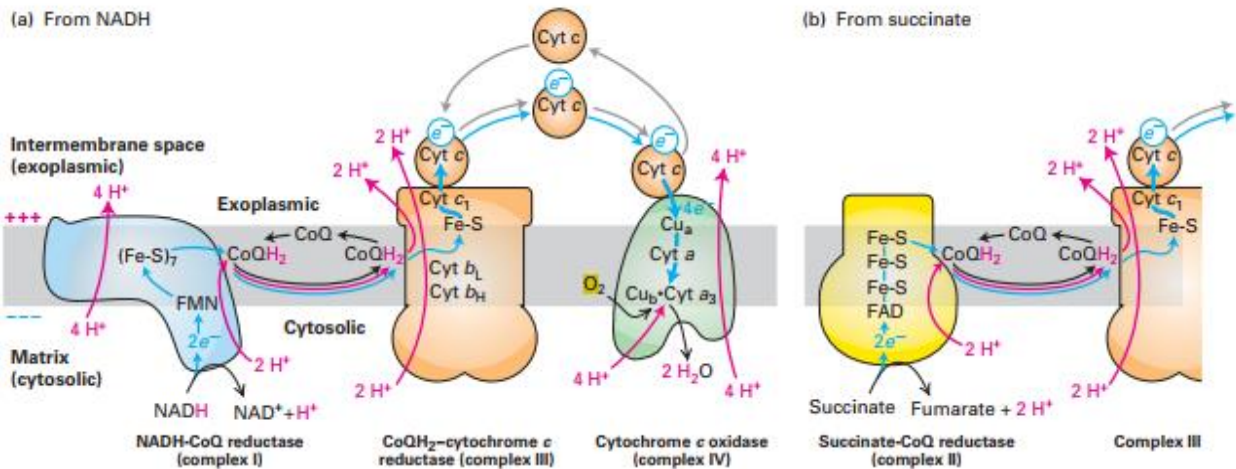


Figure 11. Electron transport chain - Chuỗi vận chuyển electron

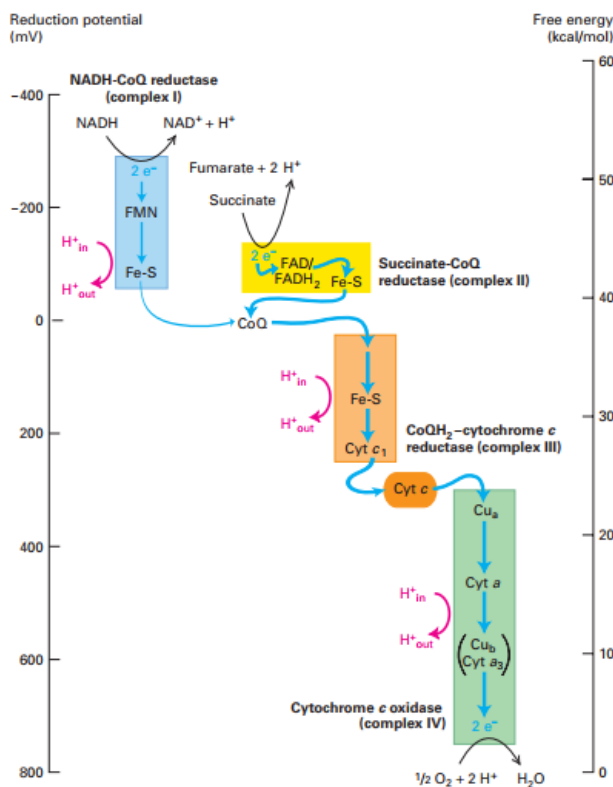


Figure 12. Sự thay đổi của electron cao năng

xuyên màng và tận cân bằng nồng độ cũng như điện thế. Trong thực nghiệm, các nhà hóa học có thể đo được nồng độ K (+) trong/ngoài ti thể từ đó ta có thể tính toán được điện thế màng tế bào và gradient điện thế theo phương trình Nernst :

$$E1 = -59 \log \frac{[Kin]}{[Kout]} = -59 \log 500 = -160mV$$

Cuối cùng, sau khi cung cấp năng lượng cho phức hợp protein cuối của chuỗi vận chuyển electron là phức hợp IV thì cặp electron cao năng cũng cạn kiệt năng lượng và chúng sẽ kết hợp với 1 phân tử  $O_2 + 4 H(+)$  để tạo 2 phân tử  $H_2O$ . Thay đổi mức năng lượng electron cao năng được thể hiện rõ nhất trong Figure 12.

Như vậy, chính nhờ chuỗi vận chuyển electron mà trong giai đoạn III, các proton  $H(+)$  có thể đi ra ngoài ti thể và tạo nên 2 gradient gồm gradient nồng độ và gradient điện thế.

Tuy nhiên, ta không thể không nhắc đến vai trò đặc biệt của cấu trúc màng trong ti thể. Chúng gần như không thấm với bất kỳ ion nào. Chính đặc tính này giúp chúng phân lập 2 môi trường với nồng độ và điện thế khác nhau ngoài và trong ti thể. Nếu không có chúng thì tất cả nỗ lực của chuỗi vận chuyển electron là vô nghĩa vì các ion sẽ rò rỉ (leak)



Qua việc đo chênh lệch pH trong/ngoài ti thể, ta có thể ước lượng được gradient nồng độ H (+) theo công thức :

$$E2 = - \frac{RT}{F} \times \Delta pH = -60 mV$$

Với R là hằng số 1.987 cal/(độ.mol), T là nhiệt độ (độ K), F là hằng số Faraday.

Như thế tổng 2 gradient nồng độ + điện thế chính là PMF hay lực thúc đẩy proton hay là năng lượng khiến proton H (+) sẽ di chuyển từ ngoài vào trong ti thể thông qua protein ATP synthase để rồi chính protein này sẽ chuyển đổi năng lượng này thành năng lượng nằm trong liên kết hóa học giữa ADP + Pi hay chính là Đồng tiền năng lượng ATP.

$$E1 + E2 = -160 - 60 = -220 mV$$

$$= PMF (Proton motive force)$$

#### d. Tổng hợp ATP :

Được mô tả vào năm 1961 bởi Peter Mitchell, nhưng sự tồn tại của ATP synthase đã có từ khi trái đất bắt đầu có sự sống. Từ các sinh vật đơn bào đến đa bào tiến hóa nhất, ATP synthase đã luôn tồn tại và vẫn sẽ tiếp tục sứ mệnh của mình. Không bất ngờ khi cơ chế hoạt động tạo ATP của vi khuẩn, thực vật và động vật (trong đó có con người) là tương tự nhau. ATP synthase hoạt động nhờ vào proton H (+) di chuyển thuận chiều gradient (nồng độ + điện thế) và tạo nên phân tử ATP. Chính sự đồng bộ này cũng góp phần khẳng định thêm nguồn gốc của ti thể được giải thích trong thuyết nhập bào hay Endosymbiont hypothesis.

ATP synthase là một phức hợp đa protein gồm 2 phần chính là F<sub>0</sub> (phần nằm trong màng ti thể) và F<sub>1</sub> (cánh tay trong ti thể của protein). Cách thức vận hành của ATP synthase được mô tả như Figure 14. Các proton (+) khi đi vào ti thể theo gradient thông qua phần F<sub>0</sub> nằm trên màng ti thể, từ đó khiến các protein trong phức hợp thay đổi cấu hình không gian dẫn đến việc phần F<sub>1</sub> phosphorylation ADP + Pi tạo thành ATP. Thực nghiệm chứng minh được 1 proton H (+) khi đi vào ti thể qua ATP synthase sẽ cho ra 1 năng

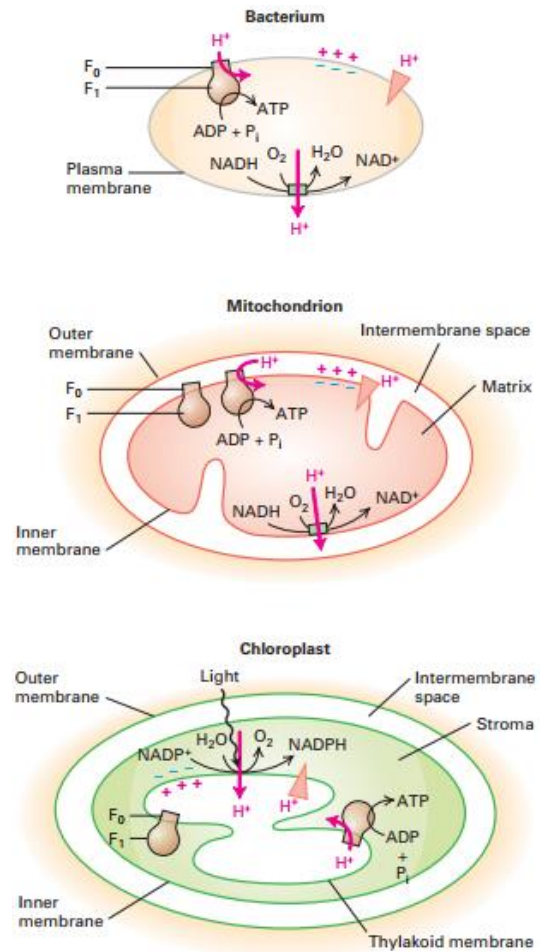


Figure 13. ATP synthase

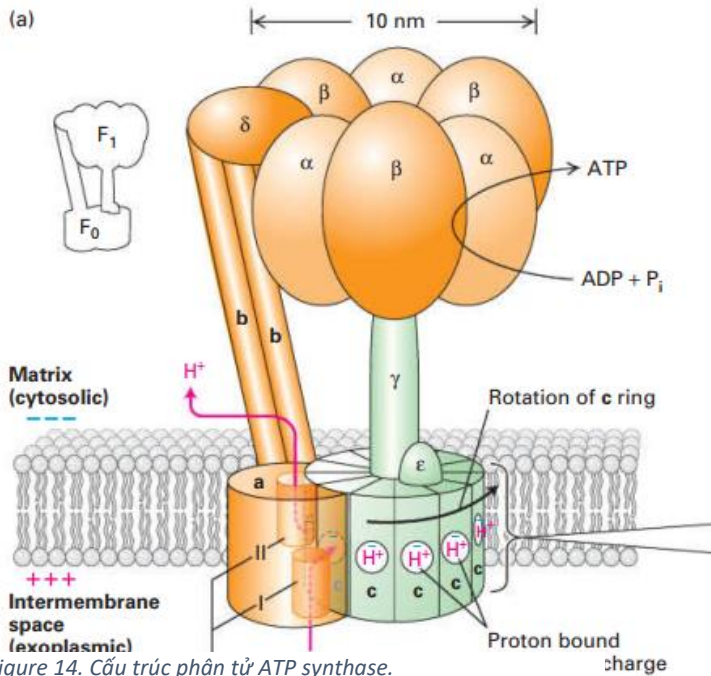


Figure 14. Cấu trúc phân tử ATP synthase.  
(<https://www.youtube.com/watch?v=3y1dO4nNaKY>)

lượng là 5.1 kcal/mol, như thế phải có ít nhất 2 proton H (+) đi vào mới đủ năng lượng tổng hợp 1 ATP (7.1 kcal/mol). Tuy nhiên, do thực tế năng lượng sẽ thất thoát thông qua quá trình thay đổi cấu hình không gian cả phức hợp ATP synthase nên ta sẽ cần đến 3 proton H (+) đi vào để tạo nên 1 ATP. Cuối cùng, thông qua quá trình này, 1 glucose sẽ tạo được khoảng 28 ATP, kết hợp với 4 ATP trước đó trong giai đoạn I (2 ATP), giai đoạn II (2 ATP) thì 1 glucose sẽ tạo nên khoảng 32 ATP + 2 GTP.

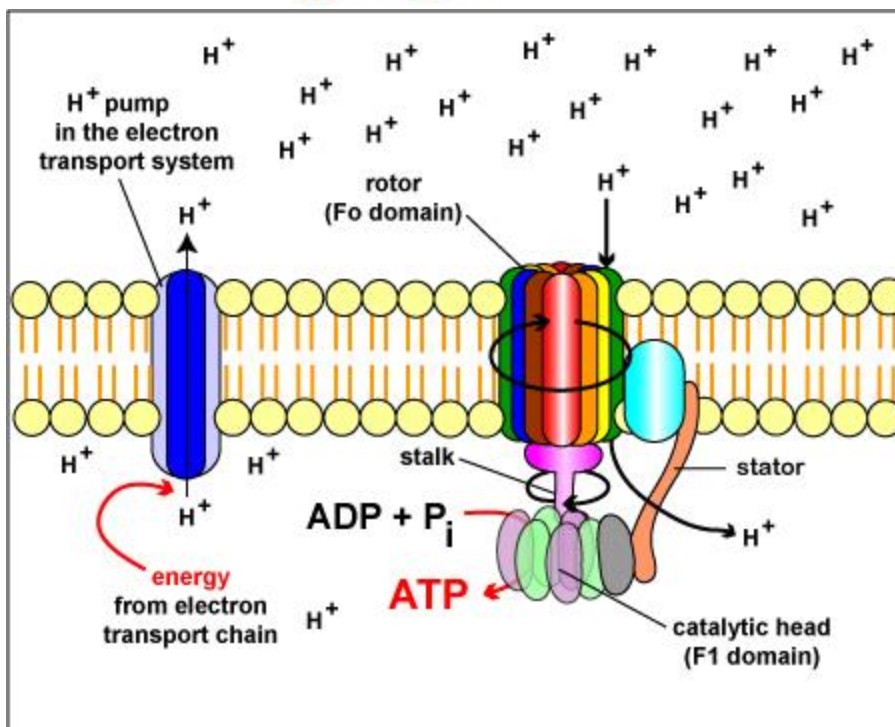


Figure 15. Quá trình vận hành ATP synthase

## II. Tổn thương tế bào do thiếu oxygen – Hypoxia cell injury :

*“Oxygen lack not only stops the machine but wreck the machinery”*

John Scott Haldane (1860 – 1936)



Như bác sĩ J.S Haldane – cha đẻ của liệu pháp thở oxy từng nói “Thiếu oxygen không chỉ làm ngưng cỗ máy hoạt động mà còn phá hủy nó”. Khi tế bào thiếu oxi, nó không chỉ đơn giản ngưng các hoạt động và trở về trạng thái ngủ yên – hibernating mà còn bị hủy hoại – chết nếu tình trạng thiếu oxi kéo dài. Về cơ bản, như đã phân tích ở phần I, oxygen là cực kỳ thiết yếu cho quá trình sản xuất ATP, nguồn năng lượng chính yếu của tế bào sống thì hiển nhiên tình trạng thiếu oxygen sẽ gây thiếu ATP và gây ra các tổn thương từ khả hồi – reversible đến không khả hồi – irreversible và tệ nhất là chết tế bào. Tình trạng thiếu oxi tế bào được gọi là hypoxia, được gây ra bởi nhiều nguyên nhân gồm ischemia (giảm tưới máu - nhồi máu), anemia (thiếu máu), hypoxemia (giảm oxi máu), ngộ độc CO, sốc ...

### a. Các tổn thương khả hồi – Reversible cell injury :

Về cơ bản, bào quan đầu tiên nhận ra sự thiếu hụt oxi trong tế bào là ti thể. Không có oxi, sẽ không có phân tử nhận electron và toàn bộ chuỗi vận chuyển electron sẽ ngưng trệ gây tắc nghẽn con đường hô hấp tế bào hiếu khí và sụt giảm ATP. Các tổn thương trong giai đoạn đầu tiên gồm

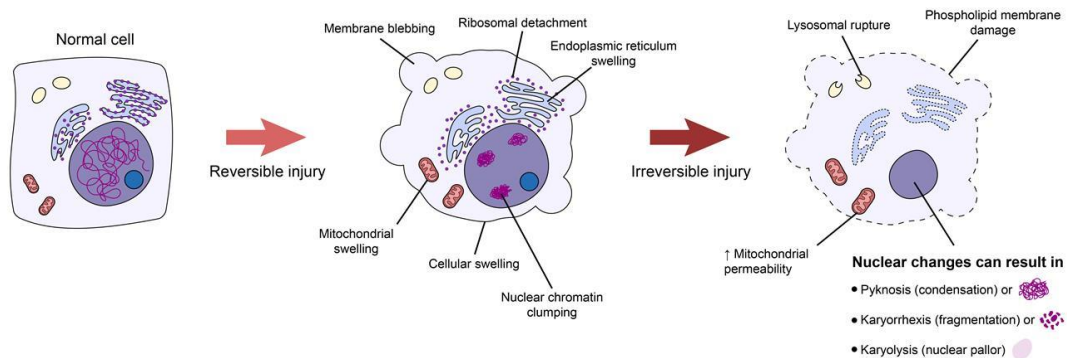
Rối loạn chức năng các bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase, đây là các protein dùng nhiều ATP bậc nhất tế bào, chúng làm việc liên tục nhằm duy trì gradient nồng độ các ion  $\text{Na}^+$  và  $\text{K}^+$  qua màng tế bào. Khi số lượng ATP sụt giảm, các bơm này sẽ không thể hoạt động và từ đó dẫn đến sự tích lũy  $\text{Na}^+$  và  $\text{H}_2\text{O}$  nội bào, thất thoát  $\text{K}^+$  ra ngoại bào. Chính sự rối loạn di chuyển và phân bố các dòng ion này khiến tế bào rối loạn cả về cấu trúc (tế bào phình to ra) lẫn chức năng (rối loạn điện thế màng => không tái cực/khử cực).

Phình tế bào được quan sát với đặc trưng tồn tại các bóng nước – vacuole trong bào tương và các chỗ phình – bulging/bleb màng tế bào. Hiện tượng này cho thấy sự phá hủy của cấu trúc khung xương tế bào – cytoskeleton khiến tế bào không thể giữ được hình dạng bình thường. Không chỉ các tế bào bị phình to mà các bào quan cũng phình và mất chức năng. Điển hình là Lưới nội mô hạt – Rough Endoplasmic Reticulum (RER). Các RER phình to gây bong tróc các ribosome bám trên chúng khiến quá trình tổng hợp protein bị gián đoạn. Phình to ti thể khiến các cấu trúc màng lipid kép bị phá vỡ, từ đó dẫn đến ti thể mất chức năng.

Khi hô hấp tế bào không thể thực hiện qua con đường hiếu khí, các phân tử glucose sẽ tham gia con đường kỵ khí – anaerobic respiration với sản phẩm chỉ có 2 ATP và acid lactic. Chính sự tích lũy acid lactic sẽ gây giảm pH nội bào và dẫn đến rối loạn cấu trúc – denaturing hoặc phá hủy – destroy các protein và enzyme.

Tất cả tình trạng tổn thương trên đều có thể hồi phục nếu kịp thời cung cấp oxygen cho mô, tế bào. Tuy nhiên thời gian chịu đựng của từng loại mô, tế bào là khác nhau. Điển hình như mô não chỉ chịu được từ 2 – 4 phút thiếu oxi, mô cơ tim 5 – 10p, mô thận 10 – 20p, mô cơ 2h...

# Cell Injury



© Lineage

Moises Dominguez

Figure 16. Các giai đoạn tổn thương tế bào do thiếu oxygen

## b. Các tổn thương không thể hồi phục – Irreversible cell injury – Cell death :

Nếu tình trạng thiếu oxy trên không được cải thiện thì các tổn thương tế bào sẽ diễn tiến tới giai đoạn không thể hồi phục. Dấu hiệu đầu tiên và là điểm không thể quay đầu – Point of no return chính là tổn thương màng tế bào gây vỡ, rò rỉ màng tế bào khiến calci ngoại bào ồ ạt tràn vào nội bào. Dòng calci này sẽ làm tăng calci nội bào và gây ra vô số tổn thương không hồi phục như :

Kích hoạt các enzyme như protease (gây hủy cytoskeleton – khung xương tế bào), endonuclease tiêu hủy các DNA, phospholipase gây phá hủy các màng bào quan khác như lysosome làm phóng thích các lysozyme tiêu hủy tế bào.

Ngoài ra, dòng calci còn calci hóa, tổn thương màng ti thể gây thất thoát cytochrome c ra bào tương mà đây chính là một trong các phân tử chủ chốt kích hoạt con đường tự hủy – chết tế bào hay Apoptosis

## References :

1. Harvey Lodish : Chapter 12 Cellular Energetics. Molecular Cell Biology 8<sup>th</sup> Edition 2016. p513 – 583
2. Arthur S. Schneider, Philip A. Szanto : Hypoxic cell injury. BRS Pathology 5<sup>th</sup> Edition 2014. p 3 – 4
3. <https://www.biology.iupui.edu/biocourses/N100/2k4ch7respirationnotes.html>
4. Ka Hana 'Imi Na'auao : Cell respiration. [www.cds.hawaii.edu/kahana](http://www.cds.hawaii.edu/kahana)
5. Osmosis : <https://www.youtube.com/watch?v=JcGKDDvk5AQ>
6. Dr John Campbell : <https://www.youtube.com/watch?v=08jh2p6EP4Q>



## C. Sơ lược về quá trình vận chuyển oxy đến tế thể - Sự hô hấp :

Sự hô hấp – Respiration mang bản chất là quá trình trao đổi và vận chuyển Oxygen từ môi trường bên ngoài đến tế bào hay cụ thể hơn là tế thể cũng như thu thập và đào thải CO<sub>2</sub> sản phẩm của quá trình hô hấp tại tế bào ra môi trường bên ngoài.

Để thực hiện chức năng trên một cách hiệu quả nhất, hệ hô hấp của con người được thiết kế với các đặc điểm cơ bản như sau :

1. Một máy bơm hút/đẩy không khí và một hệ thống các ống dẫn
2. Một diện tích trao đổi rộng lớn
3. Khả năng vận chuyển O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> trong máu
4. Một hệ thống tuần hoàn
5. Cơ chế điều hòa thông khí/tưới máu khu trú/toàn thân (thần kinh trung ương) – Được đề cập cụ thể trong chương 5

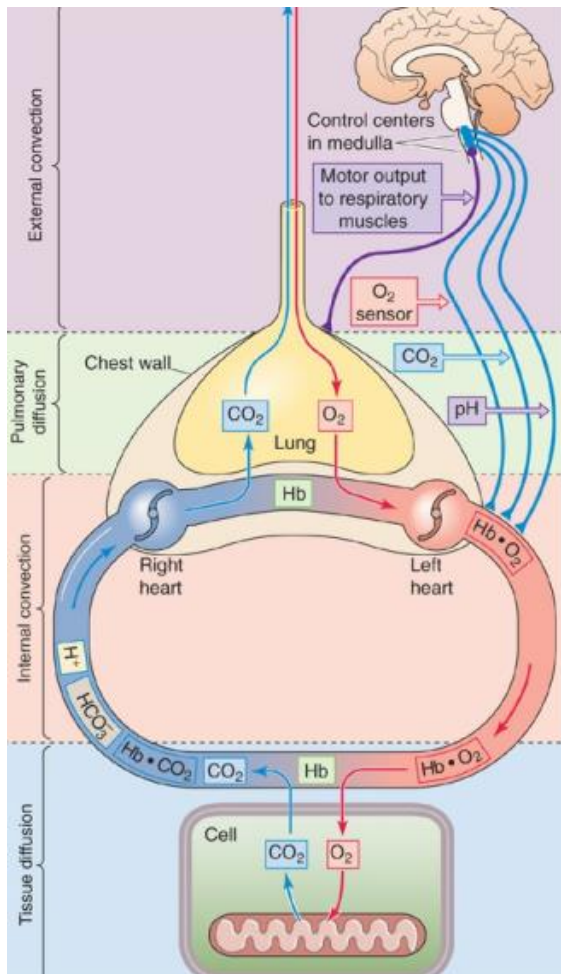


Figure 17. Tổng quan hệ thống hô hấp

## I. Tổng quan về cấu tạo hệ hô hấp :

Như đã biết, hệ hô hấp gồm các thành phần chính là phổi và hệ thống các ống dẫn khí. Mỗi phổi được nằm gọn trong màng phổi gồm lá thành – khoang màng phổi – lá tạng. Tất cả lại được bao bọc trong lồng ngực hình thành bởi các xương sườn, cột sống, xương ức cũng như các cơ nửa thân trên. Mỗi phổi lại được chia làm các thùy (phổi phải 3 thùy, phổi trái 2 thùy) phân cách nhau bởi các rãnh liên thùy. Tại mỗi thùy lại được phân chia làm các hạ phân thùy.

Hệ thống ống dẫn khí của đường hô hấp phân chia như các cánh cây và nhánh cây. Tổng số thế hệ cành, nhánh dao động từ 20 – 25 thế hệ. Trong đó, ta chia làm 2 khu vực chính là đường hô hấp trên (trên nắp thanh môn) và đường hô hấp dưới (dưới nắp thanh môn đến các phế nang). Tại đường hô hấp dưới lại được phân chia thành các đường dẫn khí – conducting airways và khu vực hô hấp – respiratory space. Đường dẫn khí bao gồm khí quản, phế quản chính, tiểu phế quản tận. Khu vực hô hấp bắt đầu từ tiểu phế quản hô hấp, ống phế nang đến các túi phế nang. Từng khu vực đều mang các đặc tính khác nhau về cấu tạo thành cũng như bề mặt niêm mạc.

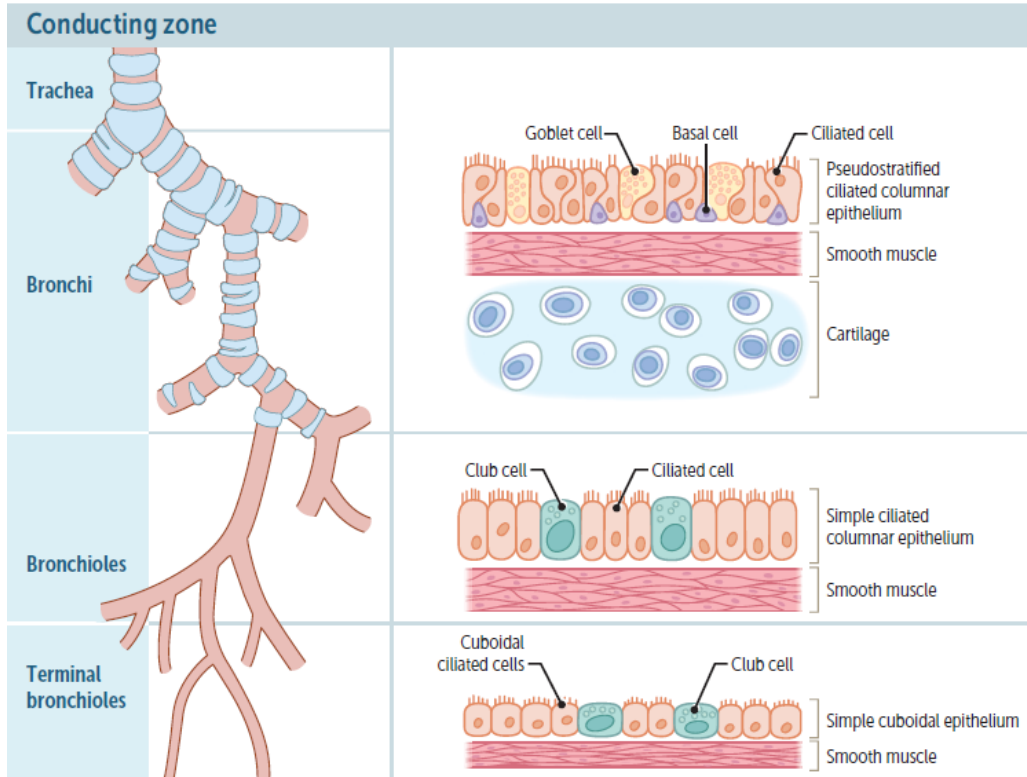


Figure 18. Đặc trưng cấu tạo của Đường dẫn khí - lớp sụn ở khí quản, cơ trơn ở thành tiêu phế quản

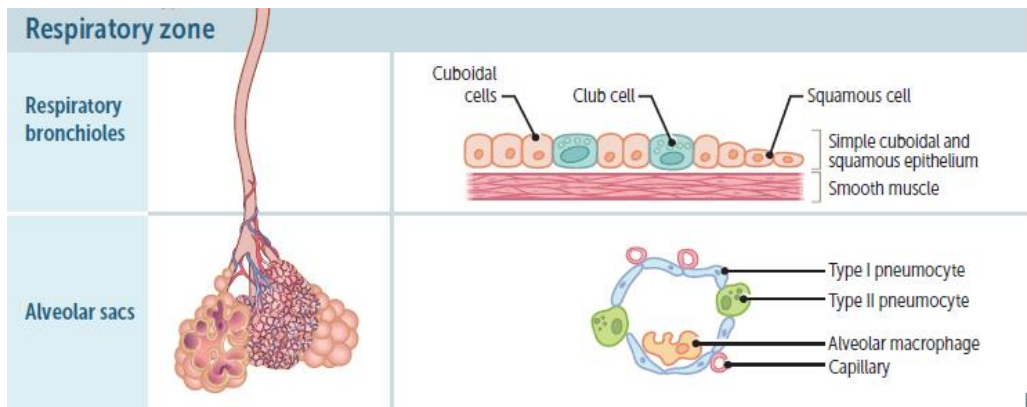


Figure 19. Đặc trưng của khu vực hô hấp - tiêu phế quản hô hấp và túi phế nang với các phế bào 1,2

Phổi mang đặc tính là một cơ quan có khả năng thay đổi thể tích và áp suất. Để đơn giản hóa khi phân tích quá trình hô hấp, ta có thể phân chia phổi thành các thể tích – volume và dung tích – capacity khác nhau trong đó dung tích là gồm tổng của hơn 2 thể tích.

Ta có các khái niệm sau :

1. Thể tích lưu thông = Tidal volume (TV) là thể tích phổi hít vào/thở ra không gắng sức ~ 500 ml



2. Thể tích dự trữ hít vào = Inspiratory reserve volume (IRV) là thể tích phổi có thể đạt được thêm (ngoài thể tích lưu thông) trong 1 lần hít hết sức sau một lần thở ra không gắng sức
3. Thể tích dự trữ thở ra = Expiratory reserve volume (ERV) là thể tích phổi có thể đạt thêm (ngoài thể tích lưu thông) trong 1 lần thở ra gắng sức sau một lần hít vào không gắng sức
4. Thể tích cặn = Residual volume là thể tích phổi tồn tại sau khi thở hết sức, thể tích này góp phần giữ các phế nang nở, chống xẹp phổi
5. Dung tích phổi = Total lung capacity (TLC) là tổng của 4 thể tích
6. Dung tích sống = Vital capacity (VC) là tổng 3 thể tích = IRV + TV + ERV
7. Dung tích thở = Inspiratory capacity là tổng TV + IRV
8. Dung tích cặn chức năng = Functional residual capacity (FRC) là tổng của ERV + RV

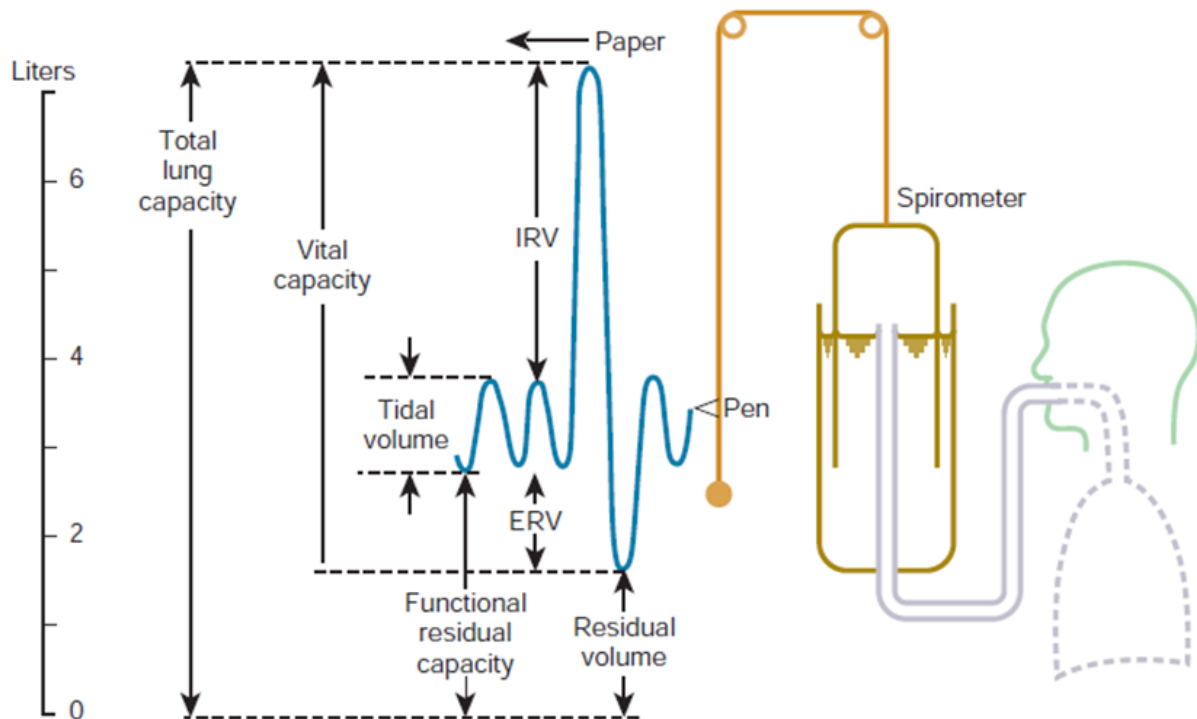


Figure 20. Các thể tích và dung tích phổi

Ngoài ra còn có các khái niệm khác như FEV1 (thể tích thở gắng sức trong 1s), PEFr (tỷ lệ lưu lượng đỉnh kỳ thở ra) ...

