



**BỘ GIÁO DỤC VÀ ĐÀO TẠO  
TRƯỜNG.....**

***TIỂU LUẬN***

**Vật liệu sinh học trong hệ tim mạch**

## I MỞ ĐẦU

Trong những năm gần đây, tỷ lệ người mắc bệnh tim mạch trên thế giới ngày càng gia tăng. Có nhiều nguyên nhân dẫn đến bệnh tim mạch như: bẩm sinh hay do chế độ ăn uống, làm việc, tập luyện... không hợp lý. Vì vậy, nó được coi là “tên giết người hàng đầu” trên thế giới. Năm 2004, đã có 17,1 triệu người chết (chiếm 29% các ca tử vong) vì bệnh tim mạch. Bệnh tim mạch gồm nhiều loại như bệnh mạch vành, tai biến mạch máu não, bệnh động mạch ngoại vi, bệnh thấp tim, tim bẩm sinh... việc điều trị các bệnh về tim mạch cũng như các biến chứng của nó đã được nghiên cứu và chữa trị. Với sự phát triển của công nghệ y học, các vật liệu sinh học tổng hợp hay tự nhiên đã được đưa vào cơ thể nhằm chữa trị hoặc hỗ trợ các chức năng của cơ thể. Hiện nay, người ta có thể chế tạo van tim nhân tạo, mạch máu nhân tạo, hay chất thay máu... để thay thế những bộ phận bị hư hỏng trong cơ thể. Tuy nhiên, yêu cầu của các vật liệu sinh học phải có các đặc tính đặc biệt như: tính tương hợp sinh học, không sinh khối u, kháng xói mòn, có độc tính thấp... do đó các nhà khoa học vẫn không ngừng nỗ lực tìm kiếm và hoàn thiện hơn những nguồn vật liệu sinh học, nâng cao hiệu quả của trong chữa trị bệnh tim mạch. Trên cơ sở thực tiễn đó, nhóm đã chọn đề tài: “*Vật liệu sinh học trong hệ tim mạch*” với hy vọng qua đề tài này sẽ giúp chúng ta hiểu rõ hơn về vật liệu sinh học cũng như các ứng dụng của nó trong hệ tim mạch.

## II NỘI DUNG

### 2.1. Vật liệu sinh học tiếp xúc máu

#### 2.1.1. Sự tương tác

##### 2.1.1.1 Lý luận

- ✓ Vì vật liệu sinh học được khái niệm là bất kỳ chất hoặc hợp chất nào (không phải là thuốc) có nguồn gốc tổng hợp hoặc tự nhiên, được dùng để điều trị, tăng cường hoặc thay thế mô, cơ quan hoặc chức năng của cơ thể nên chúng được cơ thể vật chủ xem như vật ngoại lai dẫn đến sự tương tác qua lại giữa vật chủ và vật ngoại lai.
- ✓ Sự tương tác này được biểu hiện như sau:
  - Vật liệu có thể gây phản ứng không tốt với vật chủ hoặc gây phản ứng đủ để kích thích sự hòa hợp mô - vật ghép tốt. Sự xuất hiện phản ứng viêm là điều cần thiết trong tiến trình lành hóa vết thương. Điều này có nghĩa là cơ thể vật chủ đã gây đáp ứng miễn dịch đặc hiệu.
  - Đáp ứng miễn dịch đặc hiệu là phản ứng bình thường của động vật có xương sống khi một vật lạ được đưa vào cơ thể. Đây là một phản ứng bảo vệ để giải độc, trung hòa và giúp loại trừ vật lạ.
- ✓ Các đáp ứng được phân thành bốn loại: loại I, loại II, loại III, loại IV. Bốn đáp ứng này theo một cơ chế thông thường, được kích động do sự hiện diện của một vật lạ là kháng nguyên (*antigen*).

Loại	Kháng thể	TB liên quan	Các chất trung gian	Kết quả
I	IgE	Tế bào B	Histamin, các amin vận mạch	Ngứa, viêm mũi, giãn mạch
II	IgG, IgM	Tế bào B	Histamin, các amin vận mạch	Giãn mạch
III	IgG, IgM	Tế bào B	Các amin vận mạch	Đau, sưng, nghẽn mạch, giãn mạch
IV	Không có	Tế bào T	Cytokin	Đau, sưng

### 2.1.1.2. Đáp ứng miễn dịch của người với các vật liệu

#### ✓ Nhựa

Vật liệu nhựa được dùng để chế tạo găng, bao cao su... là cao su (elastomer) trích từ thực vật. Dị ứng với nhựa thường là loại I (đáp ứng qua trung gian IgE) với phản ứng tức thì (trong vòng vài phút) có thể đe dọa sự sống. Tuy nhiên, nhựa không được sử dụng để chế tạo vật liệu ghép trong thời gian dài nên các đáp ứng thời gian dài không được chú ý.

#### ✓ Collagen

Collagen được thu nhận từ các nguồn vật liệu tự nhiên như da, mô bò... Đây là một protein ngoại lai nên nó có khả năng kích thích nhiều đáp ứng miễn dịch. Các kháng thể của lớp IgE, IgM, IgG và các đáp ứng miễn dịch qua trung gian tế bào đã được quan sát. Phòng ngừa quan trọng là loại bỏ càng nhiều vật liệu ngoại lai càng tốt. Do collagen của các loài động vật có vú có cấu trúc tương tự nên có thể loại bỏ các protein nhiễm và để lại vật liệu không sinh dị ứng. Xử lý hóa học và khâu mạch collagen có thể làm giảm tính sinh kháng nguyên.

### ✓ **Các polymer tổng hợp**

Các vật liệu này dựa trên nền tảng các thành phần carbon, hydro, nitơ và oxy tạo nên hệ sinh học. Do đó việc tạo ra các vật liệu có tính kháng nguyên là không thể xảy ra. Tuy nhiên, một số vật liệu polymer có nửa hóa học là đáng quan tâm như polysiloxane (silicone elastomer), polyurethane, poly(methyl) methacrylate...

### **2.1.1.3. Kết quả của một đáp ứng miễn dịch**

Đáp ứng miễn dịch dường như có khuynh hướng trung hòa, khử độc tính và giúp loại trừ một vật liệu ngoại lai. Tuy nhiên, thỉnh thoảng đáp ứng miễn dịch có thể gây hại.

### ✓ **Hư hỏng vật ghép**

Sự viêm, phần khởi đầu của đáp ứng miễn dịch, là một phản ứng oxy hóa. Các vật ghép bằng polyurethane và polyethylene có thể bị phân hủy.

### ✓ **Hư hỏng các mô kế cận**

Các sản phẩm, đặc biệt là các đáp ứng loại II và IV, có thể khởi động sự phồng và các đáp ứng mạch khác tại vùng ghép. Giải quyết tiếp theo có thể không có hại nữa hoặc là gây hoại tử mô và/hoặc mất sinh khối mô cùng với sự lỏng lẻo và di chuyển của vật ghép.

### ✓ **Các đáp ứng hệ thống**

Các đáp ứng miễn dịch loại I và loại II sinh ra các chất vận mạch. Các chất này tuần hoàn và có thể gây giãn mạch. Có thể nhận thấy điều này trong đáp ứng với các vật liệu nhựa và các thuốc kết hợp với tiểu cầu, tế bào mast hoặc các bạch cầu ưa acid, dẫn đến một đáp ứng miễn dịch và giải phóng các chất vận mạch này.

## ✓ Các bệnh tự miễn

Đây là một kết quả gây tranh cãi nhất của đáp ứng miễn dịch với các vật ghép. Bệnh tự miễn là kết quả của một đáp ứng miễn dịch với mô chủ. Các bệnh tự miễn như chứng viêm khớp, viêm cầu thận... xảy ra ở các cá thể do nguyên nhân nào vẫn chưa biết mặc dù có một số liên quan đến nhiễm trước đó (đặc biệt là nhiễm *streptococci*). Việc chứng minh nguyên nhân và hậu quả là một vấn đề dịch tễ học với các nghiên cứu quần thể lớn. Vấn đề quan trọng là phải cải tiến kỹ thuật thử nghiệm miễn dịch để giải thích nguyên nhân, hậu quả liên quan đến các vật ghép và thực hiện kỹ các khảo sát dịch tễ học.

Các đáp ứng này có thể do vài cơ chế. Hai cơ chế có thể xảy ra nhất đối với vật ghép là (i) vật ghép gắn với mô chủ làm cho nó trở thành một vật ngoại lai như là phức hợp hapten - vật mang hoặc (ii) biến đổi mô chủ thông qua cuộn (gấp) protein, phân hủy tế bào hay protein tạo kháng nguyên đối với mô chủ. Đây là hậu quả chính của việc bơm ngực silicon.

### 2.1.2. Ý tưởng cải tạo tính tương hợp máu

Hiện nay, các vật liệu được sử dụng trong lâm sàng đã đạt yêu cầu về các đặc tính cơ học nhưng tính tương hợp tuyệt đối của chúng với máu vẫn chưa đạt được. Do đó, các vật liệu polymer như polyurethane, silicone, polyolefin chỉ sử dụng trong thời gian ngắn đã gây đông và cần chất chống đông máu.

Dưới điều kiện sinh lý, bề mặt của mạch tiếp xúc với máu là một lớp tế bào nội mô. Các tế bào này thực hiện các chức năng điều hòa sự nghẽn mạch, tham gia tổng hợp, vận chuyển các chất hoạt động trong chuyển hóa. Đặc điểm chính của các tế bào nội mô là tính tương hợp máu. Do đó, việc phủ bề mặt vật liệu với một lớp đơn tế bào nội mô người là quan điểm hứa hẹn nhất để tạo được một bề mặt tương hợp sinh học. Tuy nhiên, việc phát triển một cơ quan lai như vậy vẫn chưa thực hiện được vì hiện tại các tế bào nội mô người

không tăng trưởng trên các bề mặt lạ.

