

M 571
21788

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NÔNG LÂM

TS. PHẠM ĐỨC CHƯƠNG (Chủ biên)
TS. TRẦN TỐ, PGS.TS. NGUYỄN QUANG TUYÊN, TS. NGUYỄN VĂN SỬ

ĐỘC CHẤT HỌC THÚ Y



NHÀ XUẤT BẢN NÔNG NGHIỆP

ĐẠI HỌC THÁI NGUYÊN
TRƯỜNG ĐẠI HỌC NÔNG LÂM

TS. PHẠM ĐỨC CHƯƠNG (Chủ biên)
TS. TRẦN TỐ, PGS.TS. NGUYỄN QUANG TUYÊN, TS. NGUYỄN VĂN SỬU

ĐỘC CHẤT HỌC THÚ Y

(Tài liệu sử dụng cho học viên cao học và sinh viên đại học ngành thú y)



NHÀ XUẤT BẢN NÔNG NGHIỆP
Hà Nội - 2008

LỜI NÓI ĐẦU

Giáo trình độc chất học thú y do tập thể tác giả biên soạn nhằm hệ thống hóa nội dung về các độc chất trong chuyên ngành thú y. Nội dung được biên soạn theo 2 phần cơ bản.

Phần 1. Độc chất học Đại cương gồm chương 1

Phần 2. Độc chất học chuyên khoa gồm 9 chương (từ chương 2 đến chương 10)

Trong quá trình biên soạn, chúng tôi đã cố gắng sắp xếp một cách hệ thống các độc chất theo nguồn gốc và độc tính của chúng đối với cơ thể động vật, bên cạnh đó đề cập sâu tới cơ chế tác dụng và động độc học của các độc chất diễn ra trong cơ thể, trên cơ sở đó giúp cho các học viên hiểu biết sâu hơn về cách phòng ngừa và xử trí các trường hợp ngộ độc ở động vật.

Trong quá trình biên soạn, mặc dù chúng tôi đã rất cố gắng song không tránh khỏi những thiếu sót nhất định. Tập thể tác giả rất mong được sự tham gia góp ý của quý độc giả để khi tái bản giáo trình được hoàn thiện hơn

Xin chân thành cảm ơn!

