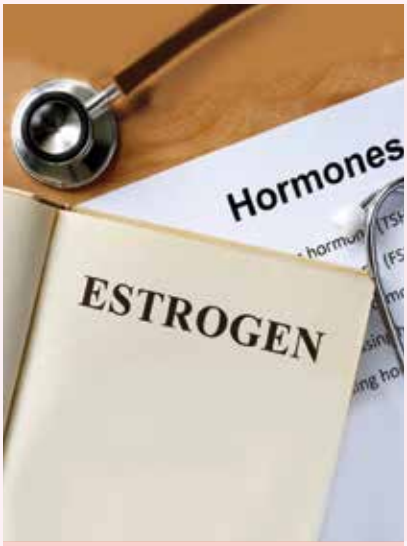


SỬ DỤNG ESTROGEN TRONG NGỪA THAI VÀ CÁC BỆNH LÍ PHỤ KHOA

PHẦN 1 - TỔNG HỢP, VAI TRÒ VÀ TÁC ĐỘNG CỦA ESTROGEN LÊN CÁC CƠ QUAN

GS. Nguyễn Thị Ngọc Phượng[1,2,3]
BS. Hồ Ngọc Anh Vũ[3]

[1]Hội Nội tiết sinh sản và Vô sinh TPHCM
[2]Hội Phụ Sản Việt Nam
[3]Bệnh viện Mỹ Đức

ĐẠI CƯƠNG

Estrogen là một nội tiết sinh sản nữ, chịu trách nhiệm cho sự phát triển và điều hòa hệ sinh sản nữ cùng các đặc điểm giới tính thứ phát.

Estrogen là một từ chung, bao gồm nhiều chất, có thể thiên nhiên hay tổng hợp, có tính chất giống như các chất estrogen thiên nhiên trong cơ thể tạo ra.

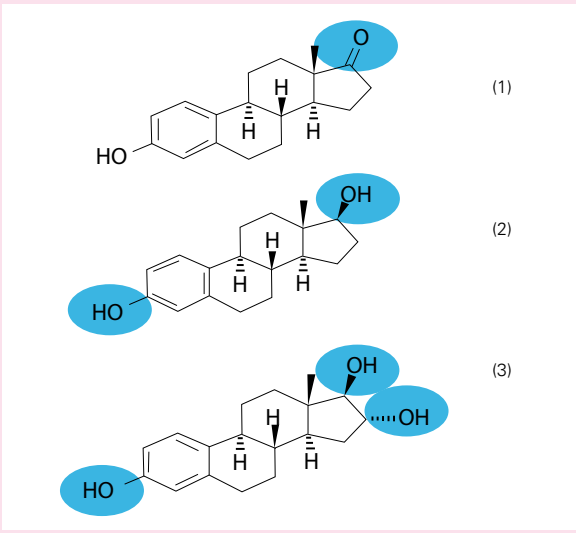
Từ "estrogen" có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp, "estro-" nguồn gốc là Oistros – nghĩa là có cảm hứng (về tình dục, mà ở loài vật ta gọi là "động dục"), còn chữ "-gen" nghĩa là "gây ra".

Người ta quan sát thấy thời điểm nồng độ estrogen trong huyết thanh cao nhất là lúc gần có hiện tượng rụng trứng (phóng noãn) để sự thụ thai dễ xảy ra, dễ có quan hệ tình dục. Cũng tại thời điểm này, estrogen do các tế bào hạt nang noãn ở buồng trứng tiết ra, đạt đến đỉnh điểm, làm cho chất nhầy cổ tử cung loãng, trong và dai là môi trường giúp tinh trùng dễ bơi vào buồng tử cung và vòi trứng.

Estrogen được tổng hợp ở tất cả loài động vật có xương sống cũng như ở loài côn trùng. Điều này chứng tỏ rằng estrogen hiện diện rất lâu dài theo sự tiến hóa của thế giới động vật.