Trong mạch bình thường, các tế bào nội mô tăng trưởng trên màng cơ bản tự tạo gồm collagen, proteoglycan, glycoprotein fibronectin và laminin. Một đoạn fibronectin có trình tự RGD có vai trò trong sự bám dính của các tế bào nội mô. Nhiều nhóm nghiên cứu đã cố gắng tăng sinh các tế bào nội mô trên các polymer tổng hợp bằng cách phủ bề mặt polymer với fibronectin hoặc collagen hoặc bằng cách kết hợp đồng hóa trị các oligopeptide chứa trình tự tripeptide RGD đặc hiệu.

Việc phát triển một vật liệu cấy ghép có phủ tế bào nội mô để ứng dụng thời gian dài là công việc phức tạp và tiêu tốn rất nhiều thời gian. Nhiều ý tưởng đã được thực hiện để cải tạo tính tương hợp máu của vật liệu.

#### **2.1.2.1. Tối thiểu sự tương tác**

Một phương pháp cải tạo tính tương hợp máu của polymer là căn cứ vào bề mặt polymer có tính ưa nước cao hơn sẽ giảm sự hấp thụ protein và giảm bám dính tế bào.

Để phát triển các hệ polymer tương hợp máu mới, các domain ưa nước và kỵ nước được điều chỉnh để giảm năng lượng bề mặt. Một thành phần thích hợp của hỗn hợp polymer hoặc chiều dài các đoạn trong copolymer khối kiểm soát hình dạng của polymer. Người ta đã quan sát được sự bám dính tiểu cầu giảm đáng kể trên bề mặt copolymer khối ABA của HEMA ưa nước (A) và styren kỵ nước (B). Sự thay đổi các đoạn ưa nước mềm và cứng khác nhau của polyurethane chỉ ra sự hấp thụ fibrinogen thấp và albumin cao giúp cải tạo tính tương hợp máu.

Ngoài ra, có thể tối thiểu sự tương tác hệ sinh học/vật liệu sinh học bằng cách biến đổi bề mặt của polymer mà không thay đổi các đặc tính khối của polymer. Ví dụ, bề mặt polymer được ghép với PEO thì tính ưa nước sẽ tăng, làm

giảm hoạt hóa bề mặt và bám dính tiểu cầu. Tương tự, polymer kỵ nước được phủ một lớp hydrogel như PHEMA sẽ cải thiện tính không nghẽn mạch của polymer. Việc cố định các nhóm chức như nhóm hydroxyl, carboxyl, amino không chỉ làm giảm năng lượng bề mặt mà còn hoạt động như là nhóm liên kết đẩy mạnh sự biến đổi bề mặt hóa học

### 2.1.2.2. Ghép thuốc

Tính tương hợp máu của các vật liệu sinh học có thể được cải thiện bằng cách phủ hoặc ghép các chất chống đông, các chất ức chế sự bám dính tiểu cầu hoặc các chất hoạt hóa tiêu fibrin. Ví dụ phổ biến nhất là bắt cặp ion hoặc đồng hóa trị của heparin với bề mặt của catheter hoặc stent tiếp xúc với máu. Theo nguyên tắc này, các chất sinh oxy có heparin gắn đồng hóa trị đã được kiểm tra trong thử nghiệm lâm sàng.

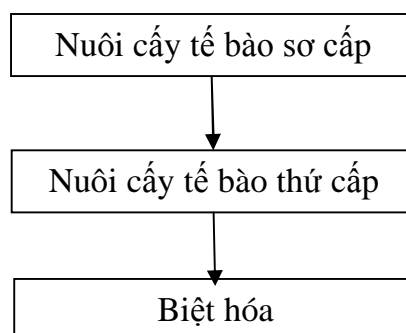
Do hoạt tính của heparin giảm theo thời gian tiếp xúc nên các ứng dụng thời gian dài vẫn chưa thành công. Nguyên tắc này cũng có thể được ứng dụng để cố định albumin, urokinase hoặc prostaglandin trên vật liệu sinh học. Sự bám dính tiểu cầu giảm khi cố định phosphorylcholine, một thành phần chính của màng tiểu cầu và hồng cầu, trên bề mặt polymer.

### 2.1.2.3. Bắt chước 1 màng sinh học

Một phương pháp đầy hứa hẹn để tránh bất kỳ phản ứng nào chống lại các bề mặt lạ là bắt chước màng tế bào hồng cầu ở bề mặt tiếp xúc máu.

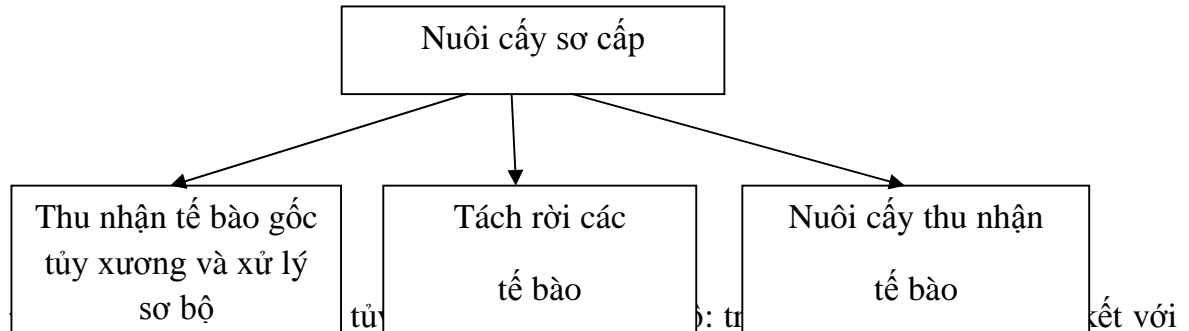
## 2.2. Nuôi cấy tế bào gốc trong việc tái tạo cơ tim, van tim, hạch xoang tim.

Nuôi cấy được thực hiện qua các giai đoạn chính sau:





## 🚧 Nuôi cấy tế bào sơ cấp:



nhau thành một khối thống nhất thông qua các cầu nối gian bào. Tách các tế bào ra khỏi mô bằng cách phá bỏ những cầu nối gian bào này. Các cầu nối này được phá hủy bằng hai cách:

- Tác động cơ học: cắt nhuyễn mô, ép nhuyễn mô và tách bằng lọc tế bào.
- Dùng enzyme phân hủy các cầu nối: cầu nối gian bào có bản chất là protein, do đó các enzyme thủy phân protein được sử dụng để tách tế bào, những enzyme thường được sử dụng như trypsin, collagenase, chymotrypsin...

Quy trình thu nhận tế bào gốc tủy xương chuột:

- Thu nhận đùi chuột.
  - Rửa bằng dung dịch PBS.
  - Lóc bỏ phần cơ và thịt.
  - Rửa lại bằng dung dịch PBS.
  - Thu nhận tủy xương đùi chuột.
- ✓ Tách rời các tế bào:
- Cắt bỏ hai đầu xương đùi.
  - Rửa tủy xương bằng dung dịch D'MEM và thu nhận huyền phù tế bào.
- ✓ Nuôi cấy thu nhận tế bào

Nuôi dưỡng trong môi trường thích hợp:

- Thành phần môi trường: muối vô cơ, carbohydrate, acid béo, amino acid,

vitamine, yếu tố vi lượng, huyết thanh. Mỗi thành phần có chức năng khác nhau.

- Muối vô cơ: giữ cân bằng áp suất thẩm thấu của các tế bào, điều hòa điện thế màng.
- Carbohydrate, acid béo, amino acid: cung cấp các chất dinh dưỡng thiết yếu giúp tế bào phân chia. Trong đó, carbohydrate là nguồn cung cấp năng lượng chính cho tế bào, thường là glucid.
- Vitamine: có thể liên quan đến trạng thái biệt hóa của tế bào trong sự điều hòa chức năng, hay hoạt động như một chất chống oxy hóa. Vitamin nhóm B cần cho sự tăng sinh và phát triển của tế bào. Thông thường vitamine sử dụng trong môi trường là riboflavin, thiamine và biotin.
- Yếu tố vi lượng: bao gồm kẽm, đồng, selenium... trong đó selenium là chất giúp tách các gốc oxy tự do.
- Huyết thanh : cung cấp chất dinh dưỡng và các nhân tố tăng trưởng, kích thích sự phục hồi các tổn thương của tế bào, chống oxy hóa và làm tăng tính bám dính của tế bào lên bề mặt bình nuôi.
- Thu nhận tế bào chọn lọc và chuyển sang nuôi cấy thứ cấp.

✚ **Nuôi cấy tế bào thứ cấp:** Là quá trình nuôi cấy được thực hiện sau lần cấy chuyển đầu tiên. Nhằm cung cấp các dinh dưỡng tươi và không gian phát triển cho các dòng tế bào phát triển liên tục. Gồm các thao tác:

- Loại bỏ môi trường cũ
- Rửa bình/đĩa nuôi
- Tách tế bào gốc bám vào đáy bình nuôi cấy
- Pha loãng các tế bào gốc bằng môi trường mới

✚ **Biệt hóa tế bào:**

- ✓ Biệt hóa tế bào gốc là quá trình biến đổi từ tế bào gốc không có chức năng chuyên biệt thành tế bào chuyên hóa.
- ✓ Nguyên tắc chung nhất là loại bỏ các tác nhân biệt hóa không định hướng và cảm

ứng tế bào gốc biệt hóa thành dạng tế bào mong muốn bằng các tác nhân biệt hóa thích hợp.

