



MÔ KẾ PHỔI VÀ BỆNH MÔ KẾ PHỔI: ĐẠI CƯƠNG

TS. BS. NGUYỄN VĂN THÀNH

Tóm tắt:

MÔ KẾ PHỔI

Cấu trúc phổi của động vật có vú được tối ưu hóa để phục vụ chức năng chính của nó là trao đổi khí. Quá trình này diễn ra ở vùng phế nang (nhu mô), nơi không khí và máu được đưa đến gần nhau trên một bề mặt lớn. Không khí đến lòng phế nang thông qua một cây đường dẫn khí. Máu chảy trong một mạng lưới mao mạch nằm trong vách ngăn giữa các phế nang. Hàng rào giữa không khí và máu bao gồm biểu mô phế nang liên tục (một khảm của các tế bào biểu mô phế nang loại I và loại II), nội mạc mao mạch liên tục và lớp mô liên kết ở giữa.

Các chuyển động hô hấp khiến phổi phải chịu được những thách thức về mặt cơ học trong suốt cuộc đời. Các phế nang phải được bảo vệ khỏi tình trạng căng quá mức cũng như không bị xẹp lại. Sự ổn định về mặt cơ học của nhu mô được đảm bảo bởi hai thành phần: mạng lưới sợi mô liên kết nằm trong mô kẽ (trực, trong tiểu thùy phổi, dưới màng phổi) và hệ thống chất diện hoạt. Các sợi mô liên kết tạo thành xương sống của phổi, căng liên tục. Chất diện hoạt là sản phẩm tiết của tế bào biểu mô phế nang loại II và bao phủ biểu mô phế nang như một lớp màng mỏng, liên tục và có hoạt tính sinh học.

BỆNH MÔ KẾ PHỔI

Bệnh phổi kẽ (ILD) là thuật ngữ chung dùng để chỉ một nhóm lớn các bệnh gây ra sẹo (xơ hóa) phổi. Sẹo gây ra tình trạng cứng ở phổi khiến việc thở và đưa oxy vào máu trở nên khó khăn. Tổn thương phổi do ILD thường không thể phục hồi và nặng dần theo thời gian.

Bất kỳ ai cũng có thể mắc bệnh phổi kẽ, bao gồm cả trẻ em. Nhiều yếu tố có thể làm tăng nguy cơ mắc hoặc gây ra ILD bao gồm phơi nhiễm ô nhiễm khí thở, di truyền, một số loại thuốc hoặc phương pháp điều trị y tế như xạ trị hoặc hóa trị. Những người mắc các bệnh tự miễn như bệnh sarcoidosis hoặc viêm khớp dạng thấp cũng có nguy cơ mắc ILD cao hơn. Thật không may, trong nhiều trường hợp, chẳng hạn như xơ phổi tự phát, nguyên nhân có thể không được biết rõ.

Triệu chứng phổ biến nhất của tất cả các ILD là khó thở. Triệu chứng này thường kèm theo ho khan, khó chịu ở ngực, mệt mỏi và đôi khi là sụt cân. Trong hầu hết các trường hợp, khi các triệu chứng xuất hiện thì phổi đã bị tổn thương nên điều quan trọng là phải được chẩn đoán ngay. Để chẩn đoán ILD, bên cạnh thông tin về tiền sử sức khỏe là rất quan trọng còn cần các xét nghiệm, nhất là chẩn đoán hình ảnh, chức năng hô hấp và có thể cần các thủ thuật xâm lấn hơn, như nội soi phế quản hoặc sinh thiết phổi.

Phương pháp điều trị ILD khác nhau tùy thuộc vào loại ILD được chẩn đoán và mức độ nặng. Tổn thương phổi do ILD thường không thể phục hồi và tiến triển dần, vì vậy phương pháp điều trị thường tập trung vào việc làm giảm các triệu chứng, cải thiện chất lượng cuộc sống và làm chậm quá trình tiến triển của bệnh. Thuốc, chẳng hạn như corticosteroid, có thể được sử dụng để giảm viêm ở phổi. Bên cạnh đó, bệnh nhân cũng cần các trị liệu không thuốc như liệu pháp oxy, phục hồi chức năng phổi. Trong những trường hợp xấu nhất có thể xem xét ghép phổi.



ĐẶT VẤN ĐỀ

Nếu so với phế quản, nhu mô phổi, thì khoảng kẽ phổi (lung interstitium) là khu vực được cho là khá yên tĩnh và không được chú ý nhiều cả trong học thuật lẫn thực hành. Thực ra khoảng kẽ đóng vai trò rất quan trọng trong hoạt động sinh lý phổi, phế quản. Thể tích và áp suất khoảng kẽ là yếu tố chính tham gia vào nhiều quá trình sinh lý bệnh, cấp, bán cấp hoặc mạn tính.

Bệnh phổi kẽ (Interstitial lung disease, ILD) là thuật ngữ chung cho khoảng 200 loại bệnh khác nhau có thể dẫn đến tình trạng viêm và xơ hóa mô phổi. Hình ảnh ILD đặc trưng gồm tình trạng khó thở tiến triển, ho, thiếu oxy, giảm chức năng phổi, thâm nhiễm lan tỏa hai bên trên hình ảnh X-quang ngực, viêm, xơ hóa, hạn chế khả năng vận động và giảm chất lượng cuộc sống. Hầu hết các trường hợp ILD là do một yếu tố nguyên nhân, chẳng hạn như tiếp xúc với chất gây dị ứng, vật liệu độc hại, amiăng, thuốc hoặc bệnh tự miễn dịch tiềm ẩn.

Sự hình thành bệnh lý ở những trường hợp này là một quá trình phức tạp, chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố, bao gồm cả các đặc điểm di truyền của cá nhân người bệnh và việc tiếp xúc với các chất ô nhiễm từ môi trường. Xơ phổi tự phát (Idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) là dạng ILD hung hãn nhất, gây ra tình trạng xơ phổi tiến triển và vĩnh viễn. Bệnh này gây ra bệnh phổi mạn tính và không thể phục hồi, tiên lượng xấu, với thời gian sống sót trung bình là 3-5 năm sau khi chẩn đoán nếu không được điều trị [1-3]. Mặc dù hai loại thuốc chống xơ hóa đã chứng minh được sự giảm đáng kể tỷ lệ tiến triển của bệnh, nhưng vẫn khó có thể dự đoán tiên lượng đối với từng bệnh nhân [1-3].

