

毒性劑量以及代謝

劉秉慧 老師

bingliu@ntu.edu.tw

02-23123456 #88602

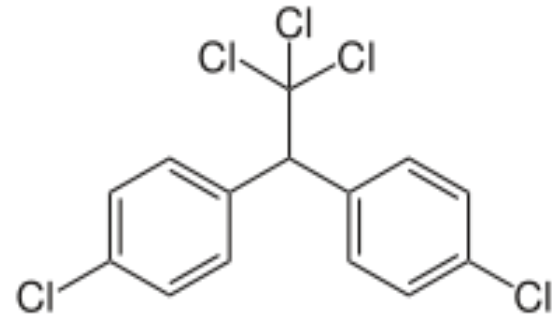
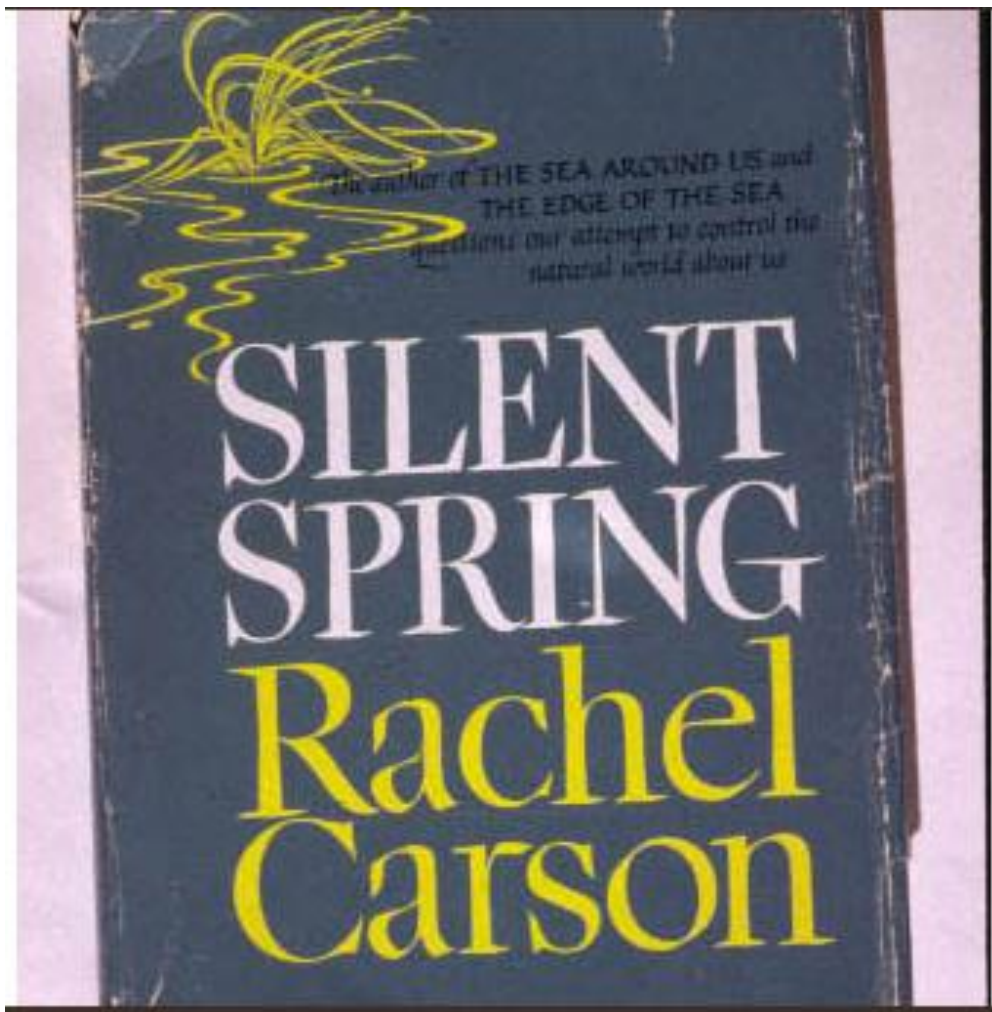
Graduate Institute of
Toxicology



國立臺灣大學
National Taiwan University

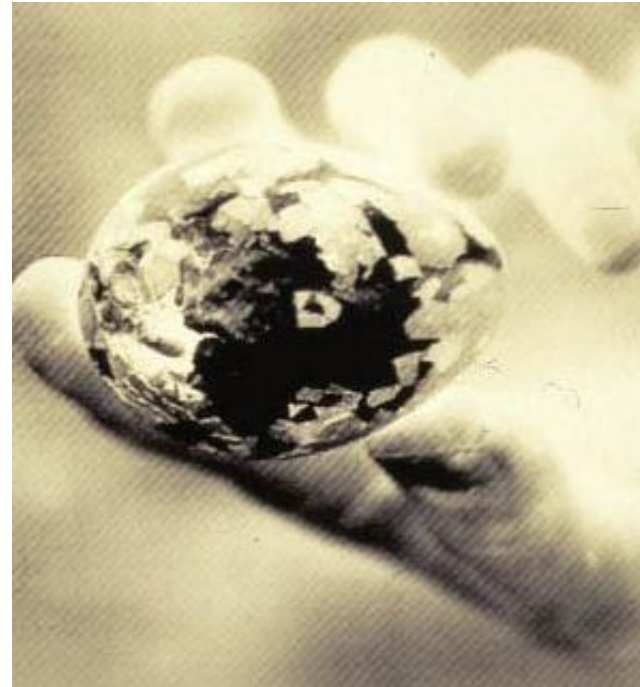
教育部家政科

1962



DDT被認為是一種永續性有機汙染物(POP, persistent organic pollutant)

- DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane)是一種有機氯類殺蟲劑。
- 1950至1980年間，DDT被廣泛運用於農業活動。
- 瑞士化學家 Paul Hermann Muller發現DDT對於節肢動物來說是極具效能的接觸性毒物，並在1948年榮獲諾貝爾生理醫學獎。