- ✓ Sự biệt hóa tế bào gốc không chỉ phụ thuộc vào tiềm năng biệt hóa của tế bào gốc mà còn phụ thuộc vào tác nhân biệt hóa.
- ✓ Các phương pháp biệt hóa: dựa vào kiểu tác nhân biệt hóa, phân thành các phương pháp
  - **Biệt hóa bằng hóa chất:** Một số hormone, cytokine, vitamin, các ion  $Ca^{2+}$ ... tác động lên tế bào làm tế bào thay đổi sự biểu hiện của gen, đóng một số gen đang hoạt động và mở một số gen chưa hoạt động. Những thay đổi này dẫn đến tế bào thay đổi theo chiều hướng phù hợp với kích thích, kết quả tạo thành một kiểu tế bào chuyên biệt nào đó. Ngoài ra, các nhân tố tăng trưởng thu nhận từ các dịch mô cũng được xem là chất biệt hóa định hướng.
  - **Biệt hóa bằng các chất nền:** Biệt hóa bằng các chất nền dựa vào sự tương tác giữa tế bào và chất nền trong nuôi cấy tế bào in vitro. Tế bào hoạt động nằm trong chất nền ngoại bào ECM (Extra cellular matrix). ECM có chứa các hợp chất phân tử cao như collagen, elastin, laminin, fibronectin... Ngoài vai trò làm cấu trúc như một giá thể cho các tế bào, ECM còn có vai trò sinh lý như một vi môi trường của các tế bào. Mỗi mô khác nhau có thành phần ECM của riêng nó. Do đó, việc bổ sung ECM thích hợp vào nuôi cấy in vitro giúp các tế bào gốc có thể biệt hóa thành các tế bào mong muốn.
  - **Đồng nuôi cấy với các tế bào đã biệt hóa:** Khi thực hiện đồng nuôi cấy, tế bào gốc và tế bào đã biệt hóa tương tác mật thiết với nhau, dẫn đến sự truyền các tín hiệu phân tử một cách hiệu quả gây ra sự biệt hóa ở tế bào gốc.
  - **Kích thích vật lý:** Xung điện, các lực cơ học và xử lý nhiệt có thể làm tế bào gốc biệt hóa. Nếu làm giảm nhiệt độ các tế bào cơ tim phôi chuột sẽ làm tăng sự biểu hiện của beta-TGF, tác nhân gây biệt hóa ở một số tế bào.
  - **Các gốc tự do và dạng oxygen hoạt động:** Các gốc tự do và các dạng

oxygen hoạt động là những chất truyền tin nội bào quan trọng trong quá trình biệt hóa của tế bào.

- **Chuyển gen:** Phương pháp này thường được sử dụng để điều hòa sự biệt hóa tế bào gốc phôi. Đưa gen cần chuyển vào tế bào nhằm bổ sung một số gen hoạt động vào hệ gen của tế bào gốc phôi, khởi động sự biệt hóa tế bào gốc theo con đường tạo thành tế bào chuyên hóa mô mong muốn.
- **Kỹ nghệ mô:** Các tế bào được nuôi cấy truyền thống trong một môi trường nhân tạo có thể tăng trưởng và sao chép để tạo thành các cụm tế bào lớn hơn nhưng không được tổ chức thành mô hay cơ quan. Do các tế bào thiếu khả năng tăng trưởng theo hướng 3D mà chúng di cư ngẫu nhiên để tạo thành lớp tế bào 2D. Để tạo mô 3D cần nuôi tế bào vào các nền xếp (scaffold). Một scaffold là một khuôn ngoại bào nhân tạo có cấu trúc lỗ xếp giúp điều tiết tế bào, hướng dẫn tăng trưởng và tái tạo mô ba chiều. Sau khi được đưa vào scaffold, các tế bào sẽ bám, sau đó sao chép, biệt hóa và tổ chức thành mô khỏe mạnh bình thường cùng với việc tiết ra các thành phần nền ngoại bào cần để tạo mô. Vì vậy, việc chọn lựa scaffold là cốt yếu để tạo ra các mô và cơ quan có hình dạng và kích thước mong muốn. Scaffold tạo cơ tim chuột: Thu nhận tim chuột, sau đó tiến hành loại bỏ tất cả các tế bào cơ tim của chuột bằng các chất tẩy rửa hoặc enzym chỉ để lại “bộ khung” gồm các mô khác như mạch máu và van.

### **2.3 Các nguyên liệu dùng để chế tạo vật liệu sinh học trong hệ tim mạch.**

Vật liệu sinh học là các vật liệu (tổng hợp và tự nhiên, rắn và lỏng) được sử dụng trong các thiết bị y học (medical device) hoặc trong tiếp xúc với hệ sinh học (University of Washington Engineered Biomaterials).

- ✓ Vật liệu sinh học được phân thành: vật liệu sinh học có nguồn gốc sinh học và vật liệu sinh học tổng hợp.
  - Vật liệu sinh học có nguồn gốc sinh học: vật liệu mô mềm và mô cứng.

- Vật liệu sinh học tổng hợp: kim loại, polymer, gốm, composit.

✓ Sự khác biệt giữa vật liệu sinh học có nguồn gốc sinh học và vật liệu sinh học tổng hợp:

Vật liệu sinh học có nguồn gốc sinh học	Vật liệu sinh học tổng hợp
Có tế bào	không có tế bào
Có nước	khan
Không đẳng hướng	đẳng hướng
Không đồng nhất	đồng nhất
Viscoelastic	mềm dẻo và đàn hồi
Có khả năng tự sửa chữa/ sống	không sống

Vật liệu sinh học có nguồn gốc sinh học và vật liệu sinh học tổng hợp có các đặc tính khác nhau đáng kể. Ví dụ, mô gồm nhiều tế bào; kim loại, gốm, polymer thì không có tế bào. Mô có khả năng tự sửa chữa một phần hoặc toàn bộ; kim loại, gốm, polymer thì không...

✓ **Phân loại vật liệu sinh học**

VLSH có nguồn gốc sinh học	VLSH tổng hợp
Mô mềm: Da gân, màng ngoài tim, giác mạc	Polyme: UHM WPE, PMMA, PEEK, Silicone, PU, PTFE
Mô cứng: Xương, răng	Kim loại: Thép không gỉ, hợp kim Cobalt, hợp kim Titan, vàng, bạch kim
	Gốm: Alumina, ZrO <sub>2</sub> , Cacbon, Hydroxylapatite, Tricalcium phosphate...
	Composit Cacbon fiber (CF)/PEEK, (CF)/UHMWPE, CF/PMMA

## ✓ Yêu cầu của vật liệu sinh học

Các vật liệu sinh học phải có các đặc tính đặc biệt như: tính tương hợp sinh học, không sinh khối u, kháng xói mòn, có độc tính thấp. Tuy nhiên, tùy thuộc vào ứng dụng, các vật liệu cần đạt các yêu cầu khác nhau. Đôi khi, các yêu cầu này ngược nhau hoàn toàn. Ví dụ: trong công nghệ mô xương, khung (scaffold) polymer cần có khả năng phân hủy sinh học để khi các tế bào tạo ra chất nền ngoại bào của riêng chúng thì vật liệu polymer sẽ được thay thế hoàn toàn. Trong van tim cơ học, các vật liệu cần có tính ổn định sinh học, kháng xói mòn và không phân hủy theo thời gian (tồn tại hơn 20 năm). Nhìn chung, các yêu cầu của vật liệu sinh học có thể được phân thành 4 nhóm:

- Tính tương hợp sinh học: vật liệu phải không gây phản ứng không tốt của vật chủ nhưng kích thích sự hòa hợp mô - vật ghép tốt. Sự xuất hiện phản ứng viêm là điều cần thiết trong tiến trình lành hóa vết thương. Tuy nhiên, sự viêm kéo dài có thể chỉ ra sự hoại tử mô hoặc không có tính tương hợp.
- Có thể khử trùng: vật liệu có thể chịu được sự khử trùng. Các kỹ thuật khử trùng gồm: tia gamma, khí (ethylene oxid) và hấp hơi nước. Một số polymer như polyacetal sẽ khử polymer hóa và sinh ra khí độc formaldehyd khi được chiếu dưới tia gamma năng lượng cao. Do đó, cách tốt nhất để khử trùng các polymer này là khí ethylene oxid.
- Có tính chức năng: Tính có chức năng của một bộ phận giả tùy thuộc vào khả năng tạo được hình dáng phù hợp với một chức năng đặc biệt. Do đó, vật liệu phải được tạo hình dáng bằng các quy trình chế tạo công nghệ. Sự thành công của stent động mạch vành (loại vật liệu y học được sử dụng rộng rãi nhất) được cho là nhờ quy trình chế tạo hiệu quả thép từ việc xử lý nhiệt để tăng độ bền của nó.
- Có thể chế tạo: Nhiều vật liệu có tính tương hợp sinh học nhưng trong khâu cuối cùng (khâu chế tạo thành công cụ) không thực hiện được.

## 2.4 Ứng Dụng Vật Liệu Sinh Học Trong Tim Mạch:

Ứng dụng về tim mạch là một trong những ứng dụng quan trọng nhất của vật liệu cấy ghép. Các ứng dụng này bao gồm: máy bơm oxy (pumpoxygenator) dùng trong nhiều quy trình giải phẫu; máy thẩm tích máu (hemodialyzer) dùng trong điều trị suy thận; các ống thông cho mạch máu (như angioplasty\_ tạo hình mạch); máy trợ tim; stent và các dụng cụ ghép vĩnh viễn để thay thế các van tim (van tim giả) và động mạch hông (ghép mạch).

