

PHẦN A: ĐỘC CHẤT HỌC ĐẠI CƯƠNG

CHƯƠNG I

MỘT SỐ VẤN ĐỀ CƠ BẢN VỀ ĐỘC CHẤT HỌC

Nội dung chương 1 nhằm giới thiệu một số khái niệm cơ bản trong độc chất học như: Độc chất học, chất độc, độc tính, độc lực, ngộ độc, các nguồn gây độc, cách phân loại chất độc, phân loại ngộ độc... Các kiến thức về các quá trình động học, cơ chế gây ngộ độc và các yếu tố ảnh hưởng đến tác dụng của chất độc cũng được đề cập đến trong chương này.

1. Một số khái niệm

1.1. Độc chất học

a. Định nghĩa và đối tượng của độc chất học

Độc chất học là một ngành khoa học chuyên nghiên cứu về các chất độc, bao gồm việc phát hiện ra các chất độc, đặc tính lý hoá học của chúng và những ảnh hưởng sinh học cũng như biện pháp xử lý những hậu quả do chúng gây ra. Độc chất học - toxicology có nguồn gốc từ tiếng Hy Lạp: toxikon - chất độc, logos - khoa học.

Từ xa xưa, đối tượng của độc chất học chỉ là một số ít chất độc được sử dụng để đầu độc người và súc vật. Ngày nay, độc chất học hiện đại nghiên cứu tính chất lý hóa của các chất độc có nguồn gốc thực vật, khoáng và tổng hợp, cơ chế gây độc, mối tương tác giữa chất độc và cơ thể.

Độc chất học Thú y là môn khoa học nghiên cứu về các chất độc và tác động của chúng đối với cơ thể động vật.

Độc chất học thú y là một phần đặc biệt của độc chất học, là môn học thực nghiệm lâm sàng. Đối tượng của môn học là nghiên cứu về tính chất, tác dụng, ý nghĩa của chất độc, nguyên nhân gây ngộ độc, sinh bệnh học, triệu chứng, chẩn đoán và điều trị ngộ độc.

b. Sự liên quan của độc chất học thú y với các môn học khác

Là môn học thực nghiệm lâm sàng, độc chất học thú y có liên quan đến hàng loạt các môn học:

- Môn hóa học và dược lý học cung cấp những hiểu biết cơ bản về tính chất hóa học, động học, cơ chế tác dụng của các chất độc có nguồn gốc vô cơ và hữu cơ.

- Môn thực vật, vi sinh vật và động vật giúp nghiên cứu các độc tố thực vật, động vật, nấm và côn trùng.

Độc chất học đặc biệt có quan hệ gần gũi với các môn học:

- Sinh lý bệnh: nghiên cứu về sinh bệnh học, về tiến triển của bệnh do ngộ độc.

- Hoá sinh: cơ thể bị ngộ độc gây ra nhiều biến đổi các chỉ tiêu hóa học, hàm lượng và chất lượng men, hàm lượng các hormone giữ vai trò quan trọng trong trao đổi chất. Xác định những biến đổi này bằng các phương pháp nghiên cứu hoá sinh là rất cần thiết để phân tích tiến triển của quá trình ngộ độc.

- Bệnh lý học: cung cấp phương pháp mổ khám và phân tích các bệnh tích đại thể, vi thể giúp chẩn đoán ngộ độc.

- Dịch tễ học: giúp phân biệt bệnh do ngộ độc với các bệnh truyền nhiễm, ký sinh trùng.

- Vệ sinh thú y và thức ăn gia súc liên quan đến phương pháp phòng ngộ độc.

c. Các lĩnh vực nghiên cứu của độc chất học

Các lĩnh vực nghiên cứu của độc chất học liên quan đến nhân y và thú y gồm:

- Độc chất học mô tả: Đánh giá nguy cơ do phơi nhiễm với chất độc hoặc môi trường thông qua các kết quả thu được từ các xét nghiệm độc tính.

- Độc chất học cơ chế: Giải thích cơ chế gây độc, từ đó có thể dự đoán nguy cơ và cơ sở khoa học để điều trị ngộ độc.

- Độc chất học lâm sàng: Nghiên cứu các bệnh do ngộ độc, nhiễm độc, cách chẩn đoán và điều trị ngộ độc, nhiễm độc.

- Độc chất học phân tích: Nghiên cứu các phương pháp phát hiện và thử nghiệm chất độc và các chất chuyển hoá của chúng trong vật phẩm sinh học và môi trường. Đây là một ngành của hoá phân tích.

- Độc chất học môi trường: Nghiên cứu sự chuyển vận của chất độc và các chất chuyển hoá của chúng trong môi trường, trong chuỗi thực phẩm và tác dụng độc của các chất này trên cá thể và trên quần thể.