LỊCH SỬ KHÁM PHÁ CẤU TRÚC CỦA ESTROGEN

Năm 1929, Adolf Butenandt và Edward Aldelberg



Hình 1. Cấu trúc hóa học của (1) estrone; (2) estradiol và (3) estriol

Doisy đã phân lập, độc lập với nhau và đã xác định được cấu trúc hóa học của estrogen.

Viên estrogen uống đầu tiên (viên Emmenin) có hiệu quả nội tiết, chiết xuất từ nước tiểu phụ nữ mang thai ở Canada đã được đưa ra thị trường vào năm 1930, do Collip đang công tác tại phòng thí nghiệm công ty Ayerst.

Estrogen không tan trong nước nên không sử dụng đường uống được; nhưng trong nước tiểu phụ nữ mang thai có estriol tan được trong nước, khi vào cơ thể, có tác dụng sau khi được thủy phân.

Sau đó, các nhà khoa học tiếp tục nghiên cứu, tìm nguồn nguyên liệu mới để chiết xuất estrogen, đưa ra thị trường.

Tại Đức, một viên estrogen tương tự như Emmenin cũng được đưa ra thị trường để điều trị những triệu chứng cơ năng của mãn kinh.

Năm 1938, các nhà khoa học Anh đã đăng kí đưa ra bản quyền sở hữu viên estrogen không steroid – diethylstilbestrol (DES), rẻ hơn và mạnh hơn Emmenin. Tuy nhiên, không lâu sau đó, DES đã bị phát hiện có tác dụng phụ trên thai nhi có mẹ đã sử dụng DES.

Năm 1941, estrogen chính thức được FDA (Hoa Kỳ) công nhận để điều trị triệu chứng mãn kinh.

PHÂN LOẠI

Có 3 loại estrogen chính được tổng hợp trong cơ thể:

- Estrone – E1.
- Estradiol – E2.
- Estriol – E3.

Dựa trên công thức hóa học: theo nguồn gốc, có 2 loại estrogen: estrogen thiên nhiên và estrogen tổng hợp *(Hình 1).*

Estrogen thiên nhiên

- *Estradiol* là estrogen chiếm ưu thế vượt trội trong khoảng tuổi sinh sản.
- Sau tuổi *mãn kinh*, estrone chiếm ưu thế hơn.
- Trong lúc *mang thai, estriol* có nồng độ cao trong huyết thanh của mẹ.
- Estriol là loại estrogen yếu nhất, estradiol là loại có tác dụng mạnh nhất, gấp 80 lần estriol.
- Có một loại estrogen khác, *chỉ có trong lúc mang thai, là estetrol* (E4).

Tất cả các loại estrogen trên đều được tổng hợp từ androgen, cụ thể là testosterone và androstenedione bằng enzyme thơm hóa.

Có một số estrogen nội sinh khác, như 27-hydroxycholesterol, dehydroepiandrosterone (DHEA)... không được tổng hợp qua đường thơm hóa, nhưng cũng có chức năng như estrogen nội sinh khác.

Estrogen tổng hợp hoặc được ngành Dược sản xuất

- *Estrogen steroid:* estradiol cypionate, estradiol valerate, estradiol benzoate thường được sử dụng trong lâm sàng:
  - Ethinyl estradiol có tính estrogen mạnh, được sử dụng trong hầu hết các loại thuốc viên ngừa thai.

- Premarin (conjugated equine estrogen – CEE) thường được sử dụng, gồm nhiều loại estrogen (nhiều nhất là estrone sulfate), chiết xuất từ nước tiểu của ngựa cái.