Tập thể tác giả

Phần 1

ĐỘC CHẤT HỌC ĐẠI CƯƠNG

Chương 1

ĐẠI CƯƠNG VỀ CHẤT ĐỘC

1. KHÁI NIỆM VỀ ĐỘC CHẤT HỌC

Mọi chất đều có tác dụng độc, không có chất nào là hoàn toàn không độc. Độc chất học là một khoa học nghiên cứu về các chất độc và ảnh hưởng của chúng đến các chức năng sinh lý bình thường của cơ thể, bao gồm nguồn các chất độc, tính chất lý hoá, độc tính, liều gây chết trung bình (LD50), LD100, liều gây chết tối thiểu (minimum lethal dose MLD), nồng độ gây chết trung bình (LC50) thường được sử dụng để xác định mức độ độc của các chất trong không khí và nước, các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng độc, động học của độc chất, cơ chế tác dụng của chất độc, triệu chứng lâm sàng, số liệu mô khám tử thi, bệnh lý tổ chức, chẩn đoán và chẩn đoán phân biệt, nguyên tắc điều trị. Độc chất học cũng nghiên cứu tác dụng đặc biệt của một số chất độc như các chất gây quái thai, các chất gây khối u, các chất ức chế miễn dịch, sự biến đổi bất thường trong di truyền, tương tác giữa các chất độc. Như vậy cũng giống như dược lý, độc chất học rất phức tạp. Chất độc là bất kỳ những chất nào gây ra những tác dụng có hại đối với tổ chức sống. Các chất thức ăn bổ sung hoặc thuốc trừ sâu khi sử dụng hợp lý không gây những tác dụng có hại đối với tổ chức. Như vậy người ta dùng khái niệm ngộ độc khi tác dụng gây độc làm cho con vật ốm hoặc chết. Độc tố (*toxin*) được các sinh vật sản sinh và không được xác định rõ về mặt hóa học, các độc tố do thực vật sản sinh được gọi là *phytotoxin*, độc tố do vi khuẩn sản sinh được gọi là *bacterial toxin* và nội độc tố được gọi là *endotoxin* được sản sinh trong các tế bào vi khuẩn. Độc tố được sản sinh từ một số loại nấm được gọi là *mycotoxin*. Độc tố từ các động vật thấp hơn được gọi là *zootoxin* và có thể đặt tên có tiền tố phía trước như *Bufotoxin* là độc tố lấy từ cóc (*bufo*). Nếu *zootoxin* được truyền do đốt hoặc cắn được gọi là nọc (*venom*). Sau khi *toxin* đã được hoàn toàn xác định cả về cấu trúc hoá học người ta đặt tên nó theo cấu trúc hoá học như alkaloid, glycoside, polypeptide, amine và các chất khác tìm thấy trong các vi sinh vật sống. Tác dụng sinh lý của các chất độc rất khác nhau, các chất độc như độc tố botulinum chỉ cần một lượng nhỏ tính theo microgram (μg) có mặt trong cơ thể cũng đủ giết chết động vật. Một số tác giả cố gắng phân loại chất độc thành các chất rất độc, các chất có độc tính cao, các chất có độc tính trung bình, các chất có độc tính nhẹ và các chất gần như không độc. Tuy nhiên khái niệm này không chính xác vì nó không phù hợp với lượng chất độc gia súc thu nhận trong thực tế và các giá trị này cũng không phản ánh được khoảng thời gian tiếp xúc với độc tố hoặc là vô số các yếu tố làm thay

đôi đáp ứng của cơ thể. Nói một cách khác một chất có tác dụng độc nhẹ trong một số điều kiện có thể trở thành vô cùng độc, dưới điều kiện khác lại tương đối không độc. Độc tính của thuốc có thể tương quan với LD50. Các chất độc không phải có độc tính như nhau khi điều kiện thay đổi. Chắc chắn có một số chất hoá học gây nguy hiểm hơn các chất khác nhiều. Ngộ độc có thể cấp tính hoặc mãn tính. Ngộ độc cấp tính do thu nhận một lượng lớn chất độc trong khoảng một số phút, một số giờ hoặc một số ngày. Ngộ độc thường nặng, tử vong có thể xảy ra nhanh. Ngộ độc mãn tính xảy ra khi ăn phải một lượng nhỏ chất độc hoặc hấp thu chất độc vào cơ thể trong một số ngày, một số tuần một số tháng hoặc một số năm, khởi đầu ngộ độc từ từ, thường xuất hiện các triệu chứng đầu tiên là giảm ăn, sút cân. Triệu chứng lâm sàng tiến triển từ từ, có thể không xảy ra tử vong. Thường trong thú y gặp ngộ độc cấp tính nhiều hơn, điều trị cần nhanh và chắc chắn. Sự có mặt của một chất hoá học trong thức ăn hoặc trong cơ thể không có nghĩa là gia súc đã ngộ độc. Sự có mặt của một chất hoá học ở các khu vực nhốt gia súc cũng không có nghĩa là gia súc đã ngộ độc, cán bộ thú y cần xác định gia súc có tiếp xúc hoặc ăn nó hay không.

2. ĐỘNG HỌC CỦA ĐỘC CHẤT

Động học của độc chất đề cập đến cơ chế độc chất hấp thu và phân phối trong cơ thể (kể cả khi đóng vai trò là chất mang như gắn với protein huyết tương hoặc hồng cầu). Động học của độc chất cũng đề cập đến môi tương tác của chất độc với các chất đích. Thuật ngữ receptor cần sử dụng thận trọng trong độc chất học vì nhiều chất độc không có cơ chế tự giải độc có thể đẩy được chất độc ra khỏi vị trí hoạt động và ở nhiều chất độc người ta cũng hiểu hầu như rất ít về các chất đích của chúng. Người ta cũng không hiểu hết các rối loạn sinh hoá học nào có thể làm cho con vật tử vong. Động học của độc chất cũng tính cả môi tương tác giữa chất độc và các chất của tế bào hoặc dưới mức tế bào (có nghĩa là các màng và các enzyme) và sự tồn tại kéo dài của các chất độc có hoạt tính trong tuần hoàn máu (không gắn vào protein huyết tương), sự chuyển chất độc vào và rời khỏi các vị trí gắn của cơ thể như chất béo, xương, cách thải trừ và tốc độ thải trừ của chất độc ra khỏi cơ thể.