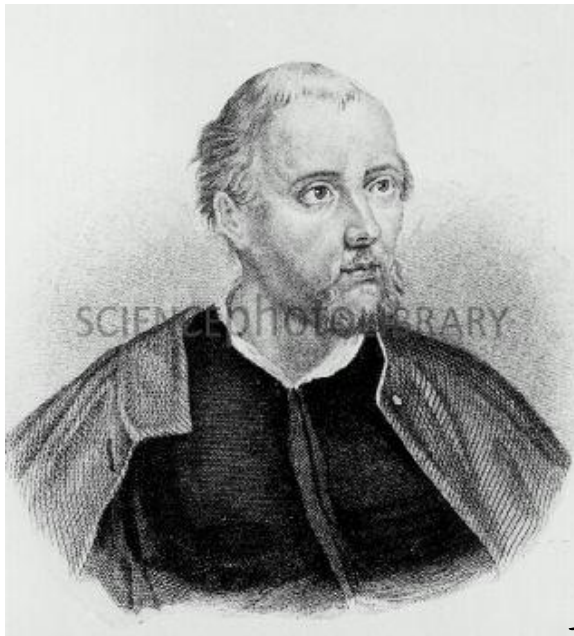
- 1972年，美國全面禁止使用DDT。
- 1973年，美國國會通過《瀕危物種法》。
- 1963年統計美國僅存500對美洲鷹，但在1994年統計，美國存在5000對美洲鷹，將近30年間成長了10倍。

Principle of Toxicology

Paracelsus (1493-1541) (巴拉塞爾, 毒理學之父)

- What is there that is not poison? All things are poison and nothing is without poison. Solely the **dose** determines that a thing is not a poison

- 只有劑量決定毒性



瑞士醫生煉金術士占星師

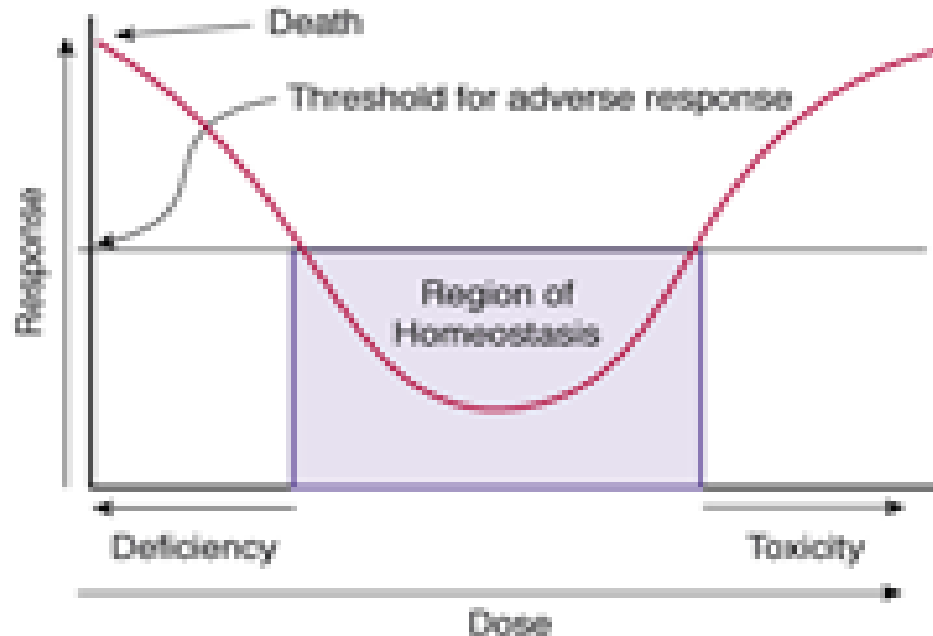
LD50 (lethal dose 50 半致死劑量) is the dose (mg/kg body weight) causing death in 50 percent of exposed **animals**.

化合物	AGENT	LD ₅₀ mg/kg*
乙醇	Ethyl alcohol	10,000
氯化鈉	Sodium chloride	4,000
硫酸亞鐵	Ferrous sulfate	1,500
硫酸嗎啡	Morphine sulfate	900
戊巴比妥鈉	Phenobarbital sodium	150
木防己毒素	Picrotoxin	5
硫酸馬錢子	Strychnine sulfate	2
尼古丁	Nicotine	1
氯化筒箭毒鹼	<u>d-Tubocurarine</u>	0.5
半膽鹼基-3	Hemicholinium-3	0.2
河豚毒素	Tetrodotoxin	0.10
戴奧辛	Dioxin (TCDD)	0.001
肉毒桿菌毒素	Botulinum toxin	0.00001

Water poisoning (water intoxication)

-美國有位小姐參加某喝水不上廁所比賽以贏得Wii，而評分標準是看參賽者喝了多少水，比賽完回家後，悲劇發生了，那位小姐死在自己家中，診斷為水中毒（water intoxication）。

- 臨床的症狀包括腦部與肺部的組織腫脹，血液裡的鈉離子含量偏低，出現頭暈眼花，嘔吐乏力和手臂腿部肌肉疼痛等，嚴重時會引起癲癇發作，意識不清甚至重度昏迷死亡。健康的腎臟每小時最多可排泄1.5公升的水，超過這個攝取量都會危險，



砒霜是毒藥？或是解藥？

- 三氧化二砷 (Arsenic trioxide, As_2O_3)



- 2010年，[香港大學](#)醫學院發現，若劑量適當，砒霜的潛在毒性會被解除，並成功地將砒霜研發成為處方的口服藥物，已治癒超過一百名[血癌](#)病人。患者已接受此項治療，存活率達七成。在此等病症中，口服砒霜已替代了骨髓移植作為最主要療法。口服砒霜還能應用於治療其他癌症，包括淋巴瘤和多發性骨髓瘤