Thuật ngữ ILD cùng với các chữ viết tắt của nó thường gây nhầm lẫn cho các bác sĩ lâm sàng và có một số sự mơ hồ, thiếu chính xác có thể phản ánh sự hiểu biết không đầy đủ về nhiều quá trình trong nhóm bệnh lý này [4]. Bản thân thuật ngữ bệnh phổi kẽ cũng có phần không chính xác. Mô kẽ là thuật ngữ rộng để chỉ các cấu trúc nằm ngoài tế bào và mạch máu ở phổi, tuy nhiên nhiều bệnh được phân loại là ILD thường liên quan đến khoảng không khí phế nang cũng như mô kẽ gian phế nang [5,6], khiến cho sự phân biệt này trở nên khó khăn và có phần tùy tiện [4]. Các thuật ngữ thay thế cho ILD bao gồm bệnh nhu mô phổi lan tỏa (diffuse parenchymal lung disease) và bệnh phổi lan tỏa (diffuse lung disease), tuy nhiên, những thuật ngữ này có lẽ cũng không chính xác và chưa được áp dụng rộng rãi.

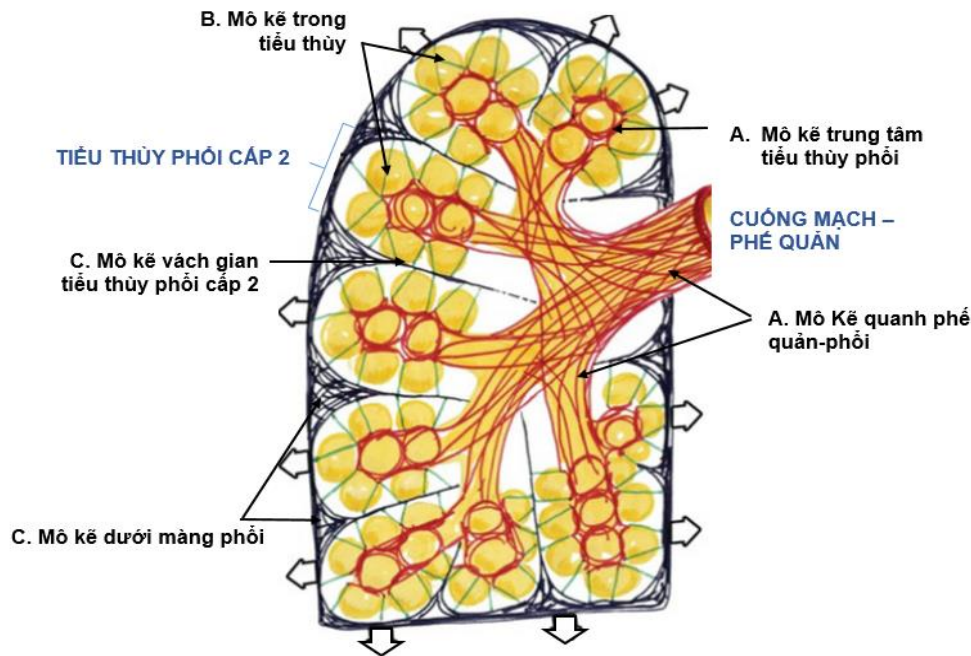
Mục đích của tổng quan này là đề cập khái quát tới khái niệm mô kẽ, nhất là mô kẽ vách gian phế nang và bệnh phổi kẽ (ILD), đặc biệt nhấn mạnh vào định nghĩa, phân loại, nguyên nhân.

GIẢI PHẪU VÀ CHỨC NĂNG MÔ KẼ PHỔI

Mô kẽ phổi (Pulmonary interstitium)

Như trên đã nói, khoảng kẽ phổi, nằm giữa các mạch máu và tế bào, cung cấp môi trường chất lỏng và cấu trúc xung quanh các tế bào đó. Với ý niệm như vậy có thể hình dung cấu trúc mô kẽ

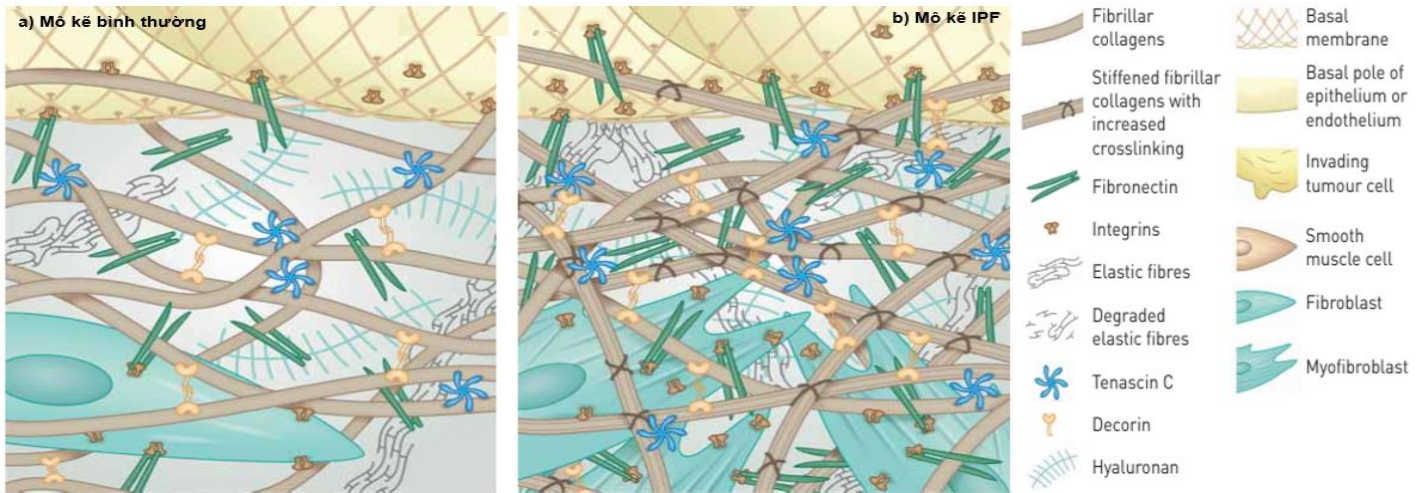
phổi là thành phần ở 3 khu vực: Mô quanh phế quản - mạch máu (còn gọi là mô kẽ trục, axial), mô vách gian phế nang (còn gọi là mô kẽ trong tiểu thùy - intralobular hay mô kẽ nhu mô - parenchymal) và mô dưới màng phổi (hay ngoại vi - periferal). Mô kẽ ở ba khu vực này có sự kết nối liên tục với nhau và hình thành một cấu trúc khung của phổi với trương lực ổn định (**Hình 1**).