- Độc chất học công nghiệp: Nghiên cứu về ảnh hưởng độc hại của môi trường lao động công nghiệp đối với người và súc vật.

- Độc chất học pháp y: Các xét nghiệm độc chất và khám lâm sàng các trường hợp ngộ độc, nhiễm độc mang tính pháp lý.

1.2. Chất độc

a. Khái niệm chất độc

Chất độc (*poison*) là những chất vô cơ hay hữu cơ có nguồn gốc thiên nhiên hay do tổng hợp, khi nhiễm vào cơ thể và đạt đến nồng độ nhất định có thể gây hiệu quả độc hại cho cơ thể sống.

Gary D. Osweiler lại đưa ra định nghĩa về chất độc như sau: chất độc là những chất rắn, lỏng hoặc khí, khi nhiễm vào cơ thể theo đường uống hoặc các đường khác sẽ gây ảnh hưởng đến các quá trình sống của các tế bào của các cơ quan, tổ chức. Các tác động này phụ thuộc vào bản chất và độc lực của các chất độc.

Khái niệm khác của chất độc là độc tố (*toxin*) được dùng để chỉ các chất độc được sản sinh (có nguồn gốc) từ các quá trình sinh học của cơ thể và được gọi là độc tố sinh học (*biotoxin*).

Trong quá trình nghiên cứu về chất độc cần lưu ý một số điểm sau:

- Chất độc là một khái niệm mang tính định lượng. Mọi chất đều độc ở một liều nào đó và cũng vô hại với liều rất thấp. Giới hạn giữa 2 liều đó là phạm vi các tác dụng sinh học. Theo Paracelsus (1493 - 1541): “tất cả mọi chất đều là chất độc, không có chất nào không phải là chất độc. Liều lượng thích hợp sẽ phân biệt được một chất độc và một thuốc”. Aspirin (*acid acetyl salicylic*) là thuốc hạ sốt chống viêm được dùng trong điều trị từ nhiều

năm nay, nhưng có thể gây chết người với liều 0,2 - 0,5 g/Kg. Sắt, đồng, magne, kẽm là những nguyên tố vi lượng cần thiết trong thành phần thức ăn chăn nuôi, nhưng nếu quá liều thì có thể gây ngộ độc.

- Về mặt sinh học, một chất có thể độc với loài này nhưng lại không độc với loài khác. Carbon tetrachlorid gây độc mạnh cho gan trên nhiều loài, nhưng ít hại hơn đối với gà. Một số loài thỏ có thể ăn lá cà độc dược có chứa belladon.

- Một chất có thể không độc khi dùng một mình, nhưng lại rất độc khi dùng phối hợp với chất khác. Piperonyl butoxid rất ít độc với loài có vú và côn trùng khi dùng một mình, nhưng có thể làm tăng độc tính rất mạnh của các chất dùng cùng do nó có tác dụng ức chế các enzym chuyển hoá chất lạ (*xenobiotic - metabolizing enzymes*) của cơ thể.

- Độc tính của một chất độc có thể thay đổi khi xâm nhập vào cơ thể qua các đường khác nhau như: qua đường uống, đường hô hấp, qua da, qua đường tiêm...

b. Khái niệm độc tính và độc lực

- *Khái niệm độc tính*: được dùng để miêu tả tính chất gây độc của chất độc đối với cơ thể sống.

- *Khái niệm độc lực*: là lượng chất độc trong những điều kiện nhất định gây ảnh hưởng độc hại hoặc những biến đổi sinh học có hại cho cơ thể.

Khi nghiên cứu về độc lực, cần quan tâm đến mối quan hệ giữa liều lượng chất gây độc và đáp ứng của cơ thể bị ngộ độc. Theo quy định quốc tế, liều lượng của chất độc được tính bằng milligram (mg) chất độc/kg khối lượng cơ thể gây ảnh hưởng sinh học nhất định.

Ở một số loài động vật hoang dã hoặc loài cá, độc lực được thể hiện bằng nồng độ các chất độc trong thức ăn động vật hoặc nước. Nồng độ gây tử vong (LC - *Lethal Concentration*) là nồng độ chất độc thấp nhất trong 1 kg thức ăn chăn nuôi hoặc trong 1 lít nước (đối với cá) gây chết động vật. Độc lực trong ngộ độc cấp tính được tính theo LC₅₀ - nồng độ gây chết 50% động vật.

* Một số khái niệm về liều lượng được sử dụng để xác định độc lực của chất độc:

- ED₅₀ (*Effective Dose*): liều có tác dụng với 50% động vật thí nghiệm.

