

การกระจายและการกักเก็บของสารพิษ

(Distribution and Storage of Toxicants)

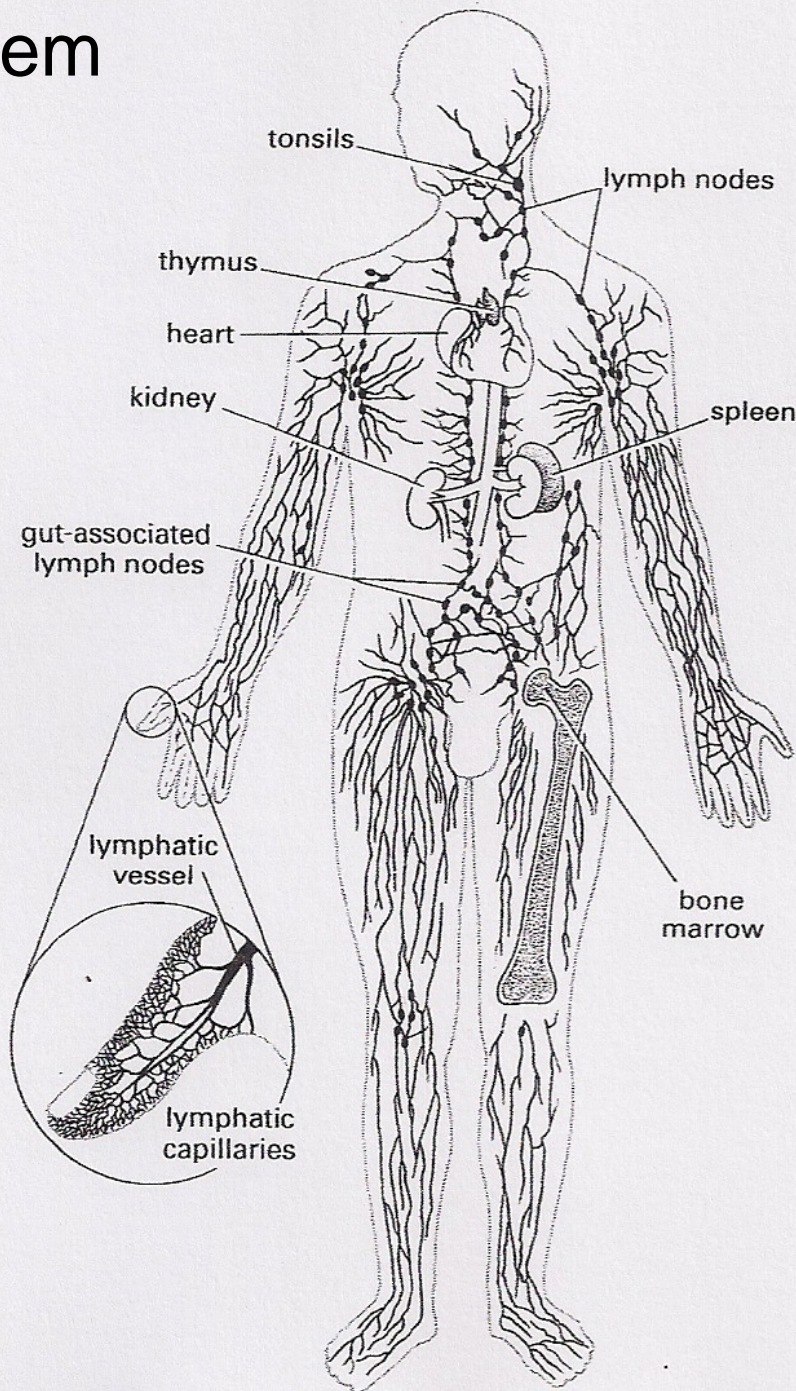
สารพิษที่เข้าสู่ร่างกายจะต้องผ่านขั้นตอนต่าง ๆ ในกระบวนการ
toxicokinetics ไปตามลำดับ ดังนี้