✓ Các ứng dụng của vật liệu sinh học trong hệ tim mạch

Dụng cụ	Thời gian tiếp xúc với máu
Ống thông	Nhiều ngày
Dây dẫn	Nhiều giờ
sensor	Nhiều tháng
Nút xoang	10 năm
Ghép mạch	Suốt đời
Van tim	Suốt đời
Stent	Suốt đời
Bơm oxy	Vài giờ
Tim nhân tạo toàn phần	10 năm
Dụng cụ trợ tâm thất trái (LVAD)	Vài năm

✓ Các vật liệu sinh học ứng dụng trong hệ tim mạch thường được cấu tạo từ polymer do sự đa dạng về thành phần với các đặc tính cơ lý hoàn hảo và có thể dễ dàng tạo ra các sản phẩm có hình dạng mong muốn. Tuy nhiên, một số kim loại và gốm cũng được sử dụng trong hệ mạch máu.

✓ Các polymer tổng hợp được dùng làm vật liệu sinh học trong hệ tim mạch

Polymer	Các ứng dụng
Poly(tetrafluoroethylene) – PTFE	Màng máy bơm oxy, ghép mạch, màng bao ống thông
Poly(dimethylsiloxane)	Màng máy bơm oxy, ống thông, nhánh nối
Polypropylene	Cấu trúc van tim
Poly(ethylene terephthalate) – PET	Ghép mạch, nhánh nối
Polyamide (nylon)	Màng thẩm tích máu
Poly(ether urethane) (VD: Pellethane)	Đường dẫn qua da, ống thông, ống, bóng hơi trong động mạch chủ.
Poly(ether urethaneurea) (VD: Biomer)	Các thành phần tim nhân tạo, van tim
Polyethylene tỷ trọng thấp (LDPE)	Ống thông
Polyethylene tỷ trọng cao (HDPE)	Ống thông
Polysulfone	Các thành phần tim nhân tạo, van tim
Polyvinylchloride – PVC	Ống thông, túi máu
Poly(2-hydroxyethylmethacrylate)	Màng bao ống thông

#### 2.4.1 Ống thông, dây dẫn, sensor, nút xoang.

**Ống thông (stent):** Là ống chèn vào một đoạn hay ống dẫn trong cơ thể để ngăn chặn hoặc chống lại một căn bệnh gây ra co thắt dòng chảy. Vật liệu được dùng để chế tạo ống thông gồm có: Poly(ether urethane), LDPE, HDPE, Polyvinylchloride – PVC, Poly(2-hydroxyethylmethacrylate)-PHEMA.



<b>Ưu điểm</b>	<b>Nhược điểm</b>
Ít xâm lấn bệnh nhân	Phải uống thuốc chống miễn dịch suốt đời
Phẫu thuật ít phức tạp	Khả năng sơ vữa trở lại vị trí ban đầu cao
Bệnh nhân phục hồi nhanh	Không chữa trị hoàn toàn bệnh
	Giá thành cao

#### 2.4.2 Ghép mạch, van tim, bơm oxy.

##### ✓ **Vật liệu dùng ghép mạch**

Dựa theo nguồn gốc, giá thể mạch máu được chia làm 2 loại: giá thể có nguồn gốc tự nhiên và giá thể có nguồn gốc tổng hợp.

- Giá thể có nguồn gốc tự nhiên: được cấu tạo từ collagen, fibrin, các mô của cơ thể ...



- Giá thể có nguồn gốc tổng hợp: Poly(tetrafluoroethylene) – ePTFE, Darcon (Polyethylene terephthalate)...

##### ✓ **Vật liệu dùng trong van tim**

Van tim nhân tạo được chia thành 2 nhóm: Van tim cơ học và van tim sinh học

- Van tim cơ học: là các vật liệu nhân tạo van cơ học là có thể tồn tại suốt đời. Các van này không “bị mệt” như các van tự nhiên hay sinh học được làm từ hợp kim thép không rỉ, hợp kim molybden, carbon nhiệt phân, silicone, polyester.
- Van tim sinh học: được làm từ mô động vật (heo, bò), người chết hay của chính bệnh nhân (từ phổi). Các mô được xử lý với chất bảo quản và vô trùng để ghép cho người. Một thuận lợi của van heo là số lượng phong phú và có nhiều kích cỡ.

#### ✓ **Bơm oxy**

- Là một thiết bị cơ khí tự động được thiết kế để cung cấp tất cả hoặc một phần công việc mà cơ thể phải tạo ra để đưa khí (chứa oxy) vào và ra khỏi phổi. Việc đưa khí vào và ra khỏi phổi được gọi là sự thở hoặc nói một cách chuẩn mực hơn là sự thông khí (Ventilation).
- Bơm oxy được làm từ poly(tetrafluoroethylene)-PTFE

### **2.4.3 Thận nhân tạo, tim nhân tạo toàn phần:**

#### ✓ **Thận nhân tạo:**

Thận là cơ quan đào thải các chất cặn của chuyển hóa và các chất độc. Trong trường hợp thận suy, không thực hiện được các chức năng nên dịch ngoại bào bị ứ đọng rất nhiều chất độc như các chất đạm phi protein: urea, acid uric, creatinin,  $\text{NH}_3$  và các chất khác như phenol, phosphate,  $\text{Cl}^-$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ , nước... Bệnh nhân bị phù nặng và sẽ chết rất mau. Do đó, cần điều trị bằng cách ghép cơ quan từ cơ thể cho hay sử dụng máy thẩm tích máu. Do ghép cơ quan có hạn chế là thiếu cơ quan cho và sự thải loại mô ghép. Vì vậy thông thường sử dụng máy thẩm tích máu hay thận nhân tạo.

Sử dụng máy thẩm tích máu (hemodialysis) hay thận nhân tạo có ưu điểm là hiệu quả thanh thải chất tan cao, khả năng siêu lọc, tối thiểu hoặc không có hiện tượng viêm do tương tác màng – máu, ổn định và an toàn. Phương pháp này sử dụng các màng tổng hợp để thay thế chức năng thanh thải chất tan có kích thước nhỏ của các tế bào ống thận. Hầu hết các máy thẩm tích được sử dụng hiện nay là loại ống rỗng. Một máy thẩm tích gồm một bó khoảng 10000 ống rỗng, mỗi ống

có đường kính bên trong khoảng 200 $\mu$ m khi ướt, bề dày của màng khoảng 20-45 $\mu$ m, dài 160 – 250mm. Thành của các ống rỗng này có chức năng như màng thấm tích. Nhiều vật liệu khác nhau được sử dụng làm màng nhân tạo như các vật liệu dựa trên cellulose (Collodion–một dẫn xuất cellulose–trinitrate; Cellophane; Cuprophan) và các polymer tổng hợp. Tuy nhiên, dụng cụ nhân tạo này không thể thực hiện hoàn hảo chức năng sinh học như không thể thay thế chức năng vận chuyển, trao đổi chất và nội tiết của các tế bào ống thận. Gần đây, một số phương pháp được nghiên cứu ứng dụng như: liệu pháp tế bào, kỹ nghệ mô và liệu pháp gen. Một ống thận nhân tạo sinh học (bioartificial tubule) sử dụng các tiền tế bào biểu mô được nuôi cấy trên chất nền sinh học bao bọc màng ống rỗng mà có khả năng thấm cả nước và chất tan, cho phép thực hiện chức năng vận chuyển vector biệt hóa, trao đổi chất và nội tiết.

✓ **Tim nhân tạo toàn phần:**

Cho đến nay, giải pháp duy nhất cho các bệnh nhân bị suy tim quá nặng là được thay tim. Phẫu thuật thay tim bao gồm lấy đi trái tim của người bệnh và thay vào đó là một trái tim khỏe mạnh của người cho, còn thay tim nhân tạo bao gồm lấy đi trái tim của người bệnh và thay vào đó là một trái tim nhân tạo.

Trái tim nhân tạo tạm thời Cardio West được phát triển từ Jarvik-7 bởi các nhà nghiên cứu của Trường đại học Tổng hợp Arizona và được chấp thuận sử dụng trong lâm sàng vào năm 2004. Đây là trái tim nhân tạo đầu tiên được Hiệp hội Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ (FDA) chấp thuận cấy ghép cho con người. Trái tim nhân tạo tạm thời chỉ được sử dụng cho các bệnh nhân bị suy tim giai đoạn cuối như là một cách thức để làm cải thiện thời gian sống của người bệnh trong khi họ chờ để được thay tim sinh học của người cho.

Vào ngày 2/7/2001, Robert Tools được ghép tim nhân tạo AbioCor được sản xuất ra bởi Công ty AbioMed. Đây là trái tim nhân tạo hoàn toàn đầu tiên được cấy ghép. Cuộc phẫu thuật được tiến hành bởi các bác sĩ ở Trường đại học Tổng hợp Louisville

ở Bệnh viện Jewish, Louisville, Kentucky. Vào ngày 6/9/2006, trái tim nhân tạo AbioCor trở thành trái tim nhân tạo toàn bộ đầu tiên được Hiệp hội Thuốc và Thực phẩm Hoa Kỳ chấp thuận cấy ghép cho các bệnh nhân bị suy tim giai đoạn cuối nhưng không phù hợp với thay tim do tuổi tác hay các bệnh lý trầm trọng khác phổi hợp và không thể sống sót kéo dài hơn 1 tháng nếu không được thay tim. Trong các nghiên cứu lâm sàng, trái tim nhân tạo này cho thấy kéo dài cuộc sống và cải thiện chất lượng sống cho các bệnh nhân bị suy tim giai đoạn cuối. Các bệnh nhân được ghép tim nhân tạo AbioCor sẽ vẫn có các tâm nhĩ của mình và vẫn đập cùng một lúc, nhưng trái tim nhân tạo sẽ thay thế cho hai tâm thất thì luân phiên bơm máu ra khỏi từng tâm thất một. Do vậy trái tim nhân tạo sẽ lần lượt bơm máu lên phổi và sau đó vào động mạch chủ, thay vì cả hai cùng một lúc như ở trái tim tự nhiên. Trái tim nhân tạo AbioCor có thể bơm hơn 10 lít máu/phút, lượng máu này đủ cho cơ thể hoạt động một cách bình thường.

