

TỔN THƯƠNG HÀNG RÀO MÁU – TINH HOÀN

CN. Khổng Tiết Mây Như, CN. Nguyễn Thị Cẩm Nhung, ThS. Phan Thị Kim Anh

Bệnh viện đa khoa Mỹ Đức

GIỚI THIỆU VỀ HÀNG RÀO MÁU – TINH HOÀN

Hàng rào máu – tinh hoàn (blood–testis barrier – BTB) là một hàng rào vật lý ngăn cách các mạch máu và mạch bạch huyết khỏi các ống sinh tinh của tinh hoàn, còn được gọi là hàng rào biểu mô tế bào Sertoli vì hàng rào này được hình thành giữa các tế bào Sertoli của các ống sinh tinh (Cheng và cs., 2012). Hàng rào này chỉ phát triển ở tuổi dậy thì và là một trong những hàng rào mô chặt chẽ nhất trong cơ thể do được hỗ trợ bởi bốn điểm nối khác nhau, có thể được xem như là hàng rào máu não.

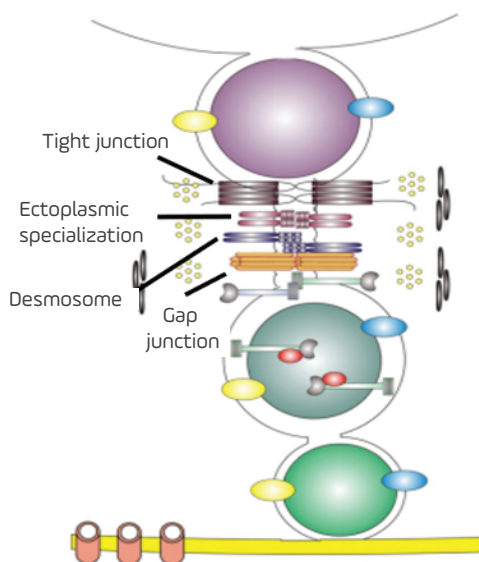
BTB được hình thành bởi các cấu trúc từ bên ngoài ống sinh tinh theo thứ tự được mô tả như

hình 1. Cấu trúc này gồm: liên kết chặt (tight junction) giúp ngăn cản sự tiếp xúc trực tiếp của tinh trùng với môi trường ngoài; liên kết khe (gap junction) thường thấy ở dây thần kinh, là một kết nối giữa các tế bào chất của hai tế bào, cho phép vận chuyển các chất tan và ion lẫn nhau. Tiếp theo là các thể liên kết (desmosome), một mối nối neo dựa trên sợi trung gian và một mối nối kết dính linh hoạt. Sau cùng là ngoại bào chất chuyên biệt (basal endoplasmic specialization), đặc điểm này chỉ có trong các ống sinh tinh của tinh hoàn, mối nối này có giữa tế bào Sertoli, giúp kết dính nội bào và đóng vai trò quan trọng trong quá trình sinh tinh phối hợp tế bào Leydig (Cheng và cs., 2012).

VAI TRÒ CỦA BTB TRONG SỰ SINH TINH

Chức năng hàng rào máu – tinh hoàn

BTB được tạo ra từ sự liên kết giữa các tế bào Sertoli với nhiều vai trò khác nhau như là nâng đỡ các tế bào sinh tinh, kiểm soát và hạn chế sự di chuyển của một số phân tử ngoại bào đi vào biểu mô sinh tinh nên mang tính vận chuyển có chọn lọc. Bên cạnh đó, BTB còn giúp thực bào các tế bào sinh tinh bị chết, thoái hóa và các tế bào chất được thải ra trong quá trình biệt hóa của tinh tử, tiết ra hormone androgen binding protein (ABP), điều hòa tiết chế hoạt động của tế bào Leydig và chế tiết GnRH của tuyến yên. Ngoài ra, BTB còn cung cấp môi trường nội bào cho sự phát triển của tế bào mầm (Tuong và cs., 2020).