1. Absorption
2. Distribution
3. Storage
4. Biotransformation
5. Elimination

การกระจายของสารพิษ

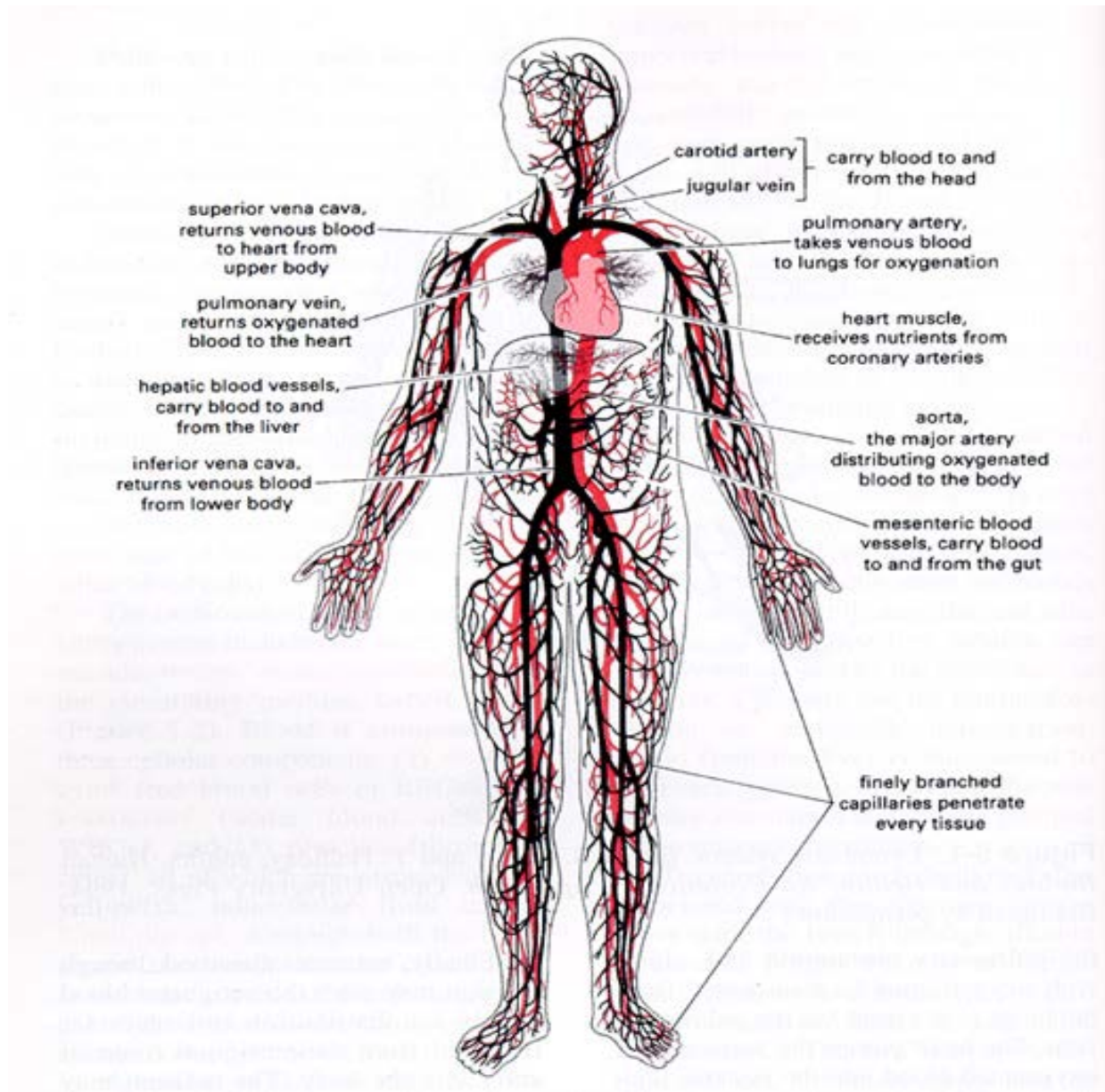
- เกิดขึ้นเมื่อสารพิษถูกดูดซึมเข้าในระบบน้ำเหลือง หรือในระบบน้ำเลือด เพื่อขนส่งไปยังบริเวณอื่น ๆ ทั่วร่างกาย ระบบน้ำเหลือง (lymphatic system) เป็นส่วนหนึ่งของระบบหมุนเวียนโลหิต ซึ่งช่วยระบายของเหลวจำนวนมากออกจากเนื้อเยื่อ ในระบบน้ำเหลืองจะมี lymph capillaries, ต่อม้ำเหลือง (lymph nodes), การรวบรวมของ lymphoid tissue (tonsils, spleen, thymus) และการหมุนเวียนน้ำเหลือง