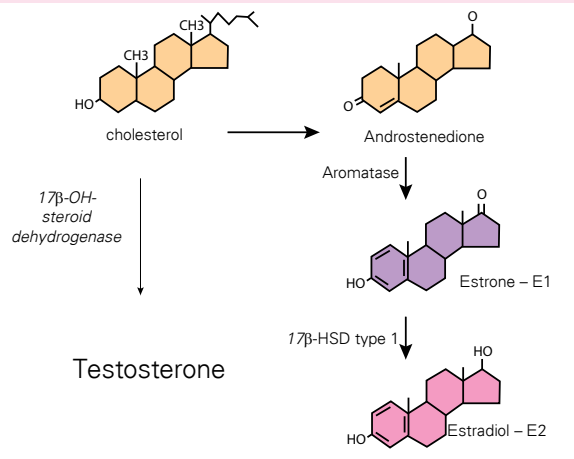
- *Estrogen non-steroid:*
  - Diethylstilbestrol (DES): đã được chứng minh có tác dụng phụ, gây ra u ác tính tế bào nhỏ, trong, ở âm đạo những bé gái mà người mẹ đã uống DES nên không được sử dụng nữa.

Ngoài ra, có một số chất (thiên nhiên hay tổng hợp), đã được tìm thấy có "tính estrogen":

- Nếu được tổng hợp, gọi là xenoestrogen.
- Nếu được chiết xuất từ cây cỏ hay hạt đậu, gọi là phytoestrogen.
- Nếu được chiết xuất từ các loại nấm, gọi là mycoestrogen.

SINH TỔNG HỢP *(Hình 3)*

- Ở phụ nữ tuổi sinh đẻ, không mang thai, estrogen chủ yếu là estradiol – E2, được tổng hợp tại buồng trứng:
  - Do FSH kích thích tế bào vỏ trong của nang noãn, cholesterol chuyển thành androstenedione, tiền chất của androgen và estrogen.
  - Androstenedione đi qua màng đáy, vào lớp tế bào hạt, chuyển thành testosterone hoặc estrone, rồi thành estradiol *(Hình 2)*.
- Ở phụ nữ mãn kinh, estrogen chủ yếu là estrone – E1, được thành lập do:
  - Estradiol chuyển sang.
  - (hoặc) Androstenedione (vỏ tuyến thượng thận phụ nữ *mãn kinh*) được chuyển sang estrone tại các mô ngoại vi (mỡ, da, gan, vú...).
- Ở phụ nữ mang thai, estrogen chủ yếu là estriol – E3 được thành lập do:
  - Bánh nhau tiết ra trong thai kì.
  - (hoặc) Chuyển hóa từ estradiol và estrone ở mô ngoại vi *(Hình 3)*.



Hình 2. Tổng hợp estrogen ở phụ nữ trong độ tuổi sinh sản

VAI TRÒ CỦA ESTROGEN TRONG CƠ THỂ PHỤ NỮ

Cách tác động của estrogen trong cơ thể

Estrogen tác động lên các cơ quan thông qua thụ thể (estrogen recepto – ER) – một protein của nhân, gắn với DNA và kiểm soát biểu hiện của các gen (phản ứng *genomic*).