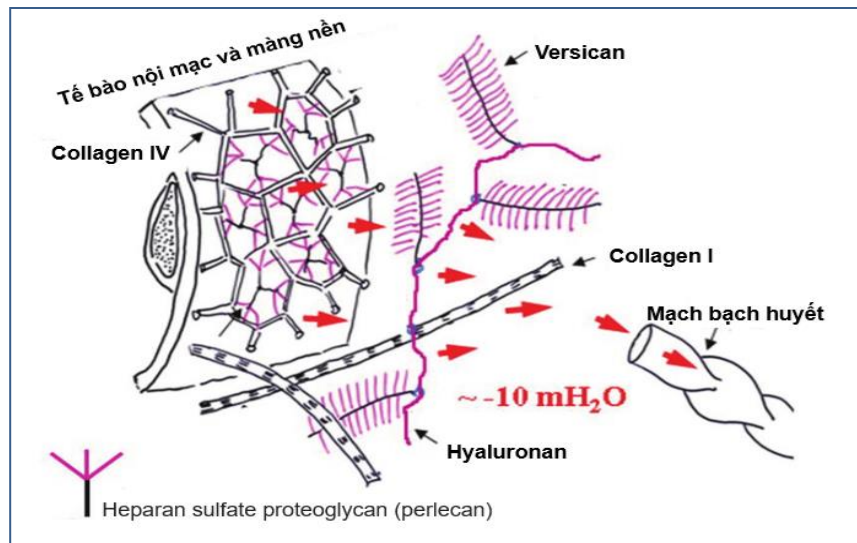
Hình 1. Sơ đồ cấu trúc mô kẽ và phân loại. A: Mô kẽ trục; B: Mô kẽ trong tiểu thùy phổi; C: Mô kẽ dưới màng phổi (Nguồn trích dẫn: *Internet*).

Thành phần cấu trúc của mô kẽ, được gọi chung là cấu trúc nền ngoại bào (hay ma trận ngoại bào, extracellular matrix, ECM), chủ yếu bao gồm các sợi collagen (loại I, III), sợi đàn hồi (elastin), vi sợi (microfibrils) và glycosaminoglycan (GAG). Các GAG được sulfat hóa (heparin/heparan sulfat, chondroitin/dermatan sulfat và keratan sulfat) và không sulfat (hyaluronan). Các GAG sulfat liên kết cộng hóa trị với khung protein tạo ra một đại phân tử được gọi là proteoglycan. Các GAG sulfat này mang điện tích âm và do đó có khả năng thu hút và liên kết các cation, chẳng hạn như các ion natri [7,8]. Các thành phần cấu trúc kẽ này tạo ra những đóng góp cơ học riêng biệt cho mỗi quan hệ giữa thể tích kẽ và áp suất dịch kẽ. Khi nuôi cấy nguyên bào sợi *in vitro* trong gel collagen, các nguyên bào sợi bám vào các sợi collagen và bằng cách tạo ra lực căng lên các điểm bám đó, làm giảm thể tích gel [9]. Sự nén gel qua trung gian nguyên bào sợi này được tăng cường *in vitro* bởi yếu tố tăng trưởng có nguồn gốc từ tiểu cầu và bị ức chế bởi các chất trung gian gây viêm, IL-1a và PGE₂ [10-12]. Một hiệu ứng tương tự trong cấu trúc ngoại bào của mô liên kết lỏng lẻo được tìm thấy trên khắp cơ thể, nơi các nguyên bào sợi bám vào nhiều sợi collagen thông qua các kết nối integrin và nén chặt ma trận cấu trúc này (**Hình 2**). Hiệu ứng của tác động như trên, phối hợp với mạng lưới vi sợi, có tác dụng làm giảm thể tích kẽ và tăng áp lực kẽ. Ngược lại, GAG, đặc biệt là hyaluronan, tạo ra áp suất thẩm trương tự như một miếng bọt biển có tác dụng làm tăng thể tích kẽ và giảm áp lực dịch kẽ. Mỗi quan hệ

áp suất - thể tích dịch kẽ phản ánh sự tương tác giữa hai lực cơ học cân bằng (**Hình 3**). Ba chức năng cơ bản của mô kẽ là tạo ra tác động lực lên phổi, thăng bằng dịch và tham gia vào cơ chế viêm, sửa chữa cấu trúc.



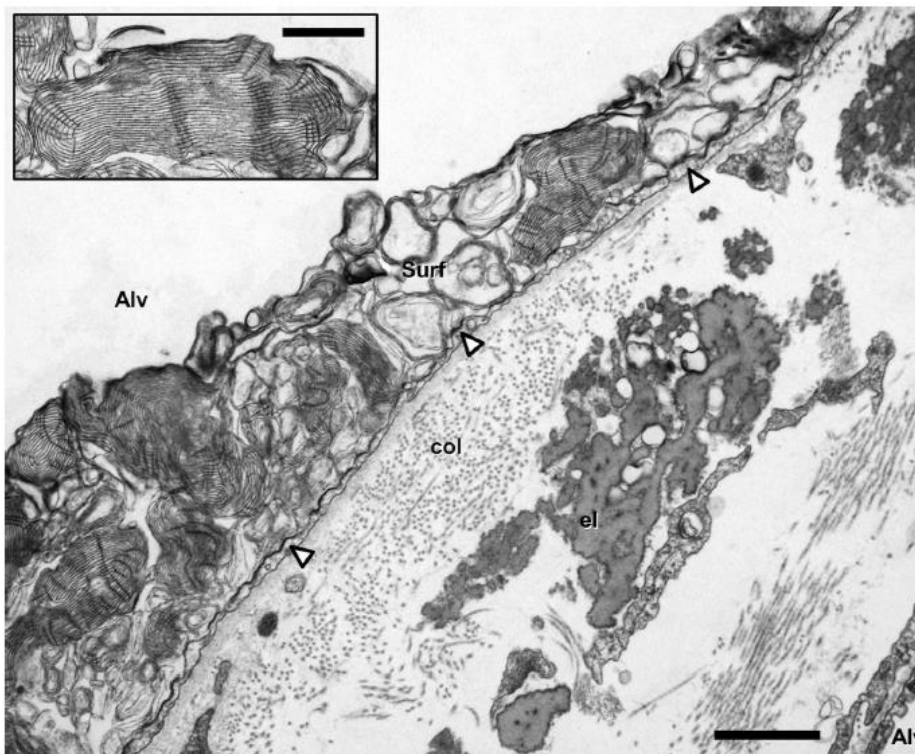
Hình 2. a. ECM kẽ khỏe mạnh ở người bình thường được duy trì nhờ hoạt động của các nguyên bào sợi thường trú và đại diện cho một mạng lưới lỏng lẻo của sợi collagen, elastin và fibronectin neo vào màng đáy của lớp tế bào biểu mô. b) Mô kẽ trong xơ phổi tự phát (IPF): Các nguyên bào sợi biệt hóa thành các nguyên bào sợi cơ có khả năng tăng co rút, lắng đọng ở mức độ cao các phân tử ECM vào khoảng kẽ và làm tăng đáng kể độ cứng của ECM bằng cách liên kết chéo cộng hóa trị bằng sợi collagen và elastin (Nguồn trích dẫn: *Burgstaller G et al. The instructive extracellular matrix of the lung: basic composition and alterations in chronic lung disease. Eur Respir J 2017; 50: 1601805*).