Lymphatic system



ระบบหมุนเวียนโลหิตผ่านหัวใจ (cardiovascular circulatory system)

ประกอบไปด้วย หัวใจ, arterial vessels, venous vessels, capillaries และการหมุนเวียนเลือด



เลือด

- ชิ้นส่วนของเซลล์ (blood corpuscles)
- น้ำเลือด (plasma)

ชั้นส่วนของเซลล์

- Erythrocytes (red blood cells or RBCs)
- Leukocytes (white blood cells or WBCs)
- Platelets (thrombocytes) แผ่นเลือด หรือ
เกล็ดเลือด

น้ำเลือด

- การกระจายของสารพิษจะเกิดค่อนข้างเร็ว แต่ขึ้นกับอัตราการไหลเวียนของเลือด ความสามารถของสารพิษที่จับกับโปรตีนในน้ำเลือด (**bound chemical**) และกระบวนการแข่งขันหากมีสารพิษอื่น ๆ อยู่ในเลือดด้วย
- หากสารพิษหลุดออกจากโปรตีน (**unbound chemical**) สารพิษก็จะถูกกำจัด โดยเอนไซม์ในเลือด หรือถูกเมแทบอลิซึมในร่างกาย
- กระบวนการแข่งขัน (**competing process**) ระหว่างสารพิษชนิดต่าง ๆ ในร่างกายจะมีผลต่อการเคลื่อนที่ของสารพิษด้วย

การกระจายตัวของสารพิษในระบบต่าง ๆ

- สารพิษเข้าสู่ระบบน้ำเหลือง (lymphatics) โดยผ่านระบบย่อยอาหารที่เคลื่อนไปกับน้ำเหลือง
- สารพิษดูดซึมผ่านระบบหายใจเข้า pulmonary circulation โดยตรงพร้อมกับ O_2 และกระจายไปยังเนื้อเยื่อทั่วร่างกาย การหายใจเอาสารพิษเข้าไป เช่น อนุภาคต่าง ๆ จะเคลื่อนเข้าไปในช่องว่างระหว่างเซลล์พร้อมกับน้ำเหลือง ใน lymphatic vessels
- สารพิษจะถูกดูดซึมผ่านผิวหนังเข้าไป peripheral blood และเพื่อกระจายไปยังเนื้อเยื่อต่าง ๆ

ปัจจัยที่ส่งผลการกระจายของสารพิษ

1. คุณสมบัติทั้งทางกายภาพและทางเคมีของสารพิษ
2. ความเข้มข้นของสารพิษในเลือดและในเนื้อเยื่อ
3. ปริมาณของเลือดที่ไหลผ่านเนื้อเยื่อ
4. เนื้อเยื่อที่มีความเฉพาะเจาะจงกับสารพิษ
5. ตัวที่กั้นขวางทำให้สารพิษเข้ามาได้ช้า

