NGỘ ĐỘC THỰC PHẨM DO HISTAMINE

Hiệp hội Nước mắm Việt Nam

Hà Nội, ngày 11.7.2022

NỘI DUNG:



Phần I: Đại cương

Phần II: Nguồn gốc *Histamine*

Phần III: Tác dụng sinh học của *Histamine*

Phần IV: Triệu chứng NĐTP do *Histamine*

Phần V: Phòng ngừa NĐTP do *Histamine*

www.trungtamtinhoc.edu.vn

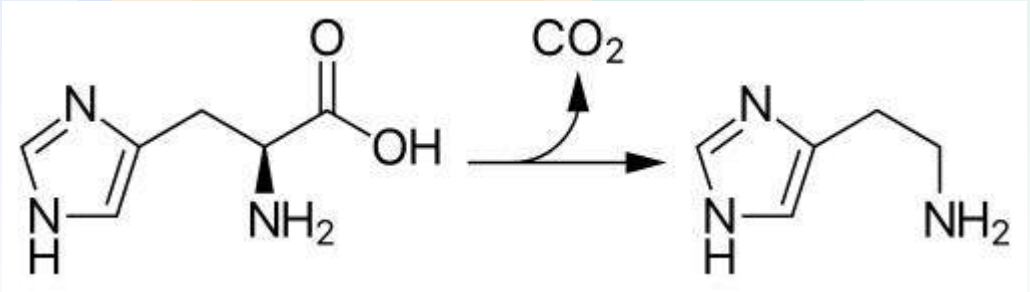
Phần I:

ĐẠI CƯƠNG





Histamin **là 1 amin sinh học, có công thức là $C_5H_9N_3$, được tạo thành trong quá trình chuyển hóa acid amin Histidin dưới sự xúc tác của *enzyme L-Histidin Decarboxylases (HDC).***

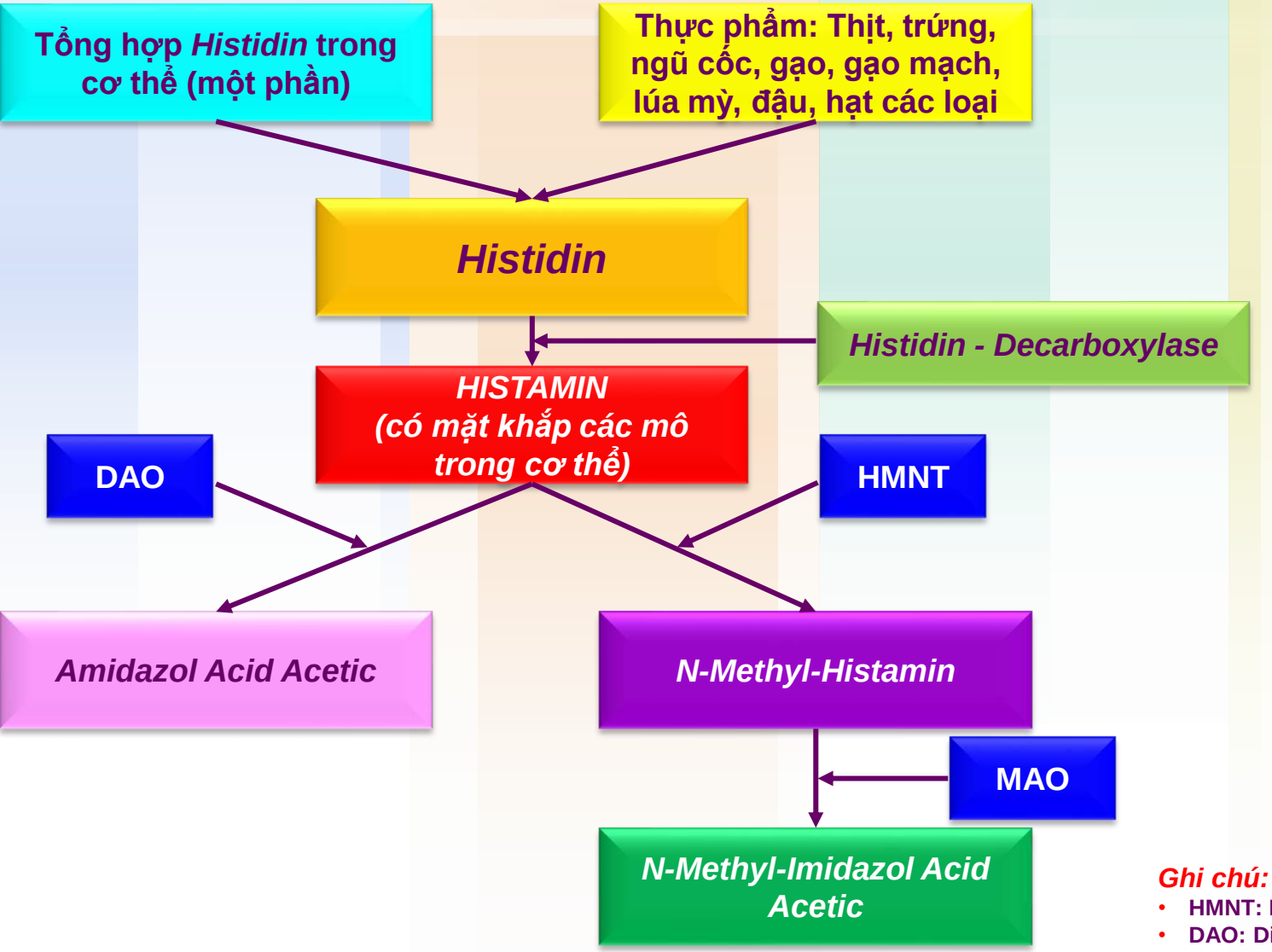


Acid amin Histidin ***Histamin***

Histamin **chỉ tồn tại ở 1 trong 2 dạng: hoặc ở dạng dự trữ hoặc ở dạng không hoạt động. *Histamin* có đặc tính *chịu nhiệt*, khi nấu chín vẫn không bị phá hủy. Khi hàm lượng Histamin trong thức ăn quá cao hoặc enzyme phân hủy Histamin (*Acetaldehyde Dehydrogenase* hay *Histamine N-Methyltransferase* và *Diamine Oxidase*) có trong cơ thể bị ức chế thì Histamin sẽ gây ngộ độc cho cơ thể.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Tổng hợp và thoái hóa *Histamin*



Ghi chú:

- **HMNT: Histamin-N Methyl-Transferase**
- **DAO: Diamin Oxidase**
- **MAO: Monoamin Oxidase**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

TÁC DỤNG CỦA HISTIDINE



1. Histidine tham gia phản ứng trao đổi chất đảm bảo cung cấp oxy cho tất cả các cơ quan và mô.

- **Một trong những đặc điểm quan trọng nhất của *histidine* là cơ thể có thể chuyển hóa nó thành nhiều chất khác nhau. Chúng bao gồm *histamine, glutamate* và *hemoglobin*. Hơn nữa, nó đóng một vai trò trong các phản ứng trao đổi chất khác nhau và do đó gián tiếp đảm bảo cung cấp oxy cho tất cả các cơ quan và mô.**
- ***Histidin* cũng là một thành phần quan trọng cấu tạo nên nhiều phân tử có chứa sắt, ví dụ như *ferritin*. Chức năng này rất quan trọng vì nó đảm bảo cung cấp đủ năng lượng cho các tế bào và có thể giải độc cho cơ thể khi nhiễm kim loại nặng.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

2. Giúp bảo vệ tế bào thần kinh

Histidin **tham gia cấu thành vỏ myelin bao quanh các tế bào thần kinh và bảo vệ chúng khỏi bị hư hại, ngăn ngừa một số tình trạng thoái hóa tế bào thần kinh gây bệnh** ***Alzheimer*** **và** ***Parkinson*****.**

3. Điều trị viêm khớp và giảm các triệu chứng dị ứng

Histidin **cũng tham gia vào quá trình sản xuất hồng cầu, bạch cầu. Do đó, nó ảnh hưởng đến hệ thống miễn dịch, vì bạch cầu đóng một vai trò lớn trong việc chống lại các tác nhân gây bệnh. Nó cũng có thể hữu ích trong các trường hợp viêm nhiễm. Điều này có nghĩa là nó có ích trong việc điều trị viêm khớp và giảm các triệu chứng dị ứng.**

4. Bảo vệ cơ thể khỏi tác hại của bức xạ.

Bằng cách liên kết với các phân tử gây hại, ***Histidin*** **có thể giúp chúng ta bảo vệ cơ thể khỏi tác hại của bức xạ thông qua việc loại bỏ các phân tử gây hại đó.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Phân bố *Histamin* trong cơ thể