- 中醫

性味：味辛酸，性大熱，有劇毒，有腐蝕性。

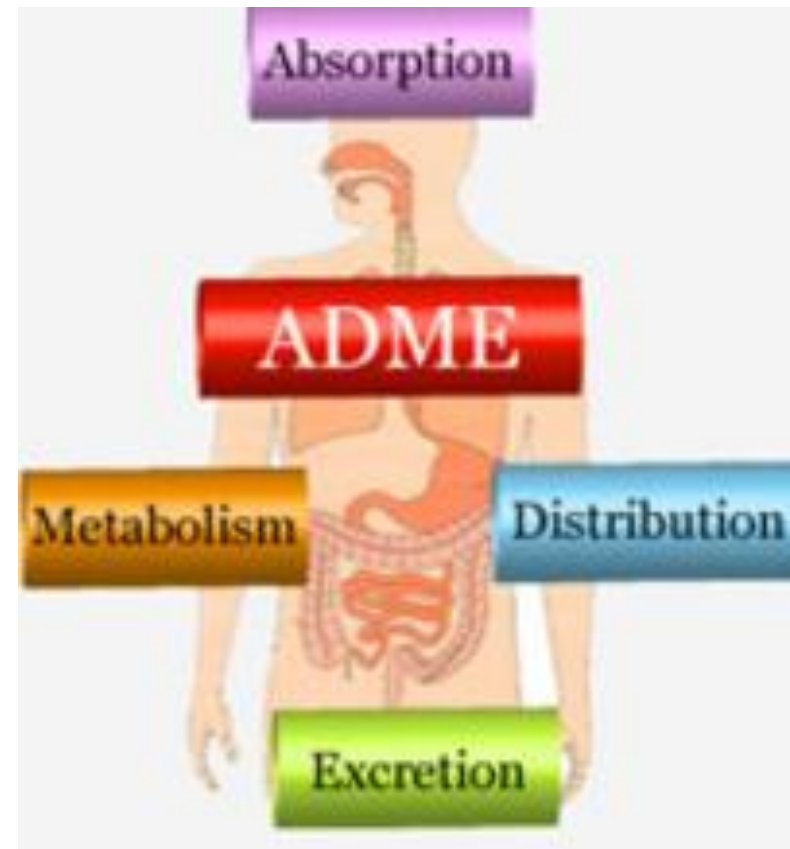
功能：補血、祛痰、截瘡、殺蟲、墮胎、蝕惡肉。

主治：風痰哮喘，久瘡痞塊，貧血萎黃，惡瘡，頑癬，痔瘡，贅瘤等症

毒物的暴露、吸收、分布、代謝及移除

- 暴露 (Exposure)

- **ADME**: A: 吸收 (Absorption)
D: 分布 (Distribution)
M: 代謝 (Metabolism)
E: 排泄 (Excretion)



Absorption 吸收

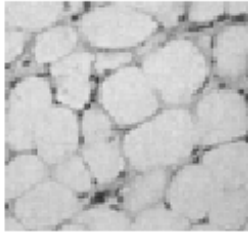
1. 吸收的途徑：

- (1) 靜脈注射 (iv)
- (2) 吸入 (inhalation)
- (3) 腹腔注射
- (4) 皮下注射
- (5) 肌肉注射
- (6) 皮內注射
- (7) 口服 (oral)
- (8) 表皮吸收 (skin)

2. 吸收速度和下列因子相關

- 毒物的脂溶性, 濃度和溶解度
- 吸收的表面積和上皮的特性

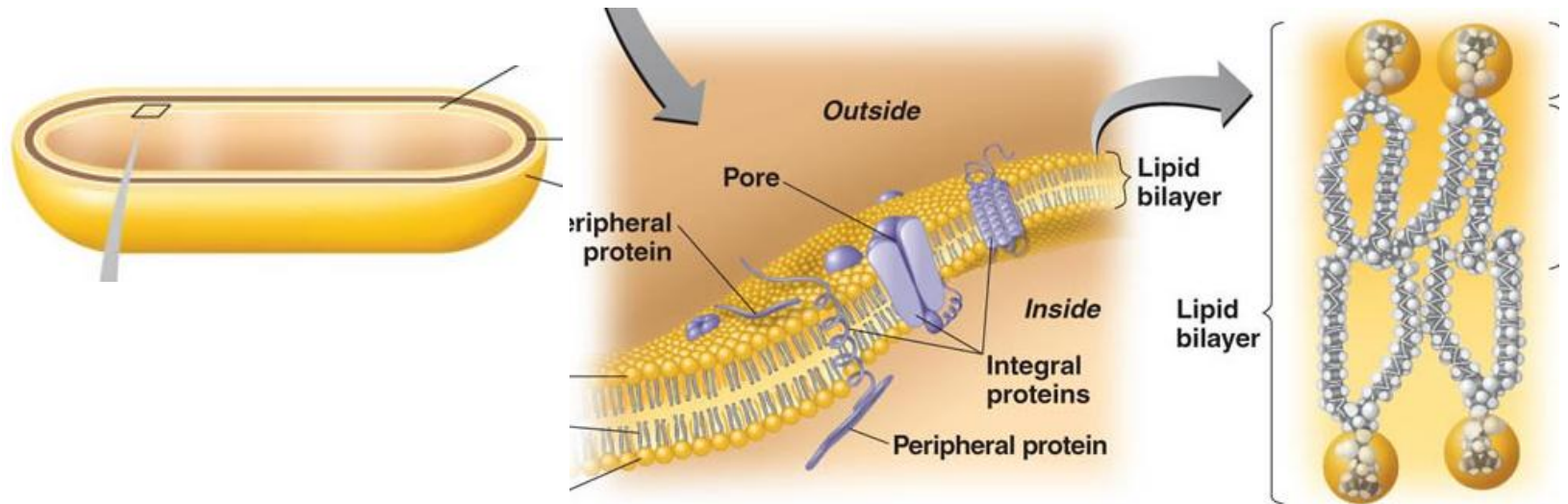
lipophilic (親油) or hydrophilic (親水) ?