Các thể tích và dung tích trên có thể được đo bằng hô hấp ký cũng như phương pháp đặc biệt như hòa tan Heli, rửa Nitrogen hay đo phế thân ký.

## II. Quá trình dẫn Oxygen vào phổi – Sự thông khí :

Thông khí – Ventilation là một đặc trưng của phổi khi nó thay đổi thể tích và áp suất để tạo ra một luồng khí đi từ ngoài môi trường vào trong cơ thể (hít) hay ngược lại (thở). Để tạo được sự thay đổi này, phải tồn tại 2 lực đối lập cùng tác động vào phổi gồm 1 lực giúp nó tăng thể tích/giảm áp suất – nở ra và 1 lực giúp nó giảm thể tích/tăng áp suất – nén lại. 2 lực đó chính là

lực đàn hồi ly tâm của thành ngực – Outward elastic wall recoil và lực đàn hồi quy tâm của nhu mô phổi – Inward elastic lung recoil. Figure 21

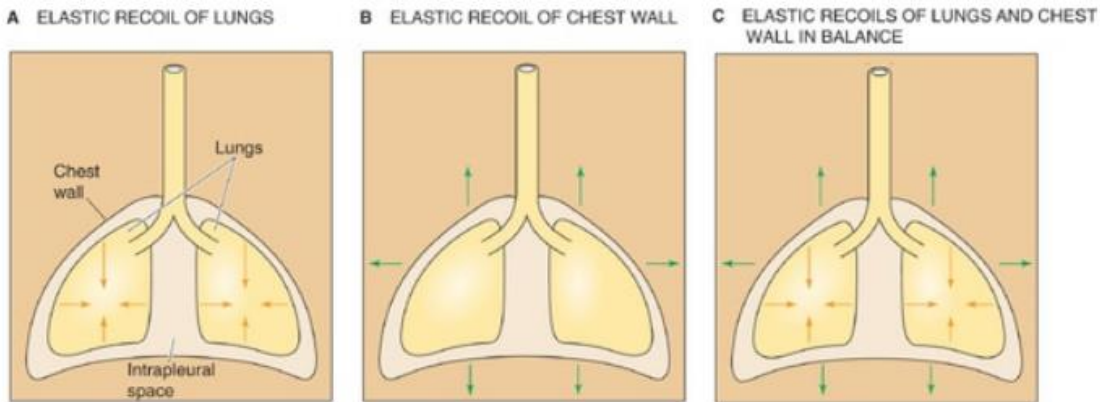


Figure 21. 2 lực đàn hồi không chế sự thay đổi về dung tích và áp suất phổi

Có 3 loại áp suất cần lưu ý trong quá trình thông khí gồm

1. Áp suất khoang màng phổi = Intrapleural pressure –  $P_{ip}$
2. Áp suất phế nang = Alveolar pressure –  $P_A$
3. Áp suất xuyên thành = Transmural pressure –  $P_{tm}$

Một quá trình thông khí bình thường sẽ diễn ra như sau :

Sau khi thở ra bình thường, thể tích phổi trước kỳ hít vào nằm ở vị trí FRC tức thể tích phổi hiện tại là tổng của RV + ERV. Figure 22. Khi này các áp suất như sau  $P_{ip} = -5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ,  $P_A = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$ ,  $P_{tm} = P_A - P_{ip} = 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Dễ thấy trong tình trạng tĩnh – Static của phổi, áp suất khiến phổi giữ được dung tích FRC chính là  $P_{tm}$  hay dễ hiểu hơn là lực đàn hồi ly tâm của thành ngực đủ lớn để thắng lực đàn hồi quy tâm của nhu mô phổi với chênh lệch áp suất là  $5 \text{ cm H}_2\text{O}$  khiến cho phổi không xẹp và giữ được dung tích FRC.

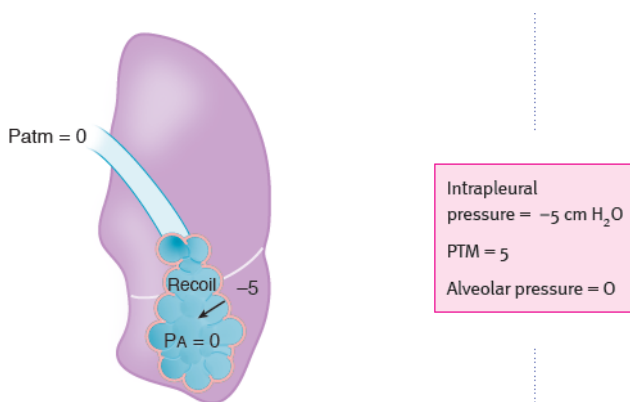


Figure VII-1-4. Lung Force Relationships at FRC

Figure 22. Các áp suất phổi sau khi thở ra bình thường - tại FRC

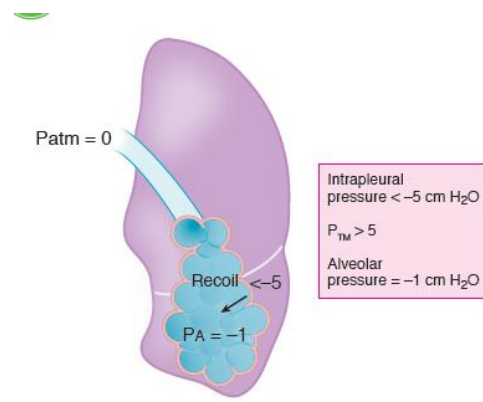


Figure VII-1-5. Lung Forces during Inspiration

Figure 23. Áp suất phổi trong khi hít vào

Khi hít vào (Figure 23), nhờ sự hoạt động của các cơ hô hấp chính gồm cơ hoành và gian sườn thích hợp (nhóm gian sườn ngoài ở lưng và nhóm gian sườn trong cạnh ức) giúp lồng ngực tăng đường kính trước sau lẫn chiều cao lồng ngực. Tất cả điều đó gây tăng thể tích lồng ngực đồng thời khiến áp suất trong phế nang giảm đi ( $PA = -1 \text{ cm H}_2\text{O}$ ) khi đó  $PTM > 5 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Dễ thấy, nếu  $PA = -1 \text{ cm H}_2\text{O} < Patm = 0$  thì chính sự chênh lệch áp suất này khiến dòng khí di chuyển từ ngoài môi trường vào trong lồng ngực (Khi di chuyển từ nơi áp suất cao đến nơi áp suất thấp). Các cơ hô hấp tiếp tục co, lồng ngực tiếp tục giãn nở tăng thể tích, áp suất phế nang vẫn duy trì âm và dòng khí vẫn tiếp tục tràn vào long phế nang cho đến khi các cơ hô hấp co đến tối đa. Khi đó, thể tích phổi dừng lại ở tổng  $FRC + TV$  (hoặc  $+ IRV$  nếu gắng sức hít hết mức), lồng các phế nang được lấp đầy bởi không khí sẽ tăng áp suất phế nang đến khi cân bằng với áp suất bên ngoài tức  $PA = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Figure 24.

Như thế, ta có thể đi đến kết luận, tính động học – dynamic của thông khí – ventilation phụ thuộc chủ yếu là áp suất phế nang  $PA$ , khi  $PA < Patm$  khí đi vào (hít), khi  $PA > Patm$  khí thoát ra (thở). Tại cuối kỳ hít vào, khi thể tích phổi không thay đổi,  $PA = 0 \text{ cm H}_2\text{O}$  thì áp suất đóng vai trò quan trọng ở đây lại là  $Ptm = 8 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Dễ thấy sự hợp lý trong vấn đề, khi cần duy trì 1 dung tích phổi  $FRC$  thì lực đàn hồi ly tâm thành ngực chỉ cần gây 1 áp suất lớn hơn áp suất gây ra bởi lực đàn hồi quy tâm nhu mô phổi  $5 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Nhưng để duy trì 1 thể tích phổi lớn hơn =  $FRC + TV (+IRV)$  thì lực đàn hồi ly tâm thành ngực phải tạo 1 áp suất lớn hơn nhiều, lên đến  $8 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Vào thì thở ra, các cơ co hấp ngưng co, bắt đầu dẫn về vị trí cũ, khi đó lồng ngực giảm thể tích khiến phổi giảm thể tích – nén phổi gây tăng áp suất trong phế nang  $PA$  lên  $1 \text{ cm H}_2\text{O}$ . Khi này  $PA > Patm$  do đó, luồng khí thoát ra ngoài môi trường cho đến khi thể tích phổi không thay đổi nữa,  $PA$  về  $0 \text{ cm H}_2\text{O}$  chấm dứt 1 chu kỳ hô hấp. Figure 25.

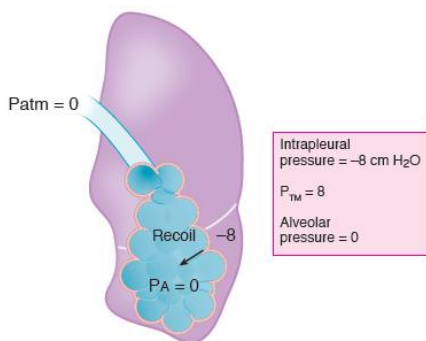


Figure VII-1-6. Lung Forces at End of Inspiration

Figure 24. Áp suất phổi cuối thì hít vào

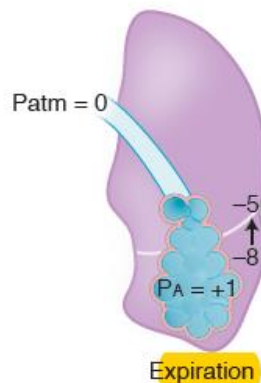


Figure 25. Áp suất phổi thì thở ra

Khái niệm độ chun giãn – Compliance (C) của phổi : là khả năng phổi thay đổi thể tích khi thay đổi 1 đơn vị áp suất xuyên thành ( $PTM$  hay khái quát lên là  $PTP = \text{Transpulmonary pressure}$ ).

$$C = \frac{\Delta VL}{\Delta PTP} \quad (1)$$

C càng lớn nghĩa là phổi càng dễ tăng thể tích – nở ra dưới tác động của cùng 1  $\Delta PTP$ . Thực nghiệm cho thấy, C bình thường của phổi con người có giá trị trung bình là  $0.2 \text{ L/cm H}_2\text{O}$ .

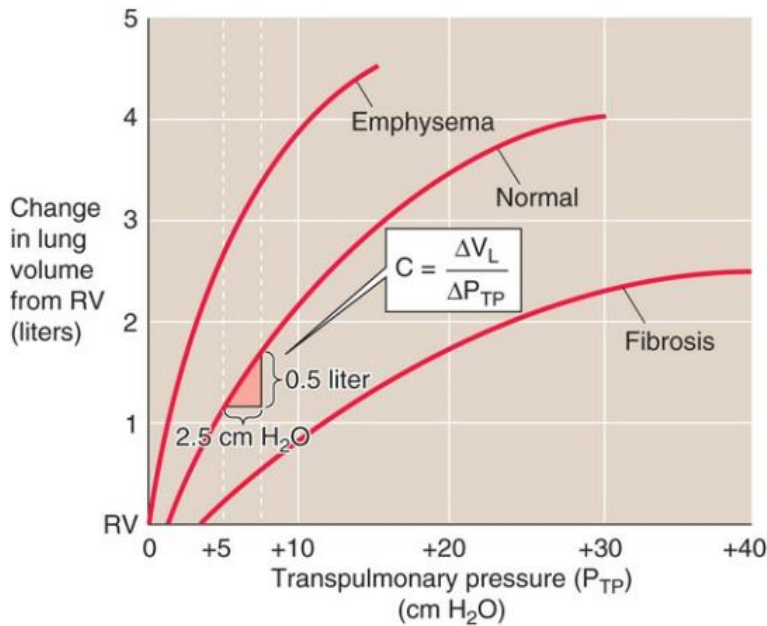


Figure 26. Độ chun giãn phổi bình thường và bệnh lý

Ngoài ra C còn là kết quả tương đối giữa màn “kéo co” giữa 2 lực đàn hồi ly tâm và đàn hồi quy tâm. Như trong trường hợp phổi xơ hóa, nhu mô – mô kẽ phổi mất đi lực đàn hồi, chúng gần như cố định, khiến cho phổi rất khó nở ra, các cơ hít phải gắng sức nhiều để tăng 1 PTP thật lớn mới có thể tăng thể tích phổi 1 VL tương đối. Ngược lại là trường hợp khí phế thũng, các thành vách phế nang, nhu mô phổi bị tiêu hủy khiến lực đàn hồi quy tâm suy giảm, phổi sẽ nở hơn với C lớn hơn. Nhưng vấn đề sẽ nảy sinh khi thể tích phổi tăng quá lớn, ức động – bẫy khí

khiến phổi không thể co nén để thải khí CO<sub>2</sub> từ đó bệnh nhân phải dùng cơ hô hấp phụ để gắng sức thở, tống khí ra ngoài.

Nếu lực đàn hồi ly tâm được tạo ra từ thành ngực và sự co các cơ hô hấp thì lực đàn hồi quy tâm được tạo ra từ các mô liên kết trong khoảng mô kẽ - interstitial space và nhu mô phổi.

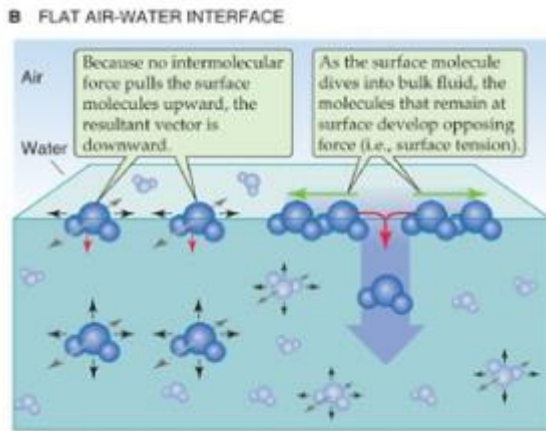


Figure 27. Sức căng bề mặt

nhu mô phổi đóng vai trò quyết định bởi trong các phế nang tồn tại 1 lực luôn muốn kéo xẹp các phế nang đó chính là sức căng bề mặt phế nang – surface tension. Nguyên nhân gây ra nó chính là do sự liên kết giữa các phân tử nước với nhau, chúng tạo một lực nhằm kéo các phân tử nước trên bề mặt chìm xuống đáy gây hậu quả là giảm diện tích bề mặt tối đa. Figure 27. Trong phổi, lòng các phế nang chứa đầy dịch, sức căng bề mặt khiến cho tổng diện tích lòng phế nang giảm đi, gây giảm bán kính phế nang và tăng áp suất phế nang theo định luật Laplace :

$$P = \frac{2T}{r} \quad (2)$$

Chính hiện tượng này khiến khí trong phế nang nhỏ tràn qua các phế nang lớn có áp suất thấp hơn dẫn đến hiện tượng phế nang nhỏ càng nhỏ, phế nang lớn càng lớn.



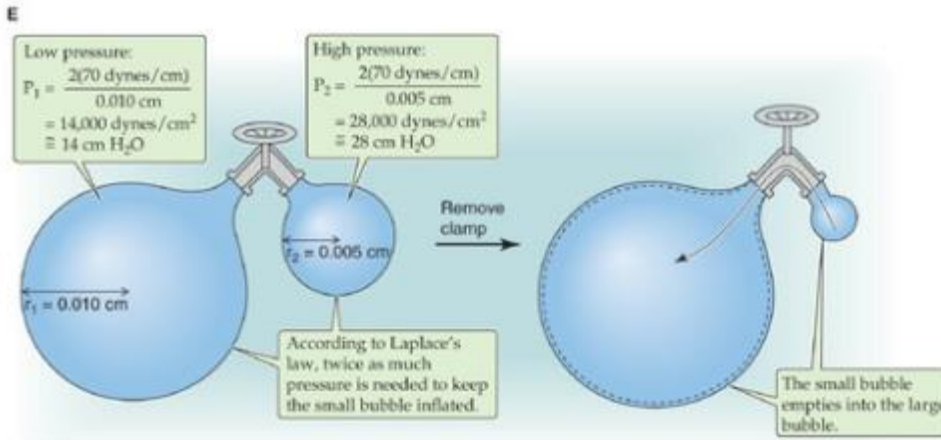
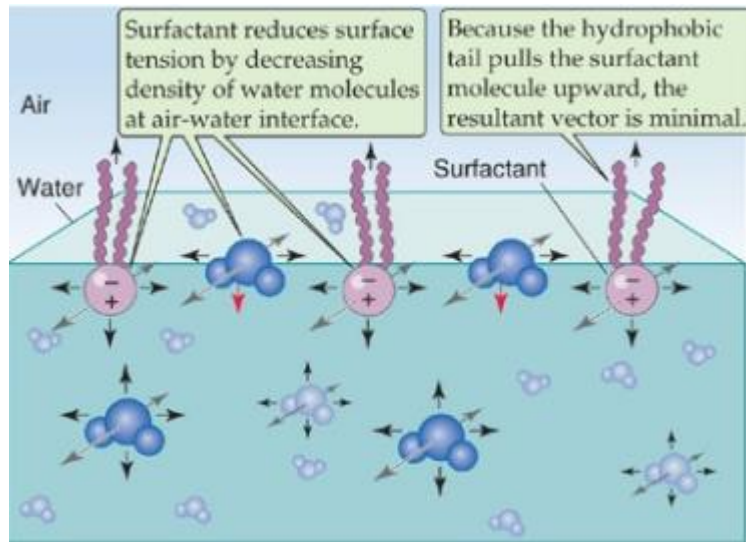


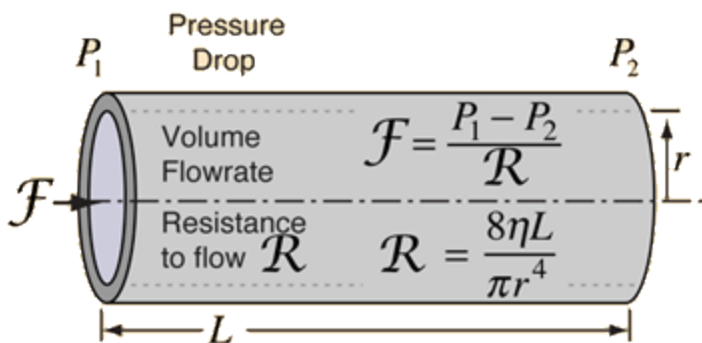
Figure 28. Ảnh hưởng của sức căng thành  $T$  lên áp suất phế nang  $P$  và thể tích phế nang  $V$

Khi này, vai trò của surfactant, một hợp chất lipid chế tiết bởi phế bào II trở nên quan trọng. Surfactant là một phân tử gồm 2 đầu : 1 đầu kỵ nước và 1 đầu ưa nước. Khi hòa vào trong dung dịch, chúng sẽ tồn tại trên bề mặt dung dịch giúp giảm mật độ nước tại bề mặt, cũng như hạn chế các liên nước Hydro giữa các phân tử nước làm giảm sức căng bề mặt và từ đó khắc phục hiện tượng tăng áp suất phế nang.



Trong một quá trình thông khí (hít – thở), như đã phân tích ở trên, cơ thể không chỉ cần gây ra một công để giữ phổi ở thể tích nhất định (thành phần tĩnh) mà còn gây ra một công để tạo chênh lệch áp suất khiến luồng khí vào – ra cơ thể (thành phần động). Áp dụng định luật Culomb vào trong thông khí, ta có :

$$Flow = \frac{\Delta P}{R_{aw}} = \frac{P_A - P_B}{R_{aw}} \quad (3)$$



Trong đó, Flow là lưu lượng dòng khí lưu thông (L/s),  $\Delta P$  là chênh lệch áp suất phế nang – khí quyển,  $P_A$  là áp suất phế nang – alveolar pressure,  $P_B$  là áp suất khí quyển – Barometric pressure,  $R_{aw}$  là kháng lực đường dẫn khí – airway resistance.

Như thế ta nhận thấy nếu chênh lệch áp suất càng lớn thì Flow càng lớn, ngược lại nếu Raw càng lớn thì Flow càng nhỏ. Ta có thể áp dụng công thức Poiseuille trong tính toán Raw :

$$Raw = \frac{8 \mu l}{\pi r^4} \quad (4)$$

Với  $\mu$  là độ nhớt dòng chảy,  $l$  là tổng chiều dài,  $r$  là bán kính đường dẫn khí. Trong thông khí,  $\mu$  và  $l$  gần như không tác động đáng kể đến Raw. Do đó, ta chỉ cần tập trung vào  $r$  – bán kính đường dẫn khí. Thực nghiệm cho thấy Raw tính toán được là tổng kháng lực các đường dẫn khí lớn/nhỏ có giá trị trung bình là 1.5 cmH<sub>2</sub>O/(L/s), trong đó đường dẫn khí lớn gây ra phần lớn các kháng lực còn với người bình thường, đường dẫn khí nhỏ rất ít tạo kháng lực. Tuy nhiên trong các bệnh lý hô hấp, đường dẫn khí nhỏ có thể gia tăng kháng lực đặc biệt cao như trong COPD.

Locus	Normal	COPD
Pharynx-larynx	0.6	0.6
Airways > 2 mm diameter	0.6	0.9
Airways < 2 mm diameter	0.3	3.5

Table 3. Kháng lực đường dẫn khí ở người bình thường và bệnh nhân COPD

Thực tế, Raw chỉ là một đại lượng ta dùng để ước tính tổng kháng lực phổi, nó chỉ chiếm khoảng 80%. 20% còn lại chính là kháng lực mô – tissue resistance hay là lực ma sát khí các mô cơ, xương ... trong/trên lồng ngực di chuyển, trượt lên nhau trong quá trình hô hấp.

Để dễ dàng hơn trong việc phân tích 2 thành phần động – tĩnh của quá trình thông khí, ta sẽ biến đổi công thức tính toán P<sub>tm</sub>. Ta có :

$$P_{tm} = PA - P_{ip} \leq P_{ip} = PA + (-P_{tm})$$

Như vậy, P<sub>ip</sub> hay áp suất khoang màng phổi được cấu tạo từ 2 áp suất là PA và -P<sub>tm</sub> lần lượt đại diện cho công động và công tĩnh của 1 chu kỳ hô hấp.

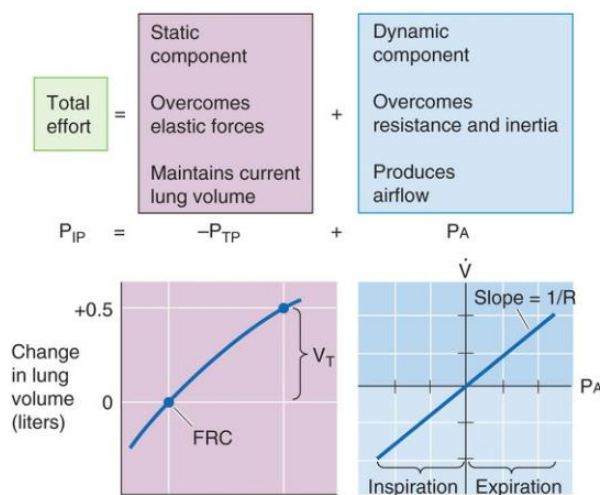


Figure 29. Các thành phần một công hô hấp

Để minh họa thực tế cho sự khái niệm này, hãy tưởng tượng đến Thành Cát Tư Hãn, khi ông dẫn quân Mông Cổ tiến đánh khắp lục địa Á – Âu. Ông vừa phải tốn quân xâm chiếm (công động) và sau khi chiếm được ông phải tốn một cơ số quân để trấn giữ (công tĩnh) những vùng đất mà ông chiếm được. Nếu 1 km<sup>2</sup> cần 100 quân, thì với 1000 quân ông chỉ chiếm được 10 km<sup>2</sup>, sau đó ông không đủ quân (công) để tiếp tục xâm chiếm vùng đất khác. Điều này tương tự với công hô hấp gây ra bởi các cơ hô hấp, khi đạt đến 1 thể tích nhất định, chúng sẽ không đủ năng lượng để tiếp tục co do đó chúng ta



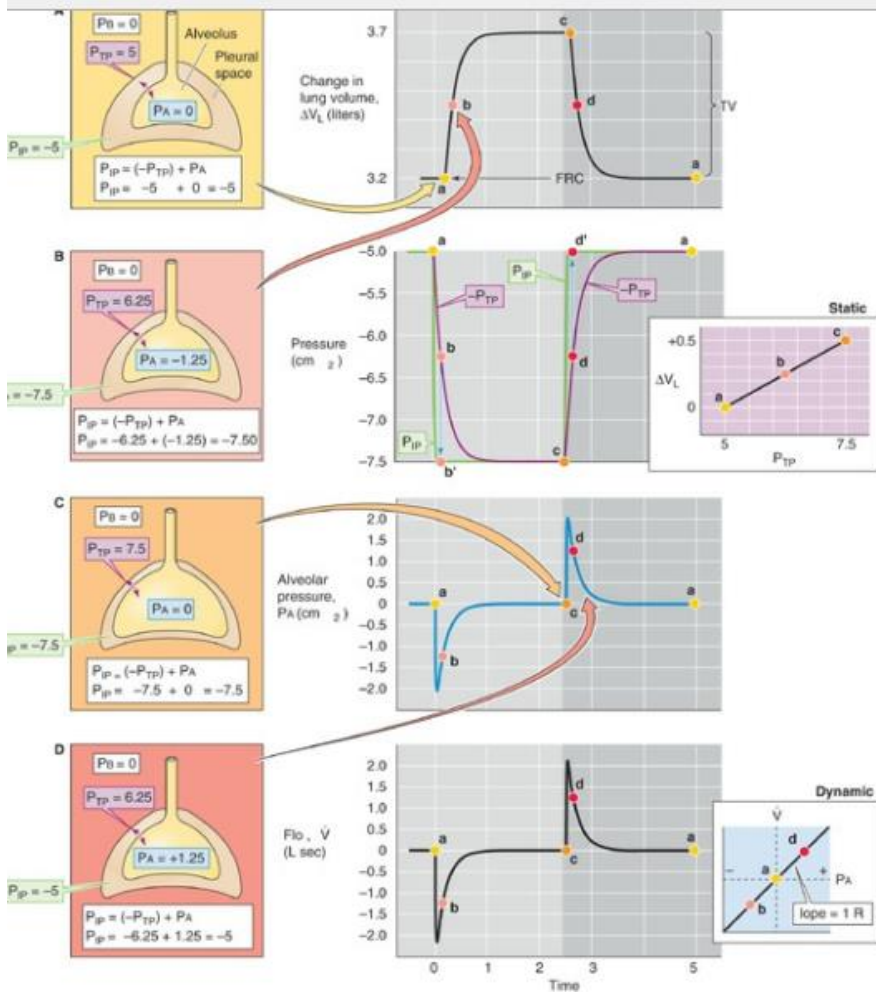


Figure 30. Các đồ thị diễn tả thay đổi đại lượng động - tĩnh

không bao giờ đạt được thông khí toàn bộ thể tích phổi (TLC). Phân tích sự thay đổi các thành phần trên trong 1 chu kỳ hô hấp, ta sẽ sử dụng 4 đồ thị trong Figure 30.

Đồ thị A, cho thấy sự thay đổi của thể tích phổi -  $\Delta V_L$  (trục tung) theo thời gian (trục hoành). Theo đó tại thời điểm a, dung tích phổi trước khi hô hấp là FRC (3.2L). Khi này phổi ở trạng thái tĩnh. Sau khi bắt đầu hít vào, thể tích phổi tăng dần đạt đến b (trạng thái động) và kết thúc tại c với tổng thể tích phổi hiện tại =  $FRC + TV = 3.2L + 0.5L = 3.7L$ . Tại c, phổi lại trở về trạng thái tĩnh. Sau đó khi bắt đầu thở ra, thể tích phổi giảm dần đến d (trạng thái động) và cuối cùng về a trạng thái tĩnh ban đầu.

Như vậy sự chênh lệch thể tích đỉnh c là đáy a chính là  $VT = \text{Tidal volume}$ .

Tương tự, với đồ thị B cho thấy sự thay đổi  $-P_{tm}$  theo chu kỳ hô hấp. Tại a  $P_{tm} = 5 \text{ cm H}_2\text{O}$  (hay  $-P_{tm} = -5 \text{ cm H}_2\text{O}$ ), khi hít vào do thể tích phổi tăng nên  $P_{tm}$  phải tăng theo (b) để giữ phổi ở thể tích đó,  $P_{tm}$  đạt đỉnh tại c và giảm dần đến d rồi về a ban đầu. Như vậy ta thấy rõ mối tương quan giữa 2 đồ thị A và B, chúng đồng biến, nếu ta đối xứng qua trục tung để có  $P_{tm}$  từ đồ thị B ( $-P_{tm}$ ). Tương quan của chúng chính là minh chứng rõ nhất cho thành phần tĩnh của thông khí phổi thông qua đồ thị Static với trục tung là  $\Delta V_L$  và trục hoành là  $P_{tm}$ .

Phân tích 2 đồ thị C và D hoàn toàn tương tự, với đồ thị C biểu diễn sự thay đổi áp suất phế nang PA và D biểu diễn Flow theo chu kỳ hô hấp. Ta thấy được 2 đồ thị này hoàn toàn có hình dạng như nhau. Tại điểm a khi phổi ở trạng thái tĩnh, chúng đều có giá trị bằng 0 và khi bắt đầu hô hấp, khi phổi tăng thể tích (đồ thị A) thì PA giảm và từ đó Flow bắt đầu xuất hiện (quy ước Flow vào phổi là âm, ra phổi là dương). Cuối thì hít vào, khi phổi không thay đổi thể tích tại c thì PA có giá trị 0 khi đó Flow cũng tương tự 0 l/s. Thì thở ra hoàn toàn tương tự, khi PA > 0 thì Flow

khí ra ngoài xuất hiện. Dựa vào sự đồng bộ của 2 giá trị, ta vẽ được đồ thị Dynamic, có thể mối quan hệ tuyến tính của 2 đại lượng này với hệ số góc  $\sim |1|$ .

Qua phân tích 4 đồ thị trên, ta đã chứng minh được các thành phần chính của công động – tĩnh trong 1 chu kỳ hô hấp.

Tiếp theo, không phải mọi luồng khí đi vào cơ thể cũng đều tới phế nang để được tận dụng trao đổi khí. Khoảng 30% trong số thể tích khí đi vào (VT) bị thất thoát do hiện tượng khoảng chết – Deadspace.

**Total Deadspace = Anatomic + Alveolar + Mechanical**



Figure 31. Các loại khoảng chết

Deadspace được định nghĩa là khoảng thể tích khí vào phổi nhưng không được trao đổi O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub>.