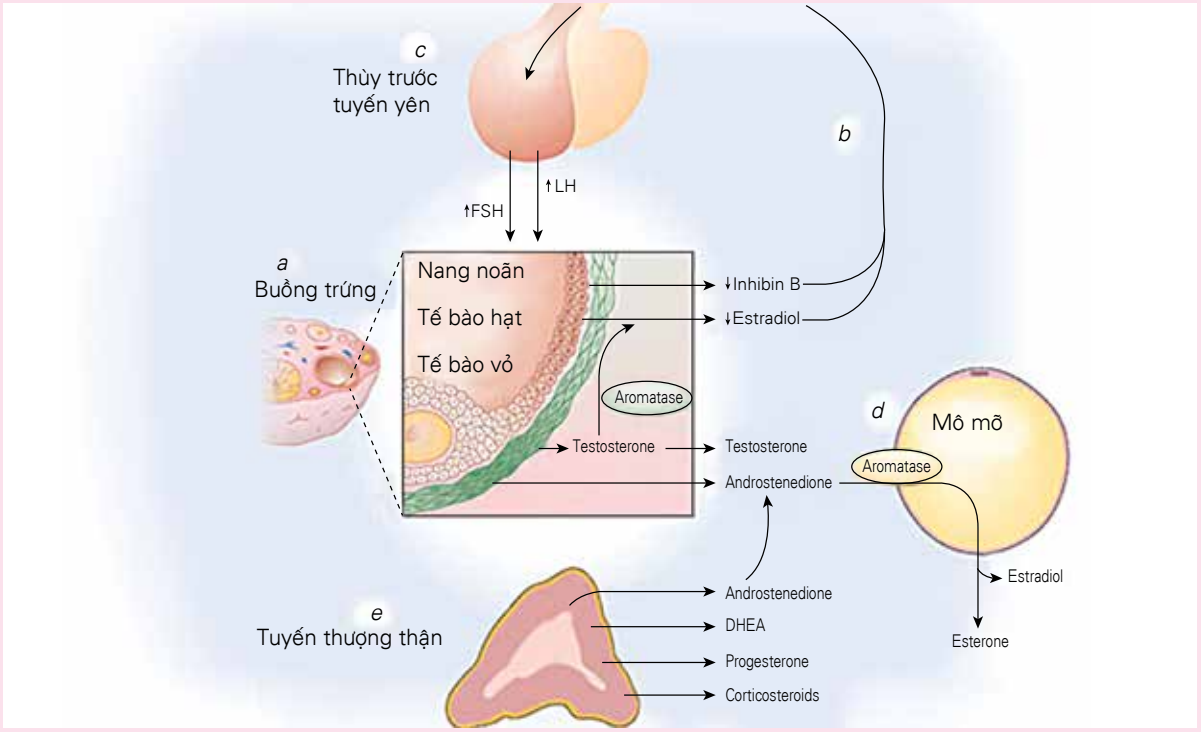
Giống như các hormone steroid khác, estrogen (E) chui vào tế bào, gắn vào ER và hoạt hóa ER. Phức hợp E:ER gắn kết với chuỗi DNA đặc hiệu, hoạt hóa sự sao chép của gen. Một nghiên cứu trên ung thư vú cho thấy có đến 89 gen trong dòng các tế bào của ung thư vú có phụ thuộc vào ER.

Estrogen chui vào trong tất cả tế bào, nhưng tác động của nó phụ thuộc vào sự hiện diện của ER. ER đặc biệt hiện diện nhiều trong một số tổ chức như mô vú, buồng trứng và TC. Có 2 loại ER (Erα và ERβ):

- ERα có nhiều trong niêm mạc tử cung, tế bào ung thư của vú, mô đệm buồng trứng và vùng hạ đồi.
- ERβ có nhiều trong tế bào hạt nang noãn, thận, não, tim, phổi, niêm mạc ruột, tuyến tiền liệt và tế bào nội mạch.

Sự chọn lọc ER:

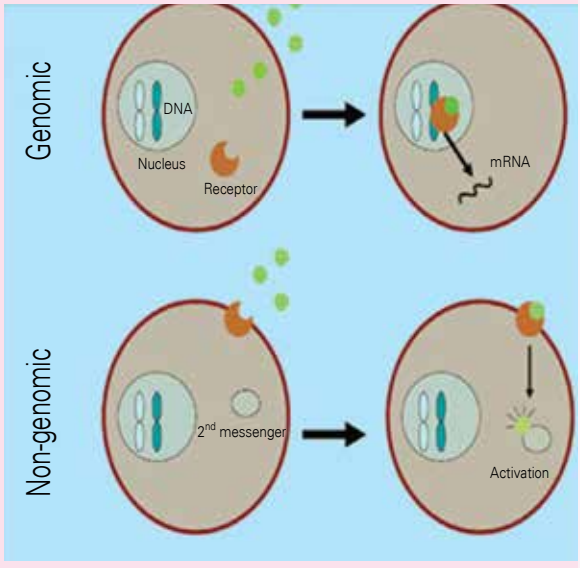
- Estradiol gắn với cả 2 loại thụ thể.
- Estrone và raloxifene chủ yếu gắn với ERα.
- Estriol và genistein gắn với ERβ.