Hình 3. Mô tả thành phần hữu hình và động học dịch trong khoảng kẽ phổi (Nguồn *Internet*)

Mô kẽ gian phế nang

Mô kẽ gian phế nang, tức là khoảng giới hạn giữa biểu mô phế nang và màng đáy nội mạc mao mạch (nằm trong phân nhóm mô kẽ trong tiểu thùy phổi), chứa các tế bào và mạng lưới ngoại bào gồm các sợi đàn hồi (elastin) và các bó sợi tạo keo (collagen) dạng dải. Các tế bào có mặt phong phú nhất trong mô kẽ là nguyên bào sợi (fibroblast). Chúng là quần thể tế bào không đồng nhất. Trong khi các nguyên bào sợi "cổ điển" sản xuất và duy trì cấu trúc nền ngoại bào, thì nhiều nguyên bào sợi trong số chúng chủ yếu có đặc tính co rút. Các nguyên bào sợi cơ này chứa các sợi đi qua qua vách ngăn phế nang, do đó kết nối hai mặt biểu mô của vách ngăn và gia cố không gian kẽ. Thông qua các lỗ ở màng đáy, nguyên bào sợi cơ có thể liên kết trực tiếp biểu mô phế nang và nội mạc mao mạch. Do đó, hàng rào máu - khí có những phần dày nơi tập trung nhân tế bào và mạng lưới sợi (do đó cung cấp khả năng tái tạo và độ ổn định cơ học) và những phần mỏng nơi biểu mô phế nang và nội mạc mao mạch chia sẻ một màng đáy chung (do đó ngăn ngừa sự tích tụ chất lỏng và giảm thiểu độ dày của hàng rào khuếch tán xuống mức nhỏ hơn đáng kể, $<1\mu\text{m}$ ở khu vực này) (**Hình 4**). Trong phổi người, khoảng một nửa tổng bề mặt hàng rào khuếch tán là cấu trúc mỏng.



Hình 4. Hình cấu trúc vách gian phế nang dưới kính hiển vi điện tử. Vách ngăn giữa các phế nang với các sợi collagen (col) và các sợi đàn hồi (el). Biểu mô phế nang (phần mở rộng tế bào loại I mỏng được đánh dấu bằng đầu mũi tên) được phủ bằng một lớp lót chứa chất hoạt động bề mặt trong phế nang (Surf). Alv: Lòng phế nang phế nang. Thanh tỷ lệ 1 μm . Hình chèn bên trên cho thấy myelin ống, một loại chất diện hoạt trong phế nang, ở độ phóng đại cao hơn. Thanh tỷ lệ 0,5 μm (Nguồn trích dẫn: *Lars Knudsen et al. The micromechanics of lung alveoli: structure and function of surfactant and tissue components. Histochemistry and Cell Biology (2018) 150:661-676*).



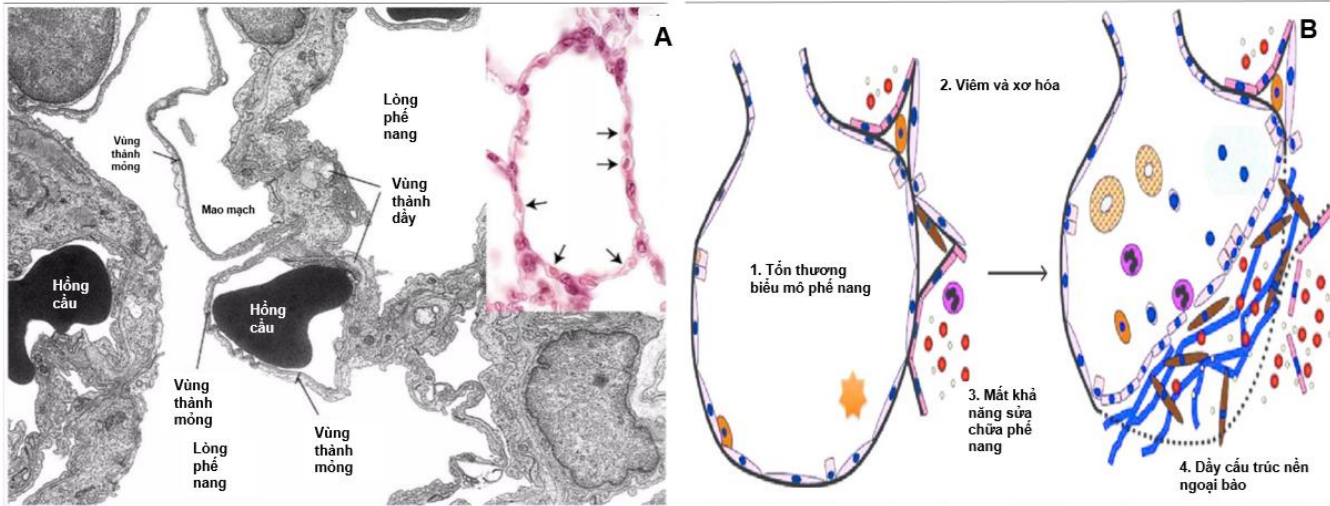
Chức năng mô kẽ trong điều kiện bình thường

Trong hoạt động hô hấp, hiện tượng co giãn của phổi làm cho các khoảng khí xa của nhu mô phổi liên tục chịu những thay đổi về thể tích và áp lực mà trong đó có vai trò quan trọng của mô kẽ phổi tham gia chi phối và điều hòa.

Một mạng lưới sợi được thiết kế hiệu quả để phục vụ cho việc ổn định các khoảng không khí xa trong việc chống chịu và truyền các thay đổi liên quan đến lực co hồi của phổi (áp lực xuyên phế nang). Trong cơ thể sống, áp suất tại bề mặt màng phổi so với áp suất khí quyển thường là âm và chủ yếu dựa trên lực đàn hồi của phổi có nền tảng trong mạng lưới sợi đàn hồi và sức căng bề mặt. Các sợi trun (elastin) có mối quan hệ ứng suất - biến dạng (stress-strain relationship) tuyến tính trong một phạm vi biến dạng rộng, cho phép tăng gấp đôi chiều dài ban đầu của nó (khoảng 200%) để các sợi này góp phần vào sự co lại hay giãn ra tạo sự ổn định nhu mô phổi ở các thể tích phổi thấp hơn. Các sợi collagen (sợi tạo keo) có dạng cong xoắn nhiều hay ít ở các thể tích phổi thấp và thẳng ở các thể tích phổi lớn hơn và có mối quan hệ ứng suất - biến dạng không tuyến tính cao và có độ cứng cao.