- Liều tối đa không gây độc (HNTP - *Highest Nontoxic Dose*): là liều lượng lớn nhất của thuốc hoặc chất độc không gây những biến đổi bệnh lý cho cơ thể.

- Liều thấp nhất có thể gây độc (TDL - *Toxic Dose Low*): Khi cho gấp đôi liều này sẽ không gây chết động vật.

- Liều gây độc (TDH - *Toxic Dose High*): là liều lượng sẽ tạo ra những biến đổi bệnh lý. Khi cho gấp đôi liều này sẽ gây chết động vật.

- Liều chết (LD - *Lethal Dose*): là liều lượng thấp nhất gây chết động vật. LD có các tỷ lệ khác nhau như: LD₁- liều gây chết 1% động vật; LD₅₀: liều gây chết 50% động vật; LD₁₀₀: liều gây chết 100% động vật.

* *Độ an toàn của thuốc*: được xác định dựa trên các chỉ số:

- Chỉ số điều trị (TI - *Therapeutic Index*): là tỷ số giữa LD₅₀ và ED₅₀.

$$TI = \frac{LD_{50}}{ED_{50}}$$

- Tiêu chuẩn an toàn (*SSM- Standart Safety Margin*) là tỷ số giữa LD_1 và ED_{99} :

$$SSM = \frac{LD_1}{ED_{99}}$$

c. Phân loại chất độc

Chất độc có thể được phân loại theo nhiều cách: theo nguồn gốc, bản chất lý hoá của chất độc, phương pháp phân tích chất độc, độc lực, tác động của chất độc trên các hệ cơ quan của cơ thể và nguồn lây nhiễm chất độc.

* *Phân loại theo nguồn gốc chất độc:*

- Chất độc có nguồn gốc thiên nhiên: động vật, thực vật, vi sinh vật.
- Chất độc có nguồn gốc tổng hợp, bán tổng hợp.

* *Phân loại theo bản chất lý hoá của chất độc:*

- Các chất độc ở dạng khí, lỏng, chất rắn.
- Các chất độc vô cơ: kim loại, á kim, axit, bazơ.
- Các hợp chất hữu cơ: các hợp chất chứa carbon, các loại thuốc trừ sâu, aldehyd, các axit hữu cơ, các ester, các hợp chất chứa nitơ, các hợp chất chứa lưu huỳnh, các alcaloid, glycosid.

* *Phân loại theo phương pháp phân tích chất độc: theo Stas-Otto*

- Chất độc hoà tan trong nước hay các dung dịch axit, kiềm.
- Chất độc hoà tan trong ether.
- Chất độc có thể chiết tách được trong các dung môi hữu cơ.

* *Phân loại chất độc theo độc lực*

Bảng 1.1. Phân loại chất độc theo độc lực

Phân loại	Độc lực (LD_{50})
Rất độc (<i>extremely toxic</i>)	< 1mg/kg
Độc lực cao (<i>highly toxic</i>)	1 - 50 mg/kg
Độc lực trung bình (<i>moderately toxic</i>)	50-500 mg/kg
Độc lực thấp (<i>slightly toxic</i>)	0,5 - 5 g/kg
Không gây độc (<i>practically nontoxic</i>)	5 - 15g/kg
Không có hại (<i>relatively harmless</i>)	>15g/kg

* *Phân loại theo tác động của chất độc trên các hệ cơ quan của cơ thể:*

- Các chất độc tác động trên hệ thần kinh: cafein, strychnin, cyanid, chì, hexachlorophen, thuốc trừ sâu clo hữu cơ...
- Các chất độc tác động trên hệ tiêu hoá: asen, selen, canxi clorua, sulfat đồng, muối thủy ngân vô cơ...

- Các chất độc tác động trên gan, mật: tetrachlorua carbon, phenol, aflatoxin, fumonisin, **acetaminophen**, toluen, đồng...
- Các chất độc tác động trên thận: thuốc kháng sinh nhóm **aminoglycosid**, oxytetracyclin, sulfonamid, kim loại nặng, ochratoxin...
- Các chất độc tác động trên hệ hô hấp: carbon monoxid, kim loại nặng, carbon dioxid, formaldehyd, thuốc trừ sâu phospho hữu cơ, fumonisin...
- Các chất độc tác động trên hệ tim, mạch: digitalis, digitoxin, cafein, cocain, monesin, amphetamin...
- Các chất độc tác động trên hệ máu: aspirin, benzen, chloramphenicol, chlorpromazin, estrogen, phenylbutazol, T₂ mycotoxin (*đây là các chất gây thiếu máu*).
- Các chất độc tác động trên hệ sinh sản: testosterone, zearalenon, dicoumarol, corticosteroid, fumonisin, chì, cadmi, selen...
- Các chất độc tác động trên da: acid, base, formaldehyd, iodin, muối thủy ngân, phenol, **các chất nhạy cảm quang học**...