- Khắp các mô (1-100 µg/g)
- Chủ yếu ở mô:
  - Phổi
  - Ruột
  - Da

  } Tế bào *Mast* nhiều
- Não:
  - Không có TB *Mast*
  - Hàm lượng *Histidin* trong dịch não tủy cao hơn
- Máu: 50-60 µg/l

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Sự tích trữ và giải phóng

- Phần lớn các *Histamin* trong cơ thể được tìm thấy trong hạt quả của tế bào *Mast* (*Mastocytes*, dưỡng bào) hoặc trong bạch cầu ái kiềm.
- Tế bào *Mast* tập trung nhiều ở các vị trí dễ bị tổn thương như: mũi, miệng, chân, bề mặt nội mô cơ thể và thành mạch máu.
- Những tế bào chứa *Histamin* không phải là tế bào *Mast* cũng được tìm thấy ở tổ chức não, nơi mà các chức năng của nó như là một chất dẫn truyền thần kinh.
- Một vị trí quan trọng nữa của sự tích trữ và giải phóng *Histamin* là ở các tế bào ái *Chrom* của niêm mạc dạ dày.
- Cơ chế tác dụng sinh lý quan trọng nhất của các tế bào *Mast* và Bạch cầu ái kiềm trong giải phóng *Histamin* thông qua hệ miễn dịch. Các tế bào này, nếu nhạy cảm với kháng thể *IgE* gắn vào màng, sẽ mất hạt khi trình diện với kháng nguyên thích hợp.
- Một số loại thuốc như *Morphin, Tubocuraine* có thể chiếm chỗ của *Histamin* trong hạt và gây giải phóng *Histamin*.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

II. NGUỒN GỐC *HISTAMIN*:



www.trungtamtinhoc.edu.vn

Các *Receptor* của *Histamin*

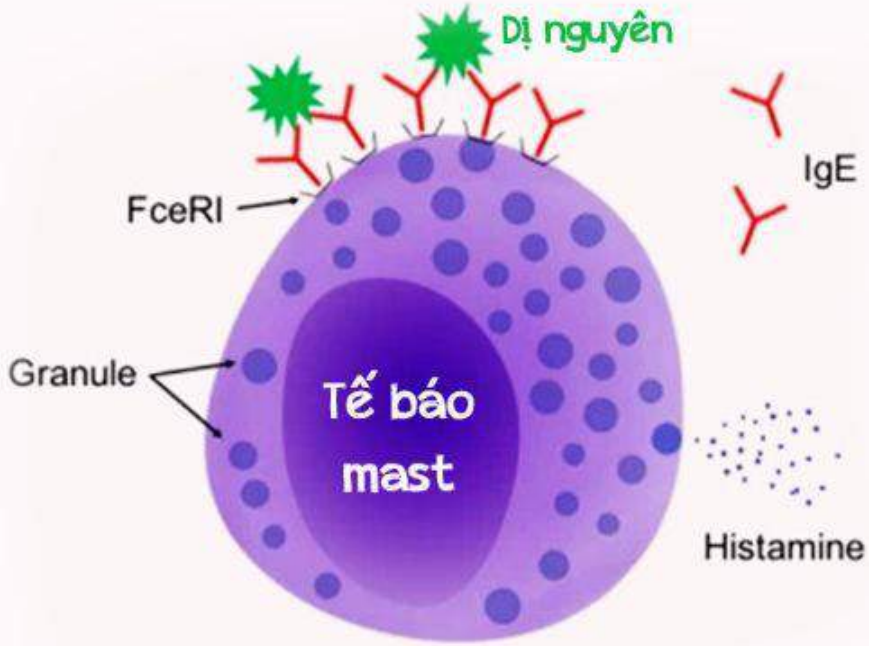
Histamin **biểu hiện tác dụng bằng việc kết hợp với các** ***Receptor Histamin*** **tế bào đặc hiệu. Các** ***Receptor Histamin*** **gồm:**

Loại	Vị trí	Chức năng
Receptor H1	• Tổ chức cơ trơn • Nội mạc • Hệ thần kinh TW	• Chu kỳ ngủ-thức, điều chỉnh sự thèm ăn • Giãn mạch • Co thắt khí quản, phế quản • Hoạt hóa cơ trơn • Đau, ngứa, nổi mề đay • Viêm mũi dị ứng, tiêu chảy
Receptor H2	• Các TB đỉnh thành dạ dày • TB cơ trơn mạch máu	• Kích thích bài tiết ***acide Gastric*** • Giãn mạch
Receptor H3	• Hệ thống TK TW • Hệ thống TK mô	• Giảm giải phóng các chất dẫn truyền TK: ***Histamin, Acetyl cholin, Norepinephrin, Serotonin***
Receptor H4	• Ở tuyến giáp • Ruột non • Đại tràng • Tủy xương	• Tri giác, nhận thức • Ngứa • Sản xuất và bài tiết ***Cytokin*** • Quá mẫn cảm

Tế bào *Mast* (*Mastocyte*, dưỡng bào)

+ Là 1 loại bạch cầu có mặt trong các mô hay tế bào có chất là những hạt ưa kiềm, nhưng hạt sẽ thường nhỏ hơn những hạt trong bạch cầu ái kiềm.

+ Có mặt trong các mô, trong tế bào chất, trong TCLK (da, lớp lót dạ dày, ruột…) có các hạt ưa kiềm.



+ Có 2 trạng thái:



1. Trạng thái nghỉ: Các chất hóa học trung gian có sẵn:

- ***Histamin***
- ***Heparin proteoglycan***
- **Yếu tố hóa ứng động ECF và NCF**

  (CEF: Enosinophil chemotactic factor

  NCF: Neurotrophil chemotactic factor)
- ***Hydrolaz acid*** **(ví dụ *Glucoronidaz, photphataz*)**
- ***Proteaz*** **trung tính (ví dụ: *Truptaz, chymaz*)**

2. Trạng thái hoạt hóa: chứa các chất tiết khác:

- ***Leukotrien: LTB_4, LTC_4, LTD_4, LTE_4, (SRS)***
- ***Prostaglandin: PGD***
- **Chất hoạt hóa tiểu cầu: PAF (*Patelet activating factor*)**
- ***Cytokin*****: -$IL_{1,3,4,6,8}$**
- **Yếu tố kích kích quần lạc của các tế bào hạt và ĐTB (GM-CSF)**
- **Yếu tố hoại tử ung thư - α: INF - α**

Nguồn *Histamin* ngoại sinh

1. *Histamin* tự nhiên với số lượng lớn

- Cà chua
- Cà tím
- Rau bina
- Cá
- Thịt gà
- Các loại thịt được bảo quản









2. Chất giải phóng *Histamin* có nguồn gốc tự nhiên:

- Dứa
- Chuối
- Trái cây họ cam quýt
- Dâu tây
- Quả hạnh
- Đu đủ
- Cam thảo
- Gia vị
- Các loại đậu, đậu tương lên men
- Ca cao
- Rượu, fomat
- Cá, hải sản
- Thịt lợn, thịt lên men
- Lòng trắng trứng



www.trungtamtinhoc.edu.vn

3. Chất giải phóng *Histamin* có nguồn gốc nhân tạo:

- Phụ gia (chất tạo màu, chất bảo quản, chất ổn định, hương liệu…)

4. Vi khuẩn và nấm men góp phần sản xuất *Histamin*:

- Thực phẩm có men sống
- Bột chua
- Bánh mỳ tươi



5. Các chất làm giảm hoạt động của DAO trong thực phẩm (*Aminooxidase*)

- Rượu
- Bia

6. Các chất làm giảm DAO trong thuốc:

- Thuốc chống loạn nhịp tim *(Verapamil, Propafenone)*
- Thuốc kháng sinh *(Cefuroxime, Cefotiame, acidum clavulanicum, Doxycyclinum, isoniazid, frammycetin)*
- Thuốc giảm đau *(Metamizole)*
- Thuốc chống trầm cảm, thuốc tâm thần *(Amitriptiptiline, Diazepam*, thuốc ức chế *Mantose)*



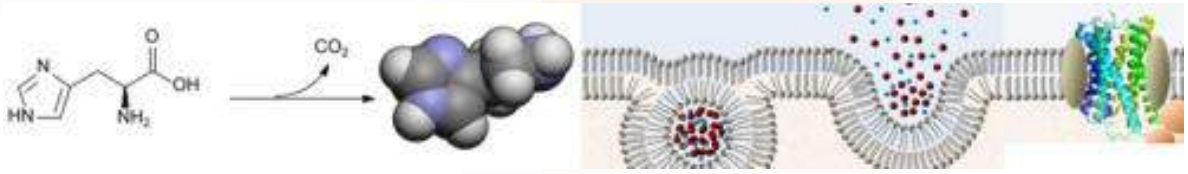
7. Chất giải phóng *Histamine* trong thuốc:

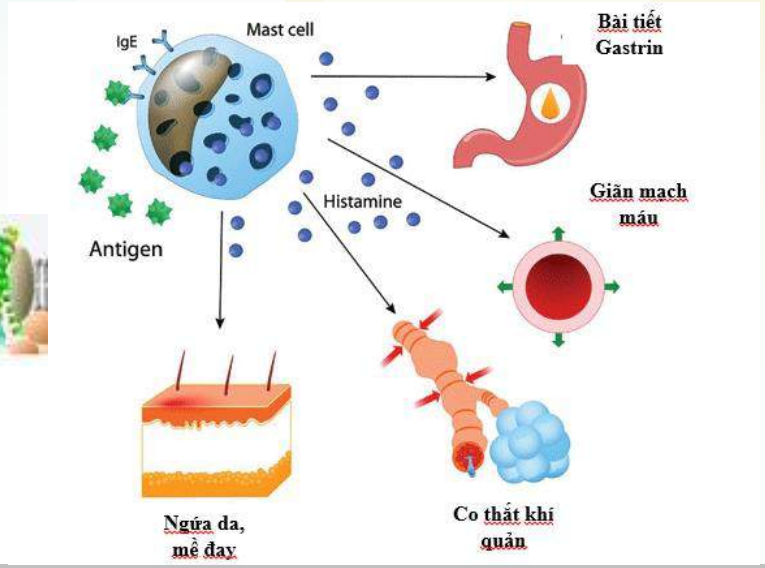
- Thuốc kháng *Histamine (Promethazine, Cimetidine)*
- Thuốc hạ HA *(Dihydralazine)*
- Thuốc chống sốt rét *(Chloroquin)*
- Thuốc giãn phế quản *(Aminophylline, Theophylline)*
- Thuốc lợi tiểu *(Furosemide)*
- Thuốc tiêu nhầy *(M-acetylcysteine, Ambroxol)*
- Thuốc giãn cơ *(Alcuronium, Pancuronium, D-tubocurarin)*
- Thuốc sát trùng *(Acriflavinium chloride, Chinidin)*
- Thuốc giảm đau *(Morphin, Pethidin, Codeine, Metamizole, Antiflogistics (acid Acetylsalicylic)*
- Kháng sinh *(D-cycloserine, Chloroquin,, Pentamidine)*
- Thuốc chống hạ HA *(Dobutamine)*
- Thuốc hạ HA *(Verapamil, Alprenolol)*
- Thuốc chống ho gà *(Codein, Cycloptostatic)*
- Thuốc lợi tiểu *(Amilorid)*
- Môi trường cản quang có chưa *Iode*
- Thuốc gây mê cục bộ *(Mesocaine, Procain, Macraine, Prilocaine)*
- Thuốc giãn cơ *(D-tubocurarin)*
- Ma túy, thuốc gây mê *(Barbiturat, Thiopental)*

www.trungtamtinhoc.edu.vn

8. Thuốc khử hoạt tính *Pyridoxine (Vitamin B_6);* Dị ứng; Các chất làm giải phóng *Histamine* qua trung gian *IgE* gây dị ứng; Nhiễm trùng, chấn thương, sốc (sự giải phóng *Histamin* qua trung gian *IgE* từ các tế bào *Mast*

- **Thuốc hạ huyết áp *(Hydralazine)***
- **Kháng sinh *(D-cyclosporine, Inoniazid)***
- **Thuốc tránh thai nội tiết *(chứa Oestrogen)***
- **Thuốc giảm đau, hạ sốt *(Acid Acetylsalicylic, Diclofenac, Flurbiprofen, Indomethacin, Ketoprofen, Mefenamin, Naproxen…***





Hội chứng kích hoạt tế bào *Mast*

Tế bào *Mast* có trong khoảng giữa các mô niêm mạch và biểu mô và môi trường bên ngoài: Ruột, phổi, da, xung quanh mạch máu

Vật thể lạ, tác nhân kích thích:

- Thay đổi nhiệt độ đột ngột
- Thực phẩm và đồ uống
- Rượu, ma túy, tá dược, vaccine
- Nọc độc (rắn, sứa, nhện, côn trùng)
- Căng thẳng thể chất, cảm xúc và môi trường
- Thuốc nhuộm

↓

Tế bào *Mast*

↓

Giải phóng chất trung gian

↓

Histamin

↓

- Phản ứng viêm (bảo vệ)
- MCAS (Hội chứng kích hoạt tế bảo Mast)

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Bệnh tế bào *Mast*

Các tế bào *mast* có nhiệm vụ giúp bảo vệ cơ thể khỏi bệnh tật và hỗ trợ chữa lành vết thương bằng cách giải phóng các chất như *histamine* và *leukotrienes*. Tuy nhiên, vì một nguyên nhân nào đó dẫn đến số lượng tế bào *mast* trong cơ thể quá nhiều gây ra bệnh lý.





I. Bệnh tế bào mast là gì

- **Bệnh tế bào *mast* (hay còn gọi là *Mastocytosis*) xảy ra do sự xâm nhập bất thường các tế bào *mast* vào da, các mô và các cơ quan khác. Biểu hiện bệnh bao gồm ngứa, đỏ bừng và tăng tiết dạ dày, gây khó tiêu nên còn gọi là bệnh quá mẫn tức thì, xảy ra do sự giải phóng chất trung gian hóa học như *Histamin, cytokine* viêm, *heparin* và *leukotrienes*.**
- **Bệnh chỉ có thể chẩn đoán xác định thông qua sinh thiết da hoặc tủy xương hoặc kết hợp cả hai. Bệnh tế bào mast hệ thống điều trị đặc hiệu bằng các thuốc kháng *Histamin* kết hợp điều trị các biến chứng hoặc rối loạn kèm theo.**
- ***Histamin* là chất trung gian hóa học quan trọng nhất trong cơ chế bệnh sinh của *Mastocytosis*, nó có thể gây các biểu hiện khác nhau của sự quá mẫn và rối loạn chức năng cơ quan.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

II.Nguyên nhân gây bệnh tế bào *mast*

Nguyên nhân gây bệnh tế bào *mast* ở nhiều người bệnh là do một dạng đột biến kích hoạt (D816V) ở gen mã hóa cho thụ thể c-kit của tế bào gốc bên trong tế bào *mast*. Hậu quả là tăng quá trình tự *phosphoryl* hóa thụ thể này và gây tăng sinh tế bào *mast* không kiểm soát được.



www.trungtamtinhoc.edu.vn

III. Yếu tố nguy cơ gây khởi phát bệnh

Các yếu tố nguy cơ làm tăng khả năng khởi phát bệnh trên những bệnh nhân có đột biến gen sẵn bao gồm:

- **Quá trình gây tê tại chỗ, gây tê ngoài da...**
- **Các tiếp xúc cơ thể do nhiệt như quá nóng, quá lạnh hoặc thay đổi nhiệt độ nhanh...**
- **Stress, căng thẳng cả về thể chất và tinh thần;**
- **Xoa bóp, massage hoặc cào gãi trên da;**
- **Đồ uống có cồn như rượu, bia;**
- **Côn trùng đốt**
- **Dị ứng thực phẩm.**



www.trungtamtinhoc.edu.vn

IV. Phân loại bệnh tế bào *mast*

1. Bệnh tế bào *mast* ở da

- **Bệnh tế bào *mast* ở da hay gặp ở đối tượng trẻ em. Biểu hiện bệnh chủ yếu là mày đay sắc tố, tổn thương da dạng dát sẩn màu nâu phân bố khu trú hoặc lan tỏa hoặc phát ban da kèm bóng nước và gây ngứa nhiều.**
- **Triệu chứng toàn thân hay gặp kèm theo là cảm giác nóng bừng, nôn ói, tiêu chảy, đau đầu hoặc có thể ngất. Các biểu hiệu này do các tế bào *mast* xâm lấn vào da và giải phóng các chất trung gian hóa học gây nên.**
- **Những tổn thương trên da có thể tiến triển thành dạng nốt và mảng. Trong đó, các tổn thương da dạng cục thường phân bố khu trú còn dạng dát sẩn có xu hướng lan tỏa toàn thân.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