สมบัติของสารพิษ

- มีน้ำหนัก โมเลกุลต่ำ
- มีขนาดเล็ก
- ไม่มีขั้ว (nonpolar)
- ละลายได้ดีในไขมัน

ความเข้มข้นของสาร (Concentration Gradient)

- คือปริมาณความเข้มข้นของสารพิษในเลือด ที่จะแพร่ผ่านจากบริเวณที่มีความเข้มข้นสูงไปยังบริเวณที่มีความเข้มข้นต่ำ ขึ้นอยู่กับปริมาณของสารพิษและการดูดซึมของอวัยวะต่าง ๆ
- สารพิษอาจจะเจือจางโดยปริมาณของของเหลวภายในของสิ่งมีชีวิต

ของเหลวภายในของสิ่งมีชีวิต

1. **blood plasma** เป็นปริมาณครึ่งหนึ่งของปริมาณเลือด ขึ้นอยู่กับเพศและอายุ ปริมาณเลือดในมนุษย์จะมีประมาณ **4-6** ลิตร คิดเป็น **7-9 %** ของน้ำหนักร่างกาย
2. **interstitial fluid** ปริมาณของเหลวระหว่างเซลล์คิดเป็น **13 %** ของน้ำหนักร่างกาย
3. **intracellular fluid** เป็นของเหลวภายในร่างกาย ซึ่งมีปริมาณ **40 %** ของน้ำหนักร่างกาย

volume of distribution (VD)

- คือปริมาณที่แสดงถึงของเหลวในร่างกายซึ่งสารพิษกระจายอยู่ หาโดยใช้สูตร

$$\text{VD (L)} = \frac{\text{dose (mg)}}{\text{Plasma concentration (mg/L)}}$$

ถ้าค่า VD สูง แสดงให้เห็นว่าสารพิษกระจายอยู่เฉพาะใน plasma fluid

VD ต่ำ แสดงให้เห็นว่าสารพิษกระจายอยู่ใน all sites

(blood plasma, interstitial and intracellular fluids)

การไหลเวียนของเลือด (Blood Flow)

- การเพิ่มอัตราการไหลของเลือดจะทำให้สารพิษเคลื่อนที่ไปยังจุดเป้าหมายได้เร็ว
- ปริมาณของเลือดที่ไหลผ่านเนื้อเยื่อ หรืออวัยวะในร่างกายมนุษย์จะส่งผลกระทบต่อในการกระจายตัวของสารพิษ
- การไหลเวียนของเลือดก็มีส่วนทำให้สารพิษสามารถเคลื่อนที่ไปยังจุดต่าง ๆ ที่ร่างกายกักเก็บสารพิษ (storage depot) หรือจุดที่สารพิษเกิดเมแทบอลิซึม (metabolizing site)

ปัจจัยที่จะส่งผลกระทบต่ออวัยวะในการสะสมของสารพิษ

1. ปริมาณของเลือดที่ไหลผ่านอวัยวะ (blood flow)
2. ขนาดของอวัยวะ (size or mass)

ทำให้สามารถเปรียบเทียบสารพิษที่สะสมในอวัยวะได้ต่าง ๆ กัน

การเก็บสะสมสารพิษ (Storage of Toxicants)

1. โปรตีนในน้ำเลือด (plasma protein)

Albumin เป็นโปรตีนที่มีมากที่สุด และเป็นตัวที่สารพิษจะเกาะมากที่สุด สารพิษสามารถจับกับโปรตีนในน้ำเลือดได้ด้วยพันธะไฮโดรเจน ไอออนิก และเวเนเดอร์วาล์ว เนื่องจากโปรตีนในน้ำเลือดไม่สามารถเคลื่อนผ่านผนังเซลล์ได้ จึงทำหน้าที่เป็นตัวเก็บสารพิษเอาไว้ กระบวนการที่สารพิษเกาะกับโปรตีนในน้ำเลือด ไม่ถาวรสามารถทวนกลับได้ ดังนั้นสารพิษที่เกาะอยู่อาจหลุดออก และเคลื่อนที่ไปยังอวัยวะเป้าหมายได้ในที่สุด