Cơ chế hoạt động: Đây là một thiết bị y tế rất tinh vi và phức tạp, nhưng cơ chế hoạt động cốt lõi là một bơm thủy lực đưa dịch qua lại như con thoi từ bên này sang bên kia. Trái tim nhân tạo AbioCor được chế tạo bằng titanium và chất dẻo, được nối với 4 vị trí: tâm nhĩ phải, tâm nhĩ trái, động mạch chủ và động mạch phổi. Toàn bộ hệ thống nặng khoảng 0,9 kg. Ngày 16/4/2007, một loại trái tim nhân tạo mới được phát minh Sự cải cách trong thiết kế dựa trên mô hình bơm ly tâm 2 đường ra để đảm bảo dòng máu chảy xuôi dòng qua 2 buồng tim lên động mạch phổi và ra động mạch chủ tương tự như trái tim tự nhiên của con người. Công nghệ bơm 2 buồng tim hiện nay rất kèn càng vì nó đòi hỏi phải cấy 2 máy bơm hoạt động độc lập với nhau. Vấn đề là với 2 bơm đòi hỏi sự điều khiển khác nhau và có thể có nguy cơ dẫn đến việc dòng máu chảy không đều.

Việc thiếu những trái tim sinh học của người cho và tỷ lệ mắc bệnh lý tim mạch ngày càng cao đã thúc đẩy các nhà khoa học phải phát triển những công nghệ mới để thay tim cho người bệnh. Các nhà khoa học tại Đại học Minnesota đã thu trái tim, loại bỏ các mô cơ bắp và mạch máu, thu được phần khung trái tim cấy vào một

số tế bào gốc, trái tim mới tạo ra sẽ không bị cơ thể loại bỏ, ít nhất là trong lý thuyết.

## 2.5 Van tim nhân tạo

Van tim nhân tạo là vật thay thế cho một van tim bệnh (van tim bị rò hoặc bị hóa dày, bị cứng hoặc bị giãn) hoặc bị loạn chức năng. Nếu van không mở hoặc đóng hoàn toàn thì lượng máu qua tim sẽ giảm và kết quả là hoạt động tăng lên. Theo thời gian, điều này có thể dẫn đến suy tim...

- ✓ Phân loại: Van tim nhân tạo được chia thành 2 nhóm là van tim cơ học và van tim sinh học
  - Van tim cơ học: được chế tạo từ các vật liệu nhân tạo thông dụng nhất là hợp kim thép không rỉ, hợp kim molybden, carbon nhiệt phân, silicone, polyester. Ưu điểm của van cơ học là có thể tồn tại suốt đời không “bị mệt” như các van tự nhiên hay sinh học.

Lần đầu vào năm 1960, Harken và Starr đã dùng van tròn đóng trong khung nhân tạo để thay thế van tim hỏng. Từ đó, các van tim nhân tạo liên tục được cải tiến. Loại van thường sử dụng nhất là van tim 2 lá, gồm 2 lá hình bán nguyệt xoay quanh một khớp nối.



Van tim cơ học

- Van tim sinh học: được làm từ mô động vật (heo, bò), người chết hay của chính bệnh nhân (từ phổi). Các mô được xử lý với chất bảo quản và vô trùng để ghép cho người. Một thuận lợi của van heo là số lượng phong phú và có nhiều kích cỡ.

Van dị loài: bằng cách phủ lên một giá đỡ và một vòng van kim loại màng tim bò hoặc van tim lợn đã qua xử lý như van Carpentier-Edwards. Các loại van mới như Hancock II hoặc Medtronic Freestyle, St. Jude-Medical có cải tiến huyết động do cách gắn van trực tiếp với ĐMC hoặc đặt van ngồi trên vòng van...

Van đồng loài: chủ yếu ở vị trí van ĐMC bằng cách lấy van từ người hiến tặng, có thể kèm thêm một đoạn ĐMC, bảo quản lạnh trong ngân hàng mô. Việc phát triển còn gặp nhiều khó khăn và hạn chế.



Van sinh học

Việc sử dụng loại van tim nào là tùy từng đối tượng và chỉ định của bác sĩ điều trị.

Bảng so sánh van tim cơ học và van tim sinh học

Đặc điểm	Van sinh học	Van cơ học
Giá thành	Mắc hơn	Rẻ hơn
Cứng và vôi hóa	Có	Không
Thời gian sử dụng (năm)	8 – 15	20 – 30
Uống thuốc kháng đông	Không cần	Cần uống

✓ Đặc điểm của van nhân tạo:

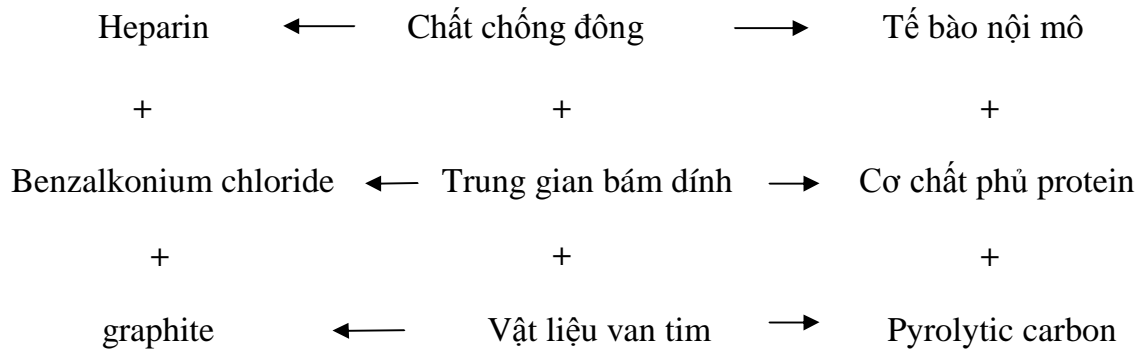
- Ưu điểm: có độ bền cao.
- Nhược điểm: sử dụng van tim nhân tạo cũng có một số nguy cơ sau
  - Hiện tượng nghẽn mạch
  - Tăng trưởng quá mức của mô
  - Nhiễm
  - Đường nối bị rách
  - Tiêu huyết
  - Hỏng nội mô

Trong đó, phản ứng nghiêm trọng nhất là hiện tượng tạo cục máu đông gây nghẽn mạch. Mặc dù rất giống van tự nhiên song về huyết động vẫn chưa phải đã tối ưu do kích thước van bị các thành phần vòng van, phần chống đỡ van làm nhỏ đi.

✓ *Thiết kế tương lai của van tim nhân tạo:*

- PP hóa lý: liên quan đến tạo vật liệu phủ các van nhân tạo và ngăn ngừa sự hấp thu các protein huyết tương.
- Các vật liệu sinh học lai: vai trò của vật liệu là cấu trúc tinh và biểu hiện sự tương hợp máu bởi sự kết hợp với một thành phần sinh học như là 1 lớp protein.
- Các vật liệu “bắt chước sinh học” biomimetic: tạo vật liệu có hoạt tính sinh học bắt chước tự nhiên, do đó tránh được hệ miễn dịch của cơ thể.

## Tạo van tim SANDWICH



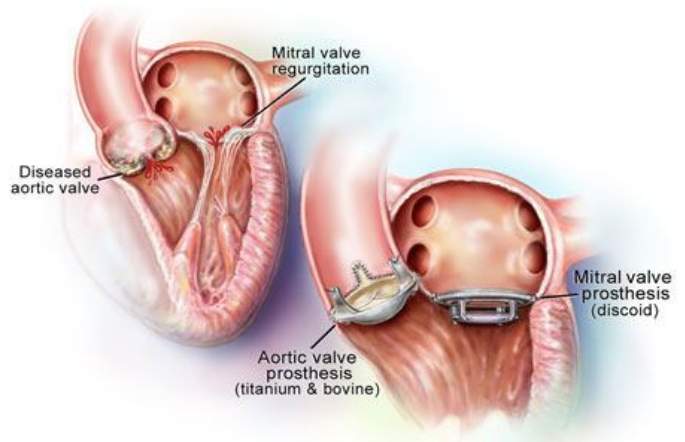
- ✓ Cơ chế hoạt động của van tim nhân tạo: giống với van tim bình thường nó giúp máu chảy theo 1 chiều không bị chảy ngược lại.

Khi tim giãn: Máu từ Tâm Nhĩ đổ vào tâm thất khi đó van 2 và 3 lá mở, van bán nguyệt đóng lại.

Khi tim co: Máu từ tâm thất đổ vào động mạch khi đó van bán nguyệt mở van 2 lá và van 3 lá đóng.

- ✓ Ứng dụng trong điều trị bệnh:

Một số bệnh nhân mắc bệnh van hai lá và van động mạch chủ được phẫu thuật thay van tim nhân tạo đang ngày càng phổ biến bệnh hẹp van hai lá, hở van hai lá, hẹp van động mạch chủ, hở van động mạch chủ. Một người có thể mắc một hoặc nhiều bệnh trên, mắc bệnh một van tim hoặc cả hai van tim.