Hình 1. Cấu trúc hàng rào máu - tinh hoàn.
(Cheng và cs., 2012)

Tính toàn vẹn của hàng rào máu – tinh hoàn

Các cầu nối có vai trò chuyên biệt trong việc duy trì tính toàn vẹn về cấu trúc và chức năng BTB (Xiao và cs., 2014). Cụ thể là các liên kết chặt tạo ra một rào cản để hạn chế sự khuếch tán phân tử qua con đường nội bào, tạo ranh giới giữa các ngăn và các thành phần protein, lipid khác nhau; đồng thời duy trì sự phân cực của biểu mô và nội mô. Bên cạnh đó, hormone testosterone thúc đẩy tính toàn vẹn của BTB bằng cách tăng cường tái chế các protein nội tại bề mặt tế bào và định vị lại các protein này để tập hợp lại và đóng hàng rào (Ilani và cs., 2012). Hơn nữa, BTB gồm những tế bào Sertoli liên kết chặt chẽ nhằm ngăn hệ miễn dịch tiếp xúc với kháng nguyên bề mặt tinh trùng, duy trì miễn dịch chống lại hiện tượng tự miễn, ngăn biểu hiện của các tế bào mầm sau giảm phân với hệ miễn dịch, giúp loại trừ sự xâm nhập của miễn dịch hồng cầu và bạch cầu vào khoang ống sinh tinh (Ilani và cs., 2012). Vai trò của tính toàn vẹn BTB từng được chứng minh là cần thiết cho quá trình sinh tinh bình thường và khả năng sinh sản của nam giới. Trong nghiên cứu của Xiao và cộng sự, khi tiến hành thử nghiệm trên chuột cho thấy ở chuột biến đổi gen, tính toàn vẹn BTB bị tổn hại dẫn đến tế bào mầm ngừng phát triển và gây vô sinh (Xiao và cs., 2014).

CƠ CHẾ TỔN THƯƠNG HÀNG RÀO MÁU – TINH HOÀN VÀ TÁC ĐỘNG

Hiện nay, các nghiên cứu về tổn thương BTB ở người vẫn còn rất ít, chủ yếu thử nghiệm trên chuột để tìm ra các nguyên nhân về yếu tố di truyền như thiếu protein hay khiếm khuyết gen trong cơ thể có thể gây phá vỡ BTB. Một số các yếu tố môi trường (hóa chất, stress oxy hóa và vật lý) cũng được cho là ảnh hưởng nghiêm trọng đến tổn thương BTB.

Yếu tố protein

Các mối nối tế bào hoạt động cùng nhau để thiết lập BTB với mỗi loại bao gồm nhiều

protein cấu trúc. Sự thiếu hụt các protein này sẽ gây ra tổn thương đáng kể cho BTB và hậu quả là suy giảm sự sinh tinh. Claudin-11, 20 – 27 kDa phosphoprotein, là phân tử kết dính nội bào, biểu hiện cụ thể trong các tế bào Sertoli, chịu trách nhiệm hình thành các liên kết chặt (tight junction) song song giữa các tế bào Sertoli. Biểu hiện này đạt cực đại giữa ngày 6 – 16 của bé sơ sinh và trong quá trình hình thành BTB (Jiang và cs., 2014). Vì vậy, nếu Claudin-11 bị thiếu hụt trong tế bào Sertoli thì BTB không thể trưởng thành và có việc gia tăng sự chết theo chương trình của tế bào mầm. Hơn nữa, Cx43 còn được gọi là gap junction protein alpha 1 (Gja1) của tinh hoàn chủ yếu nằm giữa các tế bào Sertoli liền kề và tế bào mầm, cần thiết cho sự phát triển bình thường của tinh hoàn. Ở chuột, khi Cx43 bị cạn kiệt thì kích thước và trọng lượng tinh hoàn giảm đáng kể, quá trình sinh tinh bị ngưng tại 95% ống sinh tinh và số lượng ống sinh tinh giảm đột ngột trong khi các tế bào Sertoli tăng lên gây ra hội chứng chỉ có tế bào Sertoli (Noguchi và cs., 2020). Ngoài ra, adenomatous polyposis coli (Apc) là một loại protein ức chế khối u đa chức năng, khi bị đột biến, có liên quan đến sự phát triển của các bệnh ung thư khác nhau ở người như gan, buồng trứng, nội mạc tử cung và tinh hoàn. Sự thiếu hụt Apc trong tế bào Sertoli làm rối loạn BTB và gây ra sự thất bại trong quá trình sinh tinh có thể là do ảnh hưởng của sự định vị các protein liên kết (Jiang và cs., 2014).