Lớp tế bào biểu mô phế nang có khả năng co giãn thấp nhưng vẫn đảm bảo khả năng thu nhỏ và giãn ra trong hoạt động hô hấp là nhờ chúng tạo thành những nếp gấp ở vùng thành mỏng. Màng đáy của lớp biểu mô phế nang kết dính cục bộ với cấu trúc nền ngoại bào bên dưới và do vậy chịu tác động trực tiếp lực của mô kẽ mà trong đó vai trò quan trọng nhất là sợi đàn hồi (elastin) và sợi collagen. Mật độ và tính chất phân bố của các sợi này thay đổi trong quá trình lão hóa và một số tình huống bệnh lý (**hình 2**).

Như vậy, cùng với khả năng đàn hồi của lớp biểu mô phế nang và chất diện hoạt (surfactant), cấu trúc mô kẽ có vai trò quan trọng trong việc đảm bảo sự cân bằng thể tích và áp lực nhu mô phổi để duy trì hiệu quả của quá trình trao đổi khí và tuần hoàn. Trong hầu hết các tình huống, chất lỏng được lọc liên tục từ các mạch máu nhỏ vào khoảng kẽ và không được tái hấp thu [13]. Chất lỏng ở khoảng kẽ sẽ được loại bỏ thông qua dẫn lưu bạch huyết và trở lại tuần hoàn tĩnh mạch (**Hình 3**). Ở phổi, dịch kẽ còn được lọc qua bề mặt thanh mạc khoang màng phổi và sau đó cũng được đưa vào hệ thống bạch huyết. Nếu có một quá trình nào làm thay đổi sự thăng bằng này sẽ dẫn tới mất cân bằng của các ứng suất trong nhu mô phổi, làm rối loạn đặc tính cơ học phổi từ đó làm rối loạn thông khí, trao đổi khí và tuần hoàn phổi bình thường.

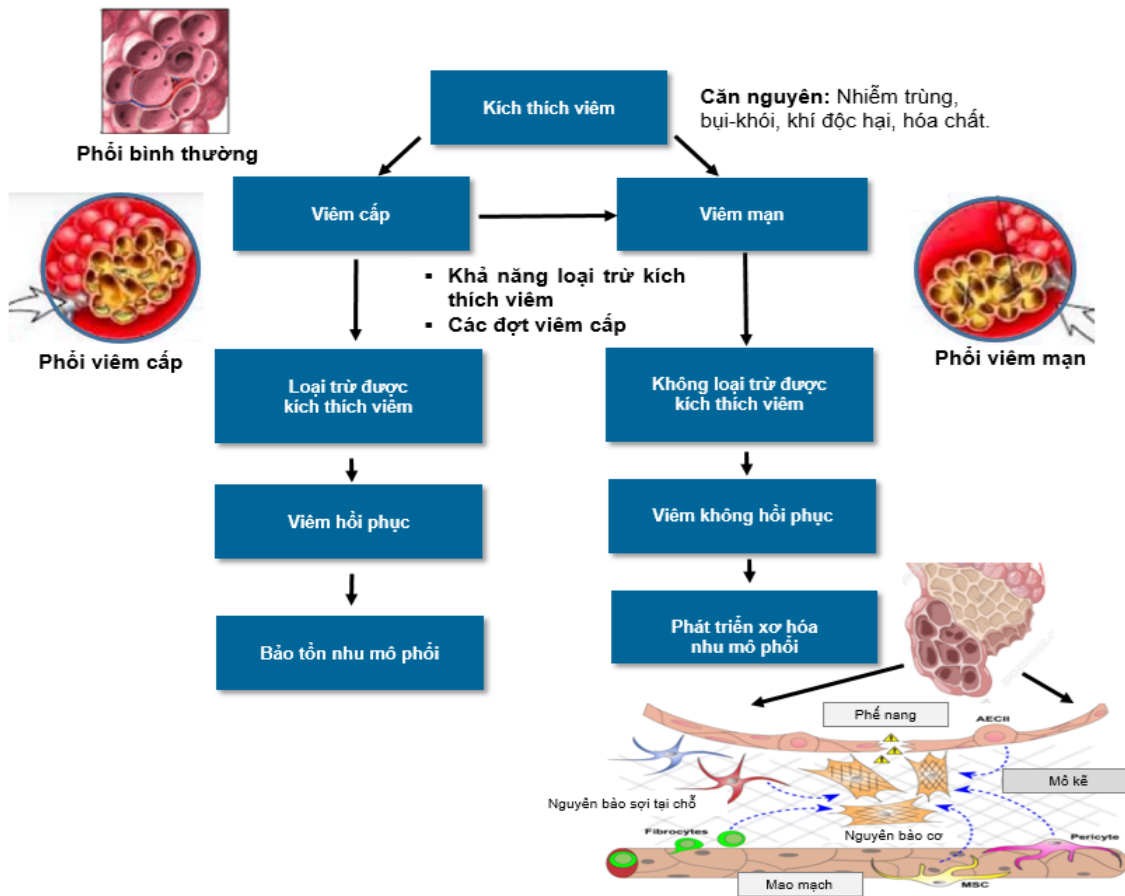


Hình 5. (A) Mô tả vi cấu trúc khoảng vách phế nang - mạch máu (màng trao đổi khí), vùng có thành dày và vùng có thành mỏng. Mũi tên chỉ hình ảnh hồng cầu trong mao mạch (trong hình đính kèm phía trên-phải). (B) Các cơ chế phân tử hình thành IPF: 1) Các tác nhân gây hại, chẳng hạn như khói thuốc lá, bụi công nghiệp, trào ngược dạ dày thực quản và nhiễm vi-rút, gây tổn thương biểu mô phế nang. 2) Các quá trình viêm và xơ hóa bắt đầu ở những cá nhân dễ bị tổn thương. 3) Sửa chữa biểu mô phế nang không thành công do tăng apoptosis và lão hóa sớm. 4) Hình thành các ổ nguyên bào sợi, dẫn đến biến dạng cấu trúc phổi và suy giảm trao đổi khí (Nguồn trích dẫn: *Internet*).

Rối loạn chức năng mô kẽ: tổn thương phổi và xơ hóa

Các bệnh lý phổi do tổn thương phổi cấp tính hay mạn tính có thể gây trở ngại nghiêm trọng cho thông khí đồng nhất. Thông khí không đồng nhất xảy ra trong bối cảnh rối loạn chức năng chất diện hoạt, xẹp phế nang, phù phế nang, viêm, tái tạo xơ hóa khu trú hay lan tỏa.