Với các bệnh này, tùy mức độ từ nhẹ tới nặng mà có phương thức điều trị nội khoa, nong van, phẫu thuật. Khi điều trị phẫu thuật, bác sĩ thường cố gắng sửa chữa các van tim. Tuy nhiên, với tổn thương không thể sửa chữa, phương pháp được chọn sẽ là thay van tim nhân tạo.



## 2.6 Mạch máu nhân tạo

### 2.6.1 Các yếu tố ảnh hưởng đến sự đông máu.

Đông máu là phản ứng bảo vệ, giữ cho cơ thể khỏi bị mất máu khi bị thương. Đông máu gồm 2 giai đoạn: giai đoạn khởi đầu tiểu cầu bám dính nội mạc và giai đoạn thứ hai là hình thành cục máu đông. Khi mạch máu bị tổn thương, tiểu cầu kết tập tạo nút chặn tiểu cầu và giải phóng các chất trung gian gây co mạch để cầm máu tạm thời. Quá trình thứ hai diễn ra ngay sau đó, các yếu tố đông máu trong huyết tương đáp ứng trong một chuỗi các phản ứng để tạo các sợi huyết có vai trò củng cố nút chặn tiểu cầu.

Theo quy ước quốc tế, các yếu tố đông máu được đánh số La Mã từ I đến XIII như bảng sau:

Các yếu tố	Tên gọi và vai trò
I	Fibrinogen, là một loại globulin, do gan sản xuất có sẵn trong máu
II	Protrombin, là 1 protein huyết tương do gan sinh ra. Sự tổng hợp protrombin liên quan chặt chẽ đến sự hấp thụ vitamin K. Nếu rối loạn hấp thụ vitamin K ở đường tiêu hóa sẽ dẫn đến giảm protrombin.
III	Tromboplastin - enzym tạo ra khi tiểu cầu bị vỡ, hoặc mô bị tổn thương
IV	Ion $Ca^{++}$ có trong huyết tương, có tác dụng hoạt hóa protrombin
V	Proaccelerin, một loại globulin, do gan sinh ra, làm tăng tốc độ đông máu
VI	Dạng hoạt hoá của yếu tố V
VII	Proconvectin, yếu tố xúc tiến tạo Trombin

VIII	Yếu tố chống chảy máu A, có trong huyết tương, có vai trò quan trọng trong sự tạo thành tromboplastin nội sinh. Nếu thiếu yếu tố này, máu vẫn đông nhưng cục máu mềm, dễ di động.
IX	Yếu tố chống chảy máu B, cũng là 1 protein huyết tương, cần cho sự tạo thành tromboplastin.
X	Yếu tố stuart, có trong huyết tương, do gan sinh ra tương đối bền vững có tác dụng trong sự tạo thành tromboplastin và chuyển protrombin thành trombin.
XI	Protromboplastin - có sẵn trong huyết tương, có vai trò tập trung tiểu cầu
XII	Yếu tố hageman, có trong huyết tương, có tác dụng hoạt hoá sự đông máu
XIII	Yếu tố ổn định fibin, có sẵn trong huyết tương, có tác dụng củng cố sợi fibrin thêm vững chắc.

Ngoài ra, quá trình đông máu còn chịu ảnh hưởng của nhiều yếu tố khác như: heparin, fibronectin, glycosaminoglycan, các chất hoạt hóa plasminogen mô, prostacyclin, thrombomodulin...

## 2.6.2 Quy trình chế tạo mạch máu nhân tạo.

**Phân loại:** Mạch máu được phân loại dựa vào loại giá thể hay theo nguồn gốc

- ✓ Theo kích thước giá thể mạch máu được chia thành 2 loại:
  - Giá thể mạch máu đường kính lớn (>6mm): Giá thể có đường kính lớn khi ghép vào bên trong cơ thể đạt được nhiều thành công hơn giá thể đường kính nhỏ. Giá thể đường kính lớn này ít gặp phải hiện tượng đông máu, ít gây thài

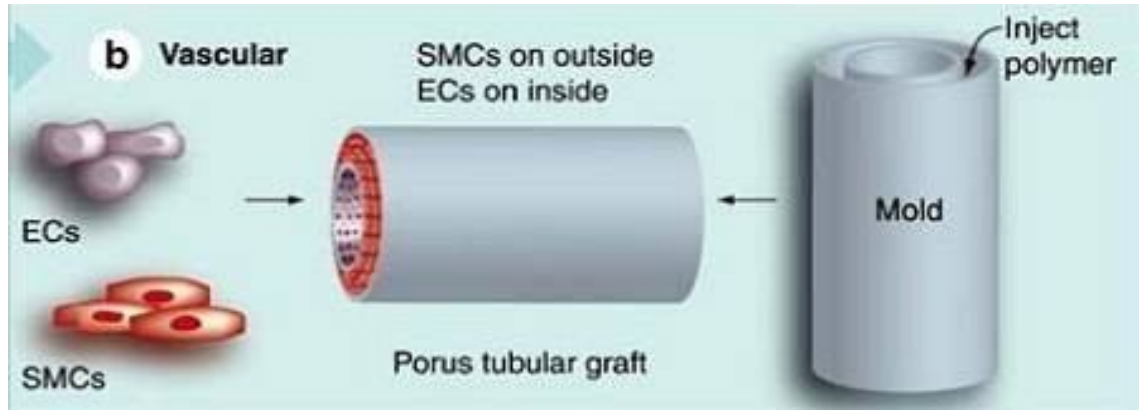
loại miễn dịch, dễ thao tác...

- Giá thể mạch máu đường kính nhỏ (<6mm): khó khăn trong quá trình chế tạo, có độ bền áp suất kém, khó tồn tại dưới áp lực mạch máu hoặc bị phình to, gây hẹp hiện tượng đông máu trong lòng mạch, hẹp trở lại do sự tăng sinh quá mức lớp trong sau khi ghép, khả năng nối mảnh ghép với giá thể chậm.
- ✓ Theo nguồn gốc giá thể chia làm 2 loại: giá thể có nguồn gốc tự nhiên và giá thể có nguồn gốc tổng hợp.
  - Giá thể có nguồn gốc tự nhiên: được cấu tạo từ collagen, fibrin, các mô của cơ thể... Ưu điểm: là những protein này là cấu trúc tự nhiên trong cơ thể sống, hỗ trợ sự di cư và tăng trưởng của tế bào giúp cho quá trình tái cấu trúc nhanh hơn. Nhược điểm: kích thích đáp ứng miễn dịch (do nguồn gốc thường khác loài), nhanh phân huỷ, giá thành cao.
  - Giá thể có nguồn gốc tổng hợp: Poly(tetrafluoroethylene) – ePTFE, Darcon (Polyethylene terephthalate)... Ưu điểm: dễ tạo, có thể sản xuất số lượng lớn. Nhược điểm: không phải là cấu trúc tự nhiên trong cơ thể sống, không hỗ trợ sự di chuyển và tăng trưởng của tế bào.

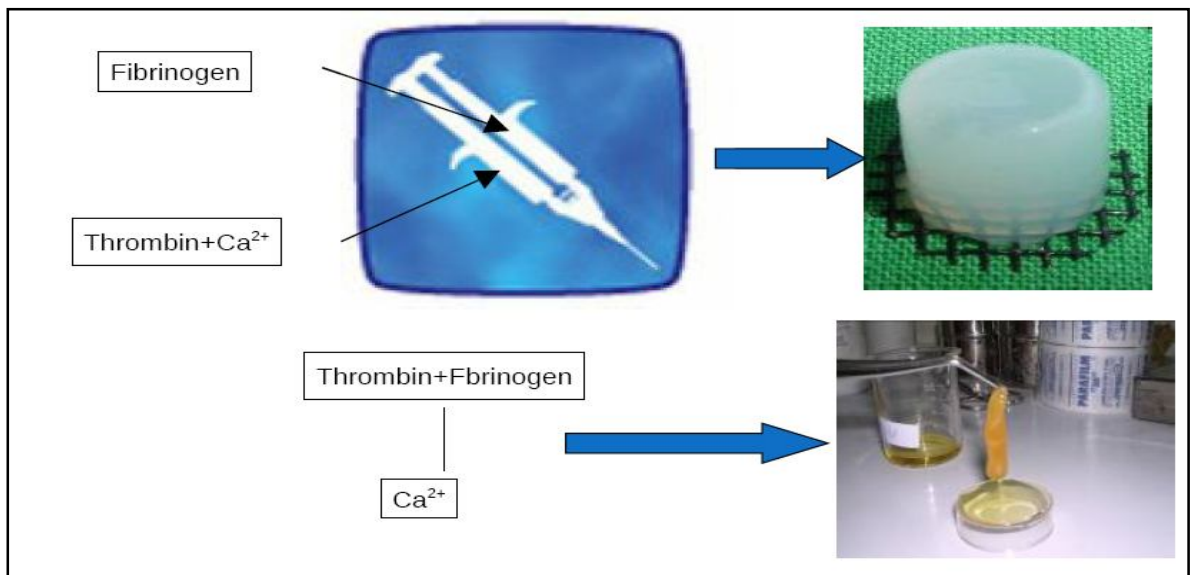
**Chế tạo mạch máu nhân tạo:** để thay thế một đoạn động mạch, người ta có thể sử dụng chính mạch máu của bệnh nhân. Thông thường, sử dụng tĩnh mạch để làm mảnh ghép động mạch. Tuy nhiên, như vậy sẽ phải tiến hành phẫu thuật để lấy tĩnh mạch gây ra hiện tượng hoại tử và tái cấu trúc gặp khó khăn. Sử dụng nguồn động vật đồng loại hiếm và không thể đáp ứng nhu cầu còn động vật khác loài có mẫu dồi dào nhưng gây đáp ứng miễn dịch mạnh. Vì vậy người ta hướng tới tạo giá thể từ những sản phẩm tự nhiên. Có 2 phương pháp tạo mạch máu nhân tạo:

- **Phương pháp tạo:** Phương pháp này tạo giá thể từ những phân tử nhỏ, những phân tử này liên kết với nhau tạo thành giá thể. Những phân tử này có thể là những monomer tạo thành polymer hoặc phân tử protein như collagen, fibrin.