Hình 3. Cơ chế sinh tổng hợp estrogen

Tác động chuyển hóa của estrogen ở phụ nữ sau mãn kinh phụ thuộc sự đa dạng của các ER (Erα và ERβ).

Estrogen hiện diện trong cơ thể của cả nam và nữ; nhưng có nồng độ cao ở nữ, kích thích sự phát triển của các đặc điểm giới tính nữ, kể cả các đặc điểm giới tính thứ phát như phát triển của vú và góp phần điều hòa chu kì kinh nguyệt *(Hình 4)*.



Hình 4. Tác động genomic và non-genomic của estrogen

Estrogen còn có thể gắn kết và hoạt hóa thụ thể estrogen phản ứng nhanh ở màng tế bào (rapid-signaling membrane estrogen receptors – mERs) là một phản ứng non-genomic.

Tác động của estrogen trên các cơ quan trong cơ thể

Estrogen có nhiều tác động trên nhiều cơ quan của cơ thể:

Cơ quan sinh sản nữ

1. **Tử cung:** ở tuổi dậy thì, estrogen giúp cơ quan sinh sản nữ phát triển đến kích thước bình thường, có thể chứa đựng được thai nhi sau này. Ở phụ nữ mãn kinh, không có sự phát triển của các nang noãn thứ cấp, không còn tổng hợp estradiol nên tử cung teo nhỏ. Những trường hợp hội chứng Turner (XO), buồng trứng không phát triển, không tổng hợp estradiol nên tử cung thường nhỏ.

2. **Nội mạc tử cung:** từ đầu chu kì kinh nguyệt, dưới tác dụng của estrogen, nội mạc tử cung phát triển, dày lên. Sau đó, progesterone tổng hợp từ hoàng thể (thành lập sau rụng trứng) chuyển đổi thành niêm mạc chế tiết. Nếu không có thụ tinh, hoàng thể teo lại, nồng độ cả 2 loại hormone đều hạ thấp, động mạch xoắn của nội mạc tử cung bị co thắt ở đoạn giữa lớp chức năng (ở trên) và lớp đáy (ở dưới); lớp niêm mạc chức năng sẽ bị bong ra, gây chảy máu và đó là hiện tượng kinh nguyệt. Khi có cùng lúc 2 loại hormone (estrogen và progestogen) như trong trường hợp uống thuốc viên nội tiết kết hợp để tránh thai, nội mạc tử cung không thể phát triển và dày lên được. Nội mạc tử cung mỏng không thể giúp phôi làm tổ.
3. **Cổ tử cung:** trong nửa đầu chu kì kinh nguyệt, estrogen được tổng hợp nhiều từ các nang noãn giai đoạn phát triển, các tuyến lót kênh cổ tử cung tiết ra nhiều, nhất là khi gần có hiện tượng rụng trứng (phóng noãn), chất nhầy loãng, trong, dai như lòng trắng trứng. Đây là môi trường tốt để tinh trùng từ âm đạo có thể bơi qua kênh cổ tử cung, chui vào buồng tử cung và vòi trứng để gặp trứng (noãn trưởng thành). Sau khi có rụng trứng, hoàng thể được thành lập, tiết ra cả estrogen và progesterone. Progesterone sẽ làm cho chất nhầy cổ tử cung đặc lại, đóng kênh cổ tử cung lại như một nút chai, vi trùng và các vật lạ khác khó chui vào trong buồng tử cung. Đây là một trong những cơ chế bảo vệ thai nhi, nếu trứng được thụ tinh đến bám vào nội mạc tử cung và làm tổ.
4. **Niêm mạc âm đạo và niệu đạo:** dày lên khi có đủ estrogen trong huyết thanh. Nếu không có estrogen, niêm mạc âm đạo và niệu đạo mỏng, ít mạch máu nên các tế bào bảo vệ (bạch cầu, đại thực bào) hiện diện rất ít, đưa đến nhiễm trùng âm đạo và niệu đạo xảy ra thường xuyên.