Có 3 loại khoảng chết cơ bản gồm khoảng chết giải phẫu, phế nang, cơ học

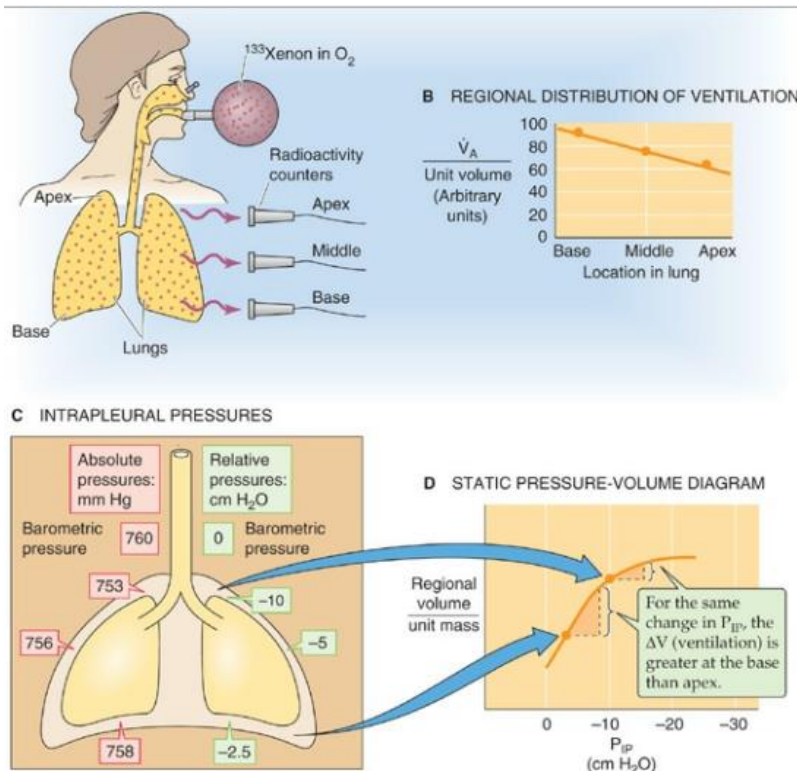
Khoảng chết sinh lý –

Physiological deadspace là tổng của khoảng chết giải phẫu và phế nang.

$$PDS = ADS + ALDS$$

Với ADS – Anatomy deadspace là thể tích khí nằm ở những vùng không có phế nang = đường dẫn khí, chúng có tổng thể tích  $\sim 150$  ml. Trong khi đó ALDS – Alveolar deadspace là thể tích

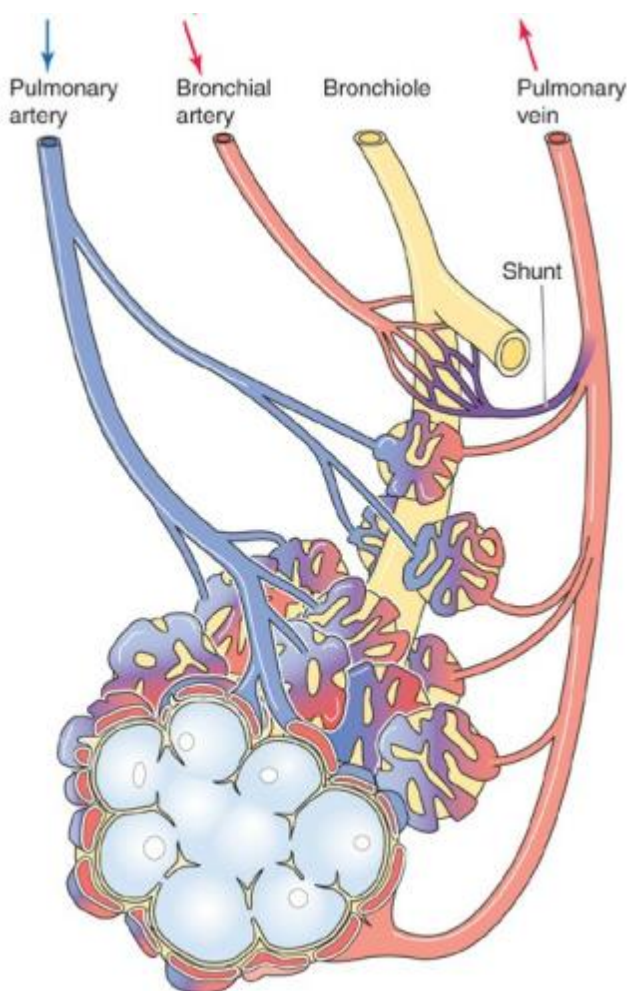
khí tới được những phế nang nhưng các phế nang này lại không được tưới máu do đó chúng vẫn không được sử dụng để trao đổi khí. Còn khoảng chết cơ học – mechanical deadspace là khoảng không khí nằm trong các thiết bị hỗ trợ hô hấp cho bệnh nhân như ống nội khí quản + đường dây dẫn khí.



Mặt khác, sự thông khí mà ta đề cập từ đầu bài đến giờ là thông khí toàn bộ phổi là tổng tất cả thông khí của hàng hà các phế nang trong phổi. Các phế nang này khác nhau về thể tích, về phân bố, về vị trí cũng như thời gian dẫn nở khiến chúng có mức độ thông khí khác nhau. Trong thực nghiệm bằng cách cho thờ

Xenon 133 trong O<sub>2</sub>, ta quan sát được mức độ thông khí giảm dần từ đáy phổi lên đỉnh phổi. Điều này có thể được giải thích bởi 2 nguyên nhân là trọng lực và tư thế. Khi bệnh nhân ở tư thế thẳng lưng (đứng/ngồi) thì trọng lực sẽ kéo toàn bộ phổi xuống đáy khiến cho tại đây, áp suất tuyệt đối cao hơn áp suất đỉnh phổi. Figure 32. Do đó, với áp suất cao như thế, các phế nang tại đây có thể tích cố hữu rất thấp, khiến cho trong quá trình hít vào, chúng dẫn nở gây ra 1 ΔVL lớn hơn các phế nang ở đỉnh phổi vốn đã nở và có 1 lượng khí cặn lớn, ngăn cản khí mới – thông khí vào.

### III. Quá trình dẫn máu tới phổi để trao đổi khí – Sự tưới máu :



Phổi là một cơ quan đặc biệt, nó nhận đến 2 hệ thống mạch máu : tuần hoàn của động mạch phổi và động mạch phế quản. Vai trò chủ yếu của hệ động mạch phổi là đưa máu hồi lưu từ tuần hoàn hệ thống đến phổi để trao đổi O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> còn hệ động mạch phế quản là nuôi dưỡng các tiểu phế quản, mô kẽ phổi.

Động mạch phế quản là một nhánh xuất phát từ động mạch chủ, nó đi cung cấp máu nuôi phổi và sau đó đổ vào tĩnh mạch phế quản rồi vào tĩnh mạch phổi gây ra hiện tượng shunt sinh lý.

Động mạch phổi dẫn máu từ thất phải đến phổi chia làm động mạch phổi trái – phải rồi các tiểu động mạch đi đến bao quanh các phế nang. Tại đây giường mao mạch phổi là nơi diễn ra quá trình trao đổi khí. Sau khi được cung cấp O<sub>2</sub> và thải trừ CO<sub>2</sub>, máu về tĩnh mạch phổi và quay về buồng tim trái để chuẩn bị tổng xuất ra tuần hoàn hệ thống.

Tuần hoàn phổi – Pulmonary circulation có cùng cung lượng với cung lượng thất

trái nhưng kháng lực của nó lại thấp hơn nhiều so với kháng lực tuần hoàn hệ thống. Tại đây áp lực động mạch phổi trung bình dao động 15 – 20 mmHg chỉ bằng 1/6 so với áp lực tuần hoàn hệ thống với MAP – Mean arterial pressure ~ 95 mmHg. Ngay cả sự chênh lệch áp lực để gây ra dòng chảy tuần hoàn từ phổi đến nhĩ trái cũng chỉ vón vện 15 – 8 = 7 mmHg trong khi chênh áp của tuần hoàn hệ thống từ động mạch chủ đến nhĩ phải lên đến 95 – 2 = 93 mmHg. Các đặc tính này hoàn toàn thích hợp với hệ thống giường mạch máu phổi, là nơi trao đổi khí nên chúng cực kỳ mỏng manh và dễ vỡ, áp lực đầu nguồn và chênh áp thấp cho phép máu qua phổi một cách từ



PULMONARY CIRCULATION		SYSTEMIC CIRCULATION	
	Mean Pressure (mm Hg)		Mean Pressure (mm Hg)
Pulmonary artery	15	Aorta	95
Beginning of capillary	12	Beginning of capillary	35
End of capillary	9	End of capillary	15
Left atrium	8	Right atrium	2
Net driving pressure	$15 - 8 = 7$	Net driving pressure	$95 - 2 = 93$

Table 4. So sánh 2 hệ tuần hoàn phổi - chủ

mạch máu cạnh phế nang và các mạch máu ngoài phế nang. Alveolar blood vessels và extra alveolar blood vessels.

Với hệ mạch máu phế nang, kháng lực của chúng phụ thuộc vào thể tích phổi và  $P_{tm}$ . Đầu thời kỳ hít vào, phổi nở ra, áp suất lồng ngực giảm,  $P_{tm}$  kéo giãn các mạch máu này khiến chúng tăng về đường kính, gây giảm kháng lực. Càng về cuối thì hít vào, thể tích phổi tăng do không khí lấp đầy các phế nang, thể tích các phế nang lớn sẽ chèn ép vào các mạch máu khiến chúng xẹp lại, ngoài ngò còn gây tăng kháng lực.

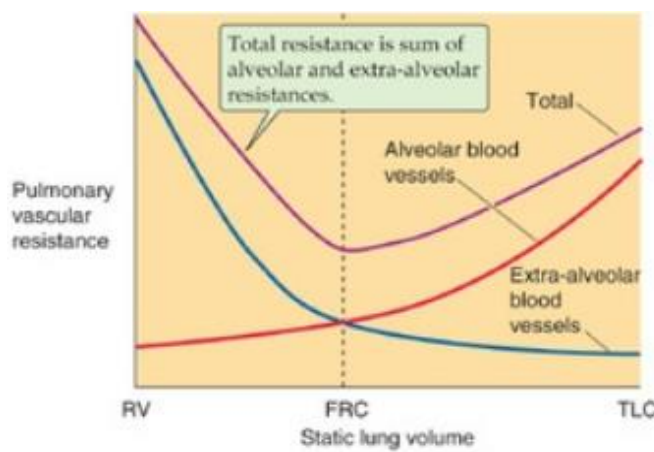


Figure 33. Dao động kháng lực mạch máu phổi

tồn để không phá vỡ cấu trúc mạch máu cũng như đủ thời gian trao đổi Oxygen. Thực tế, tốc độ dòng chảy qua giường mao mạch phổi trung bình khoảng 0.75s nhưng với người bình thường 0.25s đầu đã đủ gắn đầy oxygen.

Như đã phân tích, phổi là một cơ quan “động”, nó có sự thay đổi thể tích rất lớn từ đó các cấu trúc bên trong cũng có sự thích nghi tương tự. Với hệ thống tuần hoàn phổi, ta có thể chia làm 2 hệ thống nhỏ với đặc tính hoàn toàn trái ngược nhau. Đó là các

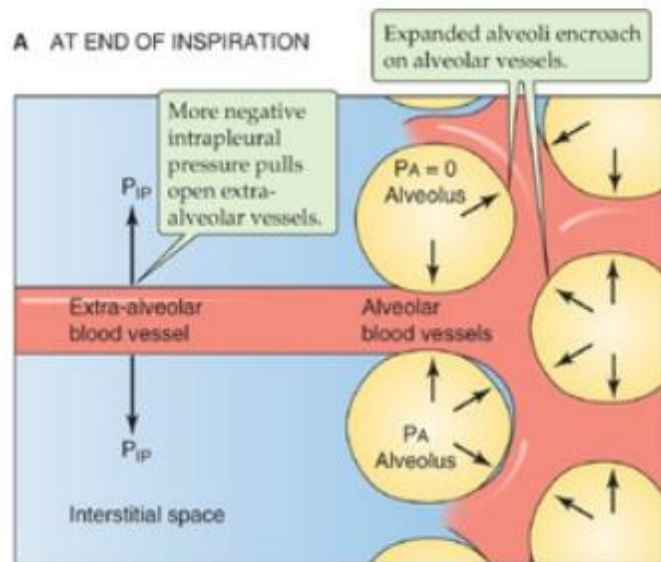


Figure 32. 2 hệ mạch máu phế nang

Ngược với chúng là hệ mạch máu ngoài phế nang. Đường kính của chúng cực kỳ nhạy cảm với  $P_{ip}$ , trong thì hít vào  $P_{ip}$  âm nhiều hơn, kéo chúng giãn nở, tăng đường kính, giảm kháng lực và ngược lại trong thì thở ra. Áp suất lồng ngực tăng, nén chúng lại gây giảm đường kính và tăng kháng lực.

Như vậy, hệ mạch máu phổi có kháng lực thấp nhất tại thời điểm thể tích phổi đạt FRC khi đó đường biểu diễn tổng hợp kháng lực 2 hệ mạch máu đạt giá trị nhỏ nhất. Figure 33

Mặt khác, kháng lực mạch máu phổi không chỉ đơn giản được điều hòa bởi sự thay đổi thể tích phổi – phế nang, áp lực màng phổi hay áp lực lồng ngực. Nó được điều hòa bởi 2 cơ chế phức tạp hơn nhưng cực kỳ hữu ích trong các trường hợp gắng sức hay bệnh lý.

1. Cơ chế co mạch máu phổi khi giảm oxy – Hypoxic vasoconstriction. Đây là đặc điểm mạch máu phổi khác biệt so với toàn bộ hệ thống mạch máu còn lại của cơ thể. Khi oxy tại các mạch máu phế nang giảm sẽ khiến mạch máu phế nang co lại. Hiện tượng này có 2 giá trị cơ bản :

- Hạn chế máu lưu thông tới vùng có mật độ oxy thấp để tránh bất tương hợp thông khí/tưới máu hay – V/Q mismatch.
- Tăng lưu thông máu vùng giàu oxy bằng cách tăng kháng lực mạch máu khu trú đẩy máu vào những hệ mạch có đường kính lớn, kháng lực thấp hơn.
- Cơ chế hiện nay vẫn chưa rõ, nhưng có một số giả thuyết liên quan đến các kênh kali nhạy với oxy. Khi thiếu oxygen, các kênh K<sup>+</sup> này sẽ bị ức chế, khiến dòng leaking K<sup>+</sup> giảm đi, gây khử cực màng tế bào đến ngưỡng điện thế hoạt động gây mở kênh Ca<sup>2+</sup> nhạy cảm điện thế - Voltage gated Ca<sup>2+</sup> channel. Sự hoạt động các kênh này cho phép một dòng Ca<sup>2+</sup> ủa vào tế bào cơ trơn thành mạch máu gây co mạch.

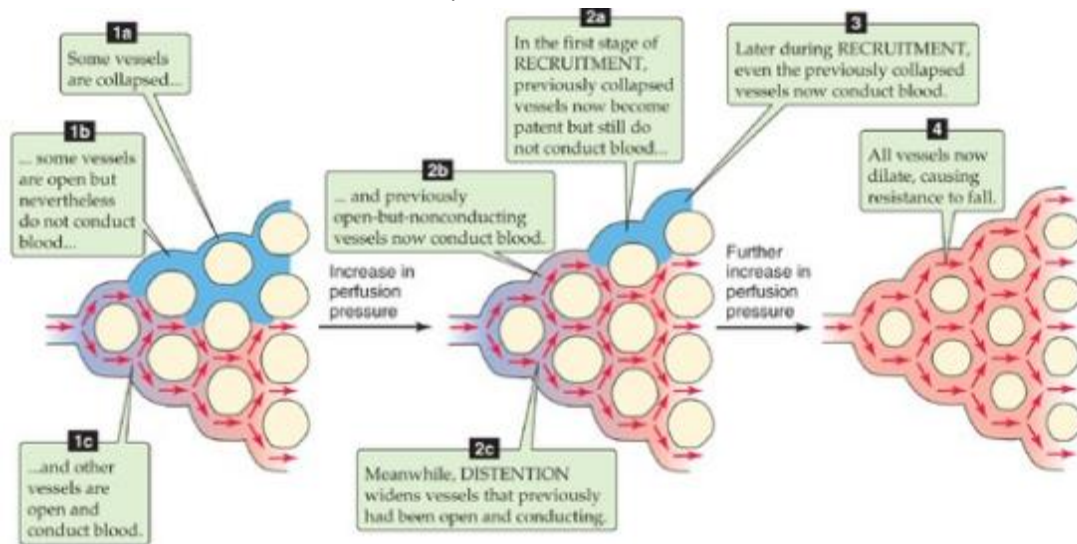


Figure 34. Hiện tượng huy động mao mạch phổi

- Huy động mao mạch phổi – Pulmonary capillary recruitment. Thông thường phổi không sử dụng hết tất cả các mao mạch phổi, một số mao mạch xếp lại khiến kháng lực tăng cao, máu không thông qua được. Tuy nhiên khi cần tăng lưu lượng máu qua phổi, thất phải tổng một cung lượng máu lớn hơn bình thường gây tăng áp lực động mạch phổi, khiến máu chảy mạnh hơn nhiều hơn làm mở các mao mạch này. Từ đó với hệ thống mao mạch mới được huy động, PVR giảm đáng kể, tạo điều kiện cho dòng máu qua phổi được nhanh chóng và tối ưu hóa.
- Giãn nở các mao mạch phổi – Pulmonary capillary distension. Thông thường khi không gắng sức, các mao mạch phổi chịu một áp lực thủy tĩnh không cao khiến chúng không dẫn hết mức. Nhưng khi tăng lưu lượng máu qua phổi khiến áp lực thủy tĩnh – Hydrostatic Pressure – Phô tăng cao làm dẫn tối đa các mao mạch này.

2. Cơ chế giảm kháng lực mạch máu phổi – Pulmonary vascular resistance (PVR) khi cơ thể trong tình trạng cần tăng cung lượng tim như gắng sức, mang thai hoặc tình trạng bệnh lý như thiếu máu, tăng cường giáp ... Trong cơ chế này, PVR được giảm theo 2 cách :

Do chun giãn của các mao mạch phổi khá lớn do cấu trúc thành mạch ít chứa các mô liên kết như collagen.... Việc giãn nở tăng đường kính mao mạch phổi khiến PVR giảm.

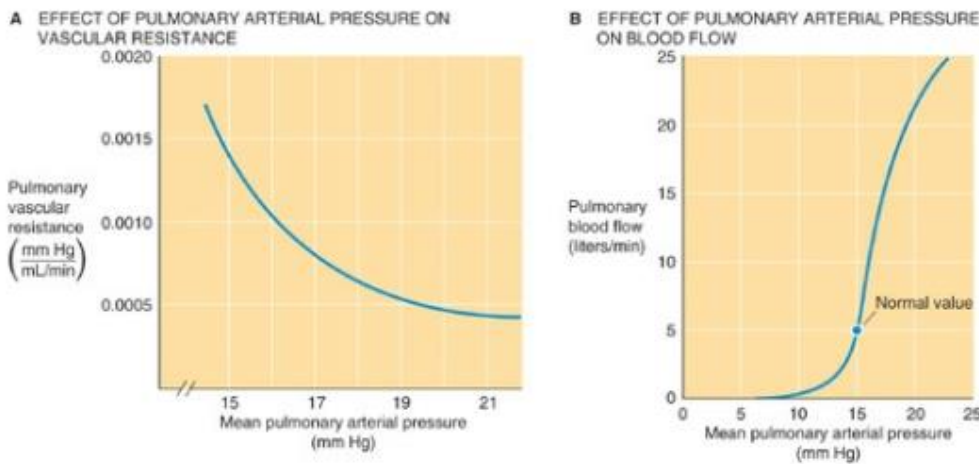


Figure 35. Thay đổi của kháng lực phổi/ Flow và PAP

Như Figure 35, ta thấy được khi lưu lượng tuần hoàn phổi tăng sẽ kéo theo việc tăng áp lực động mạch phổi trung bình đi kèm với việc giảm kháng lực mạch máu phổi.

Tương tự thông khí, sự tưới máu phổi cũng chịu ảnh hưởng bởi trọng lực và tư thế. Do đó cũng tồn tại một sự phân bố không đồng đều trong tưới máu phổi với tưới máu giảm dần từ đáy phổi lên đỉnh phổi. Bằng cách tiêm đồng vị phóng xạ Xenon 133 vào tĩnh mạch, ta có thể quan sát được mật độ xenon cũng như mật độ tưới máu phổi. Dựa trên đó ta chia phổi làm 4 vùng cơ bản.

Vùng 1 :  $PA > PAP > PPV$  với PAP là áp lực động mạch phổi, PPV là áp lực tĩnh mạch phổi. Đây là vùng phổi mà áp lực phế nang quá lớn do khí cặn lấp đầy khiến mạch máu tại đây bị chèn ép, không thể lưu thông máu. Tuy nhiên đây là vùng phổi gần như không tồn tại ở người khỏe mạnh do PAP thường vẫn đủ để duy trì, dù chỉ là một lượng máu ít lưu thông. Nhưng, đối với các trường hợp bệnh lý gây giảm PAP bằng cách giảm thể tích nội dịch (mất nước, xuất huyết) hay tăng PA quá mức như thở máy với thông khí áp lực dương – Positive pressure ventilation, vùng 1 sẽ xuất hiện. Cùng phân tích về các con số áp lực cụ thể tại vùng 1 nếu tồn tại. Tại vị trí nhĩ trái tức ngang động mạch phổi, PAP tại đây là 15 mmHg tương đương 20 cm H<sub>2</sub>O, PPV ~ mmHg tương đương 10 cm H<sub>2</sub>O. Càng lên cao áp lực càng giảm, giảm 1 cm H<sub>2</sub>O với 1 cm cao hơn nhĩ trái. Như vậy tại vùng 1 tức đỉnh phổi có chiều cao trung bình 20 cm so với nhĩ trái thì PAP giảm từ 20 còn 0 cm H<sub>2</sub>O, PPV giảm từ 10 đến - 10 cm H<sub>2</sub>O. Lấy áp lực mao mạch phổi tại vùng này là trung bình  $(PAP + PPV)/2 = - 5$  cm H<sub>2</sub>O. Do đó với  $PA = 0$  cm H<sub>2</sub>O đã đủ để bẹp hệ thống mao mạch phổi tại đây khiến tưới máu vùng này gần như bằng 0.

Vùng 2 :  $PAP > PA > PPV$ . Đây thường là vùng phổi từ đỉnh phổi tới giữa phổi. Tại đây PAP đã đủ lớn để chiến thắng PA khiến mạch máu được lưu thông. Tuy nhiên do chưa đủ lớn nên càng về cuối đoạn mao mạch áp lực càng giảm, dư lực của PAP càng giảm khiến mao mạch chỉ mở 1 phần để máu về tĩnh mạch. Càng đi xuống dưới vùng 2, PAP càng tăng khiến đường kính mao mạch càng lúc càng lớn, kháng lực mạch máu phổi càng giảm. Kết hợp với việc PAP đủ lớn để mở 1 số mao mạch xếp lại càng tăng thêm tưới máu qua vùng phổi này (Hiện tượng recruitment)



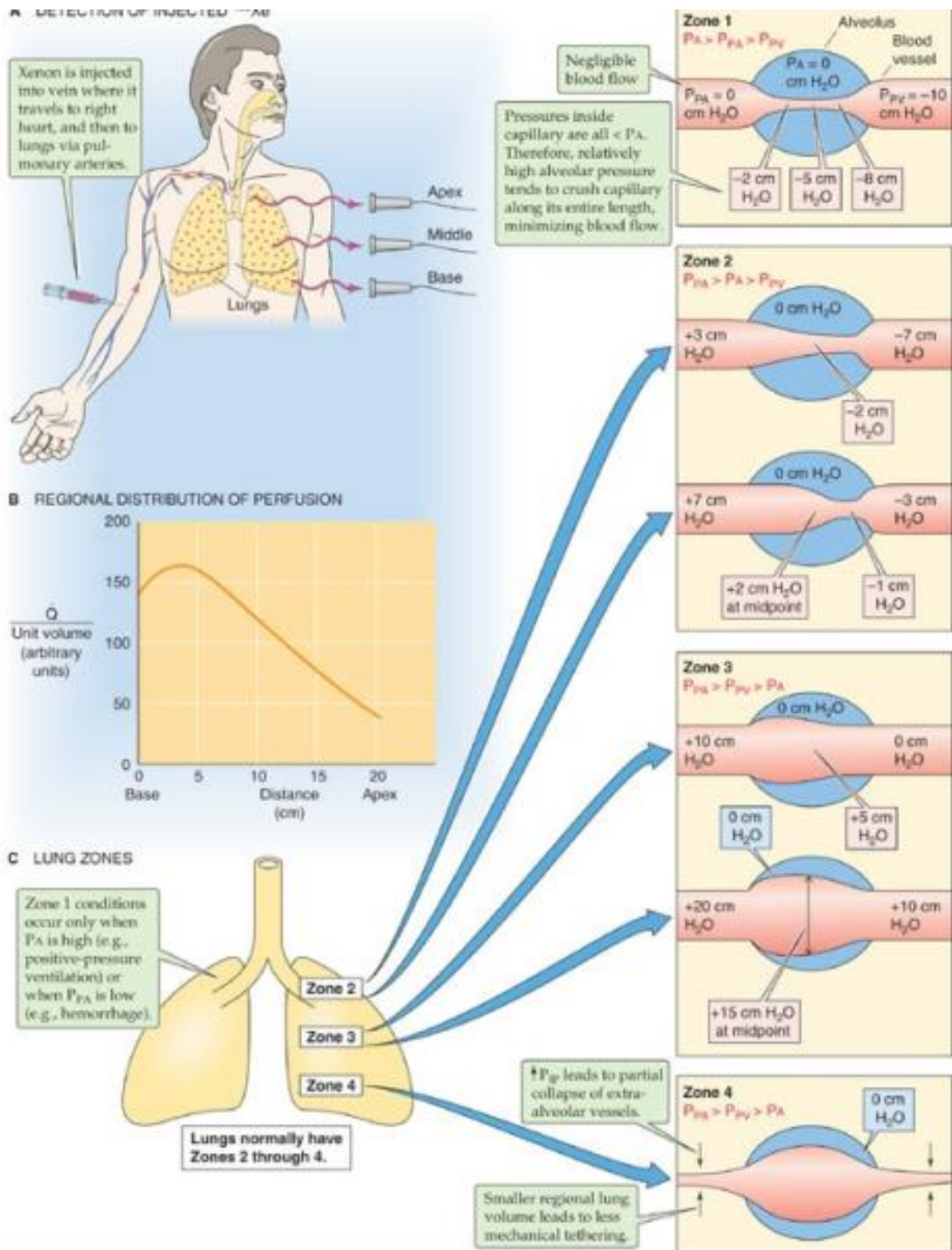


Figure 36. 4 vùng tưới máu phổi

Vùng 3 : PAP > PPV > PA. Đây thường là vùng phổi từ giữa phổi đến đáy phổi. Đặc trưng vùng phổi này là PAP và PPV đều đủ lớn do đó áp lực mao mạch phổi rất tốt, khiến chúng dẫn căng, tăng đường kính, giảm kháng lực. Đây là vùng phổi có tưới máu tốt nhất toàn bộ phổi. Càng xuống đáy phổi, dưới nhĩ trái 1 cm thì PAP, PPV lại tăng 1 cm nước, tưới máu lại càng tốt.

Vùng 4 : PAP > PPV > PA. Mặc dù mang đặc trưng tương tự như vùng 3 nhưng tại đây lại có sự thay đổi của một trong những yếu tố điều hòa tưới máu đã đề cập ở phần trước. Đó chính là Pip, yếu tố quyết định đường kính hệ mạch máu ngoài phế nang. Tại vùng tận cùng đáy phổi, Pip giảm nhiều, do 2 màng phổi gần nhau hơn, do trọng lực kéo phổi xuống đáy. Pip giảm do đó, đường kính của các mạch máu ngoài phế nang không được kéo giãn, chúng xẹp lại gây tăng kháng lực khiến tưới máu vùng này giảm nhẹ so với vùng 3.

#### IV. Vận chuyển oxygen trong máu.:

Theo định luật của Henry – Henry's Law thì với mỗi chất khí khi hòa tan trong nước sẽ cho 1 nồng độ nhất định, tính toán theo công thức :

$$[O_2]_{dis} = k_{O_2} \times P_{O_2}$$

Với  $[O_2]_{dis}$  là nồng độ Oxygen hòa tan,  $k_{O_2}$  hay s – solubility là độ tan  $O_2$ ,  $P_{O_2}$  là áp suất riêng phần  $O_2$ . Áp dụng vào máu động mạch ta có  $P_{aO_2} = 100 \text{ mmHg}$ ,  $s = 0.003 \text{ mL/mmHg.dL}$  ở thân nhiệt  $37^\circ\text{C}$ . Như vậy  $[O_2]_{dis}$  là :

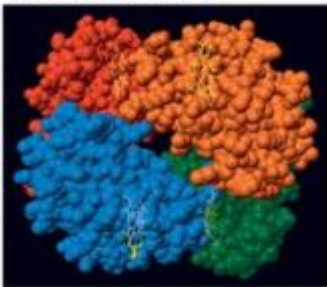
$$[O_2]_{dis} = 0.003 \times 100 = 0.3 \frac{\text{mL}}{\text{mmHg.dl}} \text{ máu}$$

Như vậy theo công thức Fick, ta có thể tính được cung lượng oxi máu –  $D_{O_2}$  (Delivery  $O_2$ ) :

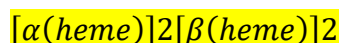
$$D_{O_2} = CO \times [O_2]_{dis} = \frac{5000}{100} \times 0.3 = 15 \frac{\text{mL}}{\text{phút}}$$

Với CO là Cardiac output hay cung lượng tim tính bằng ml/phút. Như vậy ta có  $D_{O_2}$  là 15 mL/p. Nhu cầu oxi bình thường của cơ thể một người nặng 70kg lúc nghỉ ngơi là 250 ml/p như vậy oxi hòa tan chỉ cung cấp dc  $15/250 = 6\%$  tổng nhu cầu oxy lúc bình thường. Do đó, cơ thể chúng ta sẽ thích nghi bằng cách sản sinh ra một loại protein đóng vai trò xe vận chuyển  $O_2$  để có thể cung ứng đủ nhu cầu cho các hoạt động sống. Đó chính là Hemoglobin.

A HEMOGLOBIN TETRAMER



Hemoglobin của người bình thường gồm 4 tiểu đơn vị - tetramere. Mỗi monomere trong số đó chứa 1 nhân heme và 1 globin. Nhân heme là một phức hợp giữa porphyrin và 1 nguyên tử sắt tồn tại ở dạng oxi hóa  $2+$ . Globin là một chuỗi polypeptide có độ dài khác nhau : alpha 141 aa và beta 146 aa. Như vậy công thức 1 hemoglobin như sau :



Mỗi nhân Heme có thể chứa một O<sub>2</sub> nhờ vào liên kết giữa O<sub>2</sub> và Fe (2+). Do đó 1 hb có thể chứa tối đa 4 phân tử Oxygen. Mặt khác, Hb tồn tại ở 2 dạng cấu hình không gian là dạng T – Tense và dạng R – Relaxe. Một khi cấu hình Hb ở dạng T, khi đó các liên kết trong Hb không tạo môi trường thuận lợi cho O<sub>2</sub> liên kết với Fe (2+) nên ở trạng thái này, ái lực Hb với Oxygen rất thấp. Tuy nhiên, với mỗi O<sub>2</sub> liên kết với 1 Fe (2+) thì cấu hình T lại dần – relaxe 1 chút và tiến về cấu hình tuyệt vời nhất là R. Đây chính là cấu hình có ái lực O<sub>2</sub> cao nhất của Hb.

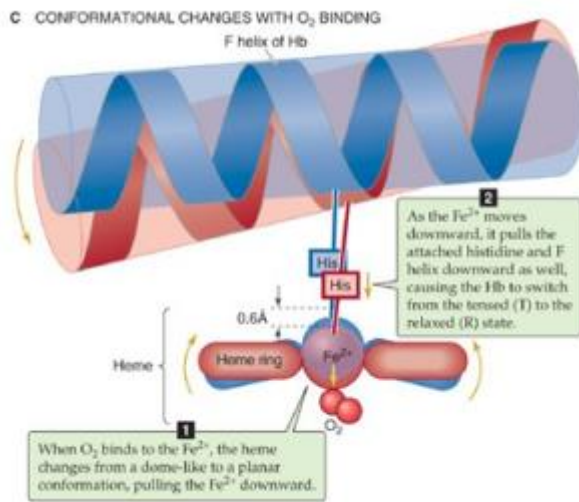
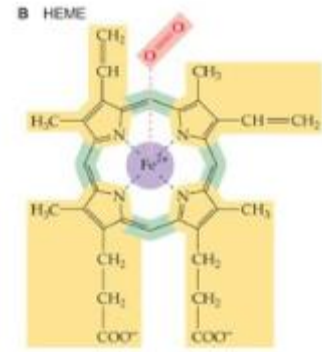


Figure 37. Cấu hình T & R của HB

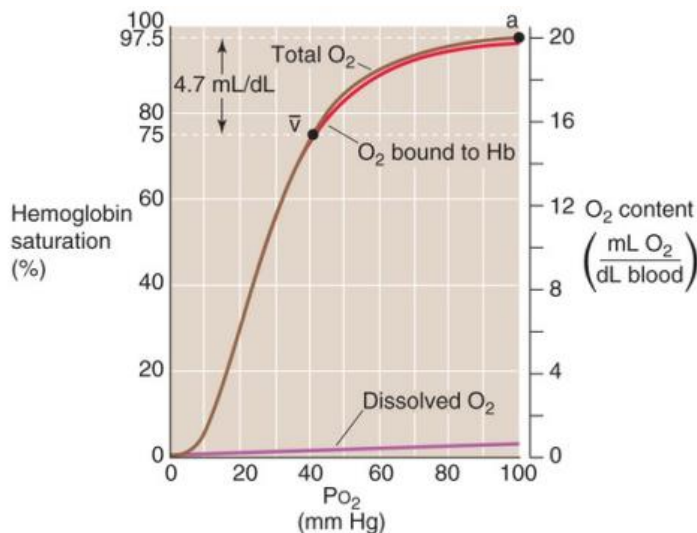
Mỗi phân tử Hb có khả năng liên kết với 4 phân tử O<sub>2</sub>. Vậy nên 1 g Hb có khả năng liên kết với 1.35 mL O<sub>2</sub>. Nồng độ Hb cơ thể người trưởng thành bình thường rơi vào khoảng 15 g/dl từ đó ta tính được lượng O<sub>2</sub> vận chuyển bởi Hb là :

$$[O_2]Hb = 1.35 \times 15 = 20.3 \text{ mL } \frac{O_2}{dL}$$

Vậy DO<sub>2</sub> mới sẽ là :

$$DO_2 = \frac{5000}{100} \times 20.3 + 0.3 = 1015.3 \text{ mL } \frac{O_2}{dL}$$

Hoàn toàn dư dả để đáp ứng nhu cầu chuyển hóa căn bản của con người. Tuy nhiên, sự thật không được hoàn hảo như thế, Hb trong cơ thể không bao giờ bám với Oxygen 100%, tức là độ bão hòa Oxy máu không bao giờ được 100%, chỉ số bình thường dao động > 95%.