- ✓ Nguồn gốc nhân tạo: những giá thể này có ưu điểm là dễ tạo, có thể sản xuất số lượng lớn, khuyết điểm là không phải là cấu trúc tự nhiên trong cơ thể sống, không hỗ trợ sự di cư và tăng trưởng tế bào.



- ✓ Giá thể nguồn gốc tự nhiên: Giá thể hydrogel (giá thể không thấm nước) được tạo từ những protein cơ thể như collagen, fibrin. Những phương pháp này có ưu điểm là cấu trúc tự nhiên trong cơ sống, hỗ trợ sự di cư và tăng trưởng của tế bào giúp cho quá trình tái cấu trúc nhanh hơn. Nhược điểm là kích thích đáp ứng miễn dịch (do nguồn gốc thường khác loài), nhanh phân hủy, giá thành cao.



- **Phương pháp “phá”:** Phương pháp này tạo giá thể bằng cách khử tế bào (decellularization). Động mạch khác loài có cấu trúc tương tự như động mạch người, có số lượng mẫu lớn nhưng gây đáp ứng miễn dịch mạnh. Do đó, để làm giảm tính kháng nguyên của giá thể khác loài, người ta tiến hành loại bỏ thành phần tế bào bên trong bởi vì tế bào mang nhiều kháng nguyên, gây đáp ứng miễn dịch mạnh.

**Ưu điểm:** Khuôn nền mô, cơ quan sau khi khử tế bào có cấu trúc và thành phần gần giống với mô, cơ quan ban đầu. Điều này giúp cho quá trình ghép giá thể và đồng hóa giá thể trong cơ thể nhận trở nên dễ dàng hơn. Khuôn nền khử tế bào có thành phần protein giống như cơ quan ban đầu nên hỗ trợ tốt cho sự di cư và sinh sản của những tế bào thuộc cơ quan đó.

**Nhược điểm:** Phương pháp này chỉ sử dụng được cho một số mô, cơ quan có cấu trúc đơn giản, có độ bền cơ học. Khả năng gây đáp ứng miễn dịch vẫn còn khá cao. Trong quá trình loại tế bào ảnh hưởng một phần đến cấu trúc ECM bên ngoài.

Hiện nay, các phương pháp khử tế bào thường được sử dụng là: vật lý, hóa học, enzyme. Mỗi phương pháp đều có những ưu điểm, nhược điểm riêng và đều có tác động nhất định lên khuôn nền ngoại bào, khi sử dụng nên kết hợp nhiều loại.

### **2.6.3 Cơ chế hoạt động của mạch máu**

*Đối với động mạch:*

Máu chảy trong động mạch từ nơi có áp suất cao đến nơi có áp suất thấp. Áp suất cao đầu tiên hay năng lượng cung cấp cho sự chuyển động của máu là do cơ tim co bóp tạo nên. Khi tim co, máu được tống vào động mạch làm động mạch giãn ra. Khi tim giãn, các động mạch co lại về trạng thái cũ. Do động mạch cấu tạo từ những sợi cơ trơn, giúp động mạch có thể co giãn. Nhờ có tính chất co giãn của động mạch mà lưu

lượng máu được điều hòa, đồng thời tiết kiệm năng lượng tổng máu của tim. Tuần hoàn máu có thể xem như là kết quả một quá trình chống nhau giữa hai lực: lực đẩy máu của tim và lực cản của mạch máu. Trong quá trình đó lực đẩy máu của tim thắng, nên máu lưu thông trong mạch máu với áp suất và tốc độ ổn định.

*Đối với mao mạch:*

Trong mao mạch máu chảy từ nơi có áp lực cao đến nơi có áp lực thấp, được điều hòa bởi các cơ vòng có tác dụng co bóp để điều khiển dòng máu. Thành của mao mạch chỉ có 1 lớp tế bào, cho phép trao đổi chất dinh dưỡng và những chất khác như  $O_2$  và  $CO_2$ .

*Đối với tĩnh mạch:*

Máu chảy trong tĩnh mạch về tim được là nhờ sức bơm, sức hút của tim, sức hút của lồng ngực, lực co bóp của các cơ vân, sức đẩy của động mạch, khối lượng, các van tĩnh mạch, trong đó sức bơm của tim là quan trọng nhất.

Cơ chế hoạt động của mạch máu nhân tạo cũng tương tự như mạch máu tự nhiên. Do các mạch máu nhân tạo được cấu tạo từ những vật liệu có tính đàn hồi, có khả năng co bóp theo nhịp đập của tim tạo áp lực đẩy máu đi. Tuy nhiên, sau một thời gian sử dụng mạch máu nhân tạo bị thoái hóa, cần phải được kiểm tra và thay thế kịp thời, tránh gây nguy hiểm cho cơ thể.

#### **2.6.4 Ứng dụng mạch máu nhân tạo.**

Hiện nay trên thế giới, việc sản xuất mạch máu nhân tạo có ý nghĩa rất lớn trong y học. Mạch máu nhân tạo được ứng dụng trong chữa trị các bệnh liên quan đến mạch máu như: bệnh xơ vữa động mạch, hẹp động mạch vành, các bệnh do tắc nghẽn mạch máu... Mở ra hướng đi mới trong điều trị các căn bệnh, tạo nền tảng cho các nghiên cứu y học trong tương lai.

## 2.7 Chất thay máu

Chất thay máu được sử dụng để làm đầy thể dịch và/ hoặc mang oxy và các khí khác trong hệ tim mạch. Từ thế kỷ 17, người ta đã truyền máu để bù lại sự mất máu do chấn thương, sinh đẻ. Tuy nhiên, cho đến khi các kháng thể gây ngưng kết hồng cầu được phát hiện thì việc truyền máu đã gây ra những biến chứng nghiêm trọng. Điều này đã thúc đẩy việc dùng hemoglobin làm vật mang oxy trong huyết tương.

### 2.7.1 Sự vận chuyển oxy sinh lý

Bình thường, hemoglobin trong hồng cầu có chức năng vận chuyển oxy. Heme-Fe của phân tử hemoglobin cho phép kết hợp và giải phóng oxy. Cấu trúc tetramer của protein cho phép hemoglobin kết hợp với 4 phân tử oxy.

Các thay đổi khả năng liên kết của oxy với hemoglobin xảy ra một cách tự nhiên. Cân bằng acid-base, áp suất riêng phần của  $\text{CO}_2$ , nhiệt độ và 2,3-diphosphoglycerate có thể làm thay đổi hiệu quả kết hợp và giải phóng oxy.

### 2.7.2 Nghiên cứu chất thay máu

#### ✓ Dung dịch hemoglobin

Các dung dịch máu nhân tạo dựa trên chức năng của hemoglobin thông qua sự phân phát oxy từ hemoglobin huyết tương. Các thử nghiệm đầu tiên của dung dịch hemoglobin tự do đã có hiệu quả rất thấp trên các bệnh nhân với các phân tử hemoglobin không biến đổi này, hầu như phần lớn là do ái lực cao của oxy với hemoglobin huyết tương. Các nghiên cứu tiếp theo đã đưa ra một số phương pháp hiệu quả để làm thay đổi ái lực của hemoglobin với oxy để phân bố oxy đến các mô ngoại vi. Các ligand, như nhóm pyridoxyl, khi nối với hemoglobin sẽ làm thay đổi ái lực oxy. Các thay đổi này làm giảm ái lực oxy có thể cho phép hemoglobin huyết tương phân phát oxy đến các mô ngoại vi.

#### ✓ Biến đổi siêu cấu trúc của hemoglobin:

Hemoglobin được khâu mạch nội phân tử: cấu trúc tetramer được duy trì nhờ sự khâu mạch nội phân tử giữa 2 tiểu đơn vị alpha hoặc 2 tiểu đơn vị beta.

Hemoglobin polymer hóa: sự hình thành cầu fumerat giữa các phân tử

alpha tạo ra các olisome hoặc polymer của hemoglobin.

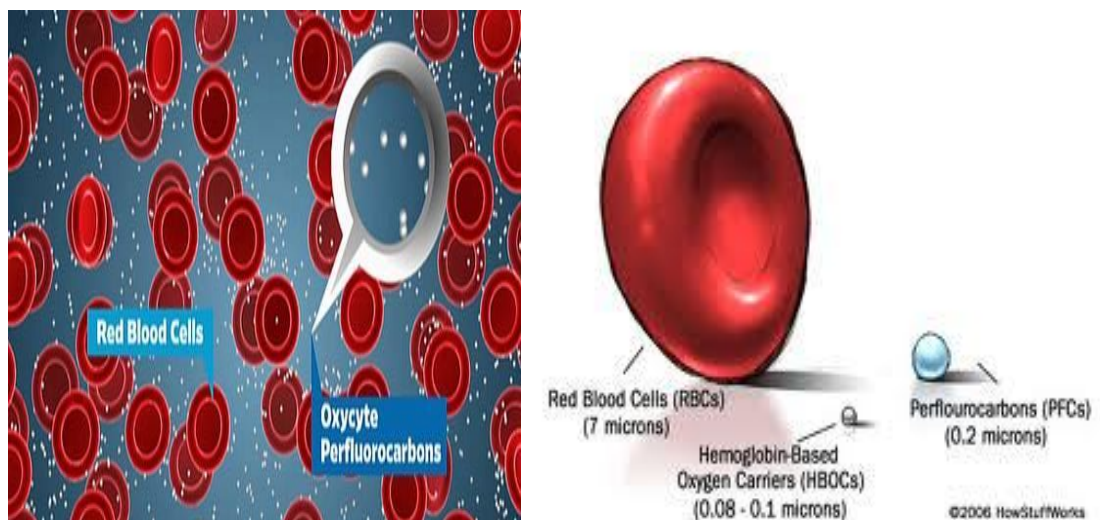
Hemoglobin tiếp hợp: liên kết các phân tử hemoglobin tự do với polymer non-hemoglobin có thể hòa tan.