2.1. Hấp thu

Hấp thu là quá trình vận chuyển một chất từ vị trí sử dụng đến hệ tuần hoàn, máu.

Có 2 cơ chế:

* Cơ chế hấp thu nhờ khuếch tán thụ động: phụ thuộc vào các yếu tố:

- Khả năng thấm qua màng tế bào của chất độc
- Màng tế bào có cấu trúc ngăn cản không cho hầu hết các cấu trúc có kích thước lớn đi qua.
- Màng tế bào chứa lớp lipid kép với nhiều khe và các protein nằm bên ngoài và xuyên qua màng.

Đặc điểm sự hấp thu nhờ khuếch tán thụ động:

- Là phương thức xâm nhập của nhiều dược phẩm và chất độc
- Không cần năng lượng
- Không có trạng thái bão hòa
- Các chất hòa tan trong lipid có tốc độ xâm nhập nhanh.
- Các chất không bị ion hóa, không phân cực trong dịch cơ thể cũng có khả năng xâm nhập nhanh. Tỷ lệ tương đối giữa phần bị ion hóa và không bị ion hóa của chất độc phụ thuộc vào pH của dịch thể và pKa của chất độc.

* Cơ chế hấp thu nhờ vận chuyển chủ động

- Yêu cầu năng lượng (đòi hỏi phải có ATP - adenosine triphosphate) để vận chuyển các chất ngược với gradient nồng độ hay màng điện hóa.
- Cần các protein vận chuyển (protein mang)
- Có trạng thái bão hòa
- Vận chuyển có chọn lọc

Do đa số chất độc được chuyển qua đường miệng nên hấp thu qua đường ruột có vai trò quan trọng nhất mặc dù hấp thu ở các con đường khác cũng thích hợp với một số chất độc nhất định

2.1.1 Hấp thu ở ruột

Từ dạ dày và ruột, chất độc phải qua được nhiều hệ thống cấu tạo của cơ thể trước khi có mặt trong hệ tuần hoàn. Khuếch tán thụ động là cơ chế đầu tiên của quá trình xâm nhập qua biểu mô thành dạ dày-ruột. Các chất không phân cực hòa tan trong lipid dễ xâm nhập qua đường này. Một vài chất (như sắt, thallium, cholecalciferol, chì) cũng được hấp thu nhờ hệ thống vận chuyển của chính đường tiêu hóa.

Hấp thu ở ruột chịu ảnh hưởng lớn của pH ở ruột, pKa và khả năng tan trong lipid của chất hấp thu. Các yếu tố khác như sự có mặt của thức ăn, thời gian không có thức ăn ở dạ dày, thời gian vận chuyển thức ăn ở ruột và hệ vi sinh vật đường ruột cũng có thể có vai trò quan trọng trong việc hạn chế sự hấp thu của các chất chưa được biến đổi. Sự hấp thu các chất hoá học cần phải chuyển qua màng lipid nhờ sự khuếch tán thụ động qua màng tế bào, lọc qua các lỗ màng và vận chuyển nhờ carrier (chất vận chuyển)