Với người trưởng thành khỏe mạnh, độ bão hòa Hb trong máu động mạch trung bình khoảng 97.5 % (theo Figure 38) với PaO<sub>2</sub> 100 mmHg, còn trong máu tĩnh mạch khoảng 75% với PaO<sub>2</sub> 40 mmHg. Đây là đường cong điển tả mối quan hệ giữa độ bão hòa Hb máu và áp suất riêng phần Oxygen. Để thấy dù tăng PaO<sub>2</sub> lên đi nữa, độ bão hòa cũng chỉ tiệm cận 100% chứ không bao giờ đạt ngưỡng 100%. Mặt khác đường cong này có dạng hình sine chứ không phải tuyến tính.

Dựa vào Figure 38, dễ thấy sự chênh lệch nồng độ oxi giữa máu động mạch và máu tĩnh mạch là 4.7 mL/dL. Dựa trên công thức Fick ta có thể tính được lượng oxi mà cơ thể tiêu thụ - VO<sub>2</sub> :

$$VO_2 = CO \times (CaO_2 - CvO_2) = \frac{5000}{100} \times 4.7 = 235 \frac{ml}{p}$$

Với CaO<sub>2</sub> là nồng độ oxi trong máu động mạch, CvO<sub>2</sub> là nồng độ oxi trong máu tĩnh mạch. Dễ thấy con số 235 ml/p khá tương tự với con số ước lượng 250 ml/p đề cập ở đầu bài.

Với 2 đại lượng DO<sub>2</sub> và VO<sub>2</sub>, ta có thể tính được, % oxi được sử dụng – EO<sub>2</sub> (Extraction of oxygen) chính là lượng oxi được phân tán vào trong các mô để sử dụng tại ti thể.

$$EO_2 = \frac{DO_2}{VO_2} = \frac{235}{1015.3} \sim 23\%$$

Thật vậy, thực nghiệm cho thấy, EO<sub>2</sub> bình thường dao động từ 22 – 25%. Như vậy, câu hỏi đặt ra là có tồn tại trường hợp nào khiến EO<sub>2</sub> giảm tức oxi không được phân tách khỏi Hb hay ngược lại Hb bám dính oxi quá chặt để rời mô, ti thể không thể sử dụng được oxi ? Nhìn vào đường cong Hb – O<sub>2</sub> ta dễ thấy được nếu di dời đường cong qua trái, khi đó ái lực của Hb với O<sub>2</sub> sẽ tăng và Hb bám chặt ít nhả oxygen ngược lại nếu dời đường cong qua phải, ta thấy ái lực Hb với O<sub>2</sub> thấp, nhả O<sub>2</sub> dễ dàng hơn.

Có 4 yếu tố ảnh hưởng đến đường cong đó gồm thân nhiệt, pH, PaCO<sub>2</sub> và 2,3 DPG. Trong phạm vi bài này, ta chỉ phân tích 3 yếu tố đầu.

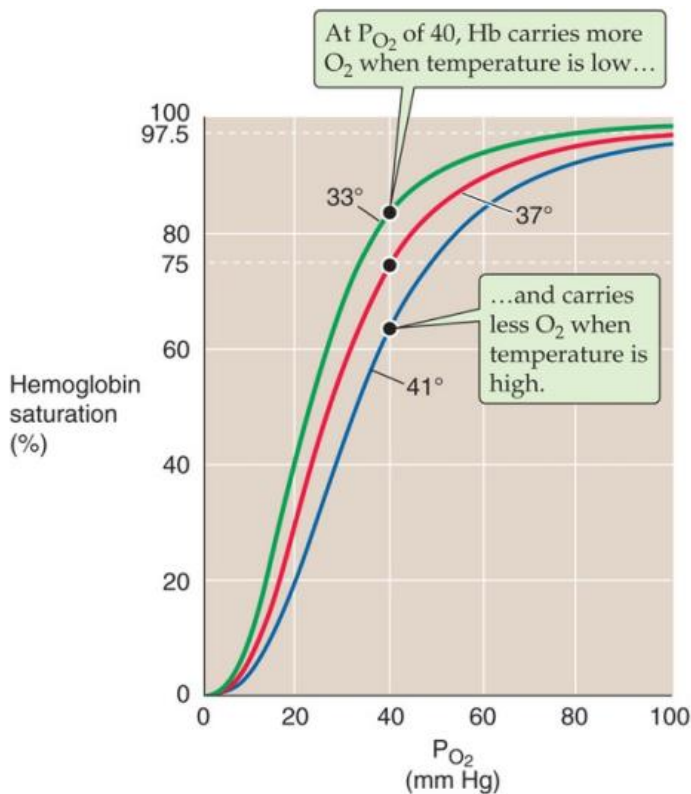


Figure 38. Ảnh hưởng thân nhiệt đến đường cong Hb - O<sub>2</sub>

#### a. Nhiệt độ :

Nhiệt độ càng cao thì khả năng gắn kết giữa Hb và O<sub>2</sub> càng kém ngược lại khả năng nhả O<sub>2</sub> càng tốt. Nguyên nhân của hiện tượng này được lý giải vì thân nhiệt ảnh hưởng đến các chỉ số đặc trưng của protein như pKa từ đó dẫn đến sự biến đổi về cấu trúc không gian. Chuyển từ dạng R sang T khiến Hb giảm đi ái lực với O<sub>2</sub>.

Như vậy, thân nhiệt là một yếu tố cực kỳ quan trọng cần phải theo dõi kỹ ở bệnh nhân. Không chỉ ảnh hưởng đến Hb nó còn ảnh hưởng đến các protein khác trong máu cũng như trong tế bào như albumin, globulin ...



**b. PaCO<sub>2</sub> và pH – Bohr effect :**

Năm 1904, cha đẻ của ngành vật lý lượng tử - Christian Bohr đã phát hiện ra rằng toan chuyển hóa máu có thể di chuyển đường cong Hb – O<sub>2</sub> theo hướng giảm ái lực. Hiện tượng này được gọi là Bohr effect hay sự tác động của PaCO<sub>2</sub> đến ái lực O<sub>2</sub>. Hiện tượng ngược lại khi PaO<sub>2</sub> ảnh hưởng đến ái lực CO<sub>2</sub> của Hb được gọi là Haldane effect sẽ được đề cập trong chương kế.

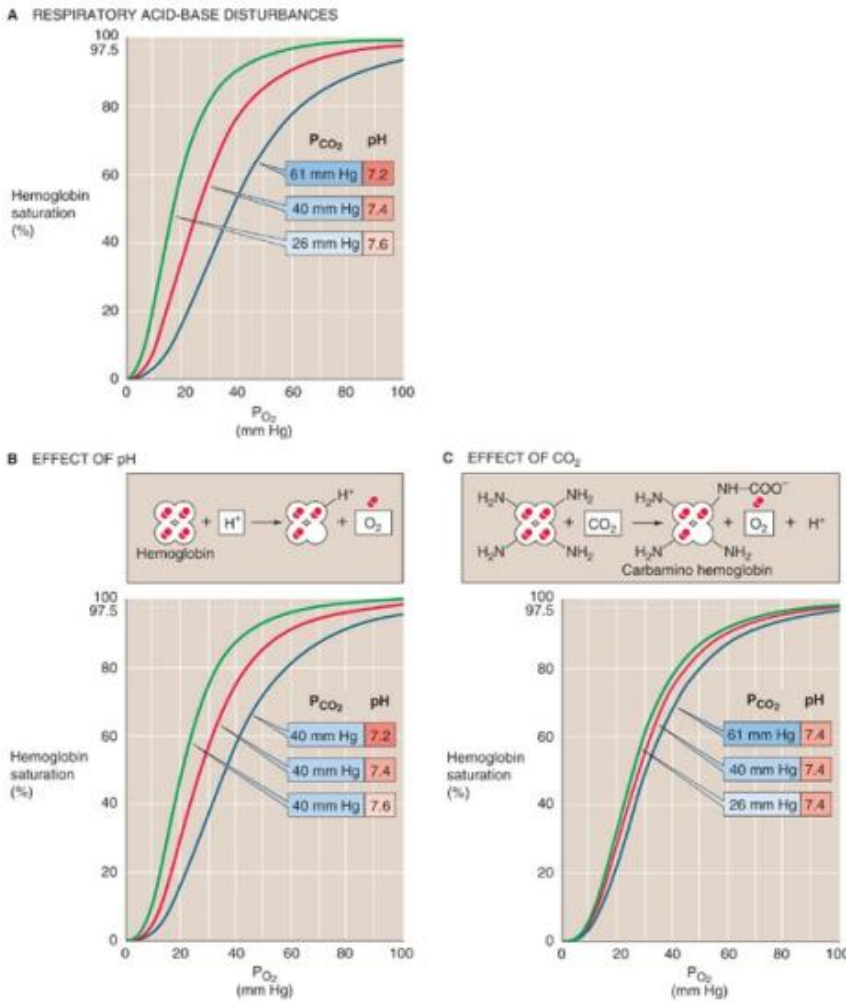


Figure 39. Bohr effect

pH và PaCO<sub>2</sub> đều thay đổi trong toan chuyển hóa. Dễ thấy khi pH giảm hay PaCO<sub>2</sub> tăng sẽ đẩy đường cong Hb – O<sub>2</sub> về bên phải, làm giảm ái lực Hb với O<sub>2</sub>, tăng nhả O<sub>2</sub>. Hiện tượng này được giải thích vì pKa của các Hb cố định do đó khi thay đổi pH môi trường sẽ gây ra sự chuyển dịch các cấu trúc không gian dẫn đến thay đổi cấu hình R => T. Ngoài ra, CO<sub>2</sub> còn cạnh tranh bám Hb với O<sub>2</sub> vì CO<sub>2</sub> có thể được vận chuyển đi với Hb sau khi tạo thành liên kết carbamino (Hb-NH-COO)

Tuy nhiên, về mặt sinh lý, hiện tượng này mang một vai trò quan trọng. Tại tế bào, do các sản phẩm chuyển hóa tạo năng lượng còn sót lại như CO<sub>2</sub> khiến cho môi trường tế bào có pH toan

nhẹ. Chính toan chuyển hóa khu trú mức độ nhẹ này giảm ái lực Hb với O<sub>2</sub> khiến Hb nhả O<sub>2</sub> cho tế bào sử dụng. Ngược lại, tại mao mạch phổi, nơi nồng độ PaCO<sub>2</sub> thấp do luôn được thải ra môi trường bên ngoài, pH tăng nhẹ, khiến đường cong Hb – O<sub>2</sub> lệch về trái tăng ái lực Hb với O<sub>2</sub> khiến Hb bám O<sub>2</sub> dễ dàng hơn.



## V. Trao đổi khí O<sub>2</sub> :

Trao đổi O<sub>2</sub> ở phổi xảy ra thông qua quá trình khuếch tán theo chiều nồng độ. Do đó màng trao đổi giữa phế nang và mạch máu đóng vai trò rất quan trọng. Ta có thể mô tả sự trao đổi đó thông qua công thức của Fick :

$$Flow = k \times \frac{A \times s}{a \sqrt{MW}} \times (PAO_2 - PaO_2)$$

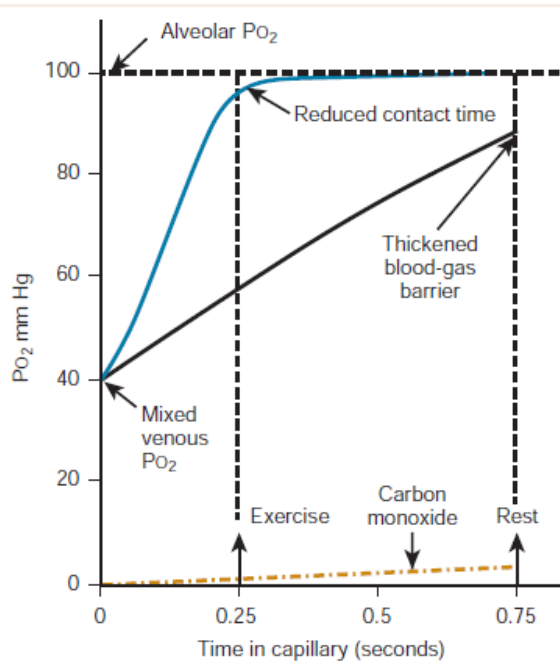


Figure 40. Tác động của màng phế nang mao mạch lên sự trao đổi khí O<sub>2</sub>

Với Flow là lưu lượng dòng khí di chuyển xuyên qua màng trao đổi. k là hằng số tỷ lệ, A là diện tích trao đổi, s là độ tan của chất khí, a là độ dày của màng trao đổi, MW là molecular weight tức khối lượng phân tử, PAO<sub>2</sub> là áp suất khí O<sub>2</sub> trong phế nang và PaO<sub>2</sub> là áp suất riêng phần oxi trong máu.

Phân tích công thức trên ta dễ thấy, số lượng phân tử O<sub>2</sub> di chuyển khuếch tán qua màng tế bào vào trong máu phụ thuộc vào diện tích phế nang – mạch máu trao đổi, độ tan của O<sub>2</sub> và chênh lệch áp suất 2 bên phế nang – mao mạch. Ngoài ra, nó cũng tỷ lệ nghịch với độ dày của màng phế nang. Màng phế nang – mao mạch các phân tử O<sub>2</sub> càng khó di chuyển qua màng khiến độ tăng PaO<sub>2</sub> máu chậm hơn bình thường. Figure 40. Trong khi k, s và MW là 3 đại lượng cố định ta không thể thay đổi. Thì các đại lượng khác như A và a thay đổi mang tính chu kỳ. Figure 41 cho ta thấy được vào

thời hít vào, thể tích phổi tăng khiến các phế nang căng phồng, dẫn tới tăng diện tích lòng phế nang => tăng diện tích trao đổi A, đồng thời đè nén các mô kẽ để giảm độ dày màng phế nang mao

mạch xuống thấp nhất. Do đó khi hít vào trao đổi O<sub>2</sub> là tốt nhất.

Vì thế nên PaO<sub>2</sub> đạt đỉnh cao nhất vào kỳ hít vào và thấp nhất vào kỳ thở ra.

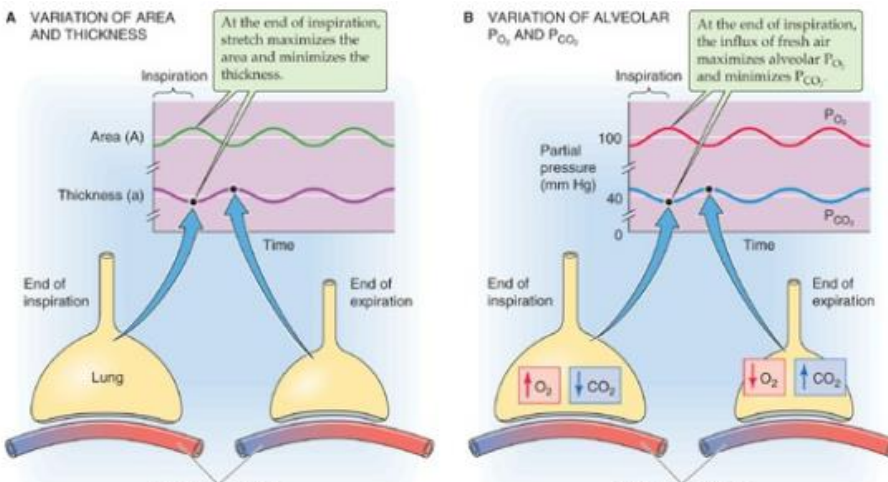
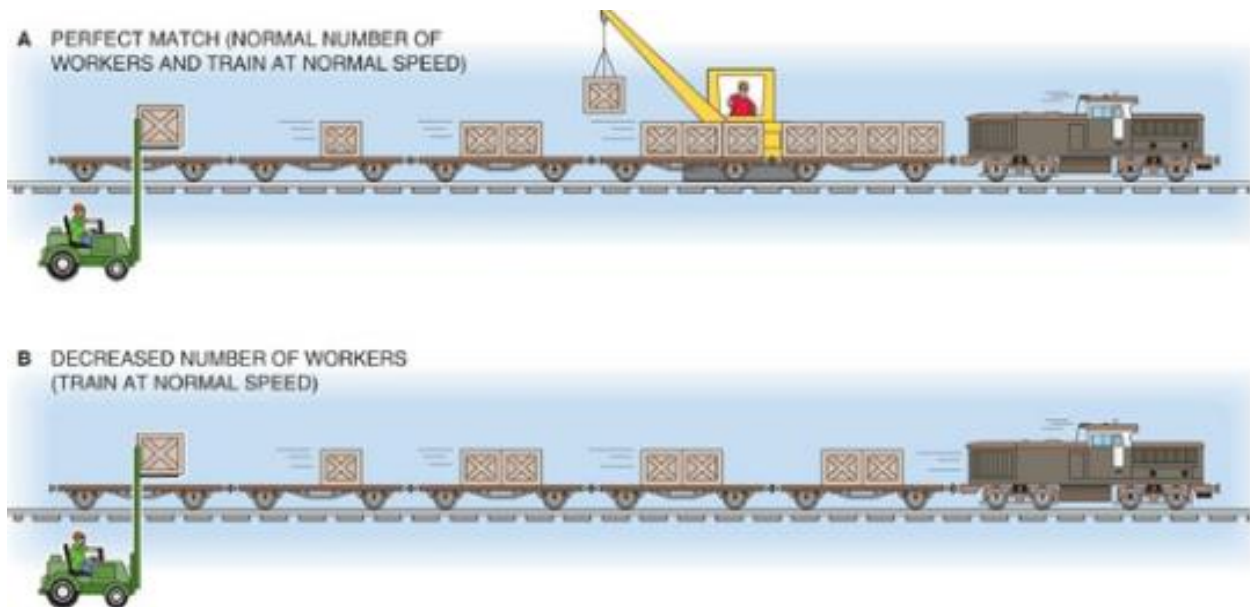


Figure 41. Dao động A, a, PaO<sub>2</sub> và PaCO<sub>2</sub> theo chu kỳ hô hấp

Mặt khác nếu ta gom gọn tất cả  $k x \frac{A x s}{a \sqrt{MW}}$  thành 1 đại lượng duy nhất gọi là DLO<sub>2</sub> – Diffusion capacity of O<sub>2</sub> hay Khả năng khuếch tán màng của khí O<sub>2</sub>. Mặt khác, khi hiểu DLO<sub>2</sub> ta không nên chỉ giới hạn tầm nhìn vào các màng phế nang – mao mạch, DLO<sub>2</sub> còn phụ thuộc vào lưu lượng tưới máu phế nang và độ tan của khí O<sub>2</sub> cũng như số lượng Hb trong mao mạch phổi. Tất cả yếu tố đó đều ảnh hưởng đến khả năng khuếch tán của khí O<sub>2</sub>.

Tóm lại, ta có thể chia khả năng trao đổi 1 khí giữa phế nang và mạch máu thành 2 nhóm chính. Đó là nhóm các khí bị giới hạn bởi màng trao đổi – Diffusion limited và nhóm các khí bị giới hạn bởi tưới máu phổi – Perfusion limited. Để hiểu rõ vấn đề này, ta có 1 ví dụ minh họa :

Một đoàn tàu chở hàng, trên tàu có công nhân điều khiển cần trục để bốc hàng hóa lên tàu. Dưới đất cũng có công nhân chở hàng hóa đến. Như vậy, khi đoàn tàu đi chuyển 1 cách từ tốn, công nhân trên tàu có đủ thời gian để bốc hàng, không để toa tàu trống đồng thời công nhân dưới đất cũng chở hàng đến đầy đủ. Mọi việc đều đặn nhịp nhàng. Figure 42A. Bỗng nhiên, ½ số công nhân trên tàu bị đau bụng do ngộ độc thực phẩm, họ không thể làm việc như thế dù đoàn tàu vẫn đi với tốc độ như cũ nhưng các toa tàu vẫn trống vì số công nhân còn lại không đủ để bốc hàng lên tàu. Figure 42B. Một ngày khác, đoàn tàu thay vì chạy từ tốn thì do người lái tàu muốn chạy nhanh về quê lo vợ sanh nên cũng với số lượng công nhân đó, làm không đủ nhanh để chất hàng đầy tàu. Figure 42D.



Như thế trong 2 trường hợp sau, đoàn tàu đều rời bến mà không chất đủ hàng. Gọi hàng hóa là oxygen, đoàn tàu chính là dòng máu qua phế nang với các toa tàu là Hb, công nhân chính là khả năng khuếch tán qua màng DLCO. Trường hợp đầu, khi số công nhân sụt giảm tương đương DLCO bị rối loạn khiến lượng Oxi qua màng sụt giảm gây giảm nồng độ oxi trong máu (hàng hóa trên tàu). Trường hợp thứ 2, khi dòng máu qua quá nhanh, oxi chưa kịp khuếch tán, chưa kịp gắn với Hb thì máu đã đi qua rồi, khi đó PaO<sub>2</sub> vẫn giảm.

Trường hợp 1 có thể xảy ra trong một số bệnh lý như OAP, xơ hóa mô kẽ, nấm phổi ... May mắn thay trong cơ thể một người khỏe mạnh thì trường hợp số 2 thường không xảy ra. Minh họa trong Figure 43, thời gian 1 hồng cầu mang Hb bám đủ Oxy, đạt áp suất cân bằng với PAO<sub>2</sub> chỉ là 0.25s (1/3 quãng đường) trong khi nó có tận 0.75s để đi qua mao mạch phế nang. Từ đó sinh ra khái niệm :

*The transport of a gas is predominantly perfusion limited if the gas in the capillary comes into equilibrium with the gas in the alveolar air by the end of the capillary – Walter F. Boron*

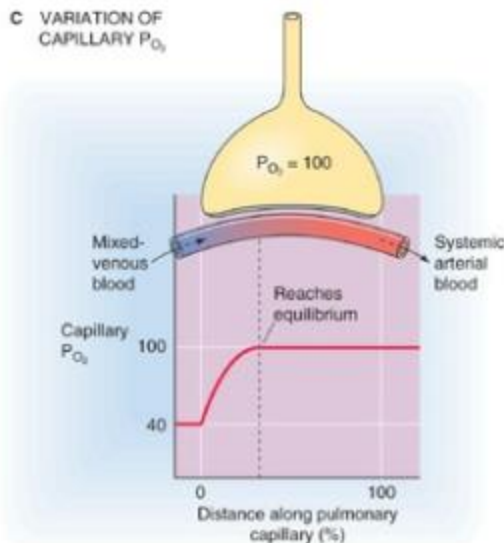
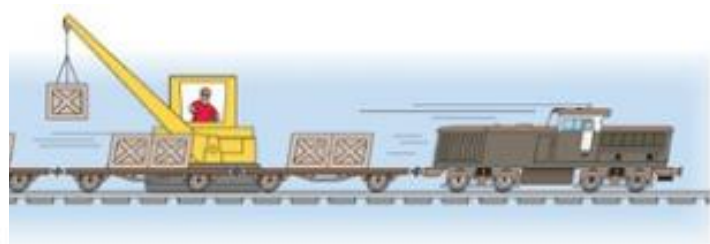


Figure 43. Sự trao đổi oxi



2. Đoàn tàu và công nhân

“Sự vận chuyển một khí gọi là giới hạn chủ yếu bởi tưới máu là khi áp suất khí trong máu mao mạch đạt tới cân bằng với áp suất khí trong phế nang trước khi máu đến cuối mao mạch”

Vài sự trao đổi Oxygen trong điều kiện bình thường chính là minh chứng rõ nhất.

Tuy nhiên, trong một số trường hợp gắng sức, vận động mạnh và liên tục, cũng như stress cảm xúc, khi tốc độ tuần hoàn phổi tăng quá nhanh thì khi đó, Oxi qua màng không kịp và áp suất oxi máu cuối mao mạch không đạt được cân bằng áp suất oxi phế nang thì khi đó trao đổi Oxygen lại tương đối lệ thuộc vào khuếch tán hay Diffusion limited.

## References :

1. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep : The respiratory system. Medical Physiology updated edition 2012. p1152 – 1418
2. Paul L. Marino : Systemic oxygenation. The ICU book 4<sup>th</sup> edition 2014. p91 – 101

3. V Courtney Broaddus, John F Murray, Jay A. Nadel : Section B Respiratory Physiology. Murray and Nadel Textbook of Respiratory Medicine 6<sup>th</sup> edition 2016. P44 – 132
4. Lung Mechanic. Kaplan USMLE STEP 1 Lecture note Physiology 2016. p137 – 159

## **D. Cơ chế phản ứng của cơ thể với hạ oxygen máu/mô :**

### **I. Phản ứng toàn thân khi giảm oxi máu/mô :**

Khi cơ thể nhận biết sự sụt giảm nồng độ oxi, tim sẽ tăng tần số và sức co bóp nhằm tăng cung lượng tuần hoàn để tăng tưới máu cho các cơ quan. Đồng thời, tăng lưu lượng phổi nhằm mở ra các hệ thống mao mạch bị khép kín giúp tăng thông khí – hiện tượng blood vessels recruitment đã đề cập ở chương trước. Ngoài ra, hệ hô hấp còn có cả 2 cơ chế điều hòa khu trú (tại phổi) và toàn thân (thần kinh) riêng biệt.

#### **a. Khái quát hệ thống điều hòa thông khí – Ventilation control system :**

Hệ thống điều hòa thông khí được sinh ra để đáp ứng 2 mục tiêu lớn gồm giữ nhịp thở cho con người một cách tự động và thay đổi tần số cũng như mức độ thông khí nhằm bù trừ với các thay đổi về mặt chuyển hóa (phản ánh qua PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub>, pH máu).

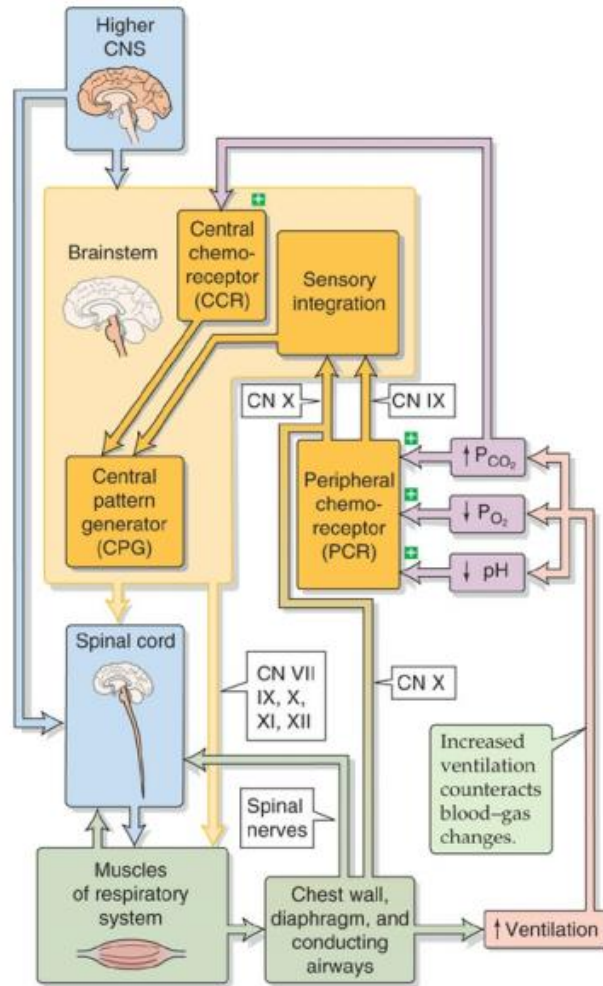


Figure 44. Sơ lược về hệ thống điều hòa thông khí

Như bất kỳ hệ thống nào chi phối bởi hệ thần kinh hay bất kỳ cung phản xạ nào. Hệ thống điều hòa thông khí bao gồm 2 cung vận chuyển thông tin và một trung tâm xử lý.

Cung đầu tiên là cung cảm thụ hay afferent arc bắt đầu từ việc các thay đổi chuyển hóa trong cơ thể biểu hiện qua giảm  $P_{aO_2}$ , tăng  $P_{aCO_2}$  hay giảm pH sẽ kích hoạt các thụ thể hóa học tại trung tâm – Central chemoreceptor (CCR) và ngoại biên – Peripheral chemoreceptor (PCR). Từ đó, dẫn thông tin về với bộ phận cảm thụ qua dây IX, X và cuối cùng là về trung khu xử lý – Central pattern generator – CPG. Tại đây, CPG sẽ xử lý thông tin và cho ra các đáp ứng theo cung vận động – efferent arc thông qua các dây thần kinh so CN VIII, IX, X, XI, XII và các dây thần kinh cột sống nhằm điều khiển các cơ hô hấp thay đổi tần số và mức độ thông khí nhằm “sửa chữa” các thay đổi chuyển hóa trên.

Các cơ hô hấp chính/phụ và các dây thần kinh chi phối cũng như vị trí của thân neuron vận động đó được đề cập trong Table 5.



**b. Điều hòa nhịp thở thông qua các thụ thể hóa học :**

Muscles	Nerve	Location of Cell Body of Motor Neuron
<b>Primary Muscles of Inspiration</b>		
Diaphragm	Phrenic nerve	Phrenic motor nuclei in ventral horn of spinal cord, C3-C5
Intercostal muscles	Intercostal nerves	Ventral horn of thoracic spinal cord
<b>Secondary Muscles of Inspiration</b>		
Larynx and pharynx	Vagus (CN X) and glossopharyngeal (CN IX) nerves	Primarily within the nucleus ambiguus
Tongue	Hypoglossal nerve (CN XII)	Hypoglossal motor nucleus
Sternocleidomastoid and trapezius muscles	Accessory nerve (CN XI)	Spinal accessory nucleus, C1-C5
Nares	Facial nerve (CN VII)	Facial motor nucleus
<b>Secondary Muscles of Expiration</b>		
Intercostal muscles	Intercostal nerves	Ventral horn of thoracic spinal cord
Abdominal muscles	Spinal nerves	Ventral horn of lumbar spinal cord

Table 5. Cơ hô hấp và chi phối thần kinh tương ứng

**1) Các thụ thể hóa học ngoại vi - PCR :**

Các PCR nằm trên các tế bào thuộc thể cảnh – carotid bodies và thể chủ - aortic bodies. Chúng đặc biệt nhạy cảm với việc giảm PaO<sub>2</sub> máu, tăng PaCO<sub>2</sub> và giảm pH hay nói cách khác là toan hô hấp. Các thụ thể này có độ nhạy cảm thay đổi một cách cộng hưởng, nghĩa là trong trường hợp toan hô hấp do giảm thông khí đi kèm giảm PaO<sub>2</sub> máu, chúng sẽ đặc biệt tăng nhạy cảm và phóng ra nhiều tín hiệu hơn trường hợp giảm PaO<sub>2</sub> máu với pH bình thường. Ngược lại, trường hợp kiềm hô hấp sẽ làm giảm đi độ nhạy của PCR với hiện tượng hạ PaO<sub>2</sub> máu. Figure 45. ta thấy rõ đường cong màu cam là khi PaO<sub>2</sub> giảm đi kèm với toan hô hấp, chỉ cần 1 sự sụt giảm nhẹ của PaO<sub>2</sub> đã đủ khởi động phản xạ tăng thông khí thông qua việc tăng tần số xung (impulse/giây).