Yếu tố môi trường

Cadmium (Cd) là một kim loại mềm về vật lý, không thể phân hủy sinh học và có chu kỳ bán rã 15 – 30 năm ở người. Môi trường làm việc trong mỏ, sản xuất pin và chất màu có thể phơi nhiễm Cd dẫn đến sự suy giảm nghiêm trọng về khả năng sinh sản của nam giới. Stress oxy hóa là một trong những cơ chế chính của tổn thương tinh hoàn do Cd vì thúc đẩy sản xuất các loại phản ứng oxy hóa khử (reactive oxygen species – ROS), gây tổn thương DNA tinh trùng, các điểm

nổi của tế bào mầm trong ống sinh tinh bị giảm, mất các protein màng tích hợp tại giao diện tế bào Sertoli và BTB (Marini và cs., 2022). Ngoài ra, nitride oxide (NO) được tổng hợp từ các cytokine tiền viêm trong đại thực bào và tế bào T, kích thích cơ quan sinh sản điều tiết hormone bất thường, GnRH tăng thúc đẩy LH cũng tiết quá mức, thấm qua mạch máu mở rộng làm phá vỡ BTB (Noguchi và cs., 2020). Hơn nữa, gần đây nhất là bài nghiên cứu về ảnh hưởng của glyphosate (GLY) đến tính toàn vẹn BTB khi tiếp xúc lâu dài, làm gián đoạn quá trình sinh tinh thông qua việc kích hoạt sự phiên mã của thụ thể estrogen (estrogen receptor – ER- α) và NADPH oxidase 1 (NOX1) dẫn đến sự tích tụ các phản ứng oxy hóa khử và tổn thương BTB. Hậu quả là chất lượng tinh trùng bị giảm đáng kể (Liu và cs., 2022).

Yếu tố vật lý

Các nghiên cứu đã chỉ ra rằng nhiệt độ cơ thể cao liên tục như bị sốt có thể làm xáo trộn BTB ngay cả khi căng thẳng bừa bãi cũng có thể dẫn đến BTB xuất hiện kẽ hở và cho phép các chất đại phân tử đi qua tinh hoàn (He và cs., 2021). Bên cạnh đó, tính liên kết và cường độ cao của tia X khi chụp X-ray cũng gây tổn hại BTB (Zhang và cs., 2015). Ngoài ra, các chấn thương do va đập hay phẫu thuật xâm lấn tác động lên trên tinh hoàn còn khiến BTB bị vỡ.

Yếu tố Covid-19

Trong vài năm trở lại đây, các di chứng cơ thể mắc phải sau dịch COVID-19 luôn là vấn đề được các nhà khoa học quan tâm và nghiên cứu, đặc biệt là về nam giới vì nguy cơ suy giảm khả năng sinh sản. SARS-CoV-2 là một loại beta-coronavirus mới chứa bộ gen mã hóa bốn protein cấu trúc chính tạo thành hình dạng ba chiều. SAR-CoV-2 lây nhiễm vào tế bào chủ qua các thụ thể như ACE2, TMPRSS2. Tinh hoàn là một trong những mô cơ thể có biểu hiện mRNA và protein ACE2 cao nhất ở tế bào Leydig. Do đó, việc gắn SARS-CoV-2 vào thụ thể ACE2

có thể làm tăng biểu hiện của ACE2 và bắt đầu các phản ứng miễn dịch gây trở ngại cho chức năng của tế bào Sertoli và Leydig. Hầu hết các nghiên cứu đều không phát hiện thấy vật liệu gen của virus SARS-CoV-2 trong các mô tinh hoàn, điều này có thể giải thích rằng tinh hoàn không có khả năng bị tổn thương trực tiếp bởi virus này nhưng không tránh khỏi tác động gián tiếp như là phản ứng viêm, miễn dịch thứ phát, tăng thân nhiệt, thiếu oxy và thuốc steroid (He và cs., 2021). Vì vậy, các chức năng tuyến sinh dục nam có sản xuất steroid, dễ bị tổn thương do SARS-CoV-2 và điều chỉnh mức độ tự thực (autophagy) trong tế bào mầm, gây tổn thương ống sinh tinh, giảm số lượng tế bào Leydig và gây viêm tế bào lympho trong tinh hoàn của bệnh nhân mắc COVID-19 (Liu và cs., 2021).