Vú

Estrogen cùng với hormone tăng trưởng (growth hormone – GH) và insulin-like growth factor 1 (IGF-1) giúp vú phát triển ở tuổi dậy thì, cũng như lúc mang thai và cho con bú. Estrogen chịu trách nhiệm trực tiếp về sự phát triển các ống dẫn sữa của 2 vú trong thai kì cũng như sự phân bố mô mỡ và sự tăng trưởng của mô liên kết. Estrogen còn ảnh hưởng gián tiếp trên sự phát triển của các thùy và nang tuyến sữa vì estrogen kích thích tăng số lượng "thụ thể progesterone", giúp progesterone và prolactin hoàn thành sự phát triển của các nang tiết sữa khi phụ nữ mang thai.

Androgen có tác dụng ngược lại với estrogen tại mô vú bằng cách làm giảm thụ thể estrogen trong vú.

Tim và mạch máu

Từ những năm 1930, nhiều nghiên cứu đã chứng minh estrogen có tác dụng bảo vệ tim mạch. Tác dụng này rất phức tạp, nhiều yếu tố tham gia vào quá trình này: tế bào nội mạch, lớp cơ trơn thành mạch, tế bào cơ tim và các tế bào sợi – tất cả những tế bào của hệ tim mạch đều rất quan trọng trong bệnh lí của hệ tim mạch. Estrogen, nhất là 17β-estradiol, có nhiều tác dụng trên các loại tế bào tim mạch nên ảnh hưởng đến việc bảo vệ hoặc gây tác hại cho hệ tim mạch.

17β-estradiol thay đổi chuyển hóa lipid, thay đổi hệ thống đông máu, hệ thống oxy hóa và sản sinh các phân tử có ảnh hưởng trên tim mạch như nitric oxide hay prostaglandin – tất cả những tác dụng đó của 17β-estradiol giúp bảo vệ hay gây tác hại trên tim mạch (?):

- 17β-estradiol làm tăng HDL và triglycerid, giảm LDL và tụ mỡ, góp phần bảo vệ mạch máu, giảm được hiện tượng xơ vữa mạch.
- 17β-estradiol qua gan, kích thích tế bào gan tổng hợp các chất tăng đông như các yếu tố II, VII, IX, X – làm tăng khả năng hình thành huyết khối gây nghẽn mạch.
- 17β-estradiol làm giảm tăng trưởng tế bào cơ trơn thành mạch, tăng tổng hợp prostacyclin giúp lòng mạch không bị nghẽn.

- 17β-estradiol ngăn chặn tác hại của chất amyloid-β trên các tế bào máu, nhất là bạch cầu, tránh viêm tế bào nội mạch, ngăn chặn sự chết tế bào (apoptosis), sự kết dính của tiểu cầu và bạch cầu vào thành mạch nên giảm được hiện tượng hình thành cục nghẽn.
- 17β-estradiol làm tăng tổng hợp nitric oxide tại lớp tế bào nội mạch, từ L-arginine, qua kênh Ca^{2+} nội bào. Nitric oxide có tác dụng làm giãn mạch. Nếu nitric oxide không được tổng hợp thì mạch máu vành sẽ co thắt. Ethinyl estradiol không có tác dụng tăng tổng hợp nitric oxide.

Nói chung, 17β-estradiol có tác dụng bảo vệ tim mạch hơn là tác hại. Vậy tại sao trong một số nghiên cứu, estrogen nói chung, ở phụ nữ mãn kinh lại có tác hại trên hệ tim mạch?