*** Phân loại theo tác dụng đặc biệt của chất độc:**

- Chất độc gây ung thư:
 - + Các chất độc có nguồn gốc thiên nhiên: aflatoxin B₁, alkaloid pyrrolizidin, aquilid A trong cây dương xỉ, alcanylbenzen trong cây de vàng.
 - + Hợp chất ung thư hình thành khi chế biến thực phẩm: **nitrosamin**, các chất hydratcarbon đa vòng thơm, các amin dị vòng.
 - + Một số thuốc thú y: diethylstilbestrol (*DES*).
- Chất độc gây đột biến: Hầu hết các chất gây ung thư đều có tác dụng gây đột biến.
- Chất độc gây quái thai: các hợp chất este phospho hữu cơ, thuốc trừ sâu loại carbamat, thuốc diệt nấm chứa thủy ngân, cloramphenicol.

*** Phân loại theo nguồn gây độc:**

- Các chất gây ô nhiễm không khí, nước và thực phẩm
- Các chất phụ gia trong thực phẩm
- Các hoá chất trong công nghiệp và các dung môi.
- Thuốc bảo vệ thực vật, thuốc thú y.
- Các nguồn khác.

d. Các nguồn chất độc

Con người và động vật có thể bị ngộ độc bởi rất nhiều chất độc đến từ nhiều nguồn trong cuộc sống.

*** Các chất gây ô nhiễm không khí, nước và thực phẩm**

- Bản chất các chất gây ô nhiễm không khí, nước, thực phẩm và nguồn gây ô nhiễm thường liên quan đến vùng địa dư.
- Nguồn chính gây ô nhiễm không khí là do các phương tiện giao thông, các quá trình công nghiệp, các loại nhà máy điện. Các chất gây ô nhiễm không khí thường gặp là: CO, các oxit nito, các oxit lưu huỳnh, các hydro carbon.

- Nước thường bị ô nhiễm bởi các hoá chất, các chất hữu cơ từ cống rãnh, từ nước thải của các nhà máy, từ ruộng đồng có dùng hoá chất bảo vệ thực vật...

- Các chất gây ô nhiễm lương thực thực phẩm, thức ăn chăn nuôi có thể tồn tại trong thực phẩm ở dạng thô, dạng đã nấu chín hoặc đã qua chế biến. Có nhiều loại độc: độc tố của vi khuẩn (như ngoại độc tố của *Clostridium botulinum*), độc tố của nấm (*aflatoxin của aspergillus*), độc tố của động vật, alkaloid của cây, các tồn dư của thuốc trừ sâu...

*** Các chất phụ gia trong thực phẩm, thức ăn chăn nuôi**

Các chất phụ gia được cho vào thực phẩm, thức ăn chăn nuôi với nhiều lý do khác nhau: để bảo quản (*kháng khuẩn, kháng nấm hoặc chống oxy hoá*); để thay đổi tính chất vật lý, nhất là trong quá trình chế biến; để thay đổi hương vị, thay đổi màu hoặc mùi. Nói chung, các chất này đều an toàn và không có độc tính trường diễn. Tuy nhiên, hiện nay đã có tới hàng trăm, thậm trí hàng nghìn chất phụ gia được sử dụng trên toàn thế giới, và rất nhiều chất trong số đó còn chưa có các biện pháp thích hợp để phát hiện và đánh giá. Ngoài ra còn chưa biết được các tác dụng tương hỗ (*tương tác*) giữa những chất này hoặc giữa chúng với thực phẩm, thức ăn chăn nuôi.

*** Các hoá chất trong công nghiệp và các dung môi**

Trong công nghiệp, rất nhiều hoá chất được sử dụng và chúng tồn tại ở môi trường làm việc với nồng độ cao, có thể gây độc. Bao gồm:

- Các chất vô cơ: các kim loại chì, đồng, thủy ngân, kẽm, cadmi, khí carbon monoxyl, fluoride.

- Các chất hữu cơ: Hydrocarbon mạch thẳng (*hexan*) hydrocarbon mạch vòng (*benzen, toluen, xylen*), hydro carbon gắn halogen (*dicloromethan, trichloroethylen*), cồn (*methanol, ethylenglycol*), các dẫn xuất nitro (*nitrobenzen*).

Các dung môi thường gặp ở môi trường công nghiệp, trong nghiên cứu và trong cuộc sống hàng ngày. Ngoài tác dụng tại chỗ trên da (*tẩy mỡ, kích ứng*), nhiều chất gây độc toàn thân (*hệ thần kinh trung ương, tạo máu*). Các dung môi thường gặp là:

- Hydrocarbon mạch thẳng: hexan...