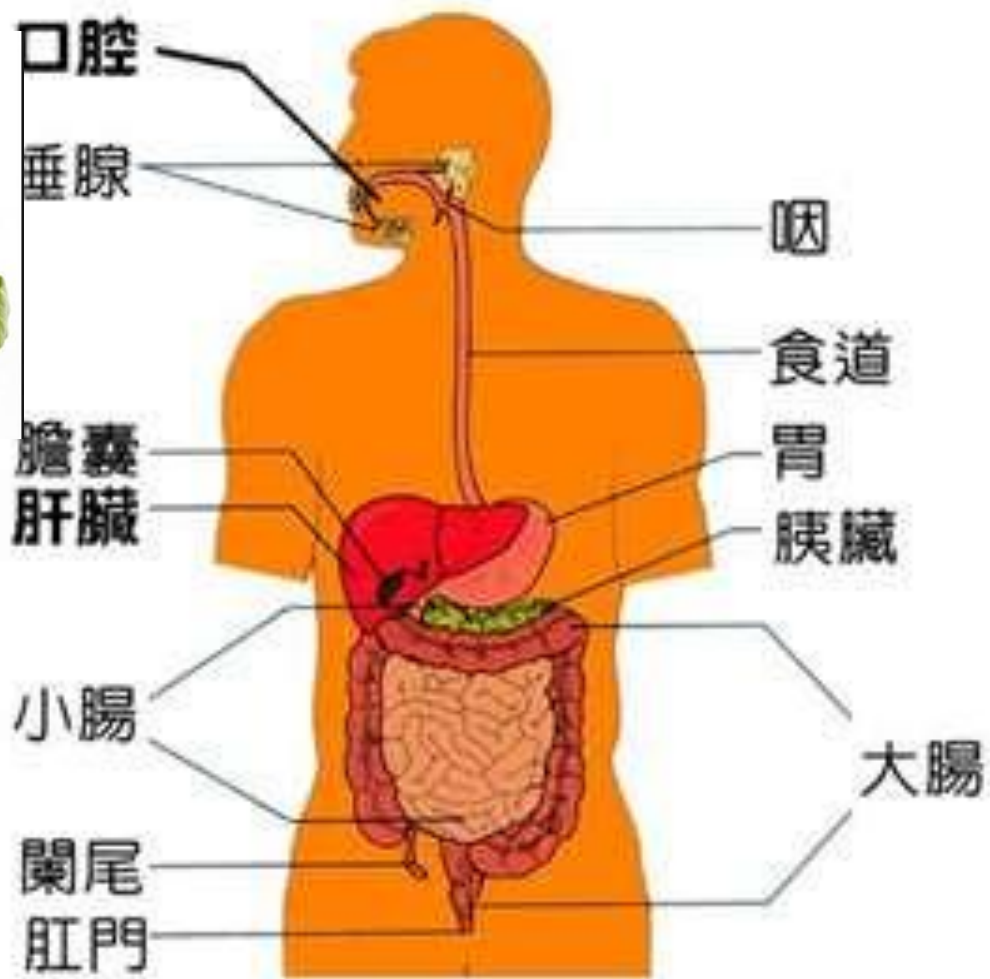
lipophilic vs hydrophilic



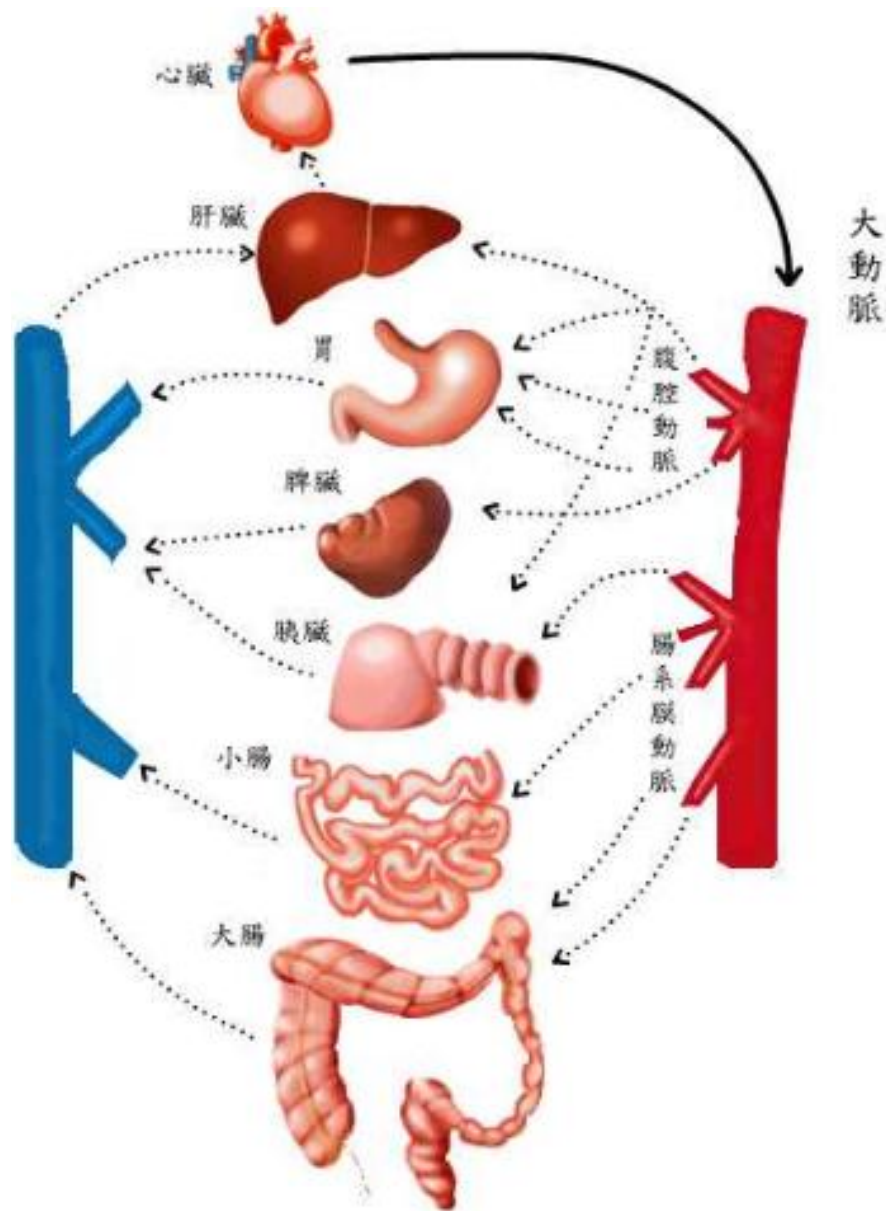