2. Bệnh tế bào *mast* hệ thống

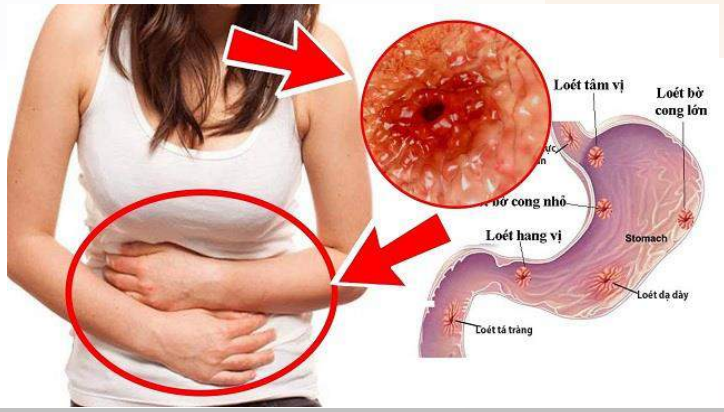
+ Bệnh tế bào *mast* hệ thống còn có tên gọi khác là bệnh quá mẫn tức thì *(type I)* thường gặp ở người lớn. Triệu chứng đặc trưng là các tổn thương đa ổ trong tủy xương và kèm theo các tổn thương đa cơ quan khác như da, hạch bạch huyết, gan, lách và đường tiêu hóa. Bệnh tế bào *mast* hệ thống được thành các thể bệnh khác nhau;

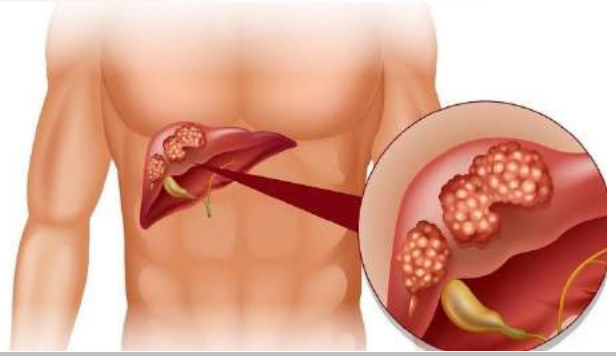
- Bệnh tế bào *mast* hệ thống không hoạt động: Các chức năng cơ quan không bị rối loạn, không có triệu chứng lâm sàng và có tiên lượng tốt. Đây là thể bệnh hay gặp nhất.
- Bệnh tế bào *mast* hệ thống kết hợp bất thường huyết học như bệnh tăng sinh tủy, loạn sinh tủy, u *lympho*... Thể bệnh này cũng tương đối dễ gặp sau bệnh tế bào *mast* hệ thống không hoạt động;
- Bệnh tế bào *mast* xâm lấn, hung hãn, phát triển nhanh và gây suy giảm nặng chức năng các cơ quan;
- Bệnh bạch cầu tế bào *mast*: Sinh thiết tủy có hơn 20% tế bào *mast* trong tủy xương. Biểu hiện bệnh không có tổn thương da, suy đa cơ quan và tiên lượng xấu. Tuy nhiên, thể bệnh tế bào *mast* này rất hiếm gặp;

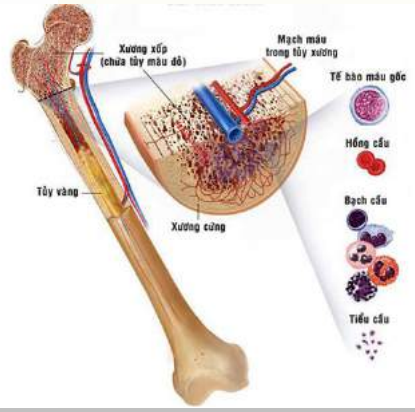
www.trungtamtinhoc.edu.vn

+ Các triệu chứng của bệnh tế bào mast hệ thống bao gồm:

- **Tổn thương tủy xương đa ổ thường gặp ở người lớn;**
- **Tổn thương nhiều cơ quan khác nhau;**
- **Triệu chứng toàn thân rất đa dạng, thường gặp nhất là đỏ bừng hoặc đôi khi có thể xảy ra phản ứng phản vệ với biểu hiện ngất và sốc;**
- **Các triệu chứng khác: loét dạ dày gây đau bụng thượng vị, buồn nôn, nôn ói, tiêu chảy kéo dài, đau nhức xương khớp hoặc thay đổi thần kinh tâm thần (như trầm cảm, tâm trạng không ổn định).**
- **Cổ trướng do gan lách bị thâm nhiễm và gây tăng áp lực tĩnh mạch cửa.**







IV. Chẩn đoán bệnh về tế bào *mast*

Các triệu chứng lâm sàng gợi ý cho việc chẩn đoán bệnh, sau đó bệnh nhân được chỉ định làm sinh thiết tổn thương da hoặc sinh thiết tủy xương. Kết quả sinh thiết giúp chẩn đoán xác định bệnh tế bào mast với đặc điểm là sự xâm nhập dày đặc của tế bào *mast* trong mẫu sinh thiết.

Các xét nghiệm kèm theo góp phần vào chẩn đoán chính xác hơn bao gồm:

1) **Định lượng nồng độ các chất trung gian do tế bào *mast* tiết ra và các chất chuyển hóa của chúng tăng cao (ví dụ như *N-methyl histamin* và *N-methylimidazole acetic acid* trong máu và nước tiểu)**
2) **Nồng độ *tryptase* huyết thanh giúp phân biệt 2 thể bệnh. Bệnh tế bào mast hệ thống thì tăng cao còn bệnh tế bào mast ở da bình thường.**
3) **Chụp X-quang xương;**
4) **Xác định đột biến D816V thụ thể c-kit.**



Một số xét nghiệm cận lâm sàng khác giúp chẩn đoán phân biệt bệnh tế bào mast với các bệnh lý khác có triệu chứng tương tự như sốc phản vệ, u tuyến thượng thận, hội chứng carcinoid, hội chứng *Zollinger-Ellison*... bao gồm:

1) **Đo nồng độ *gastrin* trong huyết thanh khi bệnh nhân có loét dạ dày giúp phân biệt với hội chứng *Zollinger-Ellison*;**
2) **Định lượng *axit 5-hydroxyindoleacetic (5-HIAA)* nước tiểu ở bệnh nhân đỏ bừng da để loại trừ hội chứng *carcinoid*;**
3) **Đo nồng độ *metanephrines* tự do trong máu hoặc nước tiểu để phân biệt với u tuyến thượng thận.**





Histamin trong cá

Các loại cá dễ là nguồn gốc của Histamin:

- Cá ngừ
- Cá thu
- Cá cờ
- Cá hồi
- Cá kiếm
- Cá heo
- Cá trích
- Cá mòi
- Cá cơm
- 100 loại khác







Hàm lượng *Histamin* trong cá gây độc (FDA Hoa Kỳ)