Tác động đến quá trình sinh tinh

BTB bị hư hỏng cùng với sự gia tăng ROS sẽ gây tổn thương các enzyme quan trọng liên quan đến quá trình hình thành steroid ở tinh hoàn, giảm mức testosterone, hình thái bất thường và số lượng tinh trùng thấp (Marini và cs., 2022). Bên cạnh đó, tinh hoàn bị viêm do cytokine sẽ khiến biểu mô ống sinh tinh bị tổn thương nghiêm trọng, dẫn đến bong tróc và apoptosis tế bào mầm. Khi BTB bị vỡ, các tế bào tinh có thể đi vào trong máu và gây ra đáp ứng miễn dịch nếu cơ thể lầm tưởng chúng là các dị vật xâm lấn. Khi đó, các kháng thể kháng tinh trùng (Antisperm antibody – ASA) có thể đi vào trong các ống, liên kết với kháng nguyên ở đầu tinh trùng khiến tinh trùng không thể thụ tinh với noãn hoặc bám vào đuôi tinh trùng để tinh trùng không thể di chuyển, gây ra các vấn đề về vô sinh nam (Robert và cs., 2015). Tùy theo mức độ xâm nhập của ASA mà dẫn đến nhiều hậu quả khác nhau như tinh trùng ít, yếu hoặc nặng hơn nữa là vô tinh (azoospermia) hay còn gọi là hội chứng tế bào Sertoli.

Một số các nghiên cứu đã chỉ ra rằng SARS-CoV-2 có kích thước 70 – 100 nm có thể vượt qua BTB, kích hoạt phản ứng miễn dịch

trong tinh hoàn, dẫn đến viêm tinh hoàn do tự miễn (He và cs., 2021). Trong một bài báo cáo năm 2020 khi giải phẫu mẫu tinh hoàn và mào tinh trên 6 bệnh nhân mắc COVID-19 đã qua đời và mẫu tinh dịch của 23 bệnh nhân nội trú đang hồi phục có biểu hiện về sự mỏng đi của ống sinh tinh, các mô kẽ bị phù nề, sự tiết hồng cầu ở mào tinh hoàn và hiện diện của kháng thể hồng cầu IgG trong ống sinh tinh là phản ứng tự miễn thứ phát đến virus (Li và cs., 2020). Bên cạnh đó, số lượng tế bào T lympho và đại thực bào tăng lên với tỷ lệ 2,35 so với nhóm chứng là 1,44. Ngoài ra, mật độ tinh trùng trong mẫu tinh dịch được ghi nhận nhỏ hơn 15 triệu ở 39,1% bệnh nhân trong khi đến 60,9% bệnh nhân có số lượng bạch cầu nhiều hơn 6 triệu. Từ đó, sự xâm nhập của bạch cầu có thể làm suy giảm sản xuất testosterone, tổn hại BTB và gây ra sự phá hủy biểu mô ống sinh tinh (Li và cs., 2020).

HƯỚNG TIẾP CẬN ĐIỀU TRỊ CHO CÁC TRƯỜNG HỢP TỔN THƯƠNG HÀNG RÀO MÁU – TINH HOÀN

Hiện tại, các phác đồ điều trị cho những tổn thương của BTB chủ yếu tập trung vào những hậu quả mà sự xâm nhập của ASA gây ra cho quá trình sinh tinh dựa trên mức độ tác động khác nhau. Nếu trường hợp chỉ làm giảm chất lượng tinh trùng thì điều trị nội tiết (liệu pháp steroid) hoặc bơm tinh trùng vào buồng tử cung (Intrauterine insemination – IUI) là những lựa chọn không xâm lấn được ưu tiên. Việc lọc rửa tinh trùng có thể làm loãng hoặc loại bỏ các kháng thể không liên kết vì ASA chủ yếu liên kết với tinh trùng sau khi xuất tinh nên phương pháp này có thể cản trở ASA liên kết với số lượng tinh trùng di động cao hơn và tách ra sau khi lọc rửa (Gupta và cs., 2022).