Viêm là yếu tố chính trong quá trình phát triển xơ phổi. Tổn thương phổi cấp tính (Acute lung injury, ALI) và biểu hiện nặng hơn của nó, hội chứng suy hô hấp cấp tính (acute respiratory distress syndrome, ARDS), là các dạng viêm phổi cụ thể, đặc trưng bởi sự thay đổi lan tỏa của phế nang, phù phổi không do tim, viêm tại chỗ và toàn thân, dẫn đến suy phổi tiến triển và giảm oxy máu. Hàng năm, hơn 3 triệu người trên thế giới bị ảnh hưởng bởi ARDS, trong khi tỷ lệ tử vong dao động từ 35% đến 46% [14,15]. Yếu tố góp phần đáng kể nhất vào tỷ lệ mắc bệnh và tử vong do ARDS trong những năm gần đây là đại dịch do vi-rút corona gây ra. Tuy nhiên, một số lượng lớn các kích thích và bệnh tật cũng có thể đóng vai trò là các yếu tố nguyên nhân gây ra ALI và ARDS, bao gồm viêm phổi do vi khuẩn hay do các loại vi-rút khác (*Influenza A virus* hoặc *Rhinovirus*), thở máy liên tục, hóa chất, thuốc lá điện tử, chấn thương não cấp tính, nhiễm trùng huyết, viêm tụy cấp tính và nhiều bệnh lý khác.



Hình 6. Các kích bản chung về sự phát triển của viêm phổi: Các biến thể và hậu quả (Nguồn trích dẫn: Savin, I.A. et al. *Pulmonary Fibrosis as a Result of Acute Lung Inflammation: Molecular Mechanisms, Relevant In Vivo Models, Prognostic and Therapeutic Approaches. Int. J. Mol. Sci.* **2022**, *23*, 14959. Vẽ lại)

Cấu trúc nền ngoại bào (Extracellular matrix, ECM) là một cấu trúc hỗ trợ cơ học cho kiến trúc phổi ở trạng thái cân bằng động giữa quá trình phá hủy và tái tạo. Như đã trình bày ở trên, thành phần ECM gồm nhiều loại protein và glycoprotein, trong đó có protein cấu trúc (collagen và elastin), protein kết dính (fibronectin và tenascin) và glycosaminoglycan proteoglycan. Các sợi collagen, bao gồm các loại collagen I, II, III, V và IX, là các thành phần phổ biến nhất của ECM trong phổi, một mặt hỗ trợ tạo hình và kích thước phổi, mặt khác cung cấp độ đàn hồi và co giãn của phổi [16]. Các protein kết dính của ECM, chẳng hạn như fibronectin và tenascin, là các phối tử của thụ thể kết dính tế bào, trong khi glycosaminoglycan và proteoglycan là các thành phần cấu trúc chính của ECM, tạo thành chất nền của hầu hết các loại mô, có vai trò lắp ráp, tu sửa. Trong điều kiện sinh lý, protein ECM cung cấp hỗ trợ về mặt cấu trúc và cơ học cho mô phổi, tạo thành cơ sở cho hoạt động bình thường của tế bào, chẳng hạn như kết dính, di chuyển và tăng sinh. Tuy nhiên, trong điều kiện bệnh lý, ECM trở thành một trong những yếu tố dẫn đến sự khởi phát và tiến triển của xơ hóa. ECM, mô thu được từ những bệnh nhân bị xơ phổi, có hiện tượng biệt hóa nguyên bào sợi bình thường thành nguyên bào sợi cơ, ngay cả khi không có thành phần tế bào và cytokine. Bên cạnh đó, sự tăng tổng hợp các thành phần ECM, được kích hoạt bởi nguyên bào sợi cơ, có thể làm giảm độ đàn hồi của ECM, kích thích sinh tạo protein liên kết



Hippo Yes nhạy cảm với cơ học (YAP-1), dẫn đến gia tăng sự lắng đọng thành phần ECM và làm giảm thêm độ đàn hồi của phổi, tạo thành một trong những vòng luẩn quẩn của xơ hóa [17]. Sự tăng hiện diện của các protein ECM là một trong những dấu hiệu rõ ràng về những thay đổi không thể đảo ngược trong mô phổi, dẫn đến sự phát triển của xơ phổi ở những bệnh nhân mắc các bệnh lý phổi có nền tản viêm mạn tính như hen, bệnh phổi tắc nghẽn mạn tính (COPD) và IPF. Trong IPF, COPD và ARDS, có sự tăng sinh các thành phần ECM khác nhau như collagen loại I, III và V, fibronectin, tenascin và proteoglycan (lumican và biglycan) và các tế bào chịu trách nhiệm về việc này (như nguyên bào sợi, tế bào cơ trơn đường thở) cũng tăng sinh. Đây là đặc điểm chính ở đường thở ở những bệnh nhân bị xơ phổi và COPD [18,19].

Sự phát triển và tồn tại dai dẳng của tình trạng viêm đường thở, do nhiều bệnh viêm khác nhau gây ra, dẫn đến những thay đổi biểu hiện của các matrix metalloproteinase enzyme, men chịu trách nhiệm cho quá trình phân hủy protein ECM, nhưng vai trò của chúng trong sự phát triển của xơ phổi vẫn chưa rõ ràng. Bên cạnh chức năng phân giải protein, matrix metalloproteinase tham gia vào quá trình xử lý và kích hoạt các protein không liên kết trực tiếp với ECM (nhiều yếu tố tăng trưởng, chemokine, thụ thể tế bào), điều chỉnh chức năng bạch cầu, phòng vệ kháng khuẩn, di chuyển tế bào và các quá trình khác, vừa kích thích vừa ức chế sự phát triển xơ hóa ở phổi [20,21]. Sự phong phú của các tế bào viêm và sự suy giảm chức năng của matrix metalloproteinase dẫn đến rối loạn điều hòa ECM, từ đó kích thích sự tăng sinh tế bào cơ trơn, hoạt hóa nguyên bào sợi và tích tụ collagen. Biểu hiện α -SMA (sợi actin của nguyên bào sợi cơ) là dấu hiệu biệt hóa nguyên bào sợi thành dạng hoạt động của chúng - nguyên bào sợi cơ. Nguyên bào sợi cơ biểu hiện α -SMA cũng tích cực tổng hợp các thành phần ECM, dẫn đến sự phá hủy dần dần và không thể đảo ngược của cấu trúc phổi bình thường để thay thế nó bằng mô liên kết và hậu quả cuối cùng là rối loạn trao đổi khí và suy phổi.