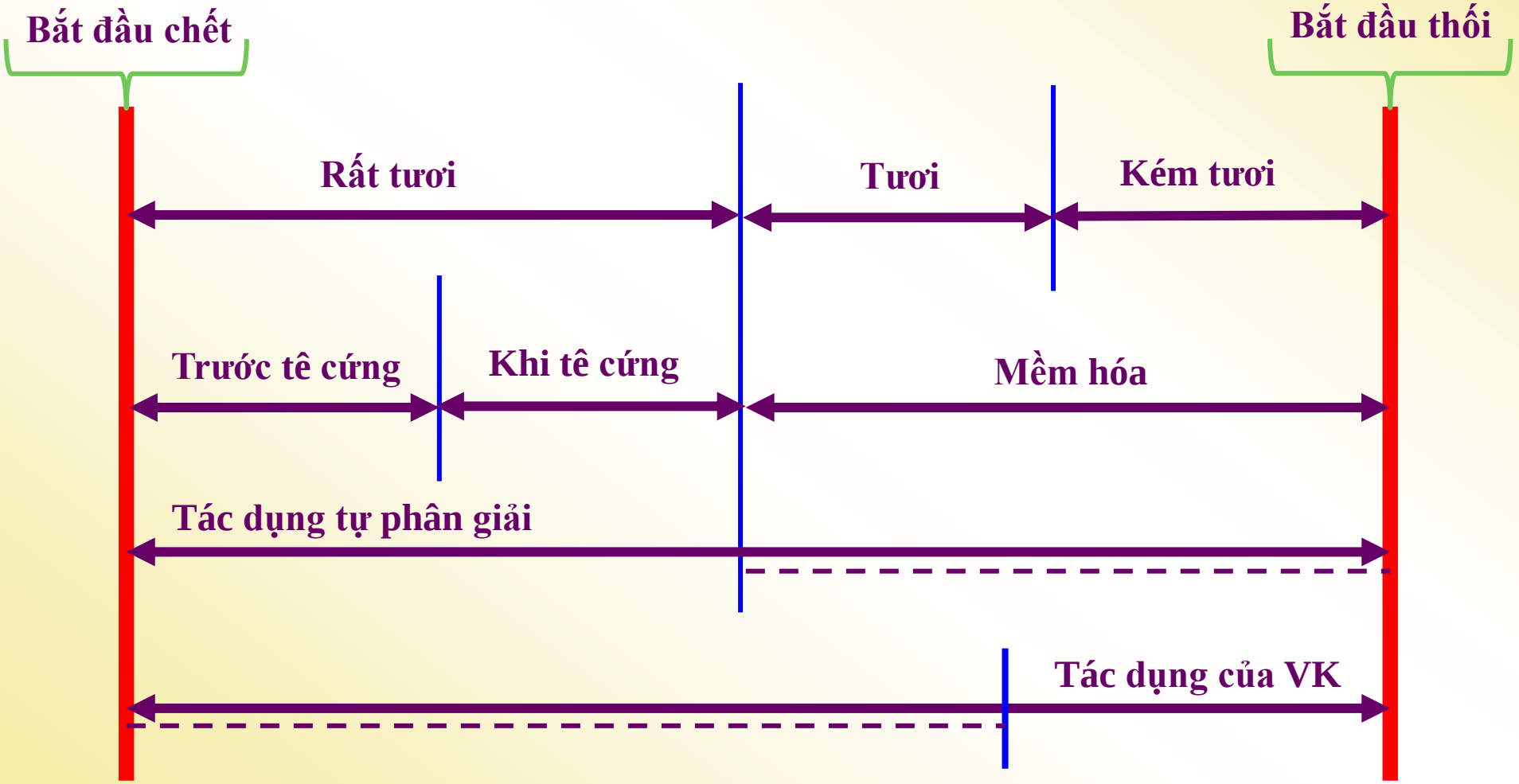
Mức độ	Hàm lượng *Histamin*	Gây độc
1	< 5mg/100g cá	An toàn
2	5-10mg/100g cá	Ít khả năng gây độc
3	20-100mg/100g cá	Có thể gây độc
4	> 100mg/100g cá	Chắc chắn gây độc







Sơ đồ biến đổi của cá sau chết



Thời gian từ khi chết đến khi bắt đầu tê cứng

1. Cá tuyết:

- **Bị sốc : 20 - 65h**
- **Không sốc : 72 – 96h**

2. Cá song: Không sốc : 2h

Thời gian từ chết đến kết thúc tê cứng: 18h

3. Cá cơm: bị sốc : 20 – 30h

Thời gian từ chết đến kết thúc tê cứng: 18h

4. Cá chép:

- **Bị sốc : 1h**
- **Không bị sốc : 6h**





Các giai đoạn phân hủy của cá:

1. Giai đoạn 1 (pha 1): 4 – 6h

- Cá rất tươi
- Có vị ngọt
- Mùi như rong biển
- Vị tanh nhẹ kim loại

2. Giai đoạn 2 (pha 2): 5 – 10h

- Mất mùi
- Vị đặc trưng
- pH cá trung tính
- Cấu trúc cơ cá vẫn tốt

Tự phân giải



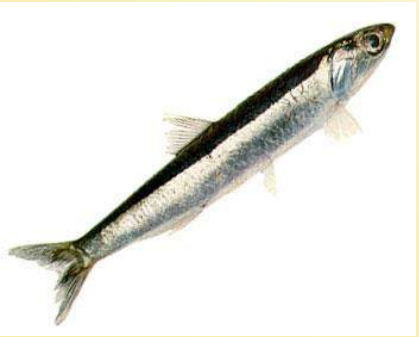
Các giai đoạn phân hủy của cá:

3. Giai đoạn 3 (pha 3): 4d

- **Có dấu hiệu ươn hỏng**
- **Tạo ra các chất dễ bay hơi: *Trimethylamin (TMA)* do vi khuẩn sinh ra từ quá trình khử *TMAO (Trimethylamin oxyt)***
- **Mùi xanh**

4. Giai đoạn 4 (pha 4): ươn hỏng và phân hủy (thối rữa): 3-4d

Do vi khuẩn







Cơ chế tạo *Histamin* trong cá

Cá sống

- Thịt cá có độ bền cơ học lỏng lẻo
  - Dễ nhiễm VSV
  - Dễ hư hỏng
- ***Histidine***: duy trì các mô khỏe mạnh
  Hàm lượng cao ở cá thịt đỏ: Ngừ, hồi, thu, nục, trích
- VK phân giải ***Histidin*** thành ***Histamin*** có ở màng ruột nhưng không sản xuất men HDC

Cá chết

+ Vi khuẩn:
  - ***Morganella morganii***
  - ***Klebsiella spp.***
  - ***Pseudomonas***
  - ***Clostridium***
  - ***Citrobacterfreundii…***

+ Hàng rào bảo vệ bị phá vỡ, VK phát triển và xâm nhập vào thịt cá, sx men HDC

Histidin decarboxylase

Chất đạm phân hủy

Histidin → ***Histamin***

Histamin

- Bình thường: < 1mg
- 8-40mg: chảy nước mắt, nước bọt
- 1500-4000mg: nhức đầu, đau bụng, mạnh nhanh, nổi ban, khó thở, HA giảm

nhoc.edu.vn



❖ *HDC: Histidine Decarboxylase*

Vi khuẩn sản xuất Histamine:

+ Vi khuẩn liên quan đến sản xuất *Histamin* rất dễ tìm thấy trong nước muối:
  - Vi khuẩn kháng muối *(Halololerant)*
  - Vi khuẩn ưa muối *(Halogen)*
+ Một số vi khuẩn sản xuất *Histamin* trong điều kiện pH thấp.
+ Vì vậy việc sản xuất *Histamin* ngay cả trong quá trình:
  - Hun khói
  - Ngâm nước muối
  - Lên men
  - Sấy khô
  - Đóng gói chân không
+ *Histamin* được sản xuất ra trong các quá trình trên.





Phần III

TÁC DỤNG SINH HỌC CỦA HISTAMIN TRONG CƠ THỂ





I. VÀI TRÒ CỦA HISTAMINE:



(1) Co các tế bào cơ trơn (phế quản, ruột)

(2) Giãn nở các mạch và tăng tính thấm

(3) Tăng tiết niêm mạc

(4) Nhịp tim nhanh và loạn nhịp

(5) HA giảm

(6) Kích thích tiết dịch vị

(7) Kích thích các sợi thần kinh cảm giác

(8) Tham gia dẫn truyền thần kinh

(9) Điều hòa miễn dịch:

- Tăng cường điều hòa hóa học BC ái toan và BC trung tính.
- Sản xuất *Prostaglandin* và *Thromboxan B*
- Ức chế tổng hợp *Lympho*



(10) Tạo máu, chữa lành vết thương

(11) Thiếu máu cục bộ ruột

(12) Nhịp điệu ngày đêm

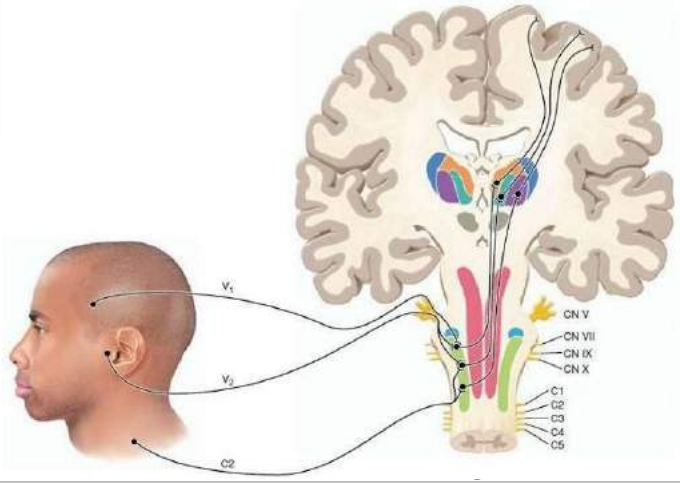
(13) Điều chỉnh tăng sinh tế bào và sự hình thành mạch trong khối u.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

II. TÁC DỤNG TRÊN CÁC TỔ CHỨC CƠ QUAN:

1. Trên thần kinh trung ương

Histamin **là một chất có vai trò quan trọng trong các phản ứng đau và ngứa do kích thích vào tận cùng của dây thần kinh cảm giác. Tác dụng này thông qua *receptor H1. Receptor H3* tiền *synap* đóng vai trò quan trọng trong việc điều hòa giải phóng các chất truyền đạt thần kinh ở thần kinh trung ương. Các chất chủ vận H3 làm giảm giải phóng *histamin, norepinephrin, dopamin, 5-HT* và trong một số nghiên cứu còn thấy làm giảm giải phóng *acetylcholin* ở một số vùng trên não. Các *receptor* này có thể có vai trò tương tự ở thần kinh ngoại vi.**



2. Trên hệ tim mạch

Tác dụng của *Histamin* trên tim mạch thông qua cả *receptor H1* và H2 khi dùng liều cao, bởi vì thực tế cho thấy sự kết hợp các thuốc phong bế cả receptor H1 và H2 có hiệu quả ngăn ngừa tác dụng của *Histamin* hơn là thuốc phong bế một *receptor* đơn thuần. Tuy nhiên, trên người, tác dụng của *Histamin* ở liều thấp trên tim mạch thường bị đối kháng bởi thuốc kháng *receptor H1* đơn thuần.