Các kỹ thuật thu nhận tinh trùng bằng phương pháp chọc hút mào tinh (Percutaneous epididymal sperm aspiration – PESA), phẫu thuật trích tinh trùng từ tinh hoàn (Testicular sperm extraction – TESE) và vi phẫu tinh hoàn (micro-TESE) thường được áp dụng cho bệnh

nhân bị vô tinh. Tiêm tinh trùng vào bào tương noãn (Intra-cytoplasmic sperm injection – ICSI) là kỹ thuật duy nhất cho các trường hợp này. Trong một báo cáo của Basukarno và cộng sự so sánh kết quả ICSI khi thực hiện thu nhận tinh trùng từ thủ thuật trên 40 bệnh nhân vô tinh tương ứng với hai kỹ thuật PESA (55,0%) và TESE (32,5%); sau khi thực hiện ICSI thì có 75,0% cặp vợ chồng mang thai, tỷ lệ trẻ sinh ra khỏe mạnh là 30,0% và tỷ lệ sảy thai là 40,0% (Basukarno và cs., 2016). Bên cạnh đó, ICSI có thể khắc phục tình trạng vô sinh miễn dịch do sự hiện diện của ASA, tỷ lệ thai lâm sàng không khác biệt về ý nghĩa thống kê khi so với nhóm chứng tương ứng là 42% và 52% (KTC 95%, $P > 0,05$); ngoài ra, ASA trong tinh dịch không liên quan đến kết quả sinh sản âm tính (tỷ lệ thụ tinh và thai lâm sàng) sau ICSI (Gupta và cs., 2022). Đồng thời, các nghiên cứu khác khuyến nghị ICSI là lựa chọn đầu tiên vì mang lại tỷ lệ có thai trên mỗi chu kỳ cao hơn so với IUI hoặc IVF. Cụ thể hơn nữa là tinh trùng người chồng có ASA khi thụ tinh với noãn vợ thì cho thấy tỷ lệ trẻ sinh ra ở IVF chỉ bằng một nửa so với ICSI (Lu và cs., 2019).

Một số giải pháp để giảm sự phá hủy BTB do yếu tố môi trường là sử dụng ML171, một chất ức chế NOX1 có chọn lọc giúp hạn chế stress oxy hóa thông qua việc giảm sản xuất ROS từ NOX1 xuống 3 lần, tăng cường hoạt động của superoxide dismutase (SOD) và catalase (CAT) thúc đẩy sản xuất các chất chống oxy hóa (Liu và cs., 2022). Bên cạnh đó, tác động ngược lại của Melatonin (Mel) đối với kiến trúc tế bào của BTB mới được công nhận rõ hơn trong một năm trở lại đây dựa trên các kết quả tổng thể về vai trò của Mel trong việc cải thiện sức khỏe tinh hoàn, ức chế biểu hiện độc tính của Cd, hoạt động như bộ lọc ROS, kích thích hiệu quả của một số enzyme chống oxy hóa; từ đó, góp phần thúc đẩy thành công sinh sản, bảo tồn chất lượng tinh trùng tốt khỏi tổn thương DNA và duy trì khả năng di động (Venditti và cs., 2021). Cụ thể là khả năng di động của tinh

trùng được chứng minh ở nhóm sử dụng Mel có sự tương đồng về tỷ lệ với nhóm đối chứng lần lượt là 88,7% và 87,0% ($P < 0,05$); đặc biệt tỷ lệ này ở nhóm Cd chỉ có 59,5% nhưng được cải thiện tỷ lệ lên đến 74,8% sau khi điều trị với Mel. Tương tự, bất thường hình dạng tinh trùng ở nhóm Cd (11,8%) cũng được giảm mạnh khi sử dụng Mel (7,2%). Mặt khác, sự giảm tổn hại BTB do yếu tố vật lý (tia X) được xử lý bằng việc dùng N-Acetyl-L-Cysteine (NAC), một phân tử không độc hại xâm nhập vào tế bào và hoạt động như một chất chống oxy hóa với liều 125 mg/kg 1 giờ trước khi chiếu xạ với liều lượng 40 Gy có thể làm giảm đáng kể sự xâm nhập của kháng thể hồng cầu IgG vào các ống sinh tinh bằng phương pháp nhuộm miễn dịch huỳnh quang và đánh giá dựa trên sự bắt màu của vùng mà IgG xâm nhập (Zhang và cs., 2015). BAPTA-AM là một chelator của ion calcium, không những giúp giảm đáng kể các tổn thương độc hại gây ra bởi các yếu tố môi trường, giảm biểu hiện của protein tự thực p62 và LC3 mà còn tăng biểu hiện của các protein liên kết tế bào ở BTB như Occludin, Claudin-11 và Cx43 (She và cs., 2021). Tương tự, Luteolin là một hợp chất thuộc nhóm flavonoid, có thể ngăn sai hỏng BTB và tổn thương tinh hoàn thông qua việc kích hoạt hoạt động phiên mã của protein Nrf2 và tăng biểu hiện của Cx43 (Fard và cs., 2021). Một chất khác thuộc nhóm glycoside iridoid là aucubin không chỉ hỗ trợ giảm stress oxy hóa mà còn giúp giảm tỷ lệ hình dạng tinh trùng bất thường, apoptosis của SC, chấn thương tinh hoàn và tổn hại BTB bằng cách tăng biểu hiện protein Nrf2 để ức chế kích hoạt c-Jun N-terminal kinase (JNK) (Fard và cs., 2021). Ngoài những hợp chất sinh học trên thì ascorbic acid, một loại vitamin C quen thuộc được cho rằng có thể ức chế hoạt động của TGF- β 3 và p38 MAPK phosphorylation, từ đó hạn chế được tổn thương BTB (Chen và