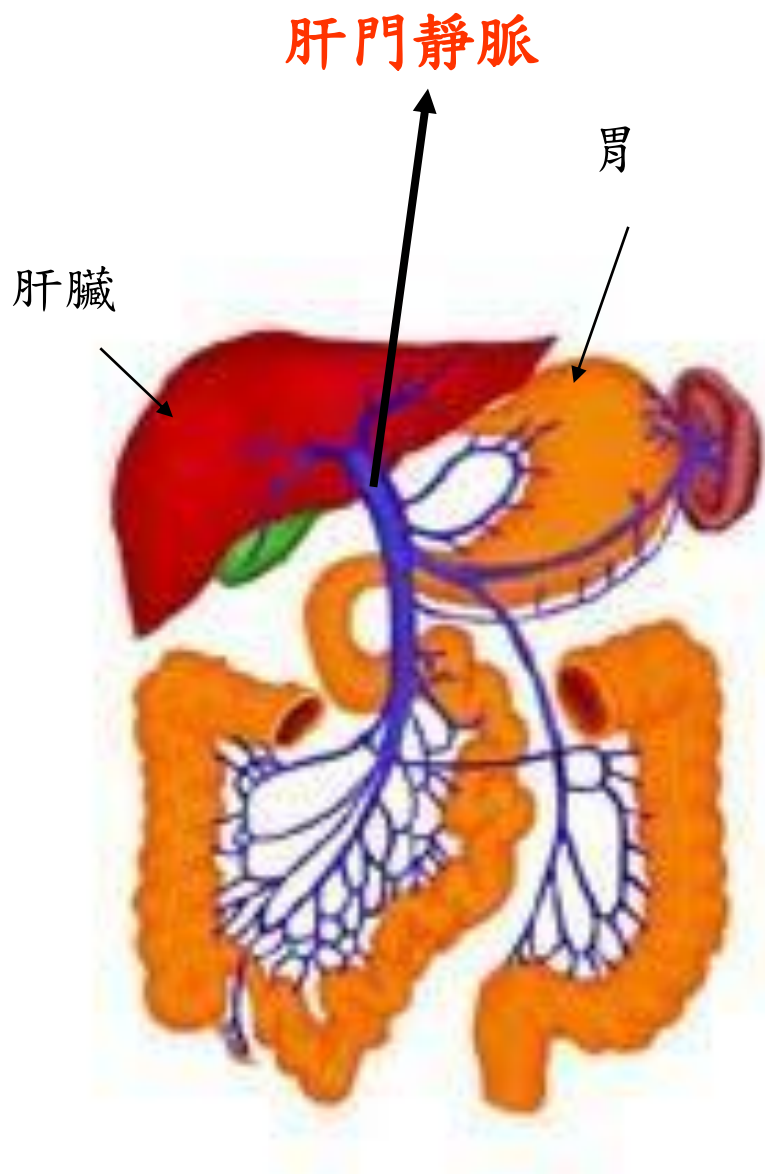
- 由於細胞膜是雙層磷脂質，因此親油性物質較容易通過細胞膜，且親油物質利用脂蛋白來運送並可以儲存在脂肪裡。
- 大多數的毒性外來物是親油性。