Tốc độ khuếch tán qua màng tế bào tỷ lệ với sự chênh lệch nồng độ, diện tích bề mặt của màng và hệ số thấm của chất được hấp thu. Hệ số thấm phụ thuộc vào sự khuếch tán của phân tử đó qua màng tế bào, hệ số phân chia của màng ở môi trường lỏng và độ dày của màng. Nhiều chất dinh dưỡng ở môi trường (Thường là những chất có tính bazơ yếu) được hấp thu ở ruột non do ruột non có diện tích bề mặt lớn. Đối với acid và bazơ yếu hệ số phân chia màng môi trường lỏng thay đổi theo pH của môi trường đó. Đối với chất như vậy sự khuếch tán và hệ số phân chia của loại phân tử ion

hoá có thể xem là không đáng kể so với loại không ion hoá. Do các phân tử không ion hoá dễ dàng khuếch tán qua màng nên hấp thu nhanh hơn trong các điều kiện mà sự ion hoá bị ức chế có nghĩa là pH thấp đối với acid và cao đối với bazơ. Khi hai bộ phận được ngăn cách bởi màng lipid có giá trị pH khác nhau, ở điều kiện cân bằng nồng độ tổng số khác nhau trong mỗi bộ phận. Mức độ ion hoá của một acid yếu có thể phụ thuộc vào pH của môi trường và pKa của nó theo phương trình Henderson- Hassehbach

$$pH = pKa + \lg \frac{(\text{liên hợp bazơ})}{(\text{liên hợp acid})}$$

Ở điều kiện cân bằng, nồng độ của dạng không ion hoá ở mỗi phía là như nhau, nồng độ của dạng ion hoá được biểu thị bằng phương trình Henderson- Hassehbach. Qua đó cho thấy các acid yếu hấp thu mạnh và nhanh ở điều kiện pH thấp của dạ dày, trong khi các bazơ yếu hấp thu chủ yếu ở ruột. Nói chung sự hấp thu ở dạ dày rất ít ngay cả các acid đơn giản, có thể là do diện tích bề mặt của niêm mạc dạ dày không lớn. Các acid và bazơ mạnh hấp thu không hoàn toàn ở ruột do chúng bị ion hoá ở tất cả các giá trị pH của ruột. Sự hấp thu của các chất hoá học bằng cách lọc qua lỗ màng có đường kính khoảng 4 \AA có thể áp dụng cho các phân tử nhỏ tan trong nước có trọng lượng phân tử dưới 200 Dalton. Sự vận chuyển nước qua màng có thể có tác dụng là động lực vận chuyển và mang theo các phân tử nhỏ. Khi các chất có liều cao tan trong nước, liều cao ở thể tích lớn các dung dịch ưu trương có thể làm tăng sự hấp thu. Điều này ngược lại với sự hấp thu nhờ chất vận chuyển (carrier) vì trong trường hợp liều cao, carrier có thể bị bão hoà và mức độ hấp thu giảm. Thức ăn cũng có thể ảnh hưởng đến sự hấp thu nhờ chất vận chuyển, do cạnh tranh trên chất vận chuyển (carrier). Các chất lạ hấp thu theo con đường vận chuyển tích cực thường hiếm gặp, chỉ gặp trong một số trường hợp chất hoá học đó giống như chất dinh dưỡng (thí dụ levodopa). Một số yếu tố có thể hạn chế lượng một chất hoá học đi vào tuần hoàn máu.

- Sự khác nhau về pH có thể ảnh hưởng đến tính bền của một chất. Thí dụ sự khác nhau về pH dạ dày giữa các loài (pH ở dạ dày chuột cống là 3,8- 5,0, pH ở dạ dày thỏ là 1,9).

- Các enzyme thủy phân: Ruột có các protease và lipase không đặc hiệu, có thể ảnh hưởng đến chất hấp thu.

- Hệ vi sinh vật đường ruột:

Hệ vi sinh vật đường ruột có thể thực hiện nhiều phản ứng chuyển hoá giáng hoá các chất lạ làm giảm lượng hấp thu hoặc dẫn đến hình thành các sản phẩm chuyển hoá có độc tính.

Sự chuyển hoá của vách ruột: Vách ruột có khả năng làm bất hoạt một số chất, do chuyển hoá trước khi đến tĩnh mạch cửa (tác dụng đến lần thứ nhất qua gan).

Chuyển hoá của gan: Gan loại bỏ một cách có hiệu quả một số chất thông qua tĩnh mạch cửa