- Hydrocarbon mạch thẳng có halogen: methylen diclorid, *cloroform*, carbon tetraclorid...

- Rượu mạch thẳng: methanol, ethanol...

- Hydrocarbon mạch vòng thơm: benzen, toluen...

*** Hóa chất bảo vệ thực vật**

Hóa chất bảo vệ thực vật bao gồm thuốc trừ sâu, thuốc diệt cỏ, thuốc trừ bệnh... Các chất này tuy có độc tính chọn lọc trên cỏ hoặc côn trùng nhưng khi sử dụng vẫn gây ô nhiễm không khí, đất, nước... và từ đó có thể gây độc cho người và súc vật.

*** Thuốc thú y dùng điều trị gia súc gia cầm**

Thuốc thú y, nhất là các thuốc có độc tính cao nếu dùng không đúng, quá liều, không đúng chỉ định, sự tương tác giữa các thuốc khi dùng phối hợp... có thể gây ngộ độc thuốc thú y ở vật nuôi.

e. Sự vận chuyển của chất độc trong môi trường

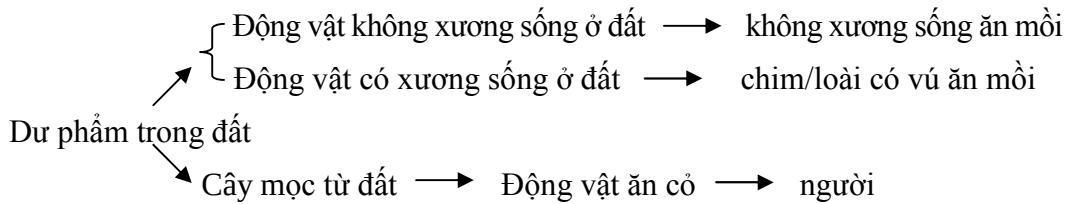
Các chất hoá học như hoá chất bảo vệ thực vật, các khí thải công nghiệp được giải phóng ra môi trường hiếm khi được lưu lại tại chỗ hoặc giữ nguyên dạng. Nhiều hoá chất sau

đó bị phân giải bởi vi khuẩn và nấm rồi nhanh chóng bị khử độc, thường bị cắt vụn thành hợp chất có thể nhập vào chu trình carbon, nitơ và oxy. Các chất khác đặc biệt là hữu cơ chứa halogen, là những chất ít nhiều không bị chuyển hoá bởi vi khuẩn và tồn tại trong đất như chất ô nhiễm, lại nhập vào các cây lương thực - thực phẩm... ví dụ DDT và chất chuyển hoá chính của nó DDE có thể tồn tại nhiều năm sau khi đã ngừng phun DDT.

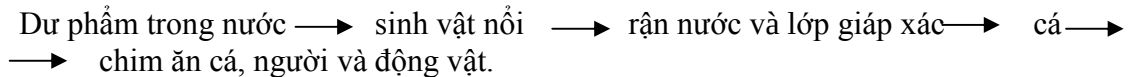
- Các chất độc dễ tan trong mỡ sẽ dễ bị cơ thể hấp thu khi phơi nhiễm trong không khí, đất, nước và dần dần được tích lũy cho đến khi đạt nồng độ gây độc.

Sự tích lũy hóa chất bảo vệ thực vật trong chuỗi sinh học thực phẩm được thể hiện như sau:

** Hóa chất bảo vệ thực vật tích lũy trong đất:*



** Hóa chất bảo vệ thực vật tích lũy trong nước:*



1.3. Ngộ độc

a. Khái niệm ngộ độc

Ngộ độc là trạng thái rối loạn những hoạt động sinh lý bình thường của cơ thể do chất độc gây ra. Chất độc ức chế một số phản ứng sinh hoá học, ức chế chức năng của enzym. Từ đó chất độc có thể ức chế hoặc kích thích quá độ lượng các hormon, hệ thần kinh hoặc các chức phận khác của tế bào làm cho cơ thể có những triệu chứng, phản ứng khác thường.

b. Phân loại ngộ độc

Có nhiều cách phân loại ngộ độc. Trong thú y chủ yếu phân loại theo thời gian xảy ra ngộ độc. Tùy thuộc vào từng chất và phản ứng của cơ thể, tác dụng gây độc thường xuất hiện rất sớm. Tuy nhiên, có chất gây tác dụng chậm (*chloaramphenicol gây thiếu máu suy tủy sau khi đã ngừng dùng thuốc hàng tuần*), hoặc rất chậm, 20 - 30 năm sau khi tiếp xúc với hoá chất độc mới thấy xuất hiện ung thư.