口服



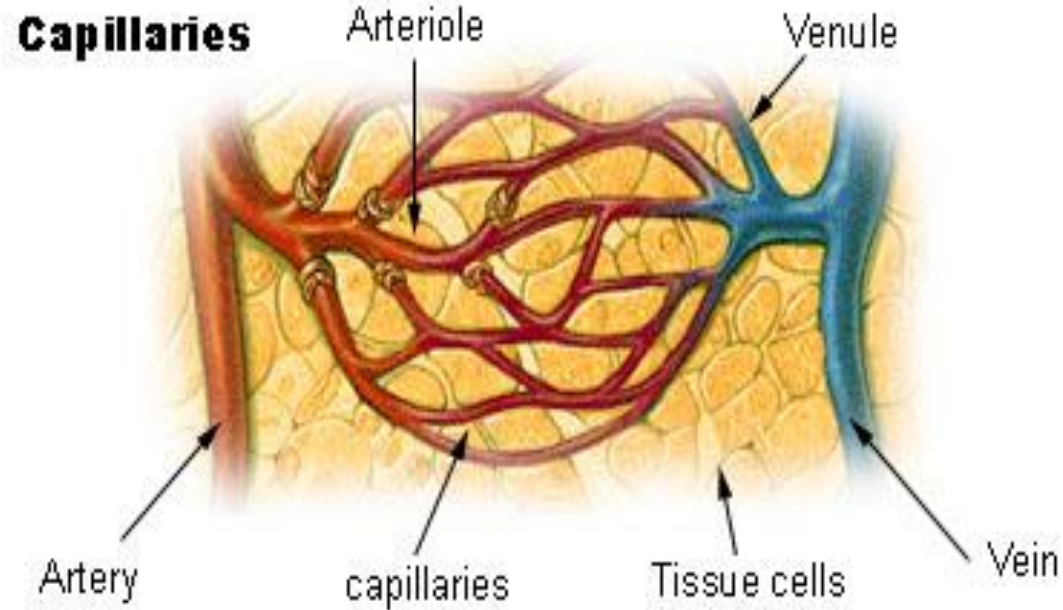
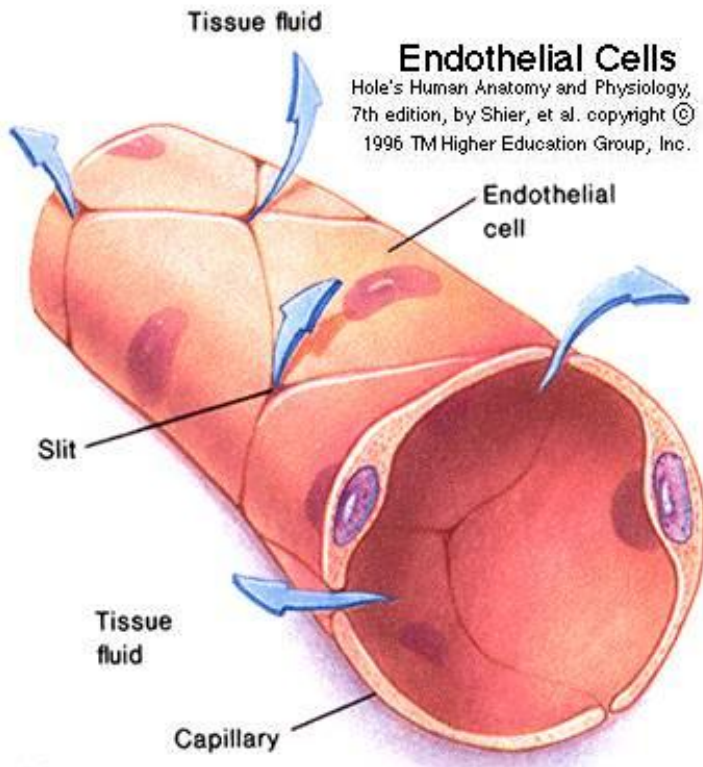
消化系統