(1) Giãn mạch

Với mao mạch, *Histamin* gây giãn mạch mạnh qua cả 2 loại *receptor H1 & receptor H2*, tác dụng qua *receptor H1* nhanh và ngắn, qua *receptor H2* xuất hiện chậm nhưng kéo dài.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

(2) Tăng tính thấm mao mạch

- **Đây là tác dụng cổ điển của *Histamin*, qua *receptor H1* của hệ vi tuần hoàn đặc biệt là tiểu tĩnh mạch sau mao mạch.**
- ***Histamin* gây tăng tính thấm của các mô, làm thoát huyết tương ra khỏi thành mao mạch gây phù nề, ngứa, phát ban, viêm .**
- **Cơ chế: histamin làm co các tế bào nội mô, làm cho khoảng gian bào tăng lên, để lộ ra các màng đáy khiến protein huyết tương và các tế bào máu (chủ yếu là bạch cầu) đi qua một cách dễ dàng.**

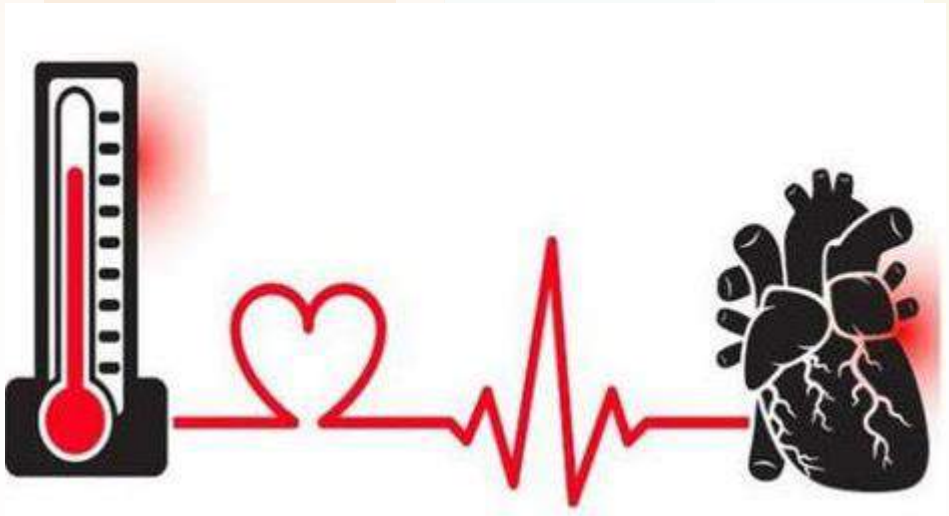
(3) Trên tim

- ***Histamin* có tác dụng trực tiếp trên tim, làm tăng lực co bóp của cả cơ nhĩ và cơ thất, làm tăng nhịp tim do nó thúc đẩy sự khử cực thì tâm trương. *Histamin* cũng có tác dụng làm chậm sự dẫn truyền nhĩ thất.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

(4) Trên huyết áp

Histamin **gây giãn mạch nên gây hạ huyết áp. Mức độ hạ huyết áp phụ thuộc vào liều dùng. Do hạ huyết áp, cơ thể có phản xạ tăng áp nên tim đập nhanh, thượng thận tăng tiết catecholamin. Sốc do *histamin*: Khi *histamin* được đưa vào cơ thể một lượng lớn hoặc được giải phóng trong các phản ứng quá mẫn (ví dụ do bị dị ứng *penicillin*) thì sẽ gây ra hạ huyết áp trầm trọng do các mạch máu nhỏ bị giãn, tính thấm mao mạch tăng, mất protein huyết tương, thoát dịch nội bào, giảm thể tích máu dẫn đến tình trạng choáng.**



www.trungtamtinhoc.edu.vn

3. Trên cơ trơn

Histamin **chủ yếu gây co cơ trơn rất mạnh do kích thích receptor H1 trên thành cơ trơn.**

(1) Cơ trơn đường hô hấp

Với một liều nhỏ *histamin* cũng có thể gây co thắt cơ trơn khí phế quản, làm xuất hiện các cơn khó thở giống cơn hen phế quản. Tác dụng này xuất hiện mạnh trên bệnh nhân hen phế quản.

(2) Cơ trơn đường tiêu hoá

Histamin gây tăng co bóp cơ trơn dạ dày, ruột, liều cao gây co thắt dạ dày, ruột dẫn tới đau bụng hoặc ỉa chảy.

(3) Với các cơ trơn khác

Histamin **cũng gây tăng co bóp các cơ trơn tiết niệu, sinh dục, mống mắt... tuy nhiên tác dụng không mạnh, không đặc trưng. Ở một số loài vật, *histamin* làm tăng co bóp cơ trơn tử cung nhưng đối với phụ nữ mang thai lại rất ít hoặc hầu như không bị ảnh hưởng.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

4. Trên tuyến ngoại tiết

Histamin **có tác dụng kích thích các tuyến gây tăng tiết, đặc biệt kích thích** ***receptor H2*** **ở tế bào thành dạ dày gây tăng tiết dịch vị: tăng thể tích, tăng lượng** ***acid hydrochloric*** **và lượng men** ***pepsin*****.**

Cơ chế: Histamin **làm tăng lượng AMP vòng, tăng hoạt động của các AMP vòng, kết quả làm tăng bài tiết acid trong tế bào thành dạ dày.**

Tác dụng này của ***Histamin*** **không bị đối kháng với các thuốc kháng** ***Histamin*** **tổng hợp loại kháng H1.**

Ở nồng độ cao, ***Histamin*** **gây tăng bài tiết** ***hormon*** **tuỷ thượng thận.**





oc.edu.vn

5. Điều khiển giấc ngủ

Histamin **được giải phóng như các chất dẫn truyền thần kinh. Tác dụng tiết *histamin* có vai trò điều chỉnh giấc ngủ. Về mặt kinh điển, các thuốc kháng *histamin* ở thụ thể H1 gây cảm giác buồn ngủ.**

Tương tự, các nguyên nhân gây phá hủy các neuron giải phóng *histamin* hay sự ức chế tổng hợp *histamin* sẽ làm mất khả năng duy trì sự tập trung cao. Cuối cùng, các chất đối kháng H3 làm tăng sự tỉnh táo.





6. Sự đáp ứng tình dục

Nghiên cứu cho thấy sự giải phóng *Histamin* từ các tế bào mast ở cơ quan sinh dục ngoài là một phần của sự khoái cảm tình dục ở người. Nếu sự đáp ứng này bị thiếu hụt có thể là do chứng *histapenia*. Trong các trường hợp này, bác sĩ thường kê một chế độ ăn nhiều *a-xit folic* và *niacin*, hoặc *L-histidine*. Ngược lại đàn ông có mức *Histamin* cao có thể sẽ bị chứng xuất tinh sớm.



www.trungtamtinhoc.edu.vn

7. Bệnh tâm thần phân liệt

Người ta thấy rằng, khoảng phần nửa số bệnh nhân tâm thần phân liệt có nồng độ *Histamin* trong máu thấp. Điều này có thể là do tác dụng không mong muốn trên *Histamin* của các thuốc chống loạn thần như *Quetiapine*. Dù vậy, ở những trường hợp này, khi nồng độ *Histamin* được tăng lên thì sức khỏe của họ cũng được cải thiện.