- Cần phân biệt rõ, phụ nữ mãn kinh đã được bao lâu, lớn tuổi hay không và đã có tổn thương hệ tim mạch hay chưa?
- Nếu thành mạch đã bị tổn thương, estrogen không thể ngăn chặn sự kết dính của tiểu cầu và bạch cầu vào chỗ tổn thương của thành mạch.
- Sự tổng hợp nitric oxide cần có men nitric oxide synthase và men này cần kết hợp với một men khác – là tetrahydrobiopterin (BH_4). Ở phụ nữ cao tuổi hay cao huyết áp, đái tháo đường, hút thuốc, uống rượu; lượng BH_4 giảm, dù có sử dụng thêm estrogen, cũng không thể có tác dụng bảo vệ mạch máu vì nếu không được nitric oxide synthase hoạt hóa, nitric oxide sẽ bị phá hủy bởi các gốc O_2 tự do (free radical). Trong trường hợp này, càng có nhiều estrogen, càng có nhiều nitric oxide synthase không hoạt hóa và nitric oxide bị phá hủy nhiều hơn, gây nhiều tác hại hơn là có lợi.

Hình 5. 1/3 thể tích não bộ là mạch máu

Não bộ

Tác dụng estrogen trên não bộ là lĩnh vực được nghiên cứu nhiều nhất trong mấy thập kỉ gần đây, vì quan niệm chung hiện nay trên thế giới là "sống thọ, minh mẫn và có chất lượng". Nhiều nghiên cứu cho thấy khi ERβ có nhiều trong não bộ, 17β-estradiol kết hợp với ERβ sẽ có tác dụng bảo vệ não cao hơn ERα.

Tác dụng của estrogen trên não bộ:

- **Tăng serotonin và thụ thể serotonin trong não bộ:** serotonin là một chất dẫn truyền thần kinh monoamine, được phát hiện vào năm 1935 bởi nhà khoa học Ý Vittorio Erspamer. Serotonin được tìm thấy chủ yếu trong hệ tiêu hóa (80%) để kích thích nhu động ruột, 20% trong hệ thống thần kinh trung ương và có nhiều chức năng: điều chỉnh tâm trạng, sự thèm ăn, giấc ngủ và một số chức năng thuộc về nhận thức. Khi estrogen giảm, serotonin cũng giảm, dẫn đến việc cảm thấy buồn chán, giảm sự ham muốn, giảm quan tâm, dễ dàng cáu giận, gặp khó khăn trong việc hoàn thành công việc.
- **Tăng sản xuất endorphin tại vụng hạ đồi:** các hormone sinh dục, nhất là estrogen, kích thích hệ thần kinh trung ương để tổng hợp các chất opioid nội sinh:
  - Endorphin: tổng hợp tại vùng dưới đồi, có tác dụng điều hòa thân nhiệt, sự ngon miệng, khí sắc và tính tình.
  - Enkephalin: điều hòa hệ thần kinh thực vật (tự động).
  - Dynorphin: chức năng giống như endorphin.
- **Bảo vệ các dây thần kinh** và có thể kích thích dây thần kinh phát triển.

- Ngoài ra, 1/3 thể tích não là các mạch máu, estrogen còn giúp bảo vệ mạch máu nghĩa là bảo vệ não bộ *(Hình 5).*

Xương

Tác dụng của estrogen trên xương: giảm hủy xương nhờ tác dụng tăng "chết tế bào" đối với các tế bào hủy xương.

Da

Estrogen bảo vệ da vì giữ được lượng collagen và những cấu trúc khác của da, giúp da chậm có nếp nhăn, không mỏng và khô.

Tác dụng khác

- *Cân bằng nước - điện giải:* giữ nước và muối, tăng cortisol.
- *Hệ tiêu hóa:* giảm nhu động ruột, tăng cholesterol trong mật.
- *Melanin:* tăng melanin trên da.
- *Miễn dịch:* estrogen có thể huy động các bạch cầu đa nhân và các loại thực bào để chống lại viêm nhiễm.