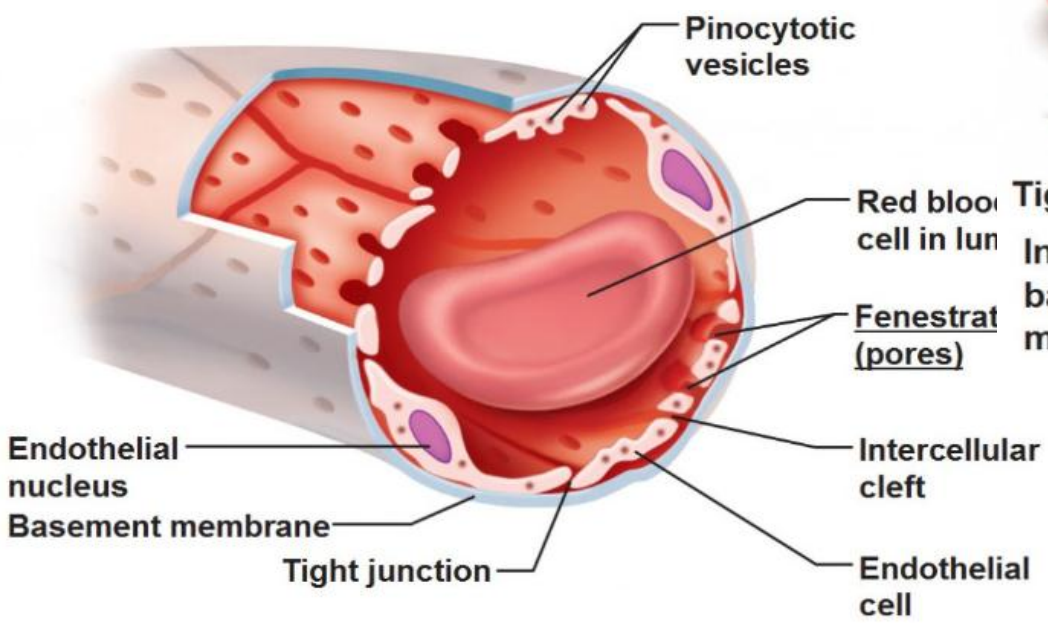
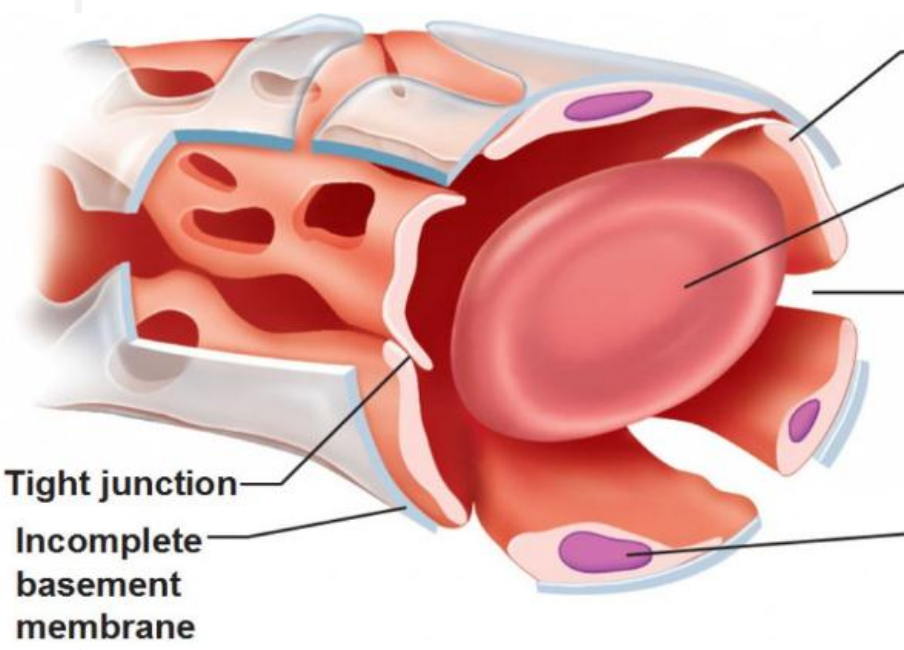
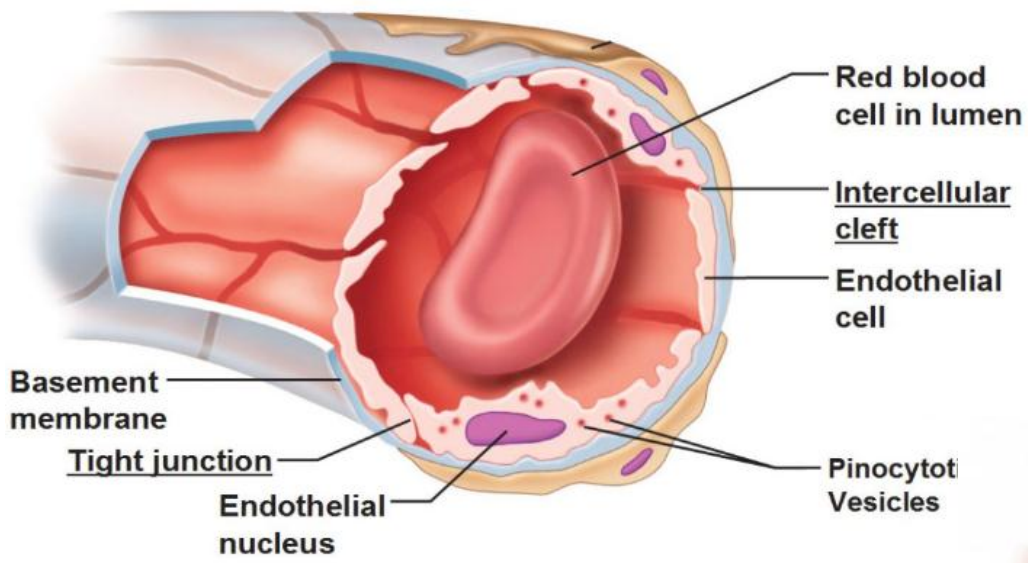