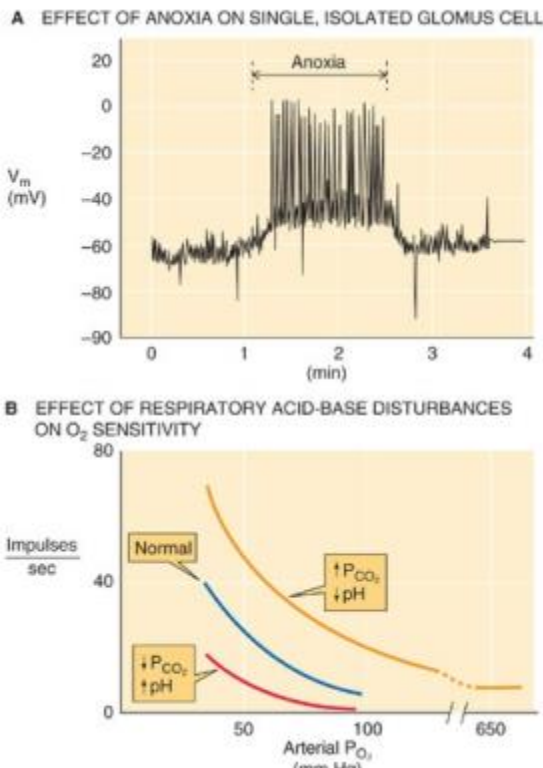


Figure 45. Xung thần kinh phản xạ khi PaO<sub>2</sub> giảm

Thế cảnh và thể chủ cần được phân biệt với xoang cảnh và các thụ thể cảm áp – baroreceptor tại cung động mạch chủ mặc dù trên thực tế chúng nằm kế bên nhau. 2 thể này có cấu trúc khá tương tự nên ta chỉ phân tích thể cảnh tiêu biểu. Thế cảnh được phát hiện bởi bác sĩ Corneille Heymans người đã đạt Nobel Y học 1938 cho phát hiện này. Chúng có các đặc trưng như sau :

1. Rất nhỏ, trọng lượng khoảng 2mg
2. Có lưu lượng máu tưới cao bậc nhất cơ thể, gấp 40 lần so với mô não
3. Có tốc độ chuyển hóa cực cao, gấp 2 – 3 lần so với mô não.

Với các đặc trưng trên, các tế bào thể cảnh chính là những tế bào có thể cảm thụ sự thay đổi nhỏ bé nhất trong chuyển hóa của cơ thể thông qua các chỉ số PaO<sub>2</sub>, PaCO<sub>2</sub> và pH máu. Thế cảnh có 2 loại tế bào cơ bản là tế bào type I hay tế bào glomus và tế bào type II. Các glomus cell có hình tròn, đường kính khoảng 10 um và tụ thành từng cụm liên lạc với nhau bằng các liên kết cận – gap junction. Về mặt phôi thai, các tế bào type I có

nguồn gốc từ ngoại bì thần kinh. Do đó, nó cũng có cùng các đặc trưng với các tế bào thần kinh ngoại vi hay tế bào tuyến thượng thận như :

1. Được chỉ phối bởi các neuron giao cảm trước hạch
2. Có nhiều cổng ion phụ thuộc vào điện thế
3. Có khả năng phát ra một action potential khi bị khử cực
4. Có nhiều túi nội bào chứa các chất dẫn truyền thần kinh như acetylcholine, dopamine, NE, substance P và met – enkephalin.

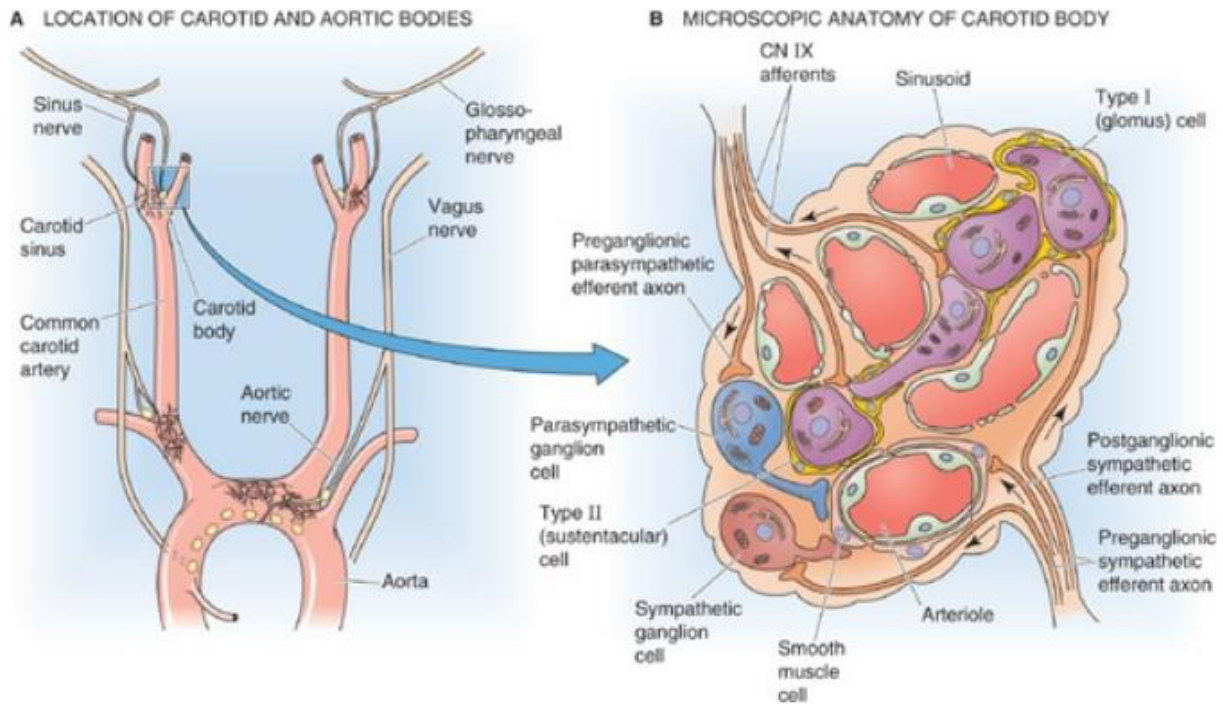


Figure 46. Cấu trúc thể cảnh - Các tế bào type I, II và đầu mút cảm giác dây IX

Các tế bào này liên kết với đầu cảm giác của các tế bào dây thần kinh sọ số IX. Do đó, khi bị khử cực chúng sẽ giải phóng các chất dẫn truyền thần kinh, tạo một xung dẫn truyền theo dây IX ngược lên trung tâm hô hấp CPG tại thân não. Bao xung quanh các tế bào type I là các tế bào type II đóng vai trò như các tế bào đệm thần kinh và các mạch máu với đặc trưng thành mạch có nhiều lỗ thủng – fenestrated capillaries. Điều này khiến cho các tế bào type I luôn “tắm” trong một bể máu khổng lồ.

Về mặt cơ chế phân tử, mục tiêu cuối cùng của các con đường tác động do hạ PaO<sub>2</sub>, tăng PaCO<sub>2</sub> hay giảm pH máu đều là ức chế kênh K<sup>+</sup> nằm tại màng tế bào type I. Từ đó khiến tế bào khử cực, màng tế bào tăng đến ngưỡng điện thế đủ lớn để kích hoạt các kênh Ca<sup>2+</sup> nhạy cảm điện thế khiến chúng mở ra. Từ đó, cho phép một dòng Ca<sup>2+</sup> ồ ạt vào trong tế bào kích thích hiện tượng xuất bào các túi chứa nhằm phóng thích chất dẫn truyền thần kinh ra ngoài. Kế đó kích hoạt, dẫn truyền 1 xung thần kinh theo con đường dây IX.

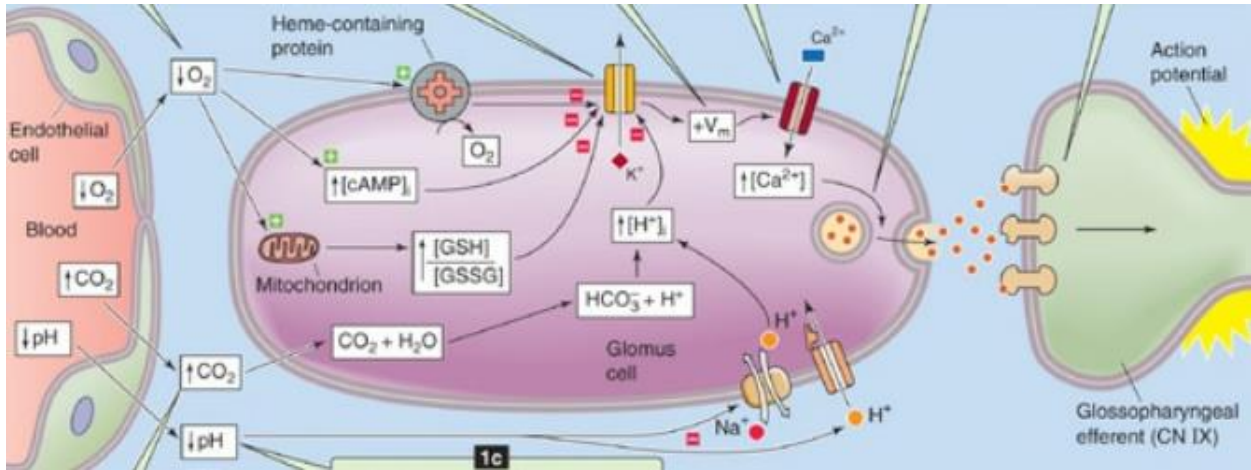


Figure 47. Cơ chế phân tử hoạt hóa tế bào type I do hạ PaO<sub>2</sub>, tăng PaCO<sub>2</sub> và giảm pH máu

## 2) Thụ thể hóa học trung tâm – CCR :

### B LOCATION OF CENTRAL CHEMORECEPTOR NEURONS

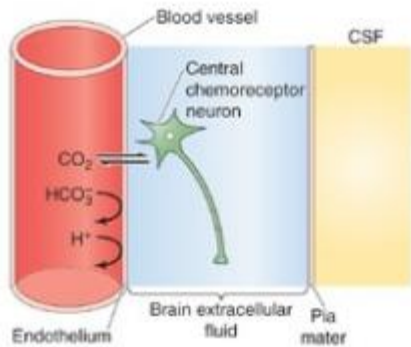


Figure 50. Vị trí CCR

### D DEPENDENCE OF VENTILATION ON CSF pH

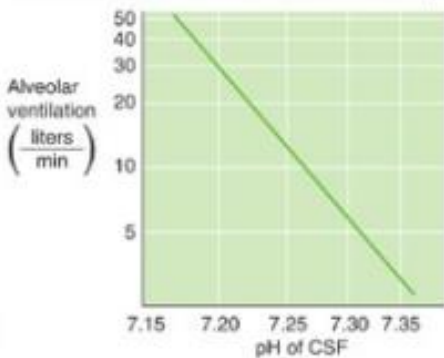


Figure 49. Tương quan thay đổi pH dịch não tủy và thông khí phế nang

Vì thế nên, CCR rất nhạy với hiện tượng toan chuyển hóa với cơ chế chủ

Đây là các thụ thể nằm trên neuron nằm trong dịch ngoại bào tại não. Chính vì sự phân bố này khiến chúng bị ngăn cách với môi trường máu bằng Hàng rào máu não – Blood brain barrier BBB. Hàng rào này có tính thấm cực kỳ kém với các ion như H(+), HCO<sub>3</sub>(-). Nó chỉ cho các khí như O<sub>2</sub>, CO<sub>2</sub> xuyên qua. Do đó, các CCR chỉ có thể cảm thụ sự thay đổi chuyển hóa trong cơ thể thông qua việc tăng PaCO<sub>2</sub> máu. CO<sub>2</sub> sẽ đi xuyên qua BBB vào trong dịch ngoại bào gây giảm pH từ đó kích thích các CCR phóng thích xung thần kinh xuống trung tâm hô hấp CPG. Ngoài ra, với đặc điểm dịch ngoại bào chứa nồng độ rất thấp các protein dẫn đến các hệ buffer – cân bằng toàn kiềm non – HCO<sub>3</sub>(-) gần như không hoạt động tại đây. Do đó, bất kỳ sự thay đổi về [CO<sub>2</sub>] nào cũng dẫn đến sự thay đổi đáng kể về pH.

### C DEPENDENCE OF CSF pH ON BLOOD pH

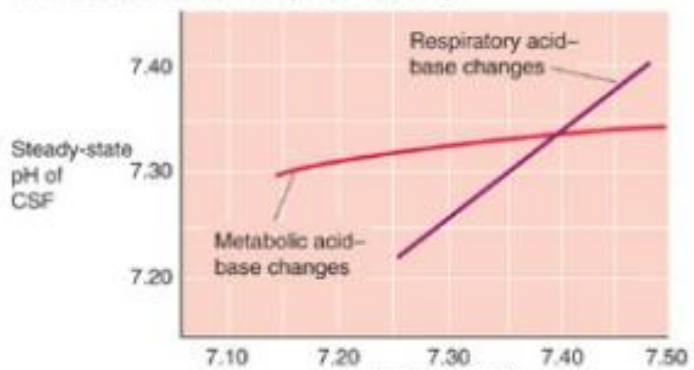


Figure 48. Thay đổi pH DNT theo toan hô hấp và toan chuyển hóa



yếu tăng PaCO<sub>2</sub> máu và kém nhạy với toan chuyển hóa với cơ chế giảm HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>. Figure 48.

**c. Điều hòa thông khí tưới máu khu trú tại phổi trong trường hợp bất tương hợp V/Q :**

Bất tương hợp thông khí – tưới máu hay V/Q mismatch là một nguyên nhân thường gặp nhất trong tình trạng hạ oxy máu. Với 2 giới hạn là về vô cực khi  $Q \Rightarrow 0$  và 0 khi  $V \Rightarrow 0$ , phổi có các cơ chế thích nghi với từng trường hợp như trên.

**1)  $V/Q \Rightarrow \infty$  hay rối loạn tưới máu phế nang :**

Là hiện tượng xảy ra khi phế nang được thông khí bị giảm tưới máu một phần hay toàn bộ. Khi đó thông khí tại phế nang này chính là khoảng chết phế nang do không có máu tới để trao đổi O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub>. Do đó, thành phần không khí tại đây hoàn toàn tương tự thành phần không khí bên ngoài với  $PAO_2 = 21\% \times (760 - 49) \sim 150$  mmHg và  $PACO_2 = 0$  mmHg. Hiện tượng này xảy ra khi huyết khối gây tắc các mạch máu phế nang. Trong thực tế, phổi ngoài chức năng hô hấp, nó còn có chức năng lọc huyết khối. Các cục máu đông li ti được hình thành tại hệ thống tĩnh mạch sau khi về phổi sẽ được “bẫy” lại trong các mạch máu phế nang rất nhỏ nhằm hạn chế thuyên tắc hệ thống – systemic embolism. Khi này, nhằm hạn chế khoảng chết phế nang, phổi sẽ có cơ chế thích nghi như sau :

1. Tái phân bố tuần máu máu : một khi các mạch máu phế nang bị tắc nghẽn, máu sẽ chuyển dời qua các mạch máu còn lại gây tăng tưới máu tại các phế nang thông khí tốt.
2. Điều hòa thông khí khu trú : bằng cách co các tiểu phế quản. Chính  $PACO_2 = 0$  mmHg, tại đây tồn tại môi trường kiềm hô hấp dẫn đến kích thích co cơ trơn phế quản và các mô xung quanh. Việc co tiểu phế quản khiến cho áp lực đường thở Raw tại các phế nang này tăng cao khiến không khí đi vào lần kế tiếp sẽ được chuyển dời qua các vùng phế nang khác được tưới máu tốt hơn.
3. Rối loạn chức năng phế bào : do các chất dinh dưỡng không được cung cấp bởi máu đến các phế bào đặc biệt phế bào II nên chúng không thể sản xuất surfactant. Hiện tượng này sẽ khiến phế nang xẹp đi dưới sức căng bề mặt phế nang giúp đẩy khí qua phế nang to hơn, được tưới máu tốt hơn.

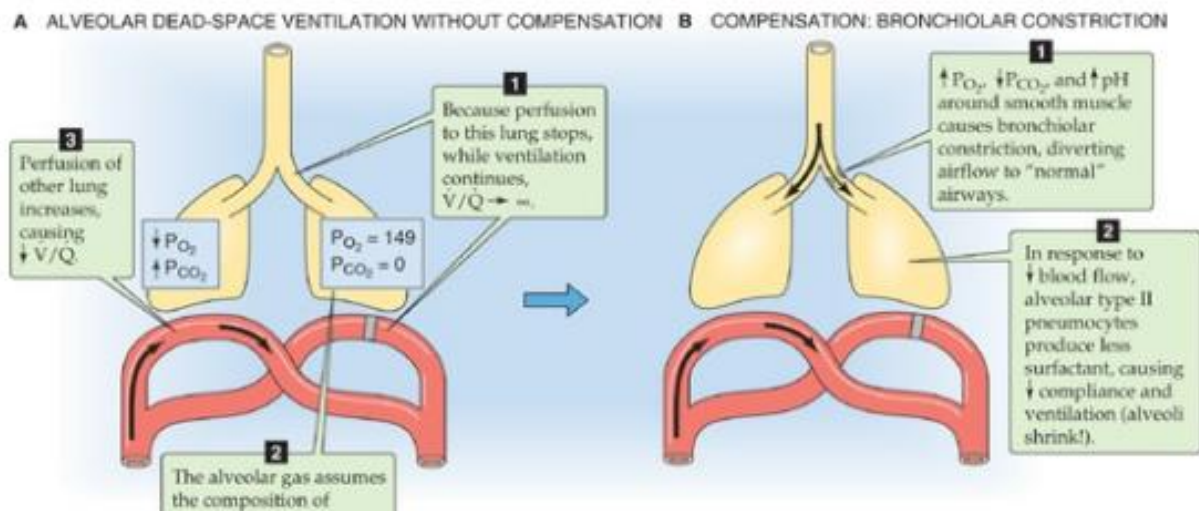


Figure 51. Khoảng chết phế nang có/không bù trừ

## 2) $V/Q \Rightarrow 0$ hay rối loạn thông khí phế nang :

Là hiện tượng xảy ra khi một phế nang được tưới máu đầy đủ lại không được thông khí. Khi đó, xảy ra hiện tượng shunt Phải  $\Rightarrow$  Trái nghĩa là máu từ hệ tĩnh mạch hệ thống đi qua vùng phế nang không được thông khí và về hệ động mạch hệ thống. Các nguyên nhân thường gặp là chèn ép đường dẫn khí do dị vật, u trung thất chèn ép hoặc xẹp phổi. Lúc đó, khí trong các phế nang này có thành phần tương tự thành phần khí trong máu với  $PAO_2 = PaO_2 < 75 \text{ mmHg}$ ,  $PACO_2 = PaCO_2 > 47 \text{ mmHg}$ . Cơ chế thích nghi khu trú tại phổi diễn ra như sau : mạch máu đến phế nang không được thông khí cảm nhận sự sụt giảm  $PaO_2$  nên chúng bắt đầu co mạch – Hiện tượng Hypoxic vasoconstriction. Khi đó kháng lực mạch máu tăng, khiến máu bắt đầu được chuyển về các vùng phế nang được thông khí tốt hơn. Hậu quả của hiện tượng này là PVR tức kháng lực mạch máu phổi có thể tăng cao. Tuy nhiên, PVR chỉ tăng đáng kể khi hơn 20% phế nang không được thông khí nên thường hiếm khi xảy ra.

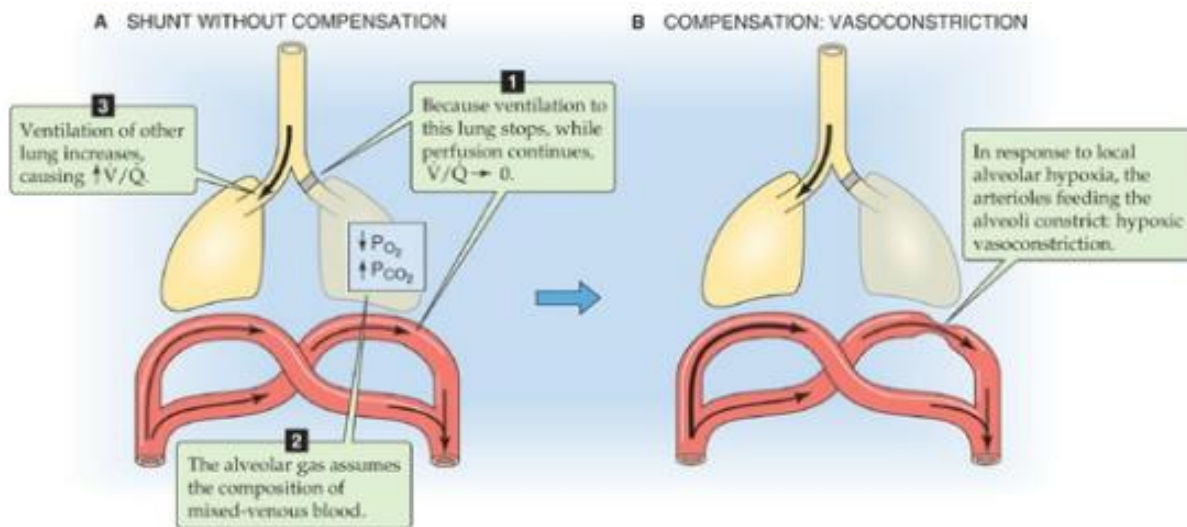


Figure 52. Shunt hô hấp có/không bù trừ

## II. Phản ứng của mô – tế bào với sự suy giảm $O_2$ :

Khi một mô – tế bào thiếu oxygen, phản ứng đầu tiên xảy ra là suy giảm về chức năng nhằm hạn chế việc tiêu thụ oxy và tăng lượng máu tới mô – tế bào đó. Việc huy động máu tới mô – tế bào thiếu máu được diễn ra thông qua cơ chế giãn các tiêu động mạch, các mao mạch tại chỗ nhằm tăng  $DO_2$ . Đây chính là quá trình điều hòa oxy máu khu trú, tăng  $EO_2$  khi cần. Cơ chế giãn mạch tại chỗ thiếu máu gồm 4 cơ chế chính như sau :

1. Dẫn mạch do ATP được phóng thích từ các hồng cầu. Hồng cầu không chỉ đóng vai trò vận chuyển  $O_2$  đến mô mà còn đóng vai trò là một thụ cảm cho nồng độ  $O_2$  máu tại chỗ. Như đã đề cập trong chương trước, khi mô thiếu máu – thiếu  $O_2$  sẽ chuyển hóa kị khí khiến pH tại chỗ acid hóa, từ đó đẩy đường cong Hb –  $O_2$  sang phải tức làm giảm ái lực Hb với  $O_2$  khiến Hb nhả  $O_2$  nhiều hơn. Vì khi nhả  $O_2$  nhiều hơn nên Hb phải chuyển từ cấu hình R – Relaxed sang cấu hình T – Tense, chính việc chuyển đổi cấu trúc không



gian này đã kích hoạt hồng cầu phóng thích ATP, là một chất gây dẫn mạch. Cụ thể ATP bám vào thụ thể P<sub>2Y</sub> trên các tế bào nội mô thành mạch máu từ đó kích hoạt men NOS hay NO synthase tổng hợp NO gây giãn mạch thông qua con đường tạo cGMP bởi GC (Guanosine Cyclase).

- Dẫn mạch do chính hồng cầu : trong hồng cầu, sau khi phóng thích xong O<sub>2</sub> thì HbO<sub>2</sub> trở thành DeoxyHb. Chính phân tử deoxyHb này kích hoạt men nitrit reductase khử Nitrit thành NO và rồi NO gây dẫn mạch theo chính con đường cGMP.
- Khi thiếu oxi mô, một trong các cơ chế bù trừ của cơ thể là tăng cung lượng tim. Chính việc tăng CO khiến cho áp suất máu lên thành mạch máu tăng, máu va chạm nhiều hơn với các mạch máu nhỏ từ đó gây tăng áp lực thành – shear stress lên thành mạch. Chính việc tăng shear stress này lên tế bào nội mô cũng kích hoạt con đường tổng hợp NO theo NOS từ đó dẫn đến dẫn mạch. Mạch máu khi giãn sẽ làm giảm áp suất thành từ đó tự động feedback giảm tổng hợp NO.
- Dẫn mạch do thiếu O<sub>2</sub> dẫn đến thiếu ATP hoạt hóa các kênh Kali ức chế bởi ATP khiến tế bào bị hyperpolarization – siêu phân cực từ đó dẫn đến việc dẫn các tế bào cơ trơn

Ngoài việc dẫn mạch để tăng tưới máu mô, các tế bào khi thiếu oxi còn có nhiều đáp ứng bù trừ khác nhằm hạn chế sử dụng O<sub>2</sub> :

- Khi NO được tăng tổng hợp từ 3 con đường trên, ngoài việc vào tế bào để kích hoạt con đường cGMP, NO còn có vai trò sống còn trong việc ức chế hoạt động của ti thể thông qua việc ức chế phân tử cytochrome C oxidase. Nhờ đó, chuyển hóa tạo năng lượng sẽ chuyển từ con đường hô hấp hiếu khí sang con đường hô hấp kỵ khí. Đây chính là Hiệu

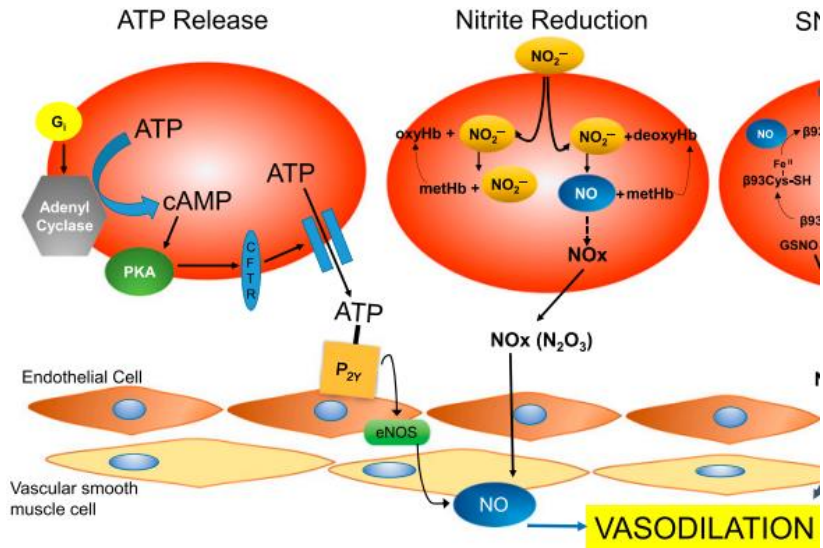
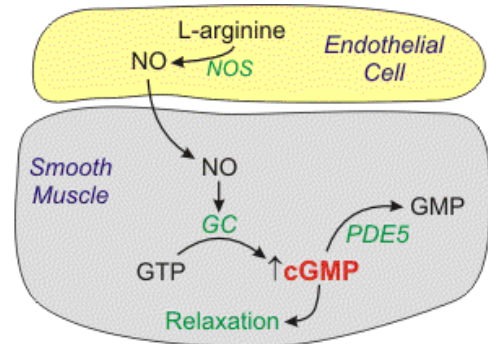


Figure 53. Dẫn mạch do quá trình phóng thích ATP và Khử Nitrit



Abbreviations: NO, nitric oxide; NOS, nitric oxide synthase; GC, guanylyl cyclase; PDE5, cGMP-dependent phosphodiesterase (type 5)

Figure 54. Cơ chế dẫn mạch của NO

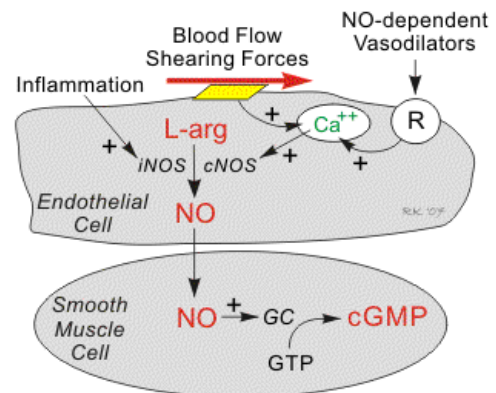


Figure 55. Cơ chế dẫn mạch do shear stress

ứng Pasteur – Pasteur effect được bác sĩ người Pháp Louis Pasteur tìm ra năm 1851 thông qua quan sát lên men các loại nấm. Do bản chất con đường hô hấp kỵ khí tạo cực ít ATP (chỉ 2) nên khi thiếu thốn ATP, tế bào bắt buộc lấy “lượng” bù cho “chất”. Nghĩa là tăng số lần chuyển hóa theo con đường này lên một mức độ khủng khiếp bằng cách kích hoạt liên tục các men ly giải glucose như phosphoglycerate kinase, phosphotfrutokinase ... và dẫn đến hậu quả ứ đọng sản phẩm acid lactic gây giảm pH.

2. Thông thường, các tế bào chi tiêu năng lượng vào 2 hoạt động chính gồm các bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase (chiếm từ 20 – 80% năng lượng tùy loại tế bào) và quá trình tổng hợp protein. Giữa 2 quá trình này, các bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase luôn được ưu tiên vì vai trò sống còn trong việc gìn giữ gradient nồng độ các ion và tính toàn vẹn của màng tế bào. Vì thế nên, quá trình tổng hợp các protein sẽ bị “shutdown” đầu tiên. Tùy vào % năng lượng các bơm  $\text{Na}^+/\text{K}^+$  ATPase chiếm trong từng loại tế bào mà chúng sẽ có thời gian chịu đựng sự thiếu hụt oxy khác nhau. Như với các neuron thần kinh, các bơm này chiếm 80% năng lượng nên dù được ưu tiên đi nữa, chúng vẫn sẽ chịu mức ảnh hưởng vô cùng lớn khi thiếu oxy dẫn đến việc các neuron có thời gian chịu đựng thiếu oxy ngắn nhất cơ thể - dao động từ 2 đến 4 phút. Ngược lại các tế bào cơ vân, ngoài việc chứa myoglobin như nguồn dự trữ năng lượng khi cần, các bơm này chỉ chiếm 20% tổng nhu cầu năng lượng. Do đó chúng có thể chịu được sự thiếu oxy trong 1 thời gian dài – đến 2h. Việc suy giảm chức năng tế bào có thể thấy rõ nhất ở tế bào cơ tim, khi thiếu oxy chúng sẽ dần dần giảm đi khả năng co bóp và rơi vào trạng thái “ngủ đông” hay “Hibernating”.
3. Điều hòa hoạt động các gene : khi tế bào thiếu máu, nó cũng sẽ thích nghi bằng cách điều hòa các gene phục vụ cho các mục đích như sau :
  - a. Tăng cung lượng tim + thông khí => tăng tạo tyrosine hydroxylase => tăng tổng hợp dopamine tại tế bào thể cảnh – carotid body
  - b. Chuyển hóa hiếu khí sang kỵ khí => tăng tạo các men ly giải glucose
  - c. Tăng tưới máu => tân sản mạch thông qua tăng tạo VEGF
  - d. Tăng khả năng vận chuyển  $\text{O}_2$  => tăng tạo Erypoietine – EPO

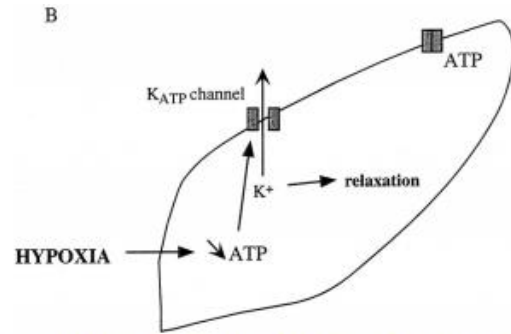


Figure 1. Schematic representation of the response of vascular smooth muscle cells to hypoxia. A: Pulmonary smooth muscle cells. B: Peripheral smooth muscle cells.