Phần IV

TRIỆU CHỨNG NGỘ ĐỘC THỰC PHẨM DO HISTAMIN



Liều lượng gây ngộ độc	
Liên minh châu Âu	• 200mg/kg cá tươi • 400mg/kg sản phẩm thủy sản xử lý làm chín *Enzyme* trong nước muối
FDA (Hoa Kỳ)	• 50mg/kg • Cá ngừ: 200mg/kg
Australia New Zealand	• 100mg/kg

Ngưỡng ăn cá nhiễm Histamin gây ngộ độc (FDA-Hoa Kỳ)
Ngưỡng gây ngộ độc Histamin là: 1000mg/kg
Phải ăn 200g cá có hàm lượng Histamin như trên mới gây ngộ độc.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Triệu chứng cấp tính

1. Làn da:

- Ngứa, cảm giác nóng ran trong miệng
- Mẩn đỏ, phát ban
- Sưng tấy, tăng tiết nước bọt
- Mặt đỏ, mắt đỏ



2. Khoang miệng và đường hô hấp trên

- Ngứa và sung môi, lưỡi, ống *Eustachian*
- Viêm thanh môn
- Hắt hơi, chảy nước
- Sưng niêm mạc mũi
- Ho, ho có đờm



3. Đường hô hấp dưới

- **Ho**
- **Hen suyễn**
- **Suy hô hấp**

4. Đường tiêu hóa

- **Đau, chuột rút**
- **Đầy bụng, tiêu chảy, nôn**
- **Trào ngược dạ dày- thực quản**

5. Hệ tim mạch:

- **Thay đổi HA (giải phóng *Catecholamin*)**
- **HA tụt**
- **Đánh trống ngực**
- **Rối loạn nhịp tim, mạch nhanh**

6. Hệ thần kinh:

- **Nhức đầu, nôn nao**
- **Đau nửa đầu**
- **Chóng mặt**
- **Mất ý thức**



Triệu chứng mạn tính

1. Mệt mỏi mạn tính
2. Đau bụng kinh
3. Lo lắng, rối loạn giấc ngủ (mất ngủ)
4. Hoảng sợ, trầm cảm
5. Say biển





Chẩn đoán

1. **Nhật ký chế độ ăn, sự liên quan của việc tiêu thụ thực phẩm và các triệu chứng.**
2. **Xác định bữa ăn nguyên nhân, thức ăn nguyên nhân.**
3. **Xác định hàm lượng *Histamin* trong thực phẩm.**
4. **Loại trừ các nguyên nhân khác (dị ứng, chuyển hóa, độc hại)**
5. **Kích thích *Histamin* đường uống có kiểm soát giả dược, mù đôi, kết hợp với xác định nồng độ *Histamin* trong huyết tương và các thông số vật lý khách quan (nhịp tim, HA, ban đỏ)**
6. **Xác định hàm lượng và hoạt tính DAO, HMT trong niêm mạc ruột.**
7. **Phân tích đa hình di truyền DAO, HMT.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Điều trị

1. Thuốc đối kháng thụ thể *Histamine* (Nhẹ: *Colrpheniramin, Claritine, Terphas*… Nặng: Hồi sức cấp cứu, *Corticoid*)
2. Tránh thực phẩm có chứa *Histamine*
3. Tránh các chất ức chế DAO, HMT
4. Tránh các chất giải phóng *Histamine* (Giải phóng *Histamine* nội sinh)
5. Thay thế DAO (DAO thận lợn đóng gói)





www.trungtamtinhoc.edu.vn

Phần V

PHÒNG NGỪA



1. **Tuyên truyền giáo dục kiến thức NĐTP do *Histamin* (cách bảo quản đúng cách suốt chuỗi cung ứng thực phẩm).**
2. **Hướng dẫn cho ngư dân: Bảo quản cá biển bằng nước đá, nước biển lạnh hoặc muối càng sớm càng tốt sau khi cá chết (Ngăn chặn hình thành: *Decarboxylase Histidine*)**
3. **Trong quá trình vận chuyển, luôn đảm bảo nhiệt độ 4,4^{0}C hoặc thấp hơn.**
   - **Nhiệt độ 28,3^{0}C hoặc nhiệt độ phòng: hình thành *Histamine*.**
   - ***Histamin* đã hình thành cực kỳ ổn định, không ảnh hưởng nấu và tồn tại ngay cả khi làm đông lạnh hoặc đóng hộp.**

4. Các tầu cá:

- **Có phương tiện làm lạnh (nước đá)**
- **Thực hành vệ sinh tốt**
- **Xử lý cá: tránh bầm dập, tổn thương tạo ô nhiễm vào sâu tạo sản xuất *Histamin* nhanh hơn.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

5. Nhà điều hành kinh doanh thực phẩm:

+ Bảo quản cá đông lạnh hoặc ở 0^0C trên đá.

+ Kiểm tra hồ sơ nhiệt độ của nhà máy cung cấp để bảo đảm cá được làm lạnh nhanh sau khi đánh bắt.

+ Kiểm tra hồ sơ của nhà máy cung cấp để đảm bảo rằng nhiệt độ gần bằng nhiệt độ của băng tan được duy trì trong suốt quá trình bảo quản và vận chuyển.

+ Đảm bảo rằng cá được bảo quản ngay khi nhận và luôn duy trì nhiệt O^0C (trên đá).

+ Lưu giữ hồ sơ về nhiệt độ trong toàn bộ chuỗi thực phẩm để đảm bảo sự tuân thủ.

+ Xem xét các thông tin liên quan đi kèm với sản phẩm nhập vào:

- Ngày có độ bền tối thiểu
- Ngày cấp đông hoặc cấp đông lần đầu (sản phẩm thủy sản chưa qua chế biến)
- Ngày sản xuất và ngày cấp đông nếu khác với ngày sản xuất (Sản phẩm đông lạnh có nguồn gốc động vật)

+ Chỉ định thời hạn sử dụng thích hợp.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

6. Cơ sở chế biến: áp dụng HACCP, GMP

7. Kiểm tra: các kỹ thuật phát hiện:

- **HPLC**
- **ELISA**
- **Kỹ thuật miễn dịch**
- **Que thăm: phát hiện nhanh giúp sàng lọc**



www.trungtamtinhoc.edu.vn

8. Quy định luật pháp:

+ Quy định tiêu chuẩn: ví dụ: 9 mẫu phải được kiểm tra cho mỗi lô hàng. Lô đạt yêu cầu: có nhiều hơn 2 mẫu cho kết quả từ 100-200ppm.

+ Quy định của Ủy ban EU 2073/2005:

(1) Một lô sẽ được chỉ định là *Đạt yêu cầu* nếu lấy 9 đơn vị mẫu (n=9) và cả 9 đơn vị đều dưới 100mg/kg.

(2) Một lô được chỉ định là *Chấp nhận được* nếu lấy 9 đơn vị mẫu (n=9) và tối đa là 2 (ví dụ c=1 hoặc 2) trong số các đơn vị nằm trong khoảng từ 100mg/kg đến 200 mg/kg.

(3) Một lô sẽ được chỉ định là *Không đạt yêu cầu* nếu:

- **9 đơn vị mẫu (n=9) được lấy và hơn 2 (ví dụ c=3) trong số các đơn vị nằm trong khoảng từ 100mg/kg đến 200 mg/kg.**
- **Bất kỳ (n=1) nào trong tổng số 9 đơn vị mẫu (n=9) vượt quá giới hạn tối đa M là 200mg/kg.**

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Giới hạn pháp lý với *Histamin*

(Quy định EU 2073/2005)

Danh mục thực phẩm	Kế hoạch lấy mẫu		Giới hạn *Histamin*		Phương pháp tham chiếu phân tích	Giai đoạn áp dụng tiêu chí
	N	C	m	M		
1.26. Các sản phẩm thủy sản từ các loài cá có 1 lượng *Histamin* cao	9	2	100mg/kg	200mg/kg	HPLC	Sản phẩm đưa ra thị trường trong thời hạn sử dụng
1.27. Các sản phẩm thủy sản đã qua xử lý bằng *Enzyme* trong nước muối được sản xuất từ các loài cá có chứa 1 lượng *Histamin* cao	9	2	200mg/kg	400mg/kg	HPLC	Sản phẩm đưa ra thị trường trong thời hạn sử dụng
1.27a. Nước mắm sản xuất bằng lên men các SP thủy sản	1	0	400mg/kg		HPLC	Sản phẩm đưa ra thị trường trong thời hạn sử dụng

Ghi chú:

- N = số mẫu
- C = số mẫu có giá trị giữa m và M (m=giới hạn dưới, M=giới hạn trên)
- Các loài các có chứa 1 lượng Histamin cao: cá thu, cá ngừ, các trích, các cơm, cá vược

www.trungtamtinhoc.edu.vn

9. Các cơ sở, hộ kinh doanh bảo quản cá đông lạnh:

- Hệ thống tủ lạnh phải đủ nhiệt độ.
- Đủ hợp đồng, hóa đơn mua bán.