BỆNH MÔ KẾ PHỔI

(Còn tiếp)

Tác giả không có mâu thuẫn lợi ích cần khai báo.



Tài liệu tham khảo

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: an official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* (2022) 205:e18-47
2. Richeldi L, Du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl JMed.* (2014) 370:2071-82.
3. Richeldi L, Kolb M, Jouneau S, Wuyts WA, Schinzel B, Stowasser S, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Medicine.* (2020) 20:3
4. Or Kalchiam-Dekel et al. Interstitial Lung Disease and Pulmonary Fibrosis: A Practical Approach for General Medicine Physicians with Focus on the Medical History. *J. Clin. Med.* 2018, 7, 476
5. Leslie, K.O. My approach to interstitial lung disease using clinical, radiological and histopathological patterns. *J. Clin. Pathol.* 2009, 62, 387-401
6. Visscher, D.W.; Myers, J.L. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006, 3, 322-329
7. Schaefer L, Schaefer RM. Proteoglycans: from structural compounds to signaling molecules. *Cell Tissue Res.* (2010) 339:237-46.
8. Titze J, Shakibaei M, Schafflhuber M, Schulze-Tanzil G, Porst M, Schwind KH, et al. Glycosaminoglycan polymerization may enable osmotically inactive Na⁺ storage in the skin. *Am J Physiol Heart Circul Physiol.* (2004) 287:H203-8.
9. Grinnell F, Lamke CR. Reorganization of hydrated collagen lattices by human skin fibroblasts. *J Cell Sci.* (1984) 66:51-63.
10. Ehrlich HP, Wyler DJ. Fibroblast contraction of collagen lattices in vitro: inhibition by chronic inflammatory cell mediators. *J Cell Physiol.* (1983) 116:345-51. doi: 10.1002/jcp.1041160312
11. Gullberg D, Tingström A, Thuresson AC, Olsson L, Terracio L, Borg TK, et al. b1 Integrin-mediated collagen gel contraction is stimulated by PDGF. *Exp Cell Res.* (1990) 186:264-72.
12. Tingstrom A, Heldin CH, Rubin K. Regulation of fibroblast-mediated collagen gel contraction by platelet-derived growth factor, interleukin-1 alpha and transforming growth factor-beta 1. *J Cell Sci.* (1992) 102:315-22.
13. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res.* (2010) 87:198-210. doi: 10.1093/cvr/cvq062
14. Bellani, G.; Laffey, J.G.; Pham, T.; Fan, E.; Brochard, L.; Esteban, A.; Gattinoni, L.; Van Haren, F.M.P.; Larsson, A.; McAuley, D.F.; et al. Epidemiology, patterns of care, and mortality for patients with acute respiratory distress syndrome in intensive care units in 50 countries. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2016, 315, 788-800.
15. Fan, E.; Brodie, D.; Slutsky, A.S. Acute respiratory distress syndrome advances in diagnosis and treatment. *JAMA J. Am. Med. Assoc.* 2018, 319, 698-710



16. Thunnissen, E.; Motoi, N.; Minami, Y.; Matsubara, D.; Timens, W.; Nakatani, Y.; Ishikawa, Y.; Baez-Navarro, X.; Radonic, T.; Blaauwgeers, H.; et al. Elastin in pulmonary pathology: Relevance in tumours with a lepidic or papillary appearance. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Histopathology* 2022, 80, 457-467.
17. Liu, F.; Lagares, D.; Choi, K.M.; Stopfer, L.; Marinković, A.; Vrbanac, V.; Probst, C.K.; Hiemer, S.E.; Sisson, T.H.; Horowitz, J.C.; et al. Mechanosignaling through YAP and TAZ drives fibroblast activation and fibrosis. *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 2015, 308, L344-L357
18. Patel, N.M.; Lederer, D.J.; Borczuk, A.C.; Kawut, S.M. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007, 132, 998-1006.
19. Zheng, M.; Hong, W.; Gao, M.; Yi, E.; Zhang, J.; Hao, B.; Liang, C.; Li, X.; Li, C.; Ye, X.; et al. Long noncoding RNA COPDA1 promotes airway smooth muscle cell proliferation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2019, 61, 584-596.
20. Gill, S.E.; Parks, W.C. Metalloproteinases and their inhibitors: Regulators of wound healing. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2008, 40, 1334-1347.
21. Parks, W.C.; Wilson, C.L.; López-Boado, Y.S. Matrix metalloproteinases as modulators of inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol.* 2004, 4, 617-629
22. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002, 165, 277-304
23. Bradley, B.; Branley, H.M.; Egan, J.J.; Greaves, M.S.; Hansell, D.M.; Harrison, N.K.; Hirani, N.; Hubbard, R.; Lake, F.; Millar, A.B.; et al. Interstitial lung disease guideline: The British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008, 63 (Suppl. 5), v1-v58
24. Raghu, G.; Collard, H.R.; Egan, J.J.; Martinez, F.J.; Behr, J.; Brown, K.K.; Colby, T.V.; Cordier, J.-F.; Flaherty, K.R.; Lasky, J.A.; et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis. Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2011, 183, 788-82
25. Raghu, G.; Rochweg, B.; Zhang, Y.; Garcia, C.A.C.; Azuma, A.; Behr, J.; Brozek, J.L.; Collard, H.R.; Cunningham, W.; Homma, S.; et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2015, 192, e3-e19.
26. Raghu, G.; Remy-Jardin, M.; Myers, J.L.; Richeldi, L.; Ryerson, C.J.; Lederer, D.J.; Behr, J.; Cottin, V.; Danoff, S.K.; Morell, F.; et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2018, 198, e44-e68
27. Kinder, B.W.; Wells, A.U. The art and science of diagnosing interstitial lung diseases. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2009, 179, 974-975.
28. Todd, N.W.; Luzina, I.G.; Atamas, S.P. Molecular and cellular mechanisms of pulmonary fibrosis. *Fibrogenesis Tissue Repair.* 2012, 5, 11.
29. Bagnato, G.; Harari, S. Cellular interactions in the pathogenesis of interstitial lung diseases. *Eur. Respir. Rev.* 2015, 24, 102-114.