Figure 56. Cơ chế dẫn mạch do thiếu  $\text{O}_2$

## References :

1. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep : The respiratory system. Medical Physiology updated edition 2012. p1152 – 1418
2. Transport of O<sub>2</sub> and CO<sub>2</sub> and Regulation of Ventilation. Kaplan USMLE STEP 1 Lecture note Physiology 2016. P169 – 170
3. Roland N. Pittman : Regulation of Tissue Oxygenation 2011. Bookshelf ID: NBK54104PMID: 21634070
4. Christopher G Ellis, Justin Jagger, Michael Sharpe : The microcirculation as a functional system. Critical Care 2005, 9(suppl 4):S3-S8 (DOI 10.1186/cc3751)
5. Shathiyah Kulandavelu, Wayne Balkan, Joshua M. Hare : Regulation of oxygen delivery to the body via hypoxic vasodilation. PNAS may 19 2015 vol 112, no 20, p6255
6. Terry E. Moschandreou : RBC-ATP Theory of Regulation for Tissue Oxygenation-ATP Concentration Model. <http://dx.doi.org/10.5772/48580>
7. Carine Michiels : Physiological and Pathological Response to Hypoxia . American Journal of Pathology, Vol. 164, No. 6, June 2000

## E. Tình trạng hạ oxygen máu – Hypoxemia

### 1. Các thông số đánh giá mức độ oxy máu – oxygenation :

#### a. Độ bão hòa oxygen động mạch – Arterial oxygen saturation hay SaO<sub>2</sub> :

Là phần trăm Hb bám O<sub>2</sub> trong máu động mạch.

$$SaO_2 = \frac{HbO_2}{Total\ Hb}$$

Nó thường được ước lượng gián tiếp thông qua pulse oximeter hay chỉ số SpO<sub>2</sub>. Tuy nhiên nó cũng có thể được đo thông qua xét nghiệm khí máu động mạch. SaO<sub>2</sub> có liên hệ mật thiết với áp suất riêng phần oxy trong máu động mạch thông qua đường cong Hb – O<sub>2</sub>. Figure 57, dễ thấy với

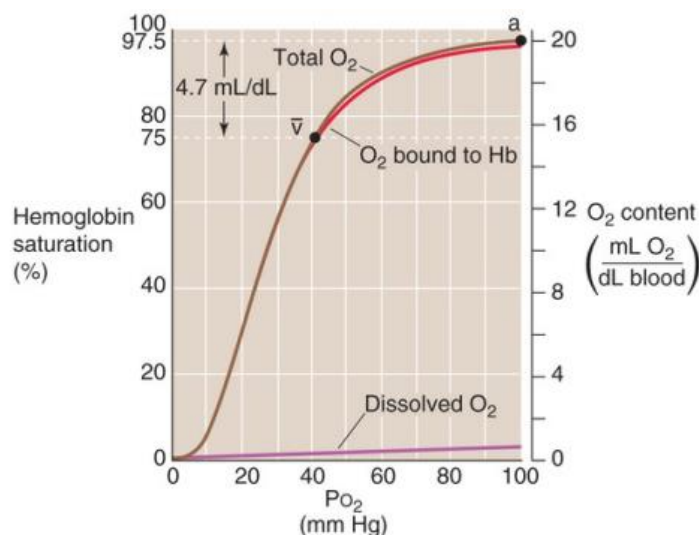


Figure 57. Đường cong phân li Hb - O<sub>2</sub>

PaO<sub>2</sub> bình thường ~ 95 – 100 mmHg thì SaO<sub>2</sub> luôn đạt ngưỡng trên 95%. Do đó, SaO<sub>2</sub> được xem là bất thường khi SaO<sub>2</sub> lúc nghỉ ngơi < 95%. Tuy nhiên, trong thực hành lâm sàng, theo các khuyến cáo về hô hấp hay thở oxy của Hiệp Hội lồng ngực Anh (British Thoracic Society – BTS), Úc và New Zealand and Hoa Kỳ (AARC) thì SaO<sub>2</sub> được ước lượng gián tiếp qua SpO<sub>2</sub> là bình thường khi nằm trong khoảng giá trị từ 94 – 98%.

Mặt khác SaO<sub>2</sub> không đại diện cho PaO<sub>2</sub>, vì nhìn trên Figure 57 dễ thấy SaO<sub>2</sub> và PaO<sub>2</sub> chỉ tỷ lệ tuyến tính trong

giai đoạn S0<sub>2</sub> từ 10% - 75% còn giai đoạn sau đó thì mối quan hệ này chuyển thành đường cong tiệm cận ngưỡng 100%. Nên việc dùng SaO<sub>2</sub> hay SpO<sub>2</sub> ước lượng gián tiếp PaO<sub>2</sub> để xác định bệnh nhân có đủ oxy máu hay không cần được cân nhắc cẩn thận.

#### b. Phân áp oxy máu động mạch – Arterial oxygen tension PaO<sub>2</sub> :

Theo định luật Henry thì PaO<sub>2</sub> hay áp suất riêng phần O<sub>2</sub> trong máu động mạch là áp suất được gây ra do các phân tử O<sub>2</sub> hòa tan trong máu động mạch chứ không phải O<sub>2</sub> vận chuyển trong Hb. Với một người khỏe mạnh thì sau khi trao đổi khí thành công ở phế nang, phân áp oxy máu – PaO<sub>2</sub> sẽ cân bằng với phân áp oxy phế nang – PAO<sub>2</sub>. Như đã đề cập ở các phần trước, PAO<sub>2</sub> tại một phế nang có V/Q ~ 1 sẽ được tính với công thức sau :

$$PAO_2 = FI_{O_2} \times (P_{atm} - P_{H_2O}) - \frac{P_{ACO_2}}{R} = 21\% \times (760 - 47) - \frac{40}{0.8} \sim 100\ mmHg$$

Do đó, PaO<sub>2</sub> = PAO<sub>2</sub> = 100 mmHg sau đó với hiện tượng shunt sinh lý từ tĩnh mạch phế quản, tĩnh mạch vành đổ về tĩnh mạch phổi/thắt trái khiến khi được tổng ra cung động mạch chủ PaO<sub>2</sub> có giá trị ~ 95 mmHg. PaO<sub>2</sub> được đo thông qua xét nghiệm khí máu động mạch – KMDM. Chi



số bình thường của PaO<sub>2</sub> dao động từ 80 – 100 mmHg. Dưới 80 mmHg, PaO<sub>2</sub> với FI<sub>O</sub>2 là 21% được coi là bất thường.

**c. Độ bão hòa oxygen và phân áp oxygen máu tĩnh mạch – SvO<sub>2</sub> và PvO<sub>2</sub> :**

SvO<sub>2</sub> và PvO<sub>2</sub> cho ta thấy được nồng độ oxy trong máu tĩnh mạch, tức là sau khi cơ thể sử dụng. Trung bình SvO<sub>2</sub> có giá trị khoảng 70 – 75% còn PvO<sub>2</sub> theo đường cong Hb – O<sub>2</sub> có giá trị trung bình 40 mmHg. Như đã đề cập trong chương trước, nhờ vào các chỉ số SaO<sub>2</sub>, SvO<sub>2</sub> ta có thể tính toán được mức độ sử dụng oxy của cơ thể theo công thức sau :

$$V_{O_2} = D_{O_2} \times (S_{aO_2} - S_{vO_2}) = 1000 \times (97 - 22) = 250 \frac{ml}{phút}$$

Với hiệu số (SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>) có khoảng giá trị bình thường vào khoảng 20 – 30%. Dựa vào sự thay đổi hiệu số này cũng như kết hợp SaO<sub>2</sub> ta có thể dự đoán được các bất thường trong việc cung cấp oxy tới mô cũng như các nhu cầu chuyển hóa tại mô :

1. (SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>) > 30% => giảm cung cấp oxy tới mô (trường hợp thiếu máu, giảm cung lượng tim)
2. (SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>) ~ 50% => cho thấy giảm tưới máu mô mức độ báo động, có thể đe dọa tính mạng
3. (SaO<sub>2</sub> – SvO<sub>2</sub>) < 20% => bất thường trong việc sử dụng Oxygen tại mô, thường gặp trong trường hợp tổn thương tế bào do viêm trong nhiễm trùng huyết hoặc số nhiễm trùng.

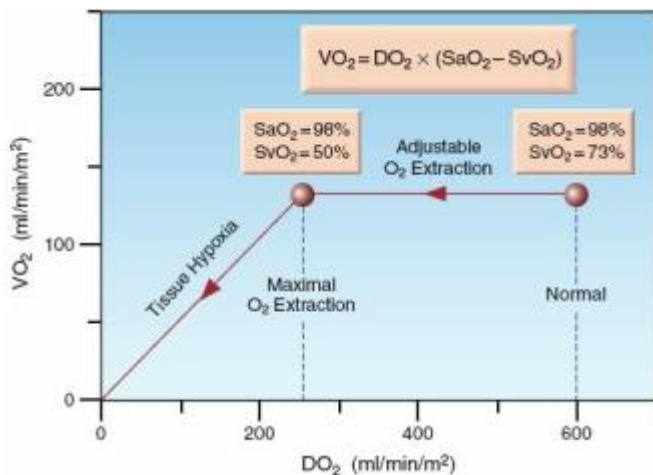


Figure 58. Sự thay đổi của VO<sub>2</sub> theo DO<sub>2</sub>

**d. Chênh lệch phân áp oxygen phế nang – động mạch hay A – a gradient :**

Thông thường, như đã đề cập trong chương trước, quá trình trao đổi O<sub>2</sub> giữa phế nang và mạch máu ở cơ thể người khỏe mạnh bị giới hạn bởi quá trình tưới máu – Perfusion limited. Điều này có nghĩa là cân bằng giữa phân áp oxy mao mạch phế nang và không lòng phế nang đạt được trước khi máu rời khỏi mao mạch. Tuy nhiên, do hiện tượng shunt sinh lý, cũng như toàn bộ các công thức lý

thuyết chúng ta thiết lập đều mang tính ước lượng. Chúng có không thể có độ chính xác tuyệt đối nên PaO<sub>2</sub> thực tế và PAO<sub>2</sub> sẽ có sự khác biệt nhỏ gọi là Chênh lệch phân áp oxy phế nang – động mạch hay A – a gradient với A = Alveolar và a = arterial.

A – a gradient ở người bình thường có giá trị < 10 mmHg. Tuy nhiên, đây là một chỉ số mang tính cá thể hóa rất cao. Nó phụ thuộc vào tuổi tác và cả FI<sub>O</sub>2 không khí bệnh nhân đang thở. Với FI<sub>O</sub>2 = 21% tức bệnh nhân hít thở khí phòng, A – a gradient được tính theo công thức như sau :

$$A - a \text{ grad} = 2.5 + 0.21 \times \text{tuổi}$$

Để thấy càng lớn tuổi thì A – a grad càng tăng cao, điều này khá bình thường vì các chức năng hô hấp, thông khí sẽ giảm theo sinh lý người cao tuổi. Mặt khác, về tính phụ thuộc FI02 của A – a grad, ta tham khảo Figure 59. Theo đó với mỗi lần FI02 tăng 10% thì A – a grad lại tăng 5 – 7 mmHg. Điều này lý giải chủ yếu do shunt sinh lý và hiện tượng hypoxic vasoconstriction. Trong phổi bình thường các phế nang thông khí kém sẽ co mạch để đẩy máu về phế nang thông khí tốt (đề cập chương trước) nhưng nếu tăng FI02 thì các phế nang này vẫn có 1 lượng O2 vừa đủ để ức chế hiện tượng trên khiến tại đây xảy ra hiện tượng V/Q mismatch với  $V/Q < 1$  nên tạo shunt nội phổi – intrapulmonary shunt gây tăng A – a grad. Do đó khi cho bệnh nhân thở oxy qua các dụng cụ thở oxy liều thấp có FI02 dao động như canula, mặt nạ thường thì rất khó ước lượng chính xác A – a grad.

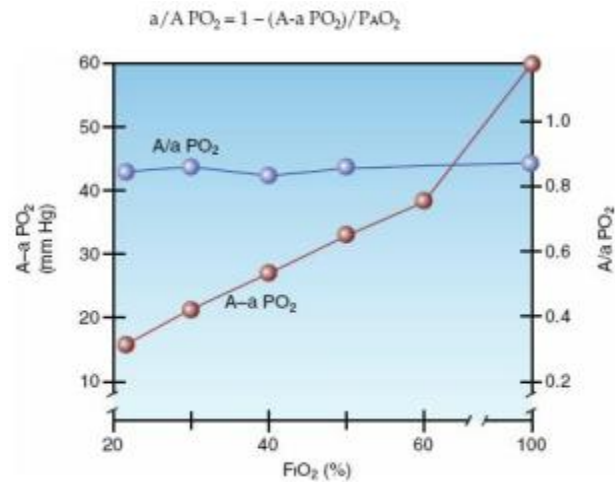


Figure 59. Sự thay đổi của A - a grad và a/A ratio theo FI02

A – a gradient tỷ lệ thuận với bất thường trao đổi khí O2 tại phế nang – mạch máu. Chỉ số này tăng trong hầu hết các nguyên nhân gây hạ oxy máu như V/Q mismatch, shunt ...

**e. Tỷ lệ phân áp oxygen động mạch – phế nang hay a/A P02 ratio :**

Đây là một tỷ lệ được sinh ra để thay thế cho A – a gradient trong trường hợp không ước lượng được FI02. Trong công thức tính a/A P02, FI02 tồn tại ở cả tử số lẫn mẫu số nên có thể giảm thiểu được ảnh hưởng của nó đến mức tối đa. Thật vậy, theo Figure 59 thì chỉ số này ít bị ảnh hưởng bởi FI02, ở FI02 phòng = 21% nó dao động từ 0.74 – 0.77 và 0.8 – 0.82 khi thở oxy 100%.

**f. Pa02/FI02 :**

Nếu Pa02 chỉ số đại thể thì Pa02/FI02 chính là một chỉ số đã được cá thể hóa. Nó cho thấy sự thiếu hụt oxy máu trong một điều kiện FI02 cụ thể. Đây chính là chỉ số chính xác nhất khi đánh giá phân áp oxy máu. Giá trị bình thường của Pa02/FI02 dao động từ 300 – 500 mmHg. Điều này dễ hiểu vì với FI02 khí phòng ~ 21% thì một giá trị Pa02 60 – 80 mmHg tức chưa đủ tiêu chuẩn chẩn đoán hạ oxy máu sẽ cho ra tích số như trên. Qua đó ta thấy được ngưỡng chẩn đoán hạ oxy máu Pa02 < 60 mmHg nên được thay thế bằng Pa02/FI02 < 300 mmHg. Chỉ số này được áp dụng trong chẩn đoán ARDS hay Hội chứng suy hô hấp cấp theo tiêu chuẩn Berlin 2013.

Ngoài ra, theo một số nghiên cứu Pa02/FI02 còn có tương quan mật thiết với tỷ lệ shunt trong tuần hoàn phổi.

Pa02/FI02	Qs/Qt với Qs = Lưu lượng máu Shunt
< 200	> 20%
> 200	< 20%

Tuy nhiên tỷ số này cũng có cùng nhược điểm với A – a grad là FI02 khó ước lượng khi bệnh nhân thở canula hoặc mask hở ...

### g. Chỉ số oxygen – Oxygenation index :

Chỉ số này thường được sử dụng với bệnh nhân là trẻ sơ sinh bị tăng áp động mạch phổi kéo dài hoặc trẻ suy hô hấp nhằm ước lượng mức độ trầm trọng của tình trạng giảm oxi máu để can thiệp kịp thời (ECMO). OI được tính theo công thức sau :

$$OI = \left[ \frac{\text{áp lực đường thở trung bình} \times FI_{O2}}{Pa_{O2}} \right] \times 100$$

1. OI < 25 : tiên lượng tốt
2. OI 25 – 40 : 40% tử vong
3. OI > 40 : ECMO

### h. Áp suất riêng phần CO<sub>2</sub> thì thở ra – PECO<sub>2</sub> :

Như đã biết, trao đổi O<sub>2</sub>/CO<sub>2</sub> giữa phế nang – mạch máu đều là perfusion limited do đó, PaCO<sub>2</sub> có giá trị sau trao đổi cân bằng với PACO<sub>2</sub> = 40 mmHg. Do áp suất riêng phần CO<sub>2</sub> trong không khí bình thường gần như 0 mmHg nên nếu toàn bộ không khí khi hô hấp đều tới được phế nang để trao đổi thì phân áp CO<sub>2</sub> của không khí thì thở ra – PECO<sub>2</sub> sẽ giữ nguyên giá trị như PACO<sub>2</sub> là 40 mmHg. Tuy nhiên, đời không gì hoàn hảo, không phải tất cả không khí vào hệ hô hấp đều tới được các phế nang tưới máu đầy đủ, vẫn còn lượng không khí không được trao đổi với mao mạch phế nang. Đó chính là khoảng chết sinh lý – Physiological deadspace. Không khí nằm trong khoảng chết này vẫn giữ nguyên thành phần như không khí bên ngoài. Vì thế nên, nó sẽ pha loãng đi lượng CO<sub>2</sub> trao đổi từ phế nang và khiến PECO<sub>2</sub> luôn nhỏ hơn PaCO<sub>2</sub> hay PACO<sub>2</sub>.

Như thế qua việc đo được PECO<sub>2</sub> nhờ các máy thở hiện đại, ta có thể tính toán ra được khoảng chết đang hiện hữu trong cơ thể bệnh nhân từ đó điều chỉnh tần số thở hay Vt trên máy thở để có được một MV – Minute ventilation hay thông khí phút tối ưu. Ta sẽ tính thể tích khoảng chết đó qua công thức sau :

$$\frac{VD}{VT} = \frac{PaCO_2 - PECO_2}{PaCO_2}$$

## 2. Các cơ chế gây giảm oxygen máu :

Như đã đề cập trong các chương trước, với tương hợp thông khí – tưới máu tốt hay V/Q ~ 1, thông khí tốt với FI<sub>O2</sub> 21%, các khí khuếch tán qua màng phế nang – mao mạch bình thường và shunt sinh lý ổn định thì các chỉ số phân áp O<sub>2</sub> và CO<sub>2</sub> sẽ có giá trị như trong Figure 60. Giảm oxi máu – Hypoxemia được định nghĩa là PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg (FI<sub>O2</sub> = 21%) hoặc SaO<sub>2</sub> < 90%.

Cũng dựa trên Figure 60, ta có thể chia các nguyên nhân gây giảm oxi máu thành 5 cơ chế được đánh số từ 1 => 5. Chúng lần lượt là :

1. Giảm phân áp oxygen khi hít vào hay Pressure of inspired oxygen – PI<sub>O2</sub>
2. Giảm thông khí phế nang – Alveolar hypoventilation
3. Hạn chế khuếch tán qua màng phế nang – mao mạch – Diffusion limitation
4. Shunt phải trái – Right to left shunt
5. Bất tương hợp thông khí tưới máu – V/Q mismatch

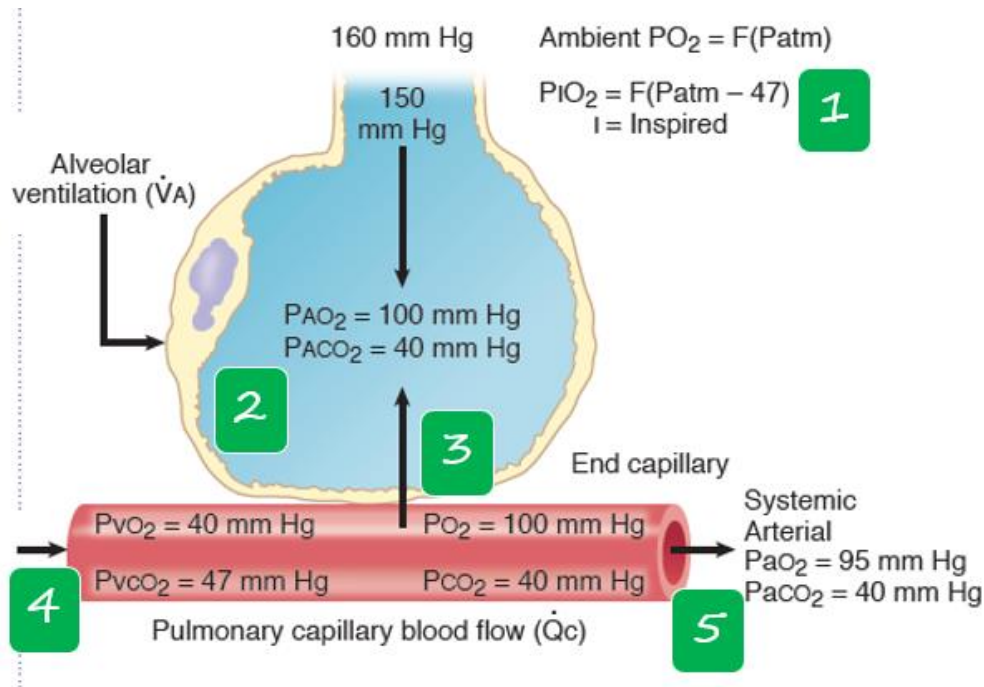


Figure 60. Các cơ chế gây giảm oxy máu

**a. Giảm phân áp oxygen hít vào – PI02 :**

Như đã biết, PI02 được tính theo công thức :

$$PI02 = FI02 \times (Patm - PH2O)$$

Với, FI02 = 21% trong điều kiện khí phòng, Patm = 760 mmHg ở mực nước biển và PH2O = 47 mmHg trong điều kiện thân nhiệt 37oC. Do đó các trường hợp sau có thể gây giảm PI02 :

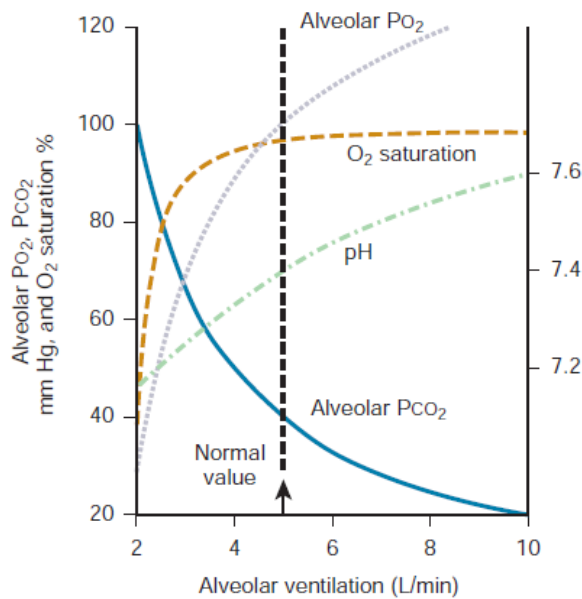
1. Giảm FI02 : trường hợp này thường gặp trong điều kiện các đám cháy hoặc trong phòng kín, nơi O2 bị tiêu thụ để duy trì các phản ứng cháy hoặc con người khi hô hấp trong thời gian dài (ngủ đêm).
2. Giảm Patm : gặp ở không khí trên núi cao, nơi có mật độ không khí loãng, Patm < 760 mmHg để gây choáng cho người leo núi.



**b. Giảm thông khí phế nang – Alveolar hypoventilation :**

Thông khí là sự di chuyển của dòng khí từ môi trường bên ngoài vào phổi và ngược lại. Trong các chương trước đã phân tích rất rõ Flow khí di chuyển được là nhờ vào sự thay đổi của áp suất phế nang PA. Do đó, tất cả các nguyên nhân từ trung ương đến ngoại biên ảnh hưởng đến sự hoạt động của các cơ hô hấp, tần số thở ... khiến PA thay đổi kém hơn bình thường đều có thể gây giảm thông khí phế nang. Hậu quả đầu tiên là sự gia tăng của PACO2 do không thể thải ra ngoài môi trường. Từ đó dẫn đến tăng PaCO2 do không thể thải vào phế nang :

$$PaCO2 = k \times \frac{VCO2}{(1 - \frac{Vd}{Vt}) VA}$$



Với k là hằng số, VCO2 là thể tích CO2 tạo ra do quá trình chuyển hóa. Để thấy PaCO2 và PACO2 đều tỷ lệ nghịch với VA. Ngoài ra, ta cần nhớ PAO2, PaO2 cũng chịu ảnh hưởng của việc tăng PACO2 theo công thức :

$$PAO2 = FIO2 \times (Patm - PH2O) - \frac{PACO2}{R}$$

Do đó, khi PACO2 tăng, PAO2 sẽ giảm khiến PaO2 giảm gây hạ oxy máu. Các nguyên nhân gây giảm thông khí phế nang, được chia theo các nhóm từ trung ương đến ngoại vi như sau

Figure 61. Sự thay đổi PAO2, SaO2, Ph, PACO2 theo thông khí phút

Vị trí	Ví dụ
<b>Hệ thần kinh trung ương – CNS</b>	Thuốc (opioid, barbiturate), nhồi máu hành não, kiềm chuyển hóa, nhược giáp, mất tự động tính vô căn (“Lời nguyên của Ondine”)
<b>Tế bào sừng trước</b>	ALS, bại liệt, tổn thương cột sống cổ
<b>Thần kinh vận động</b>	Hội chứng Guillaine Barré, bệnh đa dây thần kinh
<b>Tiếp hợp thần kinh cơ</b>	Nhược cơ, HC Lambert Eaton, ngộ độc botox, ngộ độc phosphat hữu cơ
<b>Cơ hô hấp</b>	Tổn thương cơ do thuốc (statin) – chấn thương – viêm cơ, teo cơ, rối loạn vận động cơ hoành
<b>Lồng ngực</b>	Dị dạng lồng ngực, gù vẹo cột sống, mảng sườn di động
<b>Đường dẫn khí trên</b>	Tắc nghẽn do di vật, do u trung thất (4T = Thymoma, Thyroid, Teratoma, Terrible lymphoma)
<b>Khác</b>	Hội chứng giảm thông khí do béo phì – Pickwickian, báng bụng lớn – Hội chứng khoang bụng (Abdominal compartment syndrome)

Tóm lại tình trạng giảm thông khí phế nang có các đặc trưng sau :

1. Nhu mô phổi đa phần bình thường
2. Không tăng A – a grad do không rối loạn trao đổi khí hay bất tương hợp V/Q
3. Diễn tiến tới suy hô hấp type 2 – tăng PaCO<sub>2</sub> và giảm pH máu
4. Liệu pháp thở oxygen có thể cải thiện tình trạng giảm oxi máu

**c. Hạn chế khuếch tán qua màng phế nang – mao mạch hay Diffusion limitation :**

Dòng khí trao đổi qua màng phế nang – mao mạch chủ yếu dựa theo sự khuếch tán theo công thức Fick như sau :

$$Flow = k \times \frac{A \times s}{a \sqrt{MW}} \times (PAO_2 - PaO_2)$$

Dễ thấy, với 1 PAO<sub>2</sub> bình thường thì dòng khuếch tán sẽ chỉ giảm khi diện tích trao đổi – A giảm hoặc độ dày màng trao đổi – a tăng :

1. A giảm : thường gặp trong các trường hợp phế nang bị lấp đầy bởi dịch viêm hoặc dịch thấm do tăng áp suất thủy tĩnh (OAP), phẫu thuật cắt bỏ thùy phổi
2. a tăng : các nguyên nhân thường gặp như bệnh lý mô kẽ (Interstitial lung disease – ILD), xơ phổi, nấm phổi, sarcoidosis, amyloidosis

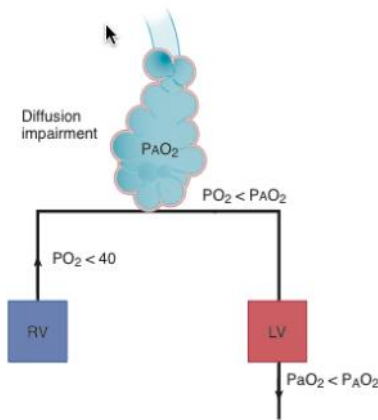


Figure 62. Diffusion limitation

Tóm lại, tình trạng hạn chế khuếch tán qua màng phế nang – mao mạch có các đặc trưng như sau

1. Bệnh cấu trúc phổi
2. A – a grad tăng do giảm trao đổi khí
3. PaCO<sub>2</sub> thường không tăng do độ tan – s của CO<sub>2</sub> lớn gấp 20 lần O<sub>2</sub> dẫn đến việc khả năng khuếch tán của nó ít bị ảnh hưởng bởi màng phế nang – mao mạch như O<sub>2</sub>
4. Giảm oxi máu khi gắng sức : do khi nghỉ, Hb chỉ cần 1/3 thời gian (0.25s) trong 0.75s là có thể bám được O<sub>2</sub> nên dù sự khuếch tán O<sub>2</sub> qua màng có giảm đi nhưng với thời gian trao đổi dài, PaO<sub>2</sub> vẫn có thể được duy trì. Tuy nhiên, khi gắng sức, cung lượng tim tăng khiến tuần hoàn phổi tăng cả về lưu lượng lẫn vận tốc dòng chảy gây giảm thời gian trao đổi O<sub>2</sub> (khi này khuếch tán O<sub>2</sub> là diffusion limited). Do đó, bộc lộ tình trạng giảm oxi máu do rối loạn khuếch tán.
5. Giảm DLCO
6. Liệu pháp thở oxi có thể cải thiện tình trạng hạ oxi máu nhưng tăng A – a grad

**d. Shunt phải – trái :**

Shunt là tình trạng dòng máu từ hệ thống tĩnh mạch (tim phải) về thẳng tuần hoàn hệ thống (tim trái) mà không đi qua vùng phổi được thông khí. Thực tế, ở người khỏe mạnh luôn tồn tại 1 shunt sinh lý. Các trường hợp shunt đề cập trong phần này là shunt bệnh lý và đặc biệt là shunt nội phổi – Intrapulmonary shunt chứ không phải là các shunt liên quan tim mạch (tim bẩm sinh).

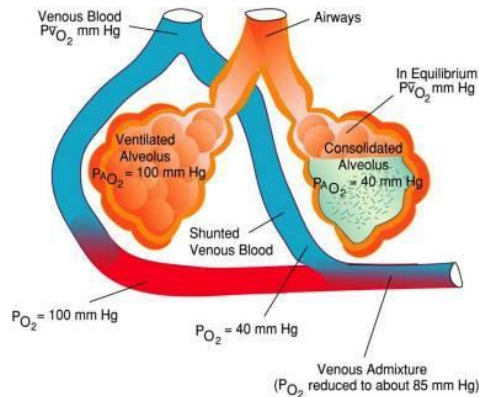


Figure 63. Minh họa shunt nội phổi

Shunt nội phổi là 1 trong 2 tình trạng cực đoan của bất tương hợp thông khí/tưới máu. Trong trường hợp này,  $V = 0$  do đó  $V/Q = 0$ . Tại những phế nang không được thông khí, máu không được nhận thêm  $O_2$  hay thải bớt  $CO_2$  nên chúng mang đặc điểm của máu tĩnh mạch gồm  $Pa_{O_2} = P_{v_{O_2}} = \sim 40 \text{ mmHg}$ ,  $Pa_{CO_2} = P_{v_{CO_2}} \sim 47 \text{ mmHg}$ . Chính lượng máu có phân áp oxi thấp này sẽ pha loãng nồng độ oxi trong máu động mạch khi chúng hội tụ về thất trái chung với dòng máu giàu  $O_2$  từ các phế nang thông khí tốt. Qua đó, chúng gây ra giảm oxi máu. Các trường hợp hay gặp bao gồm :

1. Tắc nghẽn đường dẫn khí nhỏ : đợt cấp hen...
2. Phế nang bị ú ứ dịch : OAP, viêm phổi, ARDS ...
3. Xẹp phế nang : xẹp phổi ...

Ta gọi :

- $Q_s$  là lưu lượng máu lên phổi không đi qua phế nang thông khí hay lưu lượng shunt.
- $Q_t$  là tổng lưu lượng tuần hoàn phổi
- $Ca_{O_2}$  là lượng oxi trong máu động mạch
- $Cv_{O_2}$  là lượng oxi trong máu tĩnh mạch
- $Cc_{O_2}$  là lượng oxi trong đoạn cuối mao mạch được thông khí bình thường.