** Ngộ độc cấp tính:*

Ngộ độc tính cấp tính là những biểu hiện ngộ độc xảy ra rất sớm sau một hoặc vài lần cơ thể tiếp xúc với chất độc. Tùy thuộc vào chất gây độc, đường xâm nhiễm chất độc, biểu hiện ngộ độc có thể xảy ra 1- 2 phút hoặc 30 phút đến 60 phút sau khi cơ thể hấp thu chất độc và thường là dưới 24 giờ. Đa số trường hợp ngộ độc cấp tính chuyển sang dạng á cấp tính hoặc mạn tính.

** Ngộ độc bán cấp (á cấp tính)*

Xảy ra sau nhiều ngày, có khi sau 1- 2 tuần. Sau khi điều trị, khỏi nhanh nhưng thường để lại những di chứng thứ cấp với những biểu hiện nặng nề hơn. Ví dụ ngộ độc oxit carbon. Ngộ độc á cấp tính có khi chuyển sang thành dạng mạn tính.

** Ngộ độc mạn tính*

Ngộ độc mạn tính chỉ xuất hiện sau nhiều lần phơi nhiễm với độc chất, có khi là hàng tháng, hàng năm. Vì vậy, những biểu hiện của nhiễm độc thường là những thay đổi

rất sâu sắc về cấu trúc và chức phận của tế bào, khó điều trị. Ví dụ: tác dụng gây ung thư, gây đột biến gen, gây quái thai, gây độc cho gan, thận, hệ thần kinh dẫn đến suy giảm chức năng không hồi phục. Ngộ độc mạn tính cũng có thể trở thành cấp tính trong những điều kiện nhất định (*ngộ độc chì*).

Cùng một chất lại có thể biểu hiện tác dụng độc khác nhau tùy theo liều độc cấp hoặc mạn: nhiều hydrocarbon gắn clor khi nhiễm độc cấp (*liều cao*) thì gây độc trên thần kinh trung ương, nhưng khi nhiễm độc mạn (*liều thấp trong thời gian dài*) thì lại có biểu hiện gây ung thư (*gan*), rất ít tác dụng độc trên thần kinh.

*** Tác dụng tiềm ẩn:** là loại phản ứng không được thể hiện trong nhiều ngày, tháng hay thậm chí hàng năm (*ví dụ như tác dụng gây ung thư và gây độc thần kinh của một số chất hữu cơ*). Tác dụng tiềm ẩn thường xảy ra sau khi ngừng phơi nhiễm với chất độc một thời gian dài.

2. động học của chất độc

Động học của chất độc (*toxicokinetics*) chuyên nghiên cứu các quá trình chuyển vận của chất độc (*nói chung là các chất lạ-xenobiotics*) từ lúc được hấp thu vào cơ thể cho đến khi bị thải trừ hoàn toàn. Các quá trình đó là: Sự hấp thu (*Absorption*); Sự phân bố (*Distribution*); Sự chuyển hóa (*Metabolism*); Sự thải trừ (*Excretion, Elimination*).

2.1. Sự xâm nhập của chất độc

Các chất độc trước khi nhập vào cơ thể, phải vượt qua nhiều “hàng rào” bảo vệ của cơ thể (*da, niêm mạc, các mô,...*), vì vậy sự xâm nhập của chất độc phụ thuộc một phần vào bản chất các hàng rào và một phần vào chính các đặc điểm phân tử của chất độc (*độ lớn phân tử, tính hoà tan trong mỡ/nước, pH, mức độ ion hoá,...*).

a. Chất độc xâm nhập qua màng sinh học

* Cấu tạo màng sinh học

Các màng sinh học có vai trò làm hàng rào, ngăn cản sự hấp thu các chất độc. Da, niêm mạc đường tiêu hoá, niêm mạc đường hô hấp đều là những hàng rào, khác nhau về độ dày mỏng, nhưng đều có tính chất chung cơ bản sau:

- Là những lá mỏng, bản chất là lipoprotein được tạo bởi 2 hàng phân tử chủ yếu là phospholipid và cholesterol mà những cực kỵ nước quay ra 2 phía và được tạo bởi protein. Các cực kỵ nước giữ cho cấu trúc lipoprotein của màng được toàn vẹn.

- Tỷ lệ lipid: protein thay đổi từ 5:1 cho màng myelin đến 1:5 cho cấu trúc bên trong của ty thể. Tỷ lệ này rất ảnh hưởng đến sự xâm nhập của chất độc. Giữa các màng này có các ống dẫn, đường kính thay đổi từ $4\text{\AA}^0$ (*màng tế bào mao mạch não*) đến $45\text{\AA}^0$ (*màng cầu thận*), có thể cho qua các phân tử nhỏ không tan trong lipid, trọng lượng phân tử từ 100 - 200 dalton.