Một số tác dụng không có lợi của estrogen trong cơ thể

- *Ung thư:* kích thích tế bào ung thư vú có ER (+). Khoảng 80% các trường hợp ung thư vú có ER (+). Cắt bỏ nguồn sản sinh ra estrogen cũng là một trong các biện pháp cần thiết để điều trị ung thư vú. Nhiều nghiên cứu cho thấy các loại nấm chúng ta thường ăn có tính "kháng thơm hóa" nên có thể cũng kháng estrogen. Một nghiên cứu bệnh chứng của Zhang và cộng sự đăng trên International Journal of Cancerology (2009) trên 2.018 phụ nữ ở miền đông nam Trung Quốc, tiêu thụ mỗi ngày trên 10g nấm tươi hoặc 4g nấm khô giúp giảm được 50% ung thư vú. Nếu vừa ăn nấm vừa uống trà xanh, tỉ lệ ung thư vú có thể giảm đến 90%. Tuy nhiên, số đối tượng tham gia còn nhỏ nên kết quả chưa đáng tin cậy.
- *Estrogen uống* phải qua gan, kích thích gan tổng hợp nhiều các yếu tố đông máu, có thể gây tắc nghẽn mạch. Estrogen qua da hoặc niêm mạc âm đạo không có tác dụng phụ này. Ethinyl estradiol có tính estrogen mạnh nên gây nghẽn mạch nhiều hơn các loại estrogen có công thức như loại tự nhiên hoặc gần với estrogen thiên nhiên (17β-estradiol, estradiol valerate...).
- *Estrogen còn tăng sản xuất SHBG* (sex hormone binding globuline), làm giảm tác dụng sinh học của một số hormone steroid khác như testosterone.
- *Estrogen* giúp nội mạc tử cung phát triển, nhưng nếu không có sự đối kháng của progesterone thì có thể gây ra tăng sản nội mạc tử cung, có thể tiến triển thành ung thư nội mạc tử cung.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Benmansour S, Weaver RS, Barton AK, Adeniji OS, Fraser A (2012). Comparison of the effects of estradiol and progesterone on serotonergic function. Biol Psychiatry; 71(7):633-641.
2. Estrogen. ChEBI. Retrieved 15 July 2015. (ChEBI:50114).
3. Greek Word Study Tool: "oistros" (2011). Perseus Digital Library. Retrieved; 12-28.
4. Lasiuk GC, Hegadoren KM (2007). The effects of estradiol on central serotonergic systems and its relationship to mood in women. Biol Res Nurs; 9(2):147-160. doi: 10.1177/1099800407305600. PMID 17909167.
5. Nelson LR, Bulun SE (2001). Estrogen production and action. J Am Acad Dermatol; 45(3 Suppl): S116-24. doi: 10.1067/mjd.2001.117432. PMID 11511861.
6. Ryan KJ (1982). Biochemistry of aromatase: significance to female reproductive physiology. Cancer Res; 42(8 Suppl): 3342s-3344s. PMID 7083198.
7. Soltysik K, Czekaj P (2013). Membrane estrogen receptors – is it an alternative way of estrogen action? J Physiol Pharmacol; 64(2):129-142. PMID 23756388.
8. Strauss JF, Barbieri RL (2013). Yen and Jaffes Reproductive Endocrinology. Elsevier Health Sciences; 226. ISBN 978-1-4557-2758-2.
9. Wang S, Huang W, Fang G, Zhang Y, Qiao H (2008). Analysis ofsteroidal estrogen residues in food and environmental samples. International Journal of Environmental Analytical Chemistry; 88(1):1-25. doi:10.1080/03067310701597293.
10. Whitehead SA, Nussey S (2001). Endocrinology: an integrated approach. Oxford: BIOS: Taylor & Francis. ISBN 1-85996-252-1.