Như thế ta có tổng lưu lượng oxi trong máu động mạch sẽ bằng tổng số oxi trong máu shunt và tổng oxi trong máu không shunt :

$$Q_t \times Ca_{O_2} = Q_s \times Cv_{O_2} + (Q_t - Q_s) \times Cc_{O_2}$$

Hay

$$\frac{Q_s}{Q_t} = \frac{Cc_{O_2} - Ca_{O_2}}{Cc_{O_2} - Cv_{O_2}}$$

Đây chính là công thức tính  $Q_s$ . Mặt khác, shunt là tình trạng rất khó cải thiện với liệu pháp thở oxi do dòng máu không được thông khí luôn tồn tại và khả năng chứa oxi trong máu là hữu hạn do đó bệnh nhân giảm oxi máu nhưng không cải thiện với liệu pháp oxi là dấu hiệu gợi ý sự tồn tại của shunt nội phổi. Như đề cập trong đầu bài, chỉ số  $Pa_{O_2}/F_{I_{O_2}}$  có thể cho phép ta ước lượng gián tiếp

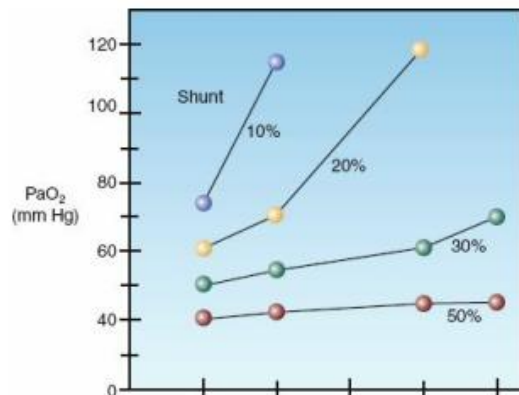


Figure 64. Shunt ít đáp ứng với tăng  $F_{I_{O_2}}$

tỷ lệ  $Q_s/Q_t$ . Thông thường, shunt nội phổi ít gây ảnh hưởng đến  $PaCO_2$  do sự chênh lệch  $PaCO_2$  và  $PvCO_2$  là không với (40 vs 47 mmHg) nhưng khi kết quả KMDM cho thấy sự

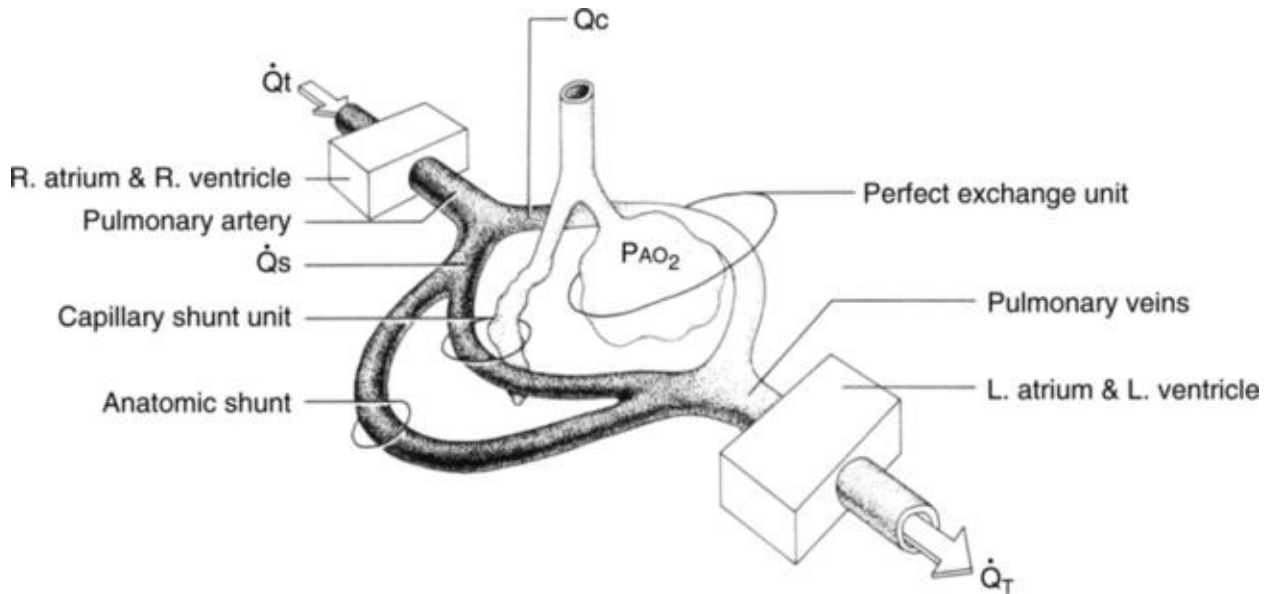


Figure 65. Tương quan công thức tính  $Q_s/Q_t$

tăng  $PaCO_2$  trên bệnh nhân có shunt ta cần nghĩ đến nguyên nhân khác phổi hợp hoặc trường hợp shunt nội phổi rất lớn,  $Q_s/Q_t > 50\%$ .

Tóm lại, shunt nội phổi có các đặc điểm như sau :

1. Bất tương hợp V/Q cùng cực
2. Tăng A – a gradient do máu shunt làm giảm  $PaO_2$
3. Ít cải thiện tình trạng oxy máu với liệu pháp thở oxy
4.  $PaCO_2$  đa phần không đổi

**e. Bất tương hợp thông khí – tưới máu hay V/Q mismatch :**

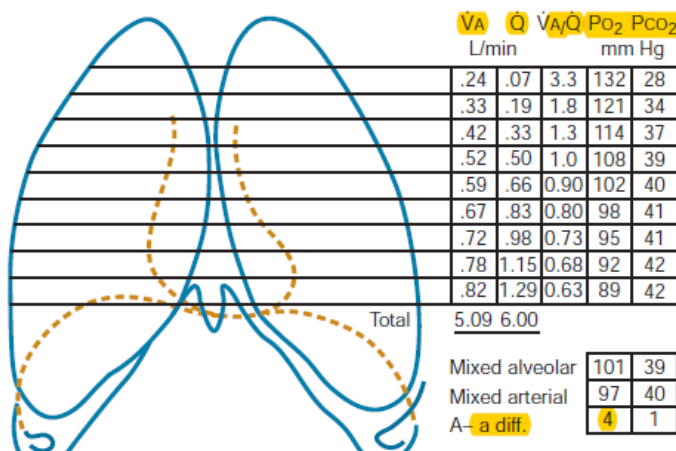


Figure 66. Thay đổi  $V/Q$  từ đỉnh tới đáy phổi

Đây là nguyên nhân gây giảm oxy máu phổ biến nhất trong thực hành lâm sàng. Thông thường, tỷ lệ V/Q dao động 0.8 – 1. Về mặt sinh lý, tỷ lệ này cũng biến thiên tùy theo vùng phổi, chúng có xu hướng tăng dần khi đi lên đỉnh phổi. Figure 66. Tuy nhiên, tổng các V/Q vẫn dao động quanh trung bình 1. Như vậy, V/Q có 2 hướng để thay đổi : tiến về 0 với  $V = 0$  (trường hợp shunt) và tiến về  $\infty$  với  $Q \Rightarrow 0$  (thuyên tắc phổi ...). 2 cực trị này và sự thích nghi của phổi với chúng đã được phân tích ở chương



trước. Trong phần này, chúng ta chỉ đề cập đến các trường hợp :  $0 < V/Q < 1$  và  $V/Q > 1$ . Dựa trên 2 Figure 67 và 68, dễ thấy khi  $V/Q$  tiến về 0 thì phân áp các khí trong phế nang sẽ tiến về phân áp khí máu tĩnh mạch ( $PAO_2 = 40$  mmHg,  $PACO_2 = 47$  mmHg). Ngược lại,  $V/Q$  tiến về  $\infty$  thì phân áp này lại tiến về phân áp khí trời ( $PAO_2 = 150$  mmHg,  $PACO_2 = 0$  mmHg). Thực tế, giảm oxy máu hay  $PaO_2 < 60$  mmHg chỉ xảy ra ở trường hợp  $V/Q < 1$ .

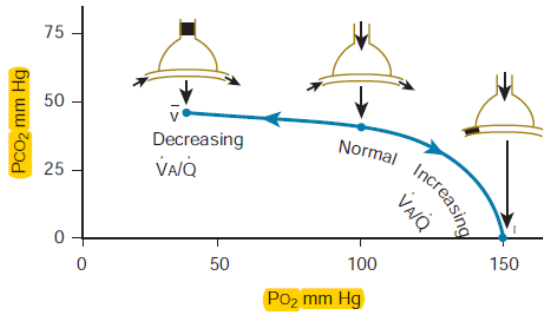


Figure 68. Thay đổi  $V/Q$  dẫn đến thay đổi  $PAO_2$  và  $PACO_2$

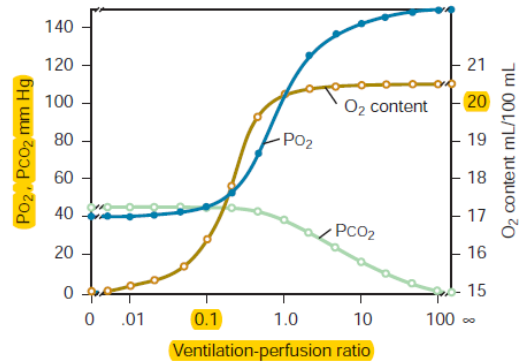


Figure 67. Thay đổi phân áp khí phế nang theo  $V/Q$

Các nguyên nhân thường gặp có thể chia ra làm 4 nhóm như sau :

1. Bệnh lý đường dẫn khí : COPD, hen, xơ nang ...
2. Bệnh lý mô kẽ : ILD, sarcoidosis ...
3. Bệnh lý nhu mô phổi : viêm phổi, OAP, sung huyết phổi do hẹp van 2 lá – suy tim trái, thuốc như bleomycine, ngộ độc paraquat ...
4. Bệnh lý mạch máu phổi : thuyên tắc do huyết khối – mỡ – khí ...

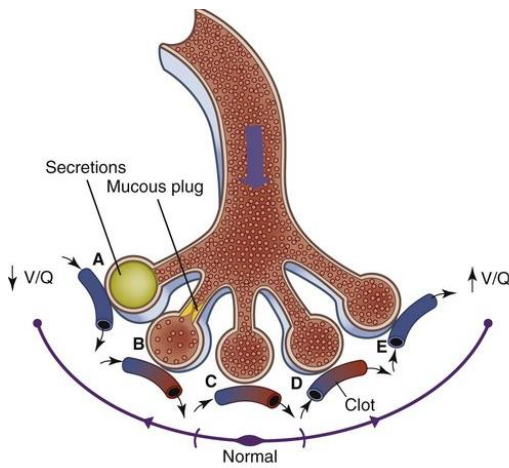


Figure 69. Minh họa 5 giai đoạn chính của  $V/Q$

chúng dễ dàng nở ra cho không khí tiến vào và kết quả ứ khí – bẫy khí tại đây => tăng V. Do đó, kiểu  $V/Q$  mismatch của khí phế thũng là  $V/Q > 1$ . Figure 72.

Ngược lại với nó là viêm tiểu phế quản mạn tính với hiện tượng tăng độ dày thành phế quản do tăng sinh các tuyến tiết nhầy – mucous gland với Reid index  $> 0.4$ . Từ đó chúng khiến không khí

Tuy nhiên, cần lưu ý, trong 1 bệnh lý có thể tồn tại nhiều dạng  $V/Q$  mismatch khác nhau. Lấy ví dụ Bệnh phổi tắc nghẽn mãn tính – COPD thường được chia thành 2 type là khí phế thũng – Emphysema và viêm tiểu phế quản mạn tính – Chronic bronchitis. Trong khi  $V/Q$  bình thường được thể hiện ở Figure 71. Thì với Emphysema, cách thành vách phế nang bị hủy hoại dẫn đến giảm số lượng mao mạch quanh phế nang – giảm Q. Kết hợp với sự phá hủy cấu trúc mô kẽ, các phế nang giờ thông nối với nhau tại thành các “phòng” trông thể tích lớn và độ chun giãn – C lớn khiến

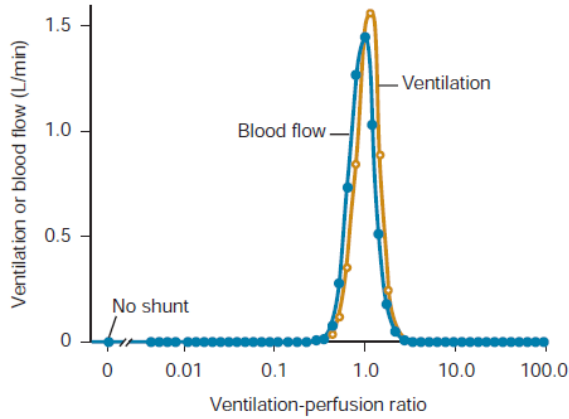


Figure 71.  $V/Q$  bình thường  $\sim 0.8 - 1$

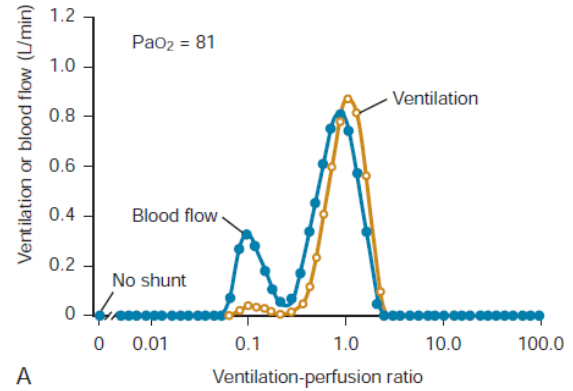


Figure 70.  $V/Q < 1$  trong viêm tiểu phế quản mạn

khó vào phế nang dẫn đến giảm  $V$ . Do đó,  $V/Q$  mismatch của chúng lại theo dạng  $V/Q < 1$ . Figure 70. Vì thế nên ta cần hiểu một cách cá thể hóa tình trạng  $V/Q$  của từng bệnh nhân để chẩn đoán và điều trị chính xác hơn.

Tóm lại, bất tương hợp thông khí tưới máu có các đặc điểm sau :

1. Là bệnh lý tại phổi – mạch máu
2. Tăng A – a grad
3. Có cải thiện với liệu pháp thở oxy

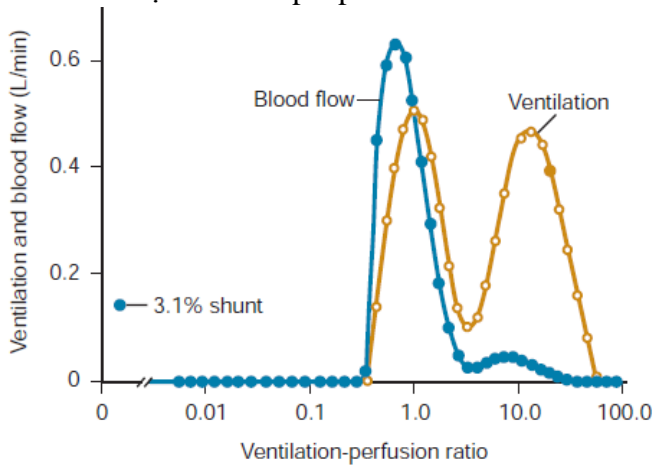
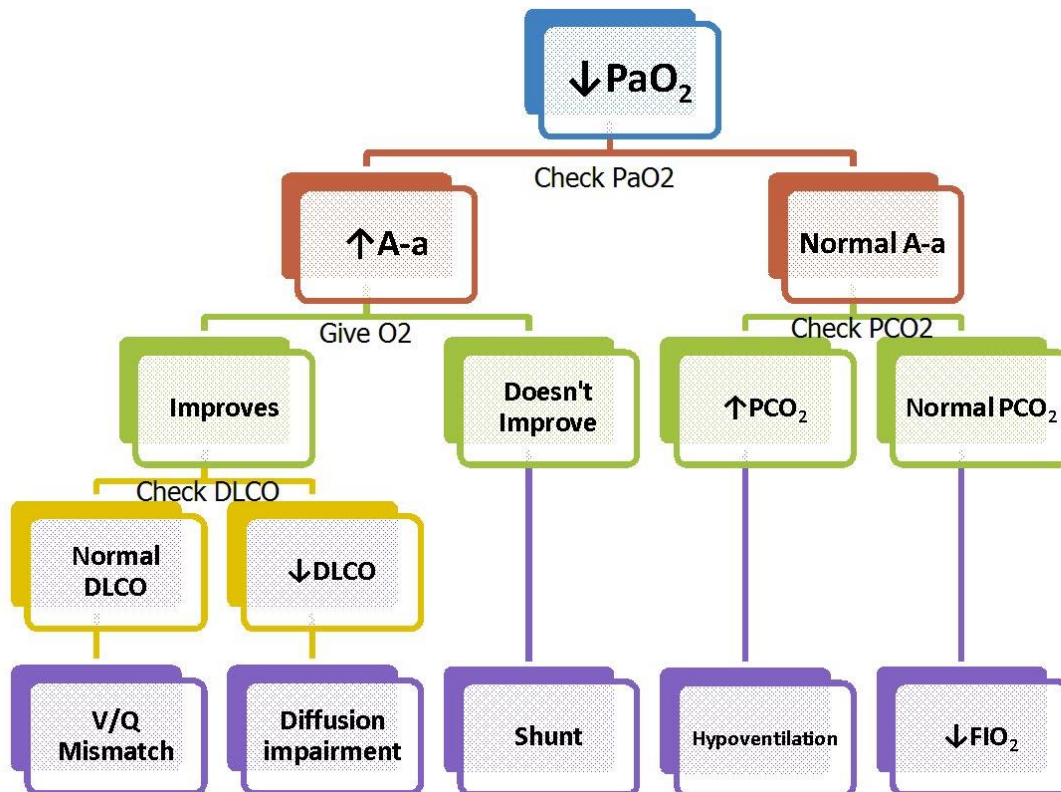


Figure 72.  $V/Q > 1$  trong trường hợp khí phế thũng

f. Lưu đồ tiếp cận một bệnh nhân hạ oxy máu :



Refences :

1. Arthur C Theodore : Oxygenation and mechanisms of hypoxemia. ©2019 UpToDate
2. Chapter 20 Hypoxemia and Hypercapnia. Marino's ICU Book 4<sup>th</sup> edition 2014. p376 – 392
3. Warren Isakow : An approach to Respiratory failure. The Washington manual of Critical care 3<sup>rd</sup> edition. p48 – 50
4. Rober L. Vender : Hypoxemia. Respiratory physiology for the Intensivist. p23 – 27
5. V Courtney Broaddus, John F Murray, Jay A. Nadel : Section B Respiratory Physiology. Murray and Nadel Textbook of Respiratory Medicine 6<sup>th</sup> edition 2016. p44 – 133
6. Malay Sarkar, N Niranjana, PK Banyal : Mechanisms of hypoxemia. Lung India. 2017 Jan-Feb; 34(1): 47–60
7. Chapter 4: Causes and Evaluation of Hypoxemia. Kaplan USMLE STEP 1 Lecture note Physiology 2016. P181 – 192

## F. Liệu pháp thở oxi – Oxygen therapy :

### I. Lịch sử oxygen therapy :

Sau khi công bố phát hiện ra khí thuần túy hay “Dephlogisticated air” – Oxygen vào năm 1775, Joseph Priestley đã đưa ra một số khái niệm ban đầu về cách ứng dụng oxygen trong y học cũng như các hạn chế của nó. Ông từng phát biểu :

*“From the greater strength and vivacity of the flame of a candle, in this pure air, it may be conjectured, that it might be peculiarly salutary to the lungs in certain morbid cases, when the common air would not be sufficient to carry off the putrid effluvia fast enough. But, perhaps, we may also infer from these experiments, that though pure dephlogisticated air might be very useful as a medicine, it might not be so proper for us in the usual healthy state of the body; for, as a candle burns out much faster in dephlogisticated than in common air, so we might, as may be said, live out too fast, and the animal powers be too soon exhausted in this pure kind of air. A moralist, at least, may say, that the air which nature has provided for us is as good as we deserve “*

Đại ý đoạn văn trên, ông dựa vào hiện tượng ngọn nến cháy mạnh và sáng hơn nên theo ông dòng khí thuần khiết này có thể có ích cho người bệnh. Tuy nhiên, nó sẽ ảnh hưởng không tốt đến người khỏe mạnh bình thường do sẽ “đốt cháy tuổi thọ” của họ nhanh hơn. Như thế, từ thế kỷ 18, các nhà khoa học đã có ý tưởng ban đầu về liệu pháp thở oxi. Sang đến năm 1783, một bác sĩ người Pháp tên Caillens là người đầu tiên công bố sử dụng oxi trên bên nhân của ông ta (một người phụ nữ trẻ bị lao) là hiệu quả. Vào năm 1799, 2 thành viên cốt cán của Hội Trăng Tròn Birmingham – The Lunar Society of Birmingham là James Watt và Humphrey Davy đã thành lập nên Viện nghiên cứu phổi – Pneumatic Institution nhằm nghiên cứu thử nghiệm tác dụng oxygen đến các bệnh nhân bị hen, mệt mỏi ... Họ đã sử dụng oxygen pha loãng với tỷ lệ FI02 theo quan niệm hiện tại là 23 – 28%. Tuy nhiên vào đầu năm những năm 1800s, viện nghiên cứu của họ đã bị đóng cửa nhằm xây bệnh viện điều trị nạn sốt phát ban xảy ra vào 1800.

Phải đến gần 1 thế kỷ sau đó, vào đầu thế kỷ 20, dưới ảnh hưởng của các phát kiến vật lý về áp suất riêng phần O2 bởi 2 nhà vật lý người Đức Adolph Fick và Pháp Paul Bert, chúng ta mới hiểu rõ hơn về cơ chế trao đổi oxi cũng như sự khác biệt trong phân áp oxi máu động mạch và tĩnh mạch. Dựa trên các phát kiến đó, John Scott Haldane – người được xem là cha đẻ của oxygen therapy hiện đại đã công bố “Liệu pháp sử dụng oxygen” – “The therapeutic administration of oxygen” đầu tiên trên thế giới vào 1917 tại Đại học Oxford. Trong đó, ông đã mô tả cách điều hòa cơ thể thông khí nhờ vào phân áp CO2 máu, ảnh hưởng của nó lên pH máu và cả khái niệm đầu tiên về thiếu oxi máu – Anoxaemia. Theo ông, 3 cơ chế chính bao gồm : thiếu O2, thiếu Hb và thiếu tuần hòa. Chính liệu pháp oxygen của ông đã cứu mạng hàng ngàn người lính trong Thế Chiến Thứ 1 khi vũ khí hóa học lần đầu tiên được đưa vào sử dụng : khí phosgene. Loại khí này khi vào phổi sẽ phản ứng với nước trong phế nang để tạo acid hydrochloric (HCl) do đó gây khó thở và phù phổi cấp – ARDS sau 6h. Có đến 17 000 người nhiễm độc khí này trong Thế Chiến Thứ 1 và chính liệu pháp thở oxi của Haldane trong 1 bộ thiết bị gọi là “ Haldane equipment” đã cứu sống hàng ngàn người trong số đó. Ông đã đặt nền móng cho liệu pháp thở oxi hiện đại, một liệu pháp mà ngày nay được xem là căn bản trong cấp cứu và hồi sức tích cực.



## II. Cơ sở lý thuyết liệu pháp thở oxy – Pharmacology of Oxygen :

### 1. Dược động học của Oxygen :

Khi Oxygen được sử dụng trong điều trị, ta xem nó như là 1 dạng thuốc và nó hoàn toàn có các thuộc tính dược động học riêng biệt

#### a. Đường dùng thuốc :

Oxygen đa phần được sử dụng qua đường hít bằng các dụng cụ cung cấp oxy khác nhau. Ta chia các dụng cụ này làm 2 loại chính là thở oxy lưu lượng thấp và lưu lượng cao. Trong bài này chỉ đề cập phân thở oxy lưu lượng cao qua mặt nạ Venturi chứ không bao gồm phân thở máy, CPAP hay thông khí cơ học. Ngoài ra, oxygen còn thể được sử dụng qua đường động mạch (ECMO).

#### a1. Thở oxy lưu lượng thấp :

Mang các đặc điểm như sau :

1. Khí hít vào gồm : khí phòng + Oxygen
2. FI02 có khoảng thay đổi rộng, tùy thuộc vào tần số thở, lưu lượng dòng hít vào cũng như tổng thông khí phút.
3. Các thiết bị điển hình : Canula mũi, mask oxy đơn giản, mask thở lại, mask không thở lại

+ Thở oxy qua canula mũi : là dụng cụ đưa oxy trực tiếp vào mũi tới vòm hầu với tốc độ dòng chảy – Flow rate từ 1 – 6 l/p và FI02 dao động từ 24 – 40%. Do đặc điểm Flow rate 1 người bình thường khi hít thở trung bình khoảng 15 l/p nên khi cung cấp oxy qua canula mũi, không khí hít vào sẽ gồm cả O<sub>2</sub> và khí phòng do đó khiến FI02 dao động, ít chính xác. Tương quan flow rate và FI02 có thể tham khảo bảng sau :

Flow rate (l/p)	FI02
1	24%
2	28%
3	31%
4	34%
5	37%
6	40%

+ Thở oxy qua mặt nạ đơn giản : là dụng cụ được coi là có buồng chứa khí sơ đẳng với thể tích mặt nạ chính là thể tích buồng chứa 100 – 200 ml. Dụng cụ này cho phép thở oxy với Flow rate 5 – 10 l/p và đạt mức FI02 40 – 60%. Chúng được chỉ định khi thở oxy qua canula mũi không duy trì được SpO<sub>2</sub> > 90%. Lưu ý trong trường hợp thở mask đơn giản, flow rate luôn lớn hơn 5 l/p nhằm tránh thở lại khí CO<sub>2</sub> cũ.

+ Thở qua mặt nạ không thở lại : là dạng mask có gắn buồng chứa đầy oxy với thể tích dao động 600 – 1000 ml. Khí thở của bệnh nhân được lấy chủ yếu từ túi chứa này. Hệ thống mặt nạ không cho phép luồng khí thở ra đi vào túi nhờ 1 van 1 chiều được đặt giữa mặt nạ và túi. Ngoài ra, 2 bên mặt nạ có thiết kế 2 lỗ thở 1 chiều ngăn khí phòng hòa lẫn vào chung với oxy thì hít vào. Figure 73. Lưu lượng oxy > 10 l/p và FI02 dao động từ 60 – 100%.

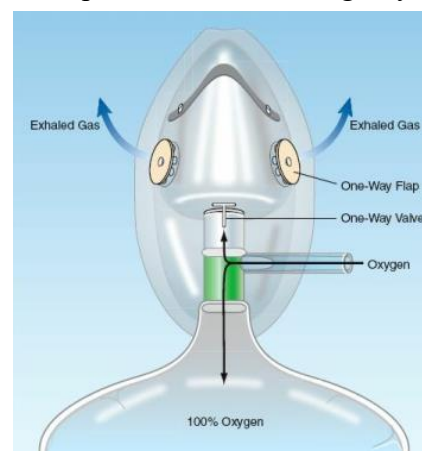


Figure 73. Mặt nạ không thở lại

+ Thở qua mặt nạ thở lại 1 phần : là dạng mặt nạ cũng có túi chứa nhưng giữa túi chứa vào mặt nạ không tồn tại van. Vì thế nên khi thở ra, lưu lượng thở ban đầu cao hơn lưu lượng oxy nên khí thở ra sẽ chui vào túi, sau đó lưu lượng giảm dần. Đến khi nó thấp hơn lưu lượng oxy thì khí thở ra sẽ thoát ra ngoài thông qua lỗ 2 bên mặt nạ. Tuy nhiên, khí thở ra ban đầu với cung lượng cao đa phần là khí trong khoảng chết giải phẫu vì thế nên khi nó vào túi, ta vẫn hít lại lượng khí FI02 cao còn khí thải từ phế nang sẽ thoát ra vào kỳ cuối thở ra với lưu lượng thấp nên sẽ ra ngoài. Mặt nạ này cho phép thở oxy với FI02 đạt đến 70%. Figure 74.

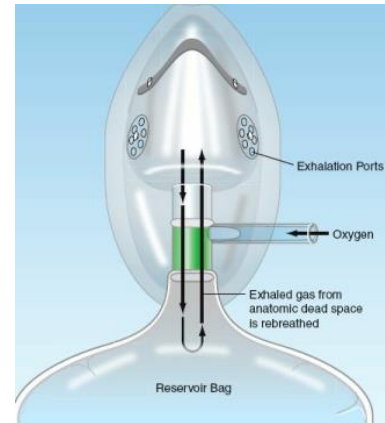


Figure 74. Mặt nạ thở lại 1 phần

a2. Thở oxy lưu lượng cao :

1. là dạng thở oxy cung cấp toàn bộ thể tích hít vào
2. Không pha loãng O2 với khí phòng
3. FI02 ổn định dù bệnh nhân có thay đổi tần số thở, lưu lượng khí hít vào hay thông khí phút

Bài này chủ yếu đề cập đến mặt nạ Venturi : là loại mặt nạ sử dụng một van đặc hiệu và dòng oxy được làm ấm và ẩm với tốc độ cao. Chính dòng oxy này khi đi qua van sẽ cuốn theo khí phòng với một tỷ lệ KP/O2 nhất định do đó duy trì 1 FI02 cố định và chuẩn xác. Flow rate dao động từ 1 – 40 l/p và FI02 dao động 21 – 100%. Figure 76 và 75 là hình các loại van với màu sắc và flow rate khác nhau.

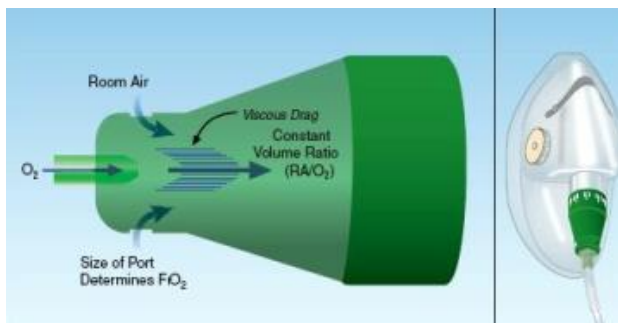


Figure 76. Mặt nạ Venturi

Color	FI02	O2 Flow
Blue	24%	2 L/min
White	28%	4 L/min
Orange	31%	6 L/min
Yellow	35%	8 L/min
Red	40%	10 L/min
Green	60%	15 L/min

Figure 75. Các loại van

b. Hấp thu :

Hấp thu chủ yếu tại phổi, với tốc độ trung bình 250 ml/p với FI02 21% khi nghỉ ngơi. O2 được khuếch tán trực tiếp vào máu và bám dính vào Hb. Công thức liên quan đã được đề cập trong các chương trước. Tuy nhiên, Oxygen còn có thể được hấp thu qua một số con đường khác như da (1 l/p với Patm = 760 mmHg), niêm mạc (không đáng kể) ...

c. Phân phối :

Sau khi được cung cấp qua các hệ thống như trên, Oxygen sẽ được tồn tại trong 3 dạng chính :

1. Khí (tồn tại trong các phế nang phổi )
2. Gắn kết với các phân tử như Hb, Myoglobin

### 3. Hòa tan (trong huyết tương)

Theo các số liệu của Nunn trích dẫn từ cuốn Nunn's Textbook (8<sup>th</sup> ed 2017, p. 194) thì lượng oxi sẽ phân phối như sau nếu cho thở oxi FI02 100% :

Dạng Oxygen dự trữ	Hít thở khí phòng (ml)	Sau thở FI02 100% (ml)
Dạng khí trong phổi (FRC)	450	3000
Bám vào Hb	850	950
Bám vào myoglobin	200	200
Hòa tan trong dịch cơ thể	50	100

#### d. Chuyển hóa và thải trừ :

Oxygen được sử dụng ở tất cả các mô vì nó gần như có khả năng khuếch tán tốt qua màng tế bào. Chúng được sử dụng chủ yếu bởi ti thể theo chu trình chuyển hóa năng lượng hiếu khí và tác động trực tiếp bởi enzyme cytochrome c oxidase. Các sản phẩm của quá trình sử dụng O<sub>2</sub> là H<sub>2</sub>O và CO<sub>2</sub> được thải thẳng vào máu. CO<sub>2</sub> tiếp tục được vận chuyển về phổi để thải trừ. Sau đây là tỷ lệ sử dụng Oxygen lúc nghỉ ngơi của các cơ quan :

Cơ quan	Mức sử dụng oxi (ml/min)	% sử dụng oxi
Brain	50	20%
Muscle	75	30%
Heart	25	10%
Kidney	15	7%
Skin	5	2%

## 2. Tác dụng sinh lý của liệu pháp oxi – Dược động học :

### a. Gây kích thích đường hô hấp :

Khi thở oxi với flow rate cao, bệnh nhân thường hay có cảm giác kích thích, khó chịu đường hô hấp do khí O<sub>2</sub> khô và lạnh. Sự kích thích này khiến các tế bào lông chuyển giảm vận động, tế bào nhày giảm tiết và khiến niêm mạc bệnh nhân tổn thương có thể dẫn đến chảy máu mũi. Do đó, thở oxi qua mặt nạ Venturi với khí O<sub>2</sub> được làm ẩm và ấm có thể hạn chế được các biến chứng này.

### b. Tính độc tế bào phế nang của oxygen :

Oxygen thường tồn tại ở trạng thái phân tử O<sub>2</sub>. Tuy nhiên khi thở oxi liều cao, oxygen còn có thể tồn tại ở các gốc tự do cực kỳ “active” như O<sub>2</sub><sup>-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, OH<sup>-</sup>. Các gốc tự do này có tác hại tổn thương tế bào do khả năng oxy hóa kinh khủng của chúng. Tác hại của thở oxi 100% lên nhu mô phổi được gọi là Hiệu ứng Lorrain Smith khi ông cho các chú chuột thở oxi với FI02 70 – 80% trong 1

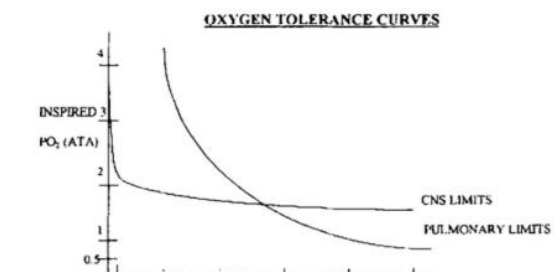


Figure 77. Đường cong dung nạp O<sub>2</sub>

tuần, 1/2 trong số chúng tử vong với phổi sung huyết. Tuy nhiên với mức độ  $FI_{O_2} < 60\%$  (50% theo một số tài liệu) thì tổn thương phổi là không đáng kể.

c. Ước chế vận chuyển CO<sub>2</sub> hay Hiệu ứng Haldane :

Là hiện tượng ngược lại với Hiệu ứng Bohr hay Bohr's effect. Haldane's effect ám chỉ tình trạng các phân tử O<sub>2</sub> hòa tan trong máu, chen chúc và cạnh tranh với các phân tử CO<sub>2</sub> máu khi bám với Hb. Như đã biết, vận chuyển CO<sub>2</sub> trong máu nhờ rất nhiều vào Hb vì ngoài dạng HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>, CO<sub>2</sub> còn được vận chuyển dưới dạng CarbaminoHb Hb NH – COO. Do đó, khi nồng độ O<sub>2</sub> máu tăng, sẽ cạnh tranh ức chế sự bám Hb của CO<sub>2</sub> qua đó ức chế sự vận chuyển chất khí này. Từ đó, có nguy cơ gây giảm pH dẫn đến rối loạn toan kiềm.