การเก็บสะสมสารพิษ

2. กระดูก

กระดูกประกอบไปด้วยโปรตีนและฟอสเฟต (mineral salt hydroxy apatite) ฟอสเฟตเหล่านี้มีขนาดเล็ก และมีแอมโมเนียมต่าง ๆ ที่สารพิษสามารถเกาะได้ สารพิษบางชนิดสามารถเกาะติดบนพื้นผิวของกระดูก โดยการเคลื่อนเข้าสะสมในส่วนที่เป็นน้ำของฟอสเฟต เซลล์กระดูก (bone) เป็นตัวสร้างกระดูก จะผลิต extracellular protein และสร้าง hydroxy apatite ธาตุและสารประกอบจะมีส่วนในการแทนที่ปฏิกิริยาทางเคมี การเข้าแทนที่ของแร่ธาตุหรือสารประกอบกลายรวมเข้าด้วยกันเป็น bone matrix ภายใต้ภาวะปกติกระดูกจะมีการหมุนเวียนแร่ธาตุ ผ่านกระบวนการ resorption (การสลายของกระดูก) และ deposition (การสะสม) มีค่าเฉลี่ยทุกๆ 7-10 ปี ในการหมุนเวียนแร่ธาตุในกระดูก หมายความว่า สารพิษที่ถูกเก็บไว้ใน bone matrix ในที่สุดจะถูกปล่อยออกมา และจะเข้าสู่ระบบหมุนเวียนโลหิต บางครั้งการสะสมสารพิษในกระดูกก็ไม่เป็นพิษแต่บางครั้งก็เป็นพิษ

การเก็บสะสมสารพิษ

3. ตับ

ตับมีหน้าที่ขับสารพิษออกจากร่างกาย จึงเป็นจุดรวมของสารพิษที่ดีมาก มีความทนต่อสารพิษที่มีความเข้มข้นสูงได้ดี ตับมีค่า **blood flow/mass ratio** ที่สูง สามารถเมแทบอลิซึมสารพิษต่าง ๆ ได้ดี และในเซลล์ตับมีโปรตีนที่สามารถเกาะกับสารเคมีจำนวนมาก รวมทั้งพวกสารพิษต่าง ๆ ด้วย ไม่เพียงแต่ตับจะเป็นจุดแรกที่เก็บสารพิษเท่านั้น ตับยังเป็นจุดที่สารพิษส่วนใหญ่จะเปลี่ยนแปลงรูปร่างที่บริเวณนี้ด้วย กลไกการสะสมสารพิษน่าจะเกิดจากการจับกันระหว่างสารพิษกับโปรตีนที่อยู่ภายในเซลล์ตับ

การเก็บสะสมสารพิษ

4. ไต

ไตมี 2 ข้างลำตัว ซึ่งมี **blood flow/mass ratio** ที่สูงมาก มากกว่า 4 เท่า ของกล้ามเนื้อหัวใจ ปริมาณของเลือดจำนวนมากไหลผ่านไต โดยเฉพาะสารพิษ การเก็บสารพิษไว้ในไตจะไม่จำกัดไว้แค่ที่ matrix ซึ่งอัตราการเวียนกลับจะช้า จะถูกเก็บไว้ตามเยื่ออ่อน (soft tissue) หรือบริเวณที่มีการเมแทบอลิซึมสารพิษได้ดี ไตมีความทนต่อสารพิษที่มีความเข้มข้นสูงได้ดีกว่าอวัยวะอื่น ๆ กลไกการสะสมของสารพิษยังไม่รู้แน่ชัด แต่น่าจะเกิดจากการจับกันระหว่างสารพิษกับโปรตีน

การเก็บสะสมสารพิษ

5. ไขมัน (Fat)