cs., 2018). Gần đây, liệu pháp được thực phẩm được nghiên cứu nhiều hơn để giảm thiểu các can thiệp xâm lấn cho tinh hoàn như sự kết hợp giữa myo-inositol (MI) và selenium (Se) có thể tăng nồng độ testosterone, cải thiện tổ chức cấu trúc BTB và tăng hàm lượng Claudin-11 (Marini và cs., 2022).

KẾT LUẬN

Tóm lại, BTB không chỉ có vai trò chính trong việc thiết lập các điều kiện thuận lợi cho quá trình sinh tinh mà còn là sự phân lập miễn dịch vì ảnh hưởng đến sự biểu hiện và phân bố của các protein (Noguchi và cs., 2020). Vì vậy, BTB bị vỡ sẽ dẫn đến sự xâm nhập của miễn dịch hồng cầu và bạch cầu, tấn công tinh trùng và ảnh hưởng nghiêm trọng đến quá trình sinh tinh. Trong tương lai, các biện pháp ngăn chặn và điều trị tổn thương BTB cần được thiết lập và nghiên cứu sâu để giải quyết các vấn đề vô sinh nam do ảnh hưởng từ bệnh lý và môi trường.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Fard S.G, Shoorai H và Mohaqiq M. (2021). The role of different compounds on the integrity of blood–testis barrier: A concise review based on in vitro and in vivo studies. *Gene* 780.
2. Gupta S, Finelli R và Agarwal A. (2022). Antisperm antibody testing: A comprehensive review of its role in the management of immunological male infertility and results of a global survey of clinical practices. *The World Journal of Men's health*.
3. He Y.F, Wang J và Ren J. (2021). Effect of covid-19 on male reproductive system – A systematic review. *Front Endocrinol*, 12:677701.
4. Ilani N, Armanious N và Lue Y.H. (2012). Integrity of the blood–testis barrier in healthy men after suppression of spermatogenesis with testosterone and levonorgestrel. *Human Reproduction*, 27(12):3403–3411.
5. Li H.G, Xiao X.Y và Zhang J. (2020). Impaired spermatogenesis in COVID-19 patients. *EclinicalMedicine* 28.
6. Liu J.B, Li Z.F và Lu L. (2022). Glyphosate damages blood–testis barrier via NOX1-triggered oxidative stress in rats: Long-term exposure as a potential risk for male reproductive health. *Environment International* 159.
7. Liu W.Z, Li H.L. (2021). COVID-19: ORF8 synthesizes nitric oxide to breach the blood–brain/testis barrier and damage the reproduction system.
8. Lu S.M, Li X, Wang S.L và cộng sự. (2019). Success rates of in vitro fertilization versus intracytoplasmic sperm injection in men with serum anti-sperm antibodies: a consecutive cohort study. *Asian Journal of Andrology*, 21(0):473–477.
9. Marini H.R, Micali A, Squadrito G và cộng sự. (2022). Nutraceuticals: A new challenge against Cadmium-Induced testicular injury. *Nutrients* 2022, 14(0):663.
10. Venditti M, Rhouma M.B và Romano M.Z. (2021). Evidence of melatonin ameliorative effects on the blood–testis barrier and sperm quality alterations induced by cadmium in the rat testis. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 226.