Các chất độc không ion hoá dễ khuếch tán qua màng sinh học hơn các chất ion hoá. Các alcaloid như strychnin bị ion hoá mạnh ở môi trường acid của dạ dày (*súc vật ăn thịt, ăn tạp*) nên không biểu hiện tác dụng độc, nhưng khi vào đến môi trường kiềm của ruột, strychnin không bị ion hoá, được hấp thu và gây độc. Số lượng dạng ion hoá và không ion hoá phụ thuộc vào pKa của chất độc và pH của môi trường. pKa là logarit âm của hằng số phân ly acid. Theo phương trình Henderson - Hasselbach:

Đối với 1 acid yếu:

$$\text{Log} \frac{\text{Dạng không ion hoá}}{\text{Dạng ion hoá}} = \text{pKa} - \text{pH}$$

Đối với 1 base yếu:

$$\text{Log} \frac{\text{Dạng ion hoá}}{\text{Dạng không ion hoá}} = \text{pKa} - \text{pH}$$

Tuy nhiên, còn có những ngoại lệ như pralidoxim (2 - PAM), paraquat, diquat lại vẫn được hấp thu nhiều dưới dạng ion.

Thông số thứ 2 có ảnh hưởng đến sự xâm nhập của chất độc vào cơ thể là hệ số phân tán (*partition coefficient*) được đo bằng nồng độ chất độc trong pha lipid/nồng độ chất độc trong pha nước. Như vậy, chất độc có hệ số phân tán cao dễ tan trong lipid, có tính ưa mỡ (*lipophilicity*) cao và dễ xâm nhập vào cơ thể hơn.

* **Chất độc xâm nhập qua màng sinh học**

Chất độc có thể xâm nhập qua màng sinh học bằng các phương thức sau:

- *Phương thức lọc*: Những chất có trọng lượng phân tử thấp (100 – 200 dalton) tan được trong nước nhưng không tan được trong mỡ sẽ qua được các lỗ lọc trên màng tế bào ($d = 4 - 45 \text{Å}^0$) do sự chênh lệch áp lực thủy tĩnh. Đa số các chất độc có trọng lượng phân tử cao nên vận chuyển theo đường này không nhiều.

- *Phương thức khuếch tán thụ động*: Cách vận chuyển này chiếm ưu thế đối với phần lớn các chất độc. Các chất ít bị ion hoá và có nồng độ cao ở bề mặt màng dễ khuếch tán qua màng. Sự khuếch tán của chất độc là acid và base yếu phụ thuộc vào hằng số phân ly pKa của chất độc và pH của môi trường.

Ví dụ phenobarbital là một acid yếu có pKa = 7,2; nước tiểu bình thường có pH cũng bằng 7,2 nên phenobarbital bị ion hoá 50%. Khi nâng pH của nước tiểu lên 8, độ ion hoá của thuốc sẽ là 86%, do đó thuốc không thấm được vào tế bào. Vì vậy, trong điều trị nhiễm độc phenobarbital: truyền dung dịch NaHCO_3 1,4% để kiềm hoá nước tiểu, để tăng thải trừ thuốc.

Đối với chất độc dạng khí, hơi (ví dụ *thuốc mê bay hơi*), sự khuếch tán từ không khí phế nang vào máu phụ thuộc vào áp lực riêng phần của chất khí gây mê có trong không khí thở vào và độ hoà tan của khí mê trong máu.

- *Vận chuyển tích cực*: Chất độc được chuyển từ bên này sang bên kia màng sinh học nhờ chất vận chuyển (*carrier*) đặc hiệu có sẵn trong màng sinh học. Nếu chất độc có cấu trúc hoá học tương tự chất nội sinh thì nó sẽ sử dụng chung carrier. Ví dụ: 5 - fluorouracil được vận chuyển bởi hệ vận chuyển pyrimidin, chì được vận chuyển bởi hệ vận chuyển calci. Cơ chế này còn cho phép vận chuyển cả những chất ít tan trong lipid.

b. Cách chất độc xâm nhập vào cơ thể

Cách chất độc xâm nhập vào cơ thể gọi là đường phơi nhiễm hay đường hấp thu chất độc.

Chất độc có thể xâm nhập vào cơ thể qua 3 đường cơ bản: qua da, qua đường tiêu hoá và qua đường hô hấp. Đây là những đường hấp thu tự nhiên khi cơ thể tiếp xúc với môi trường. Súc vật có thể bị ngộ độc thuốc thú y theo các đường khác như tiêm, thực trực tràng.

* **Chất độc xâm nhập qua da**

Da là một mô phức tạp, nhiều lớp, chiếm khoảng 10% trọng lượng cơ thể. Da hầu như không thấm với phần lớn các ion và dung dịch nước, tuy nhiên lại thấm với nhiều chất độc ở pha rắn, lỏng hoặc khí.