Hemoglobin vi cầu: các phân tử hemoglobin được chiếu siêu âm cường độ cao để tạo “lớp” khoảng một triệu phân tử hemoglobin khô mạch do sự tạo thành superoxide.

Bao nang liposome của hemoglobin: Tạo liposome (lớp đôi phospholipid), thêm các phân tử cholesterol để làm tăng độ cứng và tính ổn định cơ học. Sau đó, liposome này bao dung dịch hemoglobin tự do thể nền và 2,3 DPG hoặc inositol hexaphosphat như là một dung dịch gel.

✓ Dung dịch Perfluorocarbon.

Một hợp chất được sử dụng trong nghiên cứu chất thay máu được biết đến là perfluorocarbon. Perfluorocarbon là hợp chất tổng hợp gồm 8 – 10 nguyên tử carbon. Khả năng hòa tan oxy cao của perfluorocarbon là do các nguyên tử fluorine giàu electron có khuynh hướng “chống lại” các nguyên tử khác, kết quả là tạo tương tác rất yếu giữa các phân tử fluorocarbon trong dung dịch. Các tương tác yếu này sản sinh một sức căng bề mặt thấp và một khả năng nén cao. Điều này tạo cho các phân tử khí gắn vào dễ dàng.



Oxy có thể hòa tan trong dung dịch perfluorocarbon lớn hơn xấp xỉ 100 lần so



với trong huyết tương. Kết quả là lượng oxy hòa tan trong huyết tương có hiệu quả duy trì sự sống mà không cần hemoglobin trong hồng cầu cung cấp oxy.

Nhưng do các hợp chất có tính kỵ nước nên cần phải nhũ tương perfluorocarbon bằng tác nhân nhũ tương là Pluronic 64 tạo ra Fluosol hoặc dùng perfluorodecyl bromide đệm với phospholipid noãn hoàng tạo perflubron (perfluorooctyl bromide). Perflubron có khả năng mang oxy gấp 3 lần Fluosol.

Ngòai ra, các hạt perfluorocarbon nhũ tương có kích thước nhỏ hơn hồng cầu khoảng 40 lần nên có khả năng di chuyển qua các mao mạch nhỏ mà hồng cầu không qua được.

Sự vận chuyển oxy ở dạng khí hòa tan trong huyết tương về cơ bản là khác với sự vận chuyển oxy dựa trên hemoglobin. Mặc dù bình thường cũng có một lượng nhỏ oxy hòa tan trong huyết tương nhưng thành phần thấp hơn 1% hàm lượng oxy tổng số trong máu động mạch, ngay cả những trường hợp thiếu máu nghiêm trọng. Ngược lại, perflubron có thể làm tăng oxy hòa tan lên xấp xỉ 10 – 15% hàm lượng oxy động mạch tổng số, phụ thuộc vào áp suất riêng phần của oxy.

✓ ***Những thuận lợi và khó khăn của chất thay máu:***

- **Thuận lợi:**

Tính tương hợp “tòan thể”: có thể truyền cho một người có bất kỳ nhóm máu nào.

Tinh khiết và không độc: thành phần gồm những hợp chất sạch, dưới điều kiện lý tưởng (không chứa tác nhân nhiễm và dị ứng nguyên).

Có thể dự trữ: không bị hư hỏng khi bảo quản và không cần giữ lạnh.

Nguồn có sẵn: từ các vật liệu sẵn có, sản xuất lớn.

Predictability: cấu tạo từ các thành phần đã được hiểu rõ.

- **Khó khăn:**

Không có bạch huyết cầu, không có tác dụng đề kháng.

Không có khả năng phòng bệnh.

Không có khả năng đông khi bị chảy máu.

Để khắc phục những khó khăn này, các nhà khoa học đang nỗ lực nghiên cứu tạo máu nhân tạo từ tế bào gốc và đã thu được một số thành công đáng kể.

✓ ***Chất thay thế tiểu cầu cho các bệnh nhân ung thư:***

Một hậu quả khi ứng dụng liệu pháp chữa trị ung thư là làm giảm lượng tiểu cầu. Người ta ước tính khoảng 18 triệu đơn vị tiểu cầu đã được ghép mỗi năm trên toàn thế giới, trong đó có 80% là ghép cho các bệnh nhân bị giảm tiểu cầu do hóa trị. Khi việc điều trị bằng hóa trị phổ biến và việc ghép tủy xương gia tăng, nhu cầu về tiểu cầu tăng lên.

Chất thay thế tiểu cầu là một lớp mới các tác nhân cầm máu an toàn và hiệu quả, hứa hẹn điều trị cho các bệnh nhân bị giảm tiểu cầu.

Một trong những sản phẩm được xem là đặc hiệu để điều trị giảm tiểu cầu là Synthocytes (Anh). Synthocyte là những vi nang fibrinogen được nối hóa học.

Một số sản phẩm thay thế tiểu cầu như: thrombosphere, infusible platelet membrane, vật mang polymer protein phân phát fibrinogen hòa tan đến các mô bị hỏng, vi nang albumin phủ fibrinogen, hồng cầu phủ fibrinogen

### **2. 3 Thành tựu ứng dụng vật liệu sinh học trong hệ tim mạch**

Trên thế giới hiện nay nói chung và ở Việt Nam nói riêng thì việc ứng dụng vật liệu sinh học vào y học đang rất được phổ biến, nó đã đạt được những thành công, cùng những thành tựu nhất định, đem lại cho ngành y những bước tiến mới trong việc chữa trị bệnh cho loài người. Đặc biệt là với việc ứng dụng vật liệu sinh học trong hệ tim mạch đã đạt nhiều thành tựu nổi bật.

✓ Thành tựu trong nước:

Ngày 15-4,2011, bệnh viện (BV) Việt Đức ghép thành công tim cho bệnh nhân từ nguồn hiến tặng của gia đình nạn nhân bị tai nạn giao thông chết não

Thay van tim nhân tạo

Ca phẫu thuật lấy van động mạch phổi để ghép vào vị trí của van động mạch chủ, đồng thời lấy màng tim để tạo một van động mạch phổi khác cho T cuối tháng 10 vừa qua kéo dài 3 tiếng. Sau 7 ngày, bệnh nhân hồi phục sức khỏe và xuất viện.

Lĩnh vực can thiệp tim mạch, ung bướu, Viện Tim mạch Quốc gia đã thực hiện gần 44.000 lượt thủ thuật thông tim thăm dò huyết động và can thiệp tim mạch.

Bệnh viện Đại học Y dược Thành phố Hồ Chí Minh hiện nay đã làm chủ được kỹ thuật can thiệp lòng mạch điều trị bệnh lý mạch máu não và tủy, đặc biệt là những kỹ thuật điều trị cấp cứu trong đột quỵ, tắc nghẽn mạch não cấp, tiến hành đào tạo cho gần 330 lượt học viên quốc tế. Bệnh viện Nhân dân Gia Định chỉ trong 2 năm đã thực hiện thành công trên 1.500 lượt thủ thuật can thiệp mạch, đặc biệt là can thiệp mạch vành cấp cứu.

✓ Thành tựu thế giới

Các bác sĩ thuộc viện Tim mạch Texas vừa có một ca phẫu thuật thay thế tim bằng việc gắn một thiết bị giúp máu lưu thông, cho phép bệnh nhân sống mà không cần tới nhịp tim hay thậm chí một xung nhỏ. Thiết bị hỗ trợ giống như một tuabin với roto nhỏ, nó không đập giống như một quả tim thực sự mà cung cấp một dòng chảy liên tục.

Tạo tim lợn nhân tạo từ tế bào gốc.

### III KẾT LUẬN

Như vậy, những thành công trong công nghệ vật liệu y sinh học có thể mang đến những hy vọng mới cho con người trong điều trị bệnh, đặc biệt là bệnh tim mạch; một trong những căn bệnh nguy hiểm và đáng lo sợ của xã hội. Vật liệu y sinh đã được ứng dụng ngày càng nhiều và rộng rãi trong điều trị hay phục hồi chức năng của những bộ phận đã bị suy yếu trong cơ thể.

Tuy nhiên, các mô và cơ quan được tạo vẫn mang một số khuyết điểm về sự tương hợp, thời gian sử dụng và hiệu quả trong điều trị. Do chúng được chế tạo từ các vật liệu nhân tạo (hay các vật liệu đã được cải tiến) nhưng mức độ tương hợp của nó với cơ thể là có giới hạn. Vì vậy, chúng ta cần phải đầu tư và nghiên cứu sâu hơn về lĩnh vực này để có thể tạo nên nhiều thành tựu mới có thể ứng dụng trong chữa trị bệnh tim mạch nói riêng và các bệnh hiểm nghèo khác.