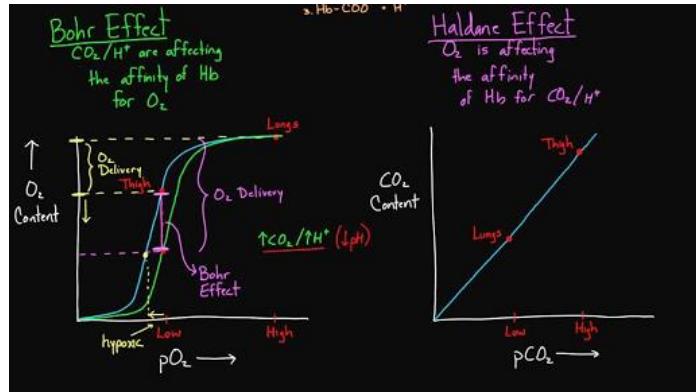


Figure 78. Bohr effect vs Haldane effect

d. Ước chế thông khí từ trung khu hô hấp :

Đây là trường hợp hầu hết các khuyến cáo về liệu pháp oxy đều lưu ý. Thở oxy liều cao với một người tăng CO<sub>2</sub> mạn tính có nguy cơ ức chế hô hấp gây giảm thông khí phút và tăng CO<sub>2</sub> gây toan hô hấp. Điều này được lý giải theo sinh lý như sau : ở một bệnh nhân COPD hoặc các bệnh lý ứ đọng CO<sub>2</sub>, việc điều khiển hoạt động thông khí của các CCR ở trung khu hô hấp trở nên kém hiệu quả. Từ đó các PCR đóng vai trò chủ chốt trong nhận cảm thiếu PaO<sub>2</sub> để tăng thông khí. Khi thở oxy liều cao sẽ tăng PaO<sub>2</sub> từ đó ức chế đi sự điều hòa thông khí nhờ các PCR khiến bệnh nhân có nguy cơ giảm thông khí gây suy hô hấp type 2.

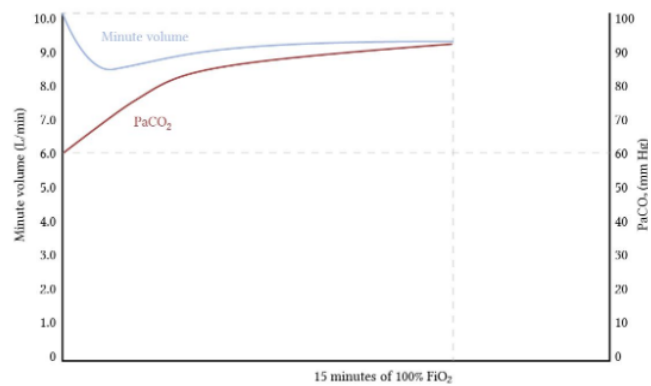


Figure 79. Thay đổi thông khí phút và PaCO<sub>2</sub> theo FI<sub>02</sub>

Tuy nhiên, một số bằng chứng như số liệu của Aubier và cộng sự công bố năm 1980 khi cho thở FI<sub>02</sub> 100% ở các bệnh nhân COPD thì số thông khí phút của họ giảm không đáng kể 10 l/p còn 9l/p nhưng PaCO<sub>2</sub> tăng từ 60 lên 95 mmHg. Do đó, có thể có 1 cơ chế nào đó kết hợp gây ra hiện tượng này chứ không hẳn 100% do PaO<sub>2</sub> cao ức chế hô hấp.



e. Ảnh hưởng thở oxy lên tuần hoàn phổi :

Để thấy nếu ta cho bệnh nhân thở oxy liều cao, tăng dự trữ O<sub>2</sub> trong phế nang thì sẽ ức chế hiện tượng co mạch do thiếu oxy – Hypoxic vasoconstriction. Từ đó, PVR sẽ giảm và dẫn tới việc tăng Q hay Lưu lượng tuần hoàn phổi theo đúng định luật Ohm :

$$Q = \frac{\Delta P}{R}$$

Do đó, cần cân trọng khi cho bệnh nhân có tim bẩm sinh shunt T – P thở oxy lưu lượng cao vì có khả năng tăng lượng shunt Q<sub>p</sub>/Q<sub>s</sub> từ đó dẫn đến sung huyết phổi/OAP và sụp tuần hoàn hệ thống

Số liệu của Motley và cộng sự sau khi cho 5 người khỏe mạnh thở FI<sub>O2</sub> 10% ( Pa<sub>O2</sub> 35 – 40 mmHg) trong 10 phút 1947

Áp suất động mạch phổi – PAP (mmHg)	Thở khí phòng FI <sub>O2</sub> 21%	Thở oxy FI <sub>O2</sub> 10% trong trong 10p
PAPs	21.9	35.1
PAPd	6	13
PAPm	13.1	23

f. Ảnh hưởng thở oxy đến tuần hoàn hệ thống :

Như đã đề cập trong bài các đáp ứng cơ thể với tình trạng hạ oxy máu, khi cho bệnh nhân thở oxy liều cao, sẽ ức chế toàn bộ các đáp ứng trên. Các tiểu động mạch, mao mạch sẽ co 1 phần vì mất

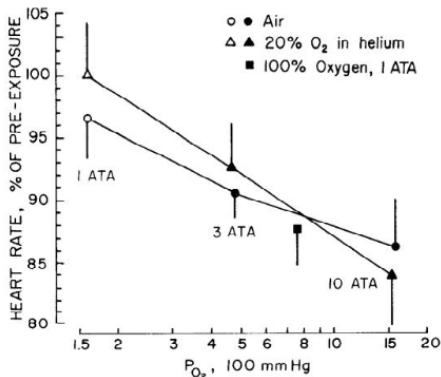


FIG. 4. Effect of O<sub>2</sub> partial pressure (P<sub>O<sub>2</sub></sub>) in breathing medium on heart rate. Each point represents mean ± SE for 6 rats.

Figure 80. Thay đổi nhịp tim theo PaO<sub>2</sub>

đáp ứng dẫn mạch, một phần vì oxy liều cao sinh ra các gốc tự do gây hủy NO. Khi đó hệ mạch ngoại vi tăng co khiến kháng lực mạch máu toàn thân tăng cao. Điều này tác động lên các thụ cảm áp – Baroreceptors ở cung chủ kích hoạt hệ phó giao cảm gây giảm nhịp tim (FI<sub>O2</sub> 100% gây giảm khoảng 10 nhịp/phút – Figure 80 dữ liệu từ nghiên cứu của Daly và Bondurant 1962), giảm cung lượng tim (và cả cardiac index). Đặc biệt là mạch vành, hiện tượng co mạch vành có thể giảm cung lượng vành đến 30% ở các bệnh nhân bị suy vành mạn. Đây cũng là lý giải cho việc, hạn chế thở oxy cung lượng cao ở bệnh nhân nhồi máu cơ tim được khuyến cáo bởi Guideline ESC 2017 về chẩn đoán và xử trí STEMI.

g. Một số ảnh hưởng khác của tình trạng tăng oxy máu – Hyperoxemia :

1. Gây giảm tưới máu não do co mạch do hủy NO bởi các gốc tự do. FI<sub>O2</sub> 100% sẽ giảm tưới máu não đi 13 % (Kety & Schmidt 1948), FI<sub>O2</sub> 10% tăng 35% (Davis 2009)
2. Ảnh hưởng chức năng một số vùng của não gây rối loạn nhận thức, co giật ...
3. Gây hạ đường huyết, giảm Na<sup>+</sup> máu và tăng K<sup>+</sup> máu
4. Giảm tạo EPO
5. Ức chế miễn dịch

### III. Các khuyến cáo về liệu pháp oxygen của các nước trên thế giới :

#### 1. Tổng quan :

Sau khi được giới thiệu vào năm 1917 bởi J.S. Haldane thì liệu pháp oxygen ngày càng được sử dụng phổ biến và đóng vai trò cực kỳ thiết yếu trên thế giới. Tuy các nước và hiệp hội về hô hấp cũng như các trường đại học lớn đều có các hướng dẫn thở oxi trong cấp cứu cũng như cho bệnh nhân nội trú nhưng guideline chính thức đầu tiên của thế giới về liệu pháp oxygen với các bằng chứng khoa học theo xu hướng y học chứng cứ được công bố vào năm 2008 bởi BTS – British Thoracic Society hay Hội lồng ngực Anh quốc. Sau đó, bản guideline này được cập nhật hàng năm và gần nhất là 2017 với các chứng cứ, nghiên cứu ngày càng thuyết phục. Một trong các kim chỉ nam của Phác đồ này là khái niệm sử dụng Oxygen như một loại thuốc, nhằm điều trị tình trạng giảm oxi máu chứ không phải triệu chứng khó thở.

Sau đây là một số khuyến cáo quan trọng trong Guideline hướng dẫn sử dụng Liệu pháp Oxygen cho người trưởng thành trong hoàn cảnh cấp cứu của BTS công bố năm 2017. Lưu ý Guideline này chỉ cung cấp các khuyến cáo về việc sử dụng oxygen trong 3 trường hợp chính :

1. Bệnh nhân bệnh nặng – Critical ill hoặc bệnh nhân giảm oxi máu
2. Bệnh nhân có nguy cơ giảm oxi máu
3. Bệnh nhân không giảm oxi máu nhưng có thể được hưởng lợi từ liệu pháp oxygen

Mặt khác, guideline sẽ không cung cấp các khuyến cáo về sử dụng oxi cho :

1. Bệnh nhân < 16t (thuộc về bên Nhi khoa)
2. Hoạt động leo núi
3. Vận tải hàng không
4. Hoạt động bơi lội
5. Thí nghiệm trên thú vật
6. Bệnh nhân ICU
7. Liệu pháp oxygen cao áp
8. Bệnh nhân được hỗ trợ thông khí bằng nội khí quản, thở máy xâm lấn và không xâm lấn (bao gồm CPAP)
9. Tự dụng oxy tại nhà
10. Điều trị ngoại trú dài hạn

Các mức độ bằng chứng được xếp loại theo SIGN – Scottish Intercollegiate Guideline Network hay Mạng lưới Phác đồ các Đại học Scotland như sau :

SIGN	MỨC ĐỘ CHỨNG CỨ
1++	Các phân tích gộp, bài tổng quan hệ thống các Thử nghiệm lâm sàng đối chứng ngẫu nhiên – RCT chất lượng cao hoặc các RCT với bias thấp
1+	Các phân tích gộp, bài tổng quan hệ thống các RCT chất lượng tốt hoặc các RCT với bias thấp
1	Các phân tích gộp, tổng quan hoặc RCT có nguy cơ bias cao
2++	Các bài tổng quan hệ thống các nghiên cứu bệnh chứng hoặc các nghiên cứu đoàn hệ có chất lượng cao

	Các nghiên cứu bệnh chứng hoặc nghiên cứu đoàn hệ chất lượng cao với nguy cơ bias thấp và khả năng chứng minh quan hệ nhân quả cao.
2+	Các nghiên cứu bệnh chứng hoặc đoàn hệ chất lượng tốt cao với nguy cơ bias thấp và khả năng chứng minh quan hệ nhân quả cao.
2 –	Các nghiên cứu bệnh chứng và đoàn hệ có nguy cơ bias cao và mối quan hệ khả năng cao là không mang tính nhân quả
3	Các nghiên cứu mô tả
4	Ý kiến chuyên gia

### CÁC MỨC ĐỘ KHUYẾN CÁO

<b>A</b>	Có ít nhất 1 phân tích gộp, tổng quan hệ thống hoặc RCT được đánh giá 1++ và có thể áp dụng trực tiếp lên dân số đích hoặc nhiều nghiên cứu mức độ 1+ có thể áp dụng trực tiếp đến dân số đích với hiệu quả ổn định
<b>B</b>	Có nhiều nghiên cứu 2++ có thể áp dụng trực tiếp lên dân số đích với hiệu quả ổn định hoặc được ngoại suy từ nhiều nghiên cứu mức độ 1++ hoặc 1+
<b>C</b>	Có nhiều nghiên cứu 2+ có thể áp dụng trực tiếp lên dân số đích với hiệu quả ổn định hoặc được ngoại suy từ nhiều nghiên cứu mức độ 2++
<b>D</b>	Mức độ chứng cứ 3 hoặc 4 hoặc ngoại suy từ nhiều nghiên cứu mức độ 2+

## 2. Các khuyến cáo quan trọng :

### a. Về khoảng độ bão hòa oxygen máu mong muốn ở bệnh nhân cấp cứu :

- 1) Các khuyến cáo trong phác đồ này nhằm mục đích đạt được độ bão hòa oxygen bình thường hoặc gần bình thường cho tất cả bệnh nhân cấp cứu trừ những bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2 tăng CO<sub>2</sub> máu (Mức độ khuyến cáo D)
- 2) Độ bão hòa oxi máu khuyến cáo cho tất cả bệnh nhân không có nguy cơ suy hô hấp type 2 là SpO<sub>2</sub> 94 – 98 % (Mức độ khuyến cáo D)
- 3) Đối với hầu hết bệnh nhân tiền căn COPD hoặc có những yếu tố nguy cơ cho suy hô hấp type 2 (vd : béo phì, xơ nang, dị dạng lồng ngực, dẫn phế quản... ) thì độ bão hòa oxi khuyến cáo là SpO<sub>2</sub> 88 – 92% trong lúc chờ kết quả khí máu động mạch (Mức độ khuyến cáo A cho COPD và độ D cho các bệnh lý còn lại)
- 4) Hầu hết các bệnh nhân khó thở nhưng không giảm oxi máu đều không hưởng lợi từ liệu pháp oxi. Tuy nhiên, nếu bệnh nhân sụt giảm SpO<sub>2</sub> hơn 3% một cách đột ngột thì cần được đánh giá kỹ và đây có thể là dấu hiệu cấp cứu. (Mức độ khuyến cáo D)
- 5) Bệnh nhân giảm oxi máu còn tỉnh táo về ý thức nên cố gắng ngồi ở tư thế thẳng đứng nhất có thể (hoặc dễ chịu nhất) trừ khi có các lý do khác (vd : chấn thương cột sống) (Mức độ khuyến cáo D)

**b. Về chỉ định thực hiện Khí máu động mạch – KMĐM (Mức độ khuyến cáo D) :**

- 1) Tất cả bệnh nhân bệnh nặng hoặc sốc (huyết áp tâm thu < 90 mmHg) (Độ D)
- 2) Bệnh nhân giảm SpO<sub>2</sub> dưới 94% bất ngờ hoặc không thích hợp khi đang thở khí phòng hoặc tất cả bệnh nhân cần thở oxi để đạt ngưỡng > 94%
- 3) Bệnh nhân có tình trạng thiếu oxi mạn tính hoặc có nguy cơ suy hô hấp type 2 (vd : COPD) giảm SpO<sub>2</sub> đột ngột > 3% hoặc tăng khó thở
- 4) Bệnh nhân khó thở nghi nhiều do toan chuyển hóa
- 5) Những trường hợp lâm sàng bác sĩ nghi rằng kết quả KMĐM có thể có ích trong chẩn đoán và điều trị.

**c. Khởi đầu liệu pháp Oxygen : sự lựa chọn các dụng cụ thở oxi ban đầu cho bệnh nhân không nguy kịch - non critical illness (Mức độ khuyến cáo D) :**

- 1) Với bệnh nhân khó thở cấp không có nguy cơ suy hô hấp type 2 có SpO<sub>2</sub> < 85% thì nên bắt đầu thở oxi với mặt nạ có túi chứa với lưu lượng oxi 15 l/p. Sau khi bệnh nhân ổn định, có thể điều chỉnh lưu lượng xuống thành 1 – 6 l/p qua canulae mũi hoặc 5 – 10 l/p qua mặt nạ đơn giản với SpO<sub>2</sub> đích từ 94 – 98%.
- 2) Trong các trường hợp giảm oxi máu cấp – khó thở cấp khác không nguy kịch hoặc có nguy cơ suy hô hấp type 2, điều trị nên bắt đầu với thở oxi qua cannulae mũi hoặc mặt nạ đơn giản với SpO<sub>2</sub> đích 94 – 98%
- 3) Nếu thở oxi nồng độ trung bình qua cannulae mũi hoặc mặt nạ đơn giản không đạt SpO<sub>2</sub> đích thì nên chuyển sang thở mặt nạ có túi chứa.

**d. Thở oxi cho bệnh nhân nguy kịch – critical illness (Mức độ khuyến cáo D) :**

- 1) Sử dụng oxi với nồng độ cao nhất có thể trong khi hồi sức tim phổi cho bệnh nhân. Một khi tuần hoàn hồi phục và độ bão hòa oxi máu có thể được theo dõi với SpO<sub>2</sub> thì duy trì SpO<sub>2</sub> đích 94 – 98% và làm KMĐM nhằm định hướng điều trị. Nếu KMĐM cho thấy suy hô hấp type 2 thì duy trì SpO<sub>2</sub> 88 – 92% hoặc xem xét thông khí cơ học.
- 2) Với bệnh nhân nguy kịch bao gồm các chấn thương nặng, nhiễm trùng, sốc và sốc phản vệ thì bắt đầu thở oxi với mặt nạ có túi chứa lưu lượng 15 l/p nhằm SpO<sub>2</sub> đích 94 – 98%.
- 3) Trong các trường hợp bệnh nhân chết đuối, SpO<sub>2</sub> đích vẫn là 94 – 98% một khi hồi phục được tuần hoàn.
- 4) Với bệnh nhân co giật do động kinh hoặc nguyên nhân khác, thở oxi liều cao nên được bắt đầu cho đến khi đo được SpO<sub>2</sub>. SpO<sub>2</sub> đích là 94 – 98% và 88 – 92% với bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2.
- 5) Trong trường hợp chấn thương đầu, SpO<sub>2</sub> đích là 94 – 98%. Nên bắt đầu bằng thở oxi liều cao với mặt nạ có túi chứa 15 l/p trong lúc chờ KMĐM hoặc đặt nội khí quản thành công.
- 6) Trong các trường hợp ngộ độc CO, SpO<sub>2</sub> không chính xác vì chúng không phân biệt được HbO<sub>2</sub> và HbCO nên SpO<sub>2</sub> đích luôn là 100% bằng cách thở qua mặt nạ có túi chứa 15 l/p.



e. Liệu pháp thở oxy cho các trường hợp đặc biệt thường cần thở oxy (Mức độ khuyến cáo D) :

- 1) Với bệnh nhân lên cơn hen cấp, nhắm đến SpO<sub>2</sub> 94 – 98%.
- 2) Với bệnh nhân viêm phổi, khó thở do ung thư phổi, tràn khí màng phổi, tràn dịch màng phổi, đợt cấp bệnh phổi mô kẽ - xơ phổi, thuyên tắc phổi, suy tim, hội chứng ngực cấp – hồng cầu hình liềm, rối loạn chuyển hóa – thận không nguy cơ suy hô hấp type 2 thì nhắm đến SpO<sub>2</sub> 94 – 98%
- 3) Với bệnh nhân tràn khí màng phổi không chọc hút thì duy trì thở oxy cung lượng cao 15 l/p trừ khi bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2.
- 4) Với bệnh nhân thiếu máu, khó thở cấp thì duy trì SpO<sub>2</sub> 94 – 98% và 88 – 92% nếu bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2.
- 5) Với bệnh nhân nhồi máu cơ tim, duy trì SpO<sub>2</sub> 94 – 98%. Lưu ý, theo Phác đồ hướng dẫn chẩn đoán và điều trị STEMI của ESC 2017 thì thở oxy liều thấp được chỉ định với bệnh nhân NMCT với SpO<sub>2</sub> < 92%, do đó nên bắt đầu thở oxy nếu SpO<sub>2</sub> < 92 và duy trì 94 – 98% với oxy liều thấp.
- 6) Với bệnh nhân nhồi máu não, tránh thở oxy nồng độ cao. SpO<sub>2</sub> đích là 94 – 98% hoặc 88 – 92% với bệnh nhân nguy cơ suy hô hấp type 2.
- 7) Trong hầu hết các trường hợp ngộ độc, SpO<sub>2</sub> nên duy trì 94 – 98%. Ngoại trừ trường hợp ngộ độc Paraquat và Bleomycin, chỉ cho thở oxy khi SpO<sub>2</sub> < 85% và ngưng nếu SpO<sub>2</sub> > 88%
- 8) Với bệnh nhân đau đầu dạng chùm – Cluster headach thì oxy nên duy trì tối thiểu 12 l/p
- 9) Oxygen nên được bắt đầu trong các trường hợp trên với cannulae mũi trừ khi có các chỉ định khác.

f. Thở oxy ở bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2 (Mức độ khuyến cáo D) :

- 1) Với hầu hết bệnh nhân COPD hoặc có nguy cơ suy hô hấp type 2 thì SpO<sub>2</sub> đích là 88 – 92% trong lúc chờ kết quả KMEĐM
- 2) Với các bệnh nhân COPD hoặc có nguy cơ suy hô hấp type 2 trong tình trạng khó thở cấp thì nên bắt đầu thở oxy liều thấp với mặt nạ Venturi 24% 2 – 3 l/p (hoặc Venturi 28% 4 l/p hoặc cannulae mũi 1 – 2 l/p) với SpO<sub>2</sub> đích 88 – 92%.
- 3) Với những bệnh nhân chưa có tiền căn COPD nhưng lớn hơn 50 tuổi, có tiền căn hút thuốc lá lâu dài, khó thở mạn tính khi gắng sức nhẹ hoặc không có tiền căn bệnh lý khác gây khó thở thì nên được điều trị như bệnh nhân COPD. Hô hấp ký cần được làm ít nhất 1 lần với các đối tượng bệnh này trong suốt thời gian nhập viện.
- 4) Xử trí cấp cứu cho các bệnh nhân COPD hoặc nghi ngờ COPD :
  - a. Sử dụng mặt nạ Venturi 24% 2 – 3 l/p hoặc cannulae mũi 1 – 2 l/p hoặc Venturi 28% 4 l/p với SpO<sub>2</sub> đích 88 – 92%
  - b. Nếu SpO<sub>2</sub> < 88% dù đã thở oxy qua mặt nạ Venturi 28% thì đổi sang thở cannulae mũi 2 – 6 l/p hoặc mặt nạ thường > 5 l/p với SpO<sub>2</sub> đích 88 – 92%
  - c. Nếu nhịp thở bệnh nhân > 30 l/p, thì lưu lượng khí oxy phải cao hơn lưu lượng tràn của mặt nạ Venturi nhằm bù trừ cho tốc độ hít thở của bệnh nhân. Lưu ý dù tăng lưu lượng oxy nhưng không làm thay đổi nồng độ oxy cung cấp.

- d. Nếu kết quả KMDM cho biết pH và PaCO<sub>2</sub> máu bình thường, thì chuyển SpO<sub>2</sub> đích lên 94 – 98%. Chỉ duy trì mức 88 – 92% đối với các bệnh nhân có tiền căn suy hô hấp type 2 cần thông khí không xâm lấn hoặc thông khí áp lực dương ngắt quãng hoặc SpO<sub>2</sub> bình thường khi ổn định của bệnh nhân là < 94%. KMDM nên được lặp lại mỗi 30 – 60p.
  - e. Nếu kết quả KMDM cho thấy PaCO<sub>2</sub> tăng nhưng pH > 7.35 và/hoặc HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> > 28 mmol/L thì bệnh nhân có khả năng tăng CO<sub>2</sub> máu mạn tính do đó duy trì SpO<sub>2</sub> 88 – 92%.
  - f. Nếu kết quả KMDM cho thấy suy hô hấp type 2 PaCO<sub>2</sub> > 45 mmHg và pH < 7.35 thì bắt đầu thông khí không xâm lấn.
  - g. Khi bệnh nhân ổn định, cố gắng chuyển từ thở qua mặt nạ Venturi về thở qua cannulae mũi.
- 5) Với tất cả bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2 như béo phì, xơ nang, bệnh lý thần kinh cơ đều nên được xử trí tương tự bệnh nhân COPD

g. Làm ấm oxygen (Mức độ khuyến cáo D) :

1. Làm ấm dòng oxi không cần thiết khi thở oxi cung lượng thấp hoặc thở cung lượng cao ngắn hạn. Tuy nhiên, oxi nên được khuyến cáo làm ấm với bệnh nhân thở cung lượng cao > 24h hoặc có triệu chứng khó chịu đường hô hấp trên do khô.
2. Làm ấm dòng khí cũng có lợi trong trường hợp bệnh nhân có tăng tiết đàm. Nó giúp bệnh nhân dễ khạc đàm ra hơn. Lợi ích này cũng đạt được qua phun khí dung NaCl 0.9%

h. Giảm liều và ngưng liệu pháp thở oxi (Mức độ khuyến cáo D) :

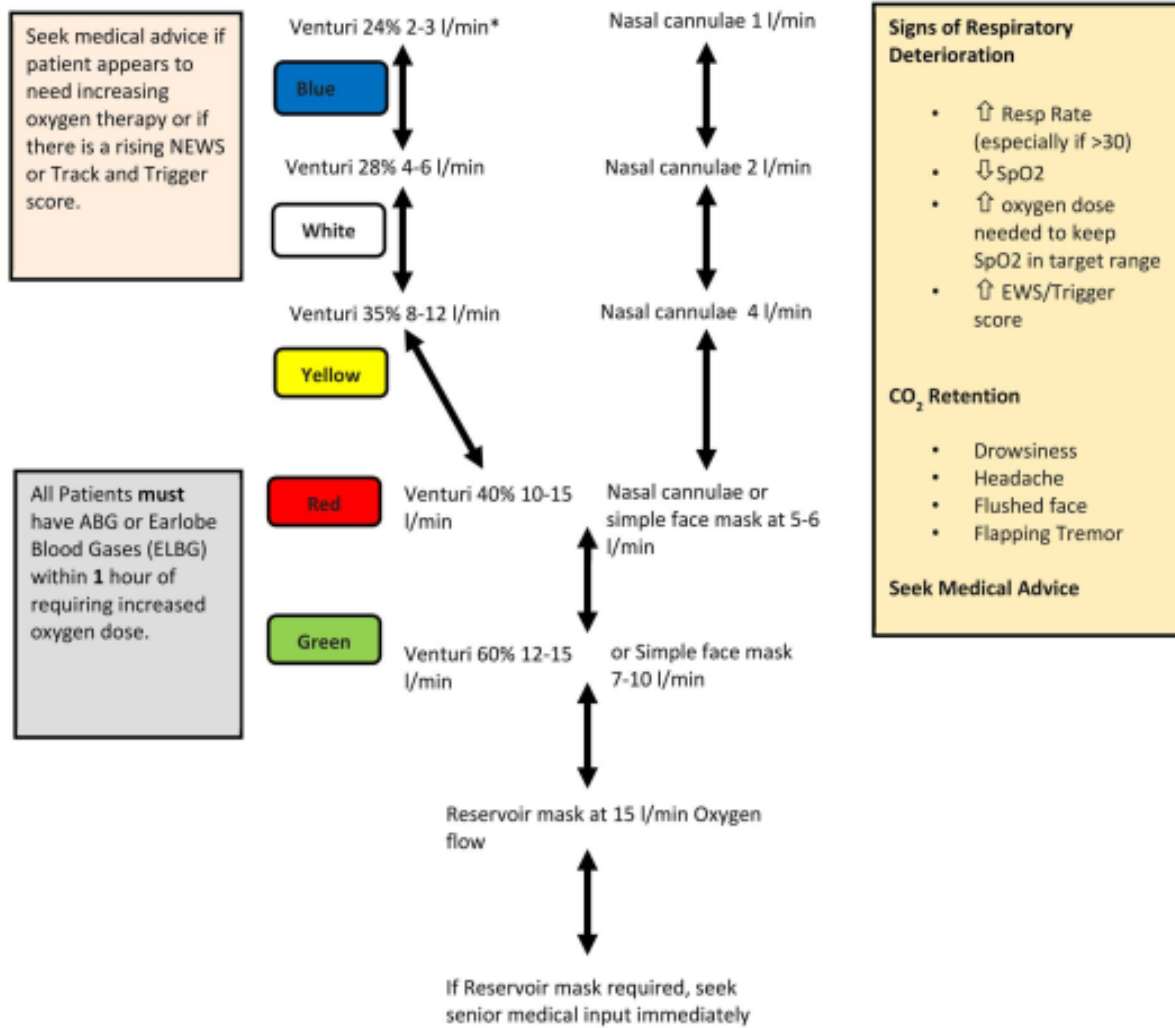
1. Giảm nồng độ oxi với bệnh nhân lâm sàng ổn và SpO<sub>2</sub> trong khoảng đích > 4h
2. Nên giảm liều pháp thở oxi về mức 2 l/p thông qua cannulae mũi trước khi ngưng hoàn toàn. Với bệnh nhân có nguy cơ suy hô hấp type 2 có thể về mức 1 l/p (hoặc 0.5 l/p) cannulae mũi trước khi ngưng liệu pháp oxygen.
3. Liều pháp oxygen nên được ngưng nếu lâm sàng bệnh nhân ổn ở mức oxi liều thấp và SpO<sub>2</sub> nằm trong khoảng đích trong 2 lần thăm khám liên tiếp.
4. SpO<sub>2</sub> nên được theo dõi liên tục trong 5p sau khi ngưng liệu pháp oxi. Nếu SpO<sub>2</sub> vẫn nằm trong khoảng đích thì theo dõi lại sau 1h.
5. Nếu, lâm sàng bệnh nhân ổn và SpO<sub>2</sub> trong khoảng đích sau khi ngưng liệu pháp oxi 1h thì bệnh nhân đã thành công trong việc chấm dứt liệu pháp thở oxi một cách an toàn
6. Nếu SpO<sub>2</sub> giảm dưới ngưỡng đích sau khi ngưng liệu pháp oxi thì phải bắt đầu lại với liều thấp nhất có thể duy trì SpO<sub>2</sub> trong khoảng đích. Theo dõi SpO<sub>2</sub> trong 5p. Nếu SpO<sub>2</sub> ổn định trong khoảng đích thì tiếp tục liệu pháp oxi với lưu lượng đó và thử ngưng oxi lại vào ngày hôm sau.
7. Nếu bệnh nhân cần lượng oxi cao hơn bình thường để giữ SpO<sub>2</sub> ở khoảng đích thì cần thăm khám lâm sàng để xem xét kỹ hơn nguyên nhân có tình trạng tệ đi này.

k. Các lưu đồ thở oxy :



Any increase in FIO2 must be followed by repeat blood gases in 1 hour (or sooner if conscious level deteriorates)

Figure 81. Chỉ định thở oxy với bệnh nhân khó thở cấp



Patients in a peri-arrest situation and critically ill patients should be given oxygen therapy at 15 l/min via reservoir mask or bag-valve mask whilst immediate medical help is arriving.

(Except for patients with COPD with known oxygen sensitivity recorded in patient's case notes and drug chart or in the Electronic Patient Record (EPR): keep saturation at 88-92% for this sub-group of patients)

Figure 82. Lưu đồ tăng giảm oxi cho bệnh nhân nhập viện



## References :

1. B R O'Driscoll, L S Howard, J Earis, V Mak : British Thoracic Society Guideline for oxygen use in adults in healthcare and emergency settings. *BMJ Open Resp Res* 2017
2. AARC guideline: Oxygen therapy for adults in the acute care facility 2002 Revision & Update
3. Beasley, R., Chien, J., Douglas, J., Eastlake, L., Farah, C., King, G., Moore, R., Pilcher, J., Richards, M., Smith, S. and Walters, H. (2015), Thoracic Society of Australia and New Zealand : Oxygen guidelines for acute oxygen use in adults: 'Swimming between the flags'. *Respirology*, 20: 1182–1191. doi: 10.1111/resp.12620
4. College of respiratory therapists of ontario : Oxygen Therapy Clinical Best Practical Guideline November 2013
5. C Grainge MRCP : Breath of life The Evolution of oxygen therapy. *J R Soc Med* 2004;97:489–493
6. Deranged Physiology : Pharmacology of O<sub>2</sub>. *Respiratory Physiology*.  
<https://derangedphysiology.com/main/cicm-primary-exam/required-reading/respiratory-system/Chapter%203.1.0/pharmacology-oxygen>