Tùy theo từng vùng, lớp biểu bì có độ dày khác nhau. Chỗ dày thì nhiều keratin hơn, lớp này tạo nên hàng rào của biểu bì, nhưng đồng thời cũng là nơi dự trữ chất độc. Một số dung môi hữu cơ gây tổn hại lớp lipid (*acetone, methanol, ether*) sẽ làm tăng tính thấm của da.

Các chất không gây tổn hại lớp lipid (*ether có chuỗi dài, dầu olive*) làm giảm tính thấm. Da cũng chứa các enzym chuyển hoá thuốc, chất độc. Hoạt tính chuyển hoá của toàn bộ da bằng khoảng 2 - 6% của gan.

*** *Chất độc xâm nhập qua đường tiêu hoá***

Là đường chủ yếu hấp thu các chất độc với một số đặc điểm sau:

- Có thể hấp thu một lượng lớn chất độc
- Bị chuyển hoá một phần khi qua gan lần thứ nhất.
- Có pH thay đổi từ acid (*1 - 3 ở dạ dày*), tăng dần tới kiềm (*6 - 8 ở ruột*) nên hấp thu các chất độc có pKa khác nhau.
- Có quá trình vận chuyển tích cực dễ hấp thu, nhất là khi chất độc có cấu trúc giống với chất dinh dưỡng của cơ thể.

*** *Chất độc xâm nhập qua đường hô hấp***

Sự hấp thu qua đường hô hấp có 2 đặc điểm quan trọng:

(1) Niêm mạc hấp thu có diện tích rất rộng (*ở người là 80 - 100 m²*) bằng khoảng 50 lần diện tích da.

(2) Khoảng cách giữa diện hấp thu với tuần hoàn chỉ dày 1 - 2 μm , vì vậy khí độc có thể vào tuần hoàn sau vài giây.

Về sự xâm nhập các chất độc qua đường hô hấp, cần lưu ý một số đặc điểm sau:

- Trong chu kỳ hô hấp, luôn có một thể tích khí tồn lưu lại trong phổi, vì vậy các khí độc chậm thải trừ và sẽ dễ bị hấp thu trở lại.
- Các chất độc hấp thu qua đường hô hấp được phân làm 2 loại:
 - (1) Các chất tuân theo các định luật về chất khí, bao gồm: dung môi, hơi và khí.
 - (2) Các chất không tuân theo định luật trên, bao gồm các dạng hạt, khí dung, mây mù, khói... Rất nhiều yếu tố có thể làm dễ dàng hoặc ngăn cản sự xâm nhập này.

Các hạt có đường kính > 5 μm thường lắng đọng trong vùng mũi họng. Các hạt < 2 μm lắng đọng trong các nhánh khí phế quản, ở đó, các niêm mao niêm dịch sẽ đẩy chúng ra với tốc độ 1 mm/phút và thời gian bán thải < 5 giờ. Khoảng 80% thành thải của phổi là qua đường này. Khi tới thanh môn các bụi thải sẽ được nuốt vào đường tiêu hoá hoặc ho, khạc đẩy ra ngoài. Ngoài ra, hiện tượng thực bào trên đường hô hấp cũng đóng vai trò rất tích cực trong việc thanh thải các chất độc. Các thực bào sẽ đưa chất độc vào bạch mạch và có thể sẽ tích lũy trong một thời gian dài. Các hạt $\leq 1 \mu\text{m}$ có thể vào đến tận phế nang, hình thành các nốt cùng với sự phát triển một màng lưới sợi reticulin.

Các chất khí sẽ qua phế nang vào máu, chất nào có độ hoà tan cao sẽ được hấp thu nhiều thời gian để đạt được độ thăng bằng khí: máu ở phế nang thường > 10 phút đối với các khí ít tan. Các khí độc càng dễ tan thì thời gian đạt được cân bằng càng dài, có khi tới 1 giờ.

Chưa thấy có sự vận chuyển tích cực ở đường hô hấp, tuy nhiên, thẩm bào (*pinocytosis*) có thể có vai trò quan trọng.

2. 2. Sự phân bố chất độc

Các dịch trong cơ thể được phân vào 3 gian cơ bản: *nước trong huyết tương, nước trong khe gian bào và nước trong tế bào*. Huyết tương đóng vai trò quan trọng trong việc phân phối các chất độc đã được hấp thu. *Chất độc sau khi được hấp thu vào máu, một phần sẽ gắn vào protein huyết tương, phần tự do sẽ qua được thành mạch để chuyển vào các mô, vào nơi tác dụng, vào mô*