30. Wynn, T.A.; Ramalingam, T.R. Mechanisms of fibrosis: Therapeutic translation for fibrotic disease. *Nat. Med.* 2012, 18, 1028-1040
31. Myers, J.L.; Katzenstein, A.L. Epithelial necrosis and alveolar collapse in the pathogenesis of usual interstitial pneumonia. *Chest.* 1988, 94, 1309-1311.
32. Todd, N.W.; Atamas, S.P.; Luzina, I.G.; Galvin, J.R. Permanent alveolar collapse is the predominant mechanism in idiopathic pulmonary fibrosis. *Expert Rev. Respir. Med.* 2015, 9, 411-418.
33. Lutz, D.; Gazdhar, A.; Lopez-Rodriguez, E.; Ruppert, C.; Mahavadi, P.; Gunther, A.; Klepetko, W.; Bates, J.H.; Smith, B.; Geiser, T.; et al. Alveolar derecruitment and collapse induration as crucial mechanisms in lung injury and fibrosis. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2015, 52, 232-243.
34. Armanios, M.Y.; Chen, J.J.-L.; Cogan, J.D.; Alder, J.K.; Ingersoll, R.G.; Markin, C.; Lawson, W.E.; Xie, M.; Vulto, I.; Phillips, J.A., 3rd; et al. Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis. *Engl. J. Med.* 2007, 356, 1317-1326.
35. Maitra, M.; Wang, Y.; Gerard, R.D.; Mendelson, C.R.; Garcia, C.K. Surfactant protein A2 mutations associated with pulmonary fibrosis lead to protein instability and endoplasmic reticulum stress. *J. Biol. Chem.* 2010, 285, 22103-22113.
36. Van Moersel, C.H.M.; van Oosterhout, M.F.M.; Barlo, N.P.; de Jong, P.A.; van der Vis, J.J.; Ruven, H.J.T.; van Es, H.W.; van den Bosch, J.M.M.; Grutters, J.C. Surfactant protein C mutations are the basis of a significant portion of adult familial pulmonary fibrosis in a dutch cohort. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2010, 182, 1419-1425
37. Visscher, D.W.; Myers, J.L. Histologic spectrum of idiopathic interstitial pneumonias. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 2006, 3, 322-329
38. Todd, N.W.; Marciniak, E.T.; Sachdeva, A.; Kligerman, S.J.; Galvin, J.R.; Luzina, I.G.; Atamas, S.P.; Burke, A.P. Organizing pneumonia/non-specific interstitial pneumonia overlap is associated with unfavorable lung disease progression. *Respir. Med.* 2015, 109, 1460-1468.
39. Cordier, J.F. Organising pneumonia. *Thorax* 2000, 55, 318-328.
40. Flaherty, K.R.; Travis, W.D.; Colby, T.V.; Toews, G.B.; Kazerooni, E.A.; Gross, B.H.; Jain, A.; Strawderman, R.L.; Flint, A.; Lynch, J.P.; et al. Histopathologic variability in usual and nonspecific interstitial pneumonias. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2001, 164, 1722-1727.
41. Park, J.H.; Kim, D.S.; Park, I.-N.; Jang, S.J.; Kitaichi, M.; Nicholson, A.G.; Colby TV Pr1 Park, J.H.; Kim, D.S.; Park, I.-N.; Jang, S.J.; et al. Prognosis of fibrotic interstitial pneumonia: Idiopathic versus collagen vascular disease-related subtypes. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 175, 705-711.
42. Leslie, K.O.; Gruden, J.F.; Parish, J.M.; Scholand, M.B. Transbronchial biopsy interpretation in the patient with diffuse parenchymal lung disease. *Arch. Pathol. Lab. Med.* 2007, 131, 407-423
43. Utz, J.P.; Ryu, J.H.; Douglas, W.W.; Hartman, T.E.; Tazelaar, H.D.; Myers, J.L.; Allen, M.S.; Schroeder, D.R. High short-term mortality following lung biopsy for usual interstitial pneumonia. *Eur. Respir. J.* 2001, 17, 175-179.
44. Collard, H.R.; Moore, B.B.; Flaherty, K.R.; Brown, K.K.; Kaner, R.J.; King, T.E.J.; Lasky, J.A.; Loyd, J.E.; Noth, I.; Olman, M.A.; et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007, 176, 636-643



45. Stollo, D.C.; Franks, T.J.; Galvin, J.R. The idiopathic interstitial pneumonias: Histology and imaging. *Semin. Roentgenol.* 2015, 50, 8-15.
46. Silva, C.I.S.; Churg, A.; Muller, N.L. Hypersensitivity pneumonitis: Spectrum of high-resolution CT and pathologic findings. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2007, 188, 334-344
47. Staats, P.; Kligerman, S.; Todd, N.; Tavora, F.; Xu, L.; Burke, A. A comparative study of honeycombing on high resolution computed tomography with histologic lung remodeling in explants with usual interstitial pneumonia. *Pathol. Res. Pract.* 2015, 211, 55-61
48. Sumikawa, H.; Johkoh, T.; Colby, T.V.; Ichikado, K.; Suga, M.; Taniguchi, H.; Kondoh, Y.; Ogura, T.; Arakawa, H.; Fujimoto, K.; et al. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: Relationship to survival. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2008, 177, 433-439.
49. Walsh, S.L.F.; Sverzellati, N.; Devaraj, A.; Wells, A.U.; Hansell, D.M. Chronic hypersensitivity pneumonitis: High resolution computed tomography patterns and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Eur. Radiol.* 2012, 22, 1672-1679.
50. Walsh, S.L.F.; Sverzellati, N.; Devaraj, A.; Keir, G.J.; Wells, A.U.; Hansell, D.M. Connective tissue disease related fibrotic lung disease: High resolution computed tomographic and pulmonary function indices as prognostic determinants. *Thorax* 2014, 69, 216-222. [
51. Richeldi L, Varone F, Bergna M, de Andrade J, Falk J, Hallowell R, et al. Pharmacological management of progressive-fibrosing interstitial lung diseases: a review of the current evidence. *Eur Respir Rev.* (2018) 27:180074. doi: 10.1183/16000617.0074-2018
52. Rozenberg D, Sitzer N, Porter S, Weiss A, Colman R, Reid WD, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: a review of disease, pharmacological, and nonpharmacological strategies with a focus on symptoms, function, and health-related quality of life. *J Pain Symptom Manage.* (2020) 59:1362-78. doi: 10.1016/j.jpainsymman.2019. 12.364
53. Tomassetti S, Gurioli C, Ryu JH, Decker PA, Ravaglia C, Tantalocco P, et al. The impact of lung cancer on survival of idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* (2015) 147:157-64. doi: 10.1378/chest.14-0359
54. Khor YH, Ng Y, Barnes H, Goh NS, McDonald CF, Holland AE. Prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis without anti-fibrotic therapy: a systematic review. *Eur Respir Rev.* (2020) 29:190158.
55. Du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A, et al. Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* (2011) 184:1382-9
56. Xiaochen D, Emmanuela G, Alan DL. Evolution of the global smoking epidemic over the past half century: strengthening the evidence base for policy action. *Tob Control.* (2022) 31:129.
57. Flaherty KR, Martinez FJ, Flaherty KR, Martinez FJ. The role of pulmonary function testing in pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* (2000) 6:404-10.