10. Người tiêu dùng:

- Chọn mua cá tươi an toàn
- Chọn mua cá đông lạnh ở cơ sở được chứng nhận đủ điều kiện
- Bếp tập thể:
  - Kiểm thực 3 bước
  - Thực hiện đầy đủ quy định VSATTP





11. Đảm bảo chuỗi lạnh:

+ *Mức độ cao của Histamine* có thể tích tụ trong cá và các sản phẩm từ cá trước khi phát triển bất kỳ dấu hiệu hư hỏng nào (ví dụ như mùi hoặc vị khó chịu). Do đó, các biện pháp kiểm soát *Histamine* cần được thực hiện dọc theo chuỗi thực phẩm từ khi thu hoạch đến tiêu thụ.

+ *Cần lưu ý dây chuyền lạnh* được duy trì ở hoặc dưới 4^0C dọc theo chuỗi cung ứng, bao gồm cả các điểm trung chuyển như dỡ cá ra khỏi tàu và các quy trình chế biến. Cá và các sản phẩm cá đông lạnh nên được giữ ở nhiệt độ hoặc dưới -18^0C· Các phương tiện vận chuyển hoặc tàu thuyền phải được trang bị đầy đủ để giữ cá lạnh và ướp lạnh sơ bộ trước khi xếp cá nếu có thể. Xử lý nhiệt thích hợp (ví dụ như nấu ăn, hun khói nóng) có thể tiêu diệt vi khuẩn sản xuất *Histamine* và bất hoạt các enzyme HDC, nhưng không thể phá hủy các *Histamin* được hình thành trước. Cần tuân thủ các khuyến nghị trong Quy tắc Thực hành đối với Cá và Sản phẩm thủy sản *(CAC/RCP 52-2003)* do Ủy bản *Codex Alimentarius* ban hành để đảm bảo an toàn thực phẩm.

+ Lưu hồ sơ về tất cả các nhiệt độ trong toàn bộ chuỗi thực phẩm để đảm bảo tuân thủ.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

+ *Nguyên tắc phải thực hiện*

(1) Chuỗi lạnh cần được duy trì trong toàn bộ chuỗi cung ứng

(2) Cá và các sản phẩm cá được làm lạnh phải được giữ ở nhiệt độ hoặc dưới 4^0C.

(3) Cần giảm thiểu thời gian sản phẩm cá được giữ ở nhiệt độ môi trường xung quanh.

+ Ở cấp độ người tiêu dùng, cá nên làm lạnh nhanh sau khi mua. Đối với cá và các sản phẩm cá đóng gói sẵn, bảo quản theo hướng dẫn của NSX (ví dụ: giữ trong tủ lạnh) được đặt ở nhiệt độ phòng cả ngày, chúng có thể bị nhiễm độc trở lại và *Histamine* có thể hình thành. Vì vậy, những thực phẩm này nếu chưa ăn ngay thì nên bảo quản trong tủ lạnh và ăn hết càng sớm càng tốt.





Chọn mua cá còn tươi, an toàn

(1) **Mắt cá:** Quan sát mắt cá có thể phân biệt được cá tươi hay cá ươn. Mắt cá tươi hơi lồi và giác mạc trong suốt, đồng từ đen sáng. Ngược lại đối với mắt cá ươn mắt lõm hoặc phẳng, giác mạc đục, đồng từ mờ đục. Nếu cá bị nhiễm độc nặng thì mắt cá có thể lồi hẳn ra ngoài.

(2) **Miệng cá:** Những con cá tươi miệng sẽ khép chặt lại, ngược lại cá ôi miệng há to.

(3) **Mang cá:** Đối với cá tươi thì mang cá có màu đỏ sáng hoặc đỏ tối, dịch nhớt trong mờ, không mùi và nắp mang khép chặt. Còn cá thì mang cá có màu nâu đỏ sẫm đến nâu nhạt, dịch nhớt xám nhạt hoặc mờ đục, trên mang có chất bẩn bám vào, tổn thương và hay bị xơ, mòn mang cá.

(4) **Vây cá:** Cá tươi có vảy màu sáng tự nhiên, óng ánh, bám chặt vào thân cá, không bị bong tróc hay rơi rớt. Ngược lại, đối với những con cá ươn, lớp vảy trên mình cá sẽ bị bong tróc và có màu tái nhợt, màu vảy không còn sáng óng ánh, có mùi ươn.

(5) **Thịt cá:** Dùng tay ấn nhẹ vào thịt cá, đặc biệt là phần bụng cá để phân biệt được con cá con tươi hay ươn. Thịt cá tươi có đặc điểm độ đàn hồi tốt, rắn chắc và không để lại vết ấn của ngón tay vào thịt cá. Còn cá ươn thì thịt cá mềm hơn, đôi khi nhũn ra, không còn đàn hồi khi ấn vào. Thậm chí nếu cá ươn lâu ngày thì khi ấn vào thịt cá sẽ lõm lại không đàn hồi lên được.

(6) **Vùng bụng:** Bụng cá tươi không bị trương lên, còn lép. Còn cá ươn ruột cá bị phân hủy tạo khí trương lên dẫn tới bụng phình to.

(7) **Hậu môn:** Cá tươi có hậu môn trắng nhạt và thụt sâu vào bên trong. Ngược lại, cá ươn thì hậu môn màu đỏ bầm và lòi ra ngoài. Có thể phân biệt bằng cách cầm cá lên tay chỗ gần hậu môn và bóp nhẹ. Nếu các tươi hậu môn sẽ rất săn chắc, khi bóp không có dịch ruột trào ra ngoài. Nếu cá ươn sẽ thấy nhiều dịch chảy ra, thậm chí khi bóp bụng và hậu môn có thể bị vỡ.

www.trungtamtinhoc.edu.vn

Thực phẩm có *Histamin*

1. Cá: cá thu, cá cơm, cá ngừ, cá trích, cá đuối…
2. Sản phẩm từ sữa
3. Một số hạt: hạt điều, óc chó, hạnh nhân, đậu phộng, hạt dẻ, hạt khác…
4. Các loại thực phẩm lên men: nước tương, nước mắm, giấm, rượu, bia, nước sốt…
5. Chất bảo quản, tạo màu, phụ gia….







www.trungtamtinhoc.edu.vn

Thực phẩm giảm Histamin

1. **Rau củ quả có màu xanh:** do có chứa Vitamin C, Lutein, acid folic…
2. **Trái cây họ cam chanh:**

- Giàu vitamin C
- Flavonoids

3. **Táo**

- Trung hòa acid dịch vị
- Nhiều Quercetin (hạn chế giải phóng Histamin)

4. **Cà chua:** giàu vitamin C
5. **Rau mùi tây:** giàu vitamin C







www.trungtamtinhoc.edu.vn

Tài liệu tham khảo:

1. Trần Đáng:

- Mối nguy VSATTP, chương trình kiểm soát GMP, GHP, HACCP
- NXB Y học (2004)

2. Trần Đáng:

- Ngộ độc thực phẩm
- NXB Hà Nội (2007)

3. Wikipedia:

- Histamin
- Năm 2022

4. EC:

- Tiêu chuẩn số 1019/2013
- Tiêu chuẩn 2073/2005

5. M.Julet, M.Akdis:

- Histamin, Histamin receptors ad their role in immune pathology
- Clin Exp Allergy 39 (2009)

6. G.Márquez – Gómez, R. Giarcia – Gálvez et al.

- The Histamin H_3, Receptor: Structure, Pharmacology and Function.
- Pharmacology 90(5), 2016

www.trungtamtinhoc.edu.vn

7. C.V. Preuss, T.C. Wood et al.

- **Human Histamin N-methyltransferase Pharmacogenetic.**
- **Mol Pharmacol, 53 (1998)**

8. R.Jarisch:

- **Histamin intolerance, Histamine and Seasickness.**
- **Clin Biochem. 46 (2013)**

9. J.Bodis, H.R.Tinneberg et al.

- **The Effect of Histamine on progesterone and estradiol secretion of human granulose cells in serum-free culture.**
- **Gynecol Endocrinol 7 (1993)**

10. Codex Stan 302-2011

11. Steve Taylor:

- **Histamine Food Poisoning: Toxicology and Clinical Aspects.**
- **J.Toxicology 1 (2017)**

12. Murray, C.K; Hobbs, G. et al.

- **Scombrotoxin and Scombrotoxin-Like Poisoning from Canned Fish.**
- **J.Hyg 88 (1982).**

www.trungtamtinhoc.edu.vn


Trân trọng cảm ơn!