สารพิษหลายชนิดมีคุณสมบัติที่ละลายได้ดีในไขมัน เมื่อเคลื่อนที่ผ่านเยื่อหุ้มเซลล์ได้ก็จะเข้าไปสะสมในเนื้อเยื่อไขมัน (adipose tissue) สำหรับการสะสมสารพิษในไขมันนี้ จะทำให้ปริมาณสารพิษที่ไปสู่อวัยวะเป้าหมายน้อยลง ความเป็นพิษของสารพิษจะลดลง สารพิษจำนวนมากเป็น lipophilic มันจะแพร่อย่างรวดเร็วเข้าสู่เยื่อหุ้มเซลล์ และมารวมกันอยู่มากภายในเนื้อเยื่อไขมัน เมื่อสารพิษสลายตัว หรือแตกตัวทางกายภาพ จะกลายเป็น neutral fat ซึ่งคือไขมันกลาง ๆ ซึ่งพบในเนื้อเยื่อไขมัน สารพิษที่มารวมกันจะถูกปล่อย ขณะที่กระบวนการแลกเปลี่ยนก็ดำเนินตามปกติ มีการกระจายสารพิษไปยังอวัยวะอื่นที่มีการสะสมสารพิษ นอกจากนี้ยังมีการเปลี่ยนแปลงรูปร่างและมีการกำจัดสารพิษออก

การเก็บสะสมสารพิษ

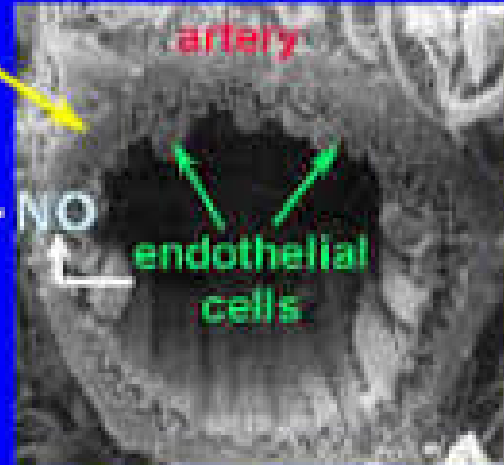
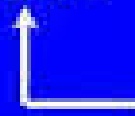
6. ผนังกั้นระหว่างหลอดเลือดและเซลล์สมอง (blood brain barrier)

ผนังนี้จะช่วยป้องกันไม่ให้สารพิษเคลื่อนเข้าสู่สมองได้ง่าย เนื่องจากเนื้อเยื่อบุผิวชั้นใน (endothelial cell) ของระบบประสาทส่วนกลางจะเชื่อมต่อกันอย่างหนาแน่นมากกว่าของอวัยวะอื่น ทำให้มีช่องว่างระหว่างเซลล์น้อยมาก จนสารพิษแทรกตัวผ่านได้ยาก นอกจากนี้ความเข้มข้นของโปรตีนที่อยู่ในของเหลวระหว่างเซลล์ (intracellular fluid) ของเซลล์สมอง ยังพบน้อยกว่าบริเวณอื่นด้วย ทำให้ปริมาณโปรตีนมีไม่พอที่จะพาสารพิษข้ามผนังเซลล์เพื่อเข้าสู่ภายในสมองได้ อีกอย่างคือหลอดเลือดฝอยในระบบประสาทส่วนกลางมีเนื้อเยื่อเกี่ยวพันประสาท (neuroglial cell) ห่อหุ้มอยู่ ทำให้สารพิษเคลื่อนที่เข้าสู่ภายในสมองได้ยาก

Endothelial cell

Control of Smooth Muscle Contraction: Activation by paracrine agents

smooth
muscle



Endothelial cells secrete EDRF (endothelium-derived relaxing factor), now known to be NO.

Definition: A paracrine agent is a substance produced by one cell which then diffuses across the interstitial fluid to act on a nearby cell

D Blood-spinal cord barrier