分布 (distribution)

-化學物質離開血管後在體內分布的過程。

1.化學物質在血漿中以擴散作用通過血管內皮→進入細胞間隙→穿透進入下一個細胞。





Metabolism (代謝)：

主要經由肝臟和腎臟中的酵素進行代謝

肝臟

- 是人體中最大的腺體器官
- 功能包括
- 大約在一千兩百公克至兩千五百公克左右
- 肝臟本身有兩種不同的血液循環系統來供應其養分，其中四分之一是由腹腔主動脈所分支出來的「肝動脈」；而由胃腸道以及脾臟所匯集而來的血液則經由「**肝門靜脈**」來供應肝臟其餘四分之三的養分
- 「**肝門靜脈**」是維護肝臟最主要的血管命脈；
- 體內含有最大量**代謝酵素**的臟器

Metabolism (代謝) :

主要經由肝臟和腎臟中的酵素進行代謝

◆ Phase I reaction: **biotransformation** (生物轉化作用)

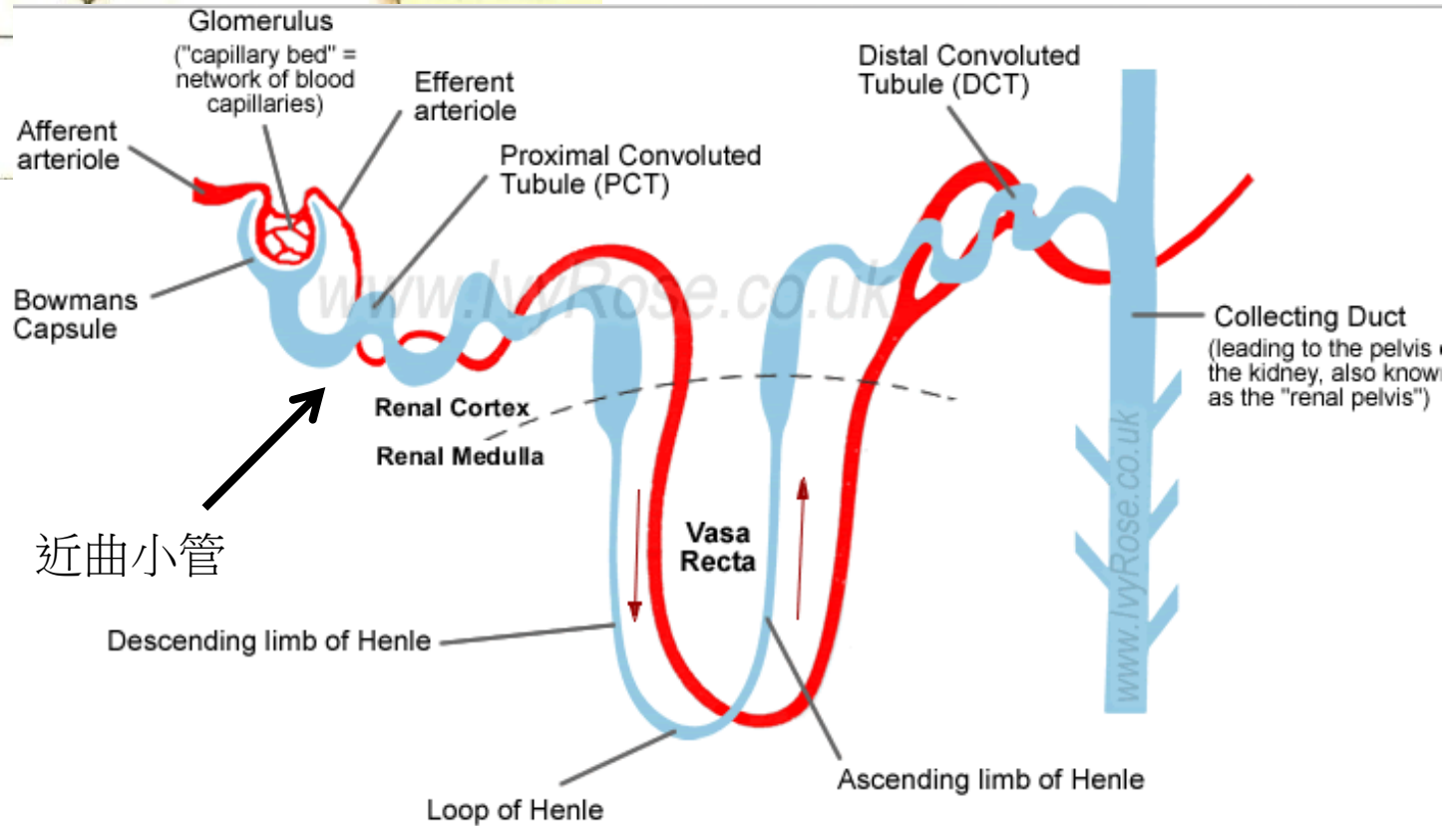
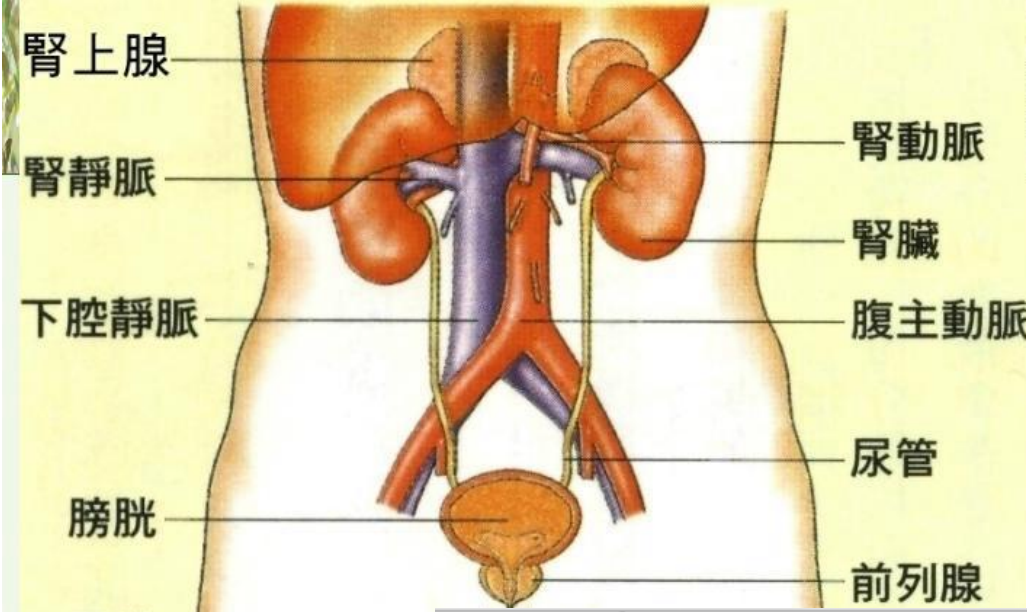
主要是加入一個官能基，增加其水溶性

◆ Phase II reaction: **conjugation**

加入一個離子或親水性基團(ionic /hydrophilic group) ，形成一個水溶性的 conjugate ，大幅增加其親水性(hydrophilicity) ，使其更容易被排出體外

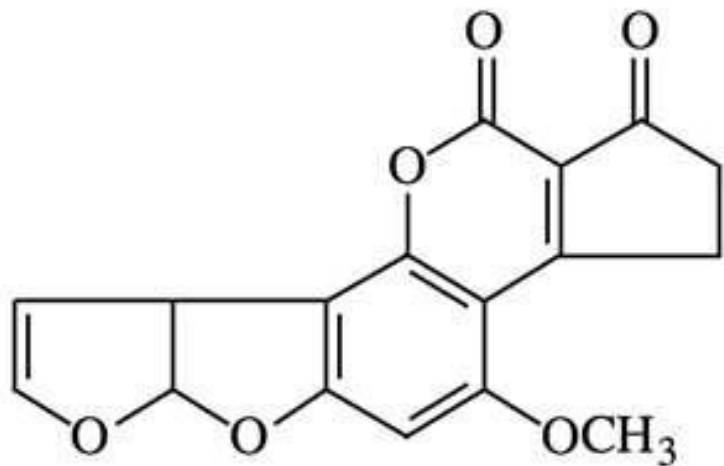
移除 Elimination





肝臟是解毒器官還是中毒器官？

Aflatoxin (黃麴毒素)



三、黃麴毒素限量標準

衛生署85年7月17日公告食品總黃麴毒素限量標準如下：

食品種類	總黃麴毒素限量(包括Aflatoxin B1、B2、G1、G2)
花生、玉米	15 PPb以下
米、高粱、豆類、麥類及堅果類	10 PPb以下
食用油脂	10 PPb以下
鮮奶	0.5 PPb以下(M1)
乳粉	5.0 PPb以下(M1)
其他食品	10 PPb以下

民國94年7月27日衛生署公告「中藥材及中藥製劑含有害物質限量標準及其適用範圍」(草案)，其中黃麴毒素項目如下：

有害物質	限量標準	適用範圍
黃麴毒素	15PPb	八角茴香、紅棗、大腹皮、女貞子、小茴香、山楂、山茱萸、枸杞子、胡椒、麴類、延胡索、黃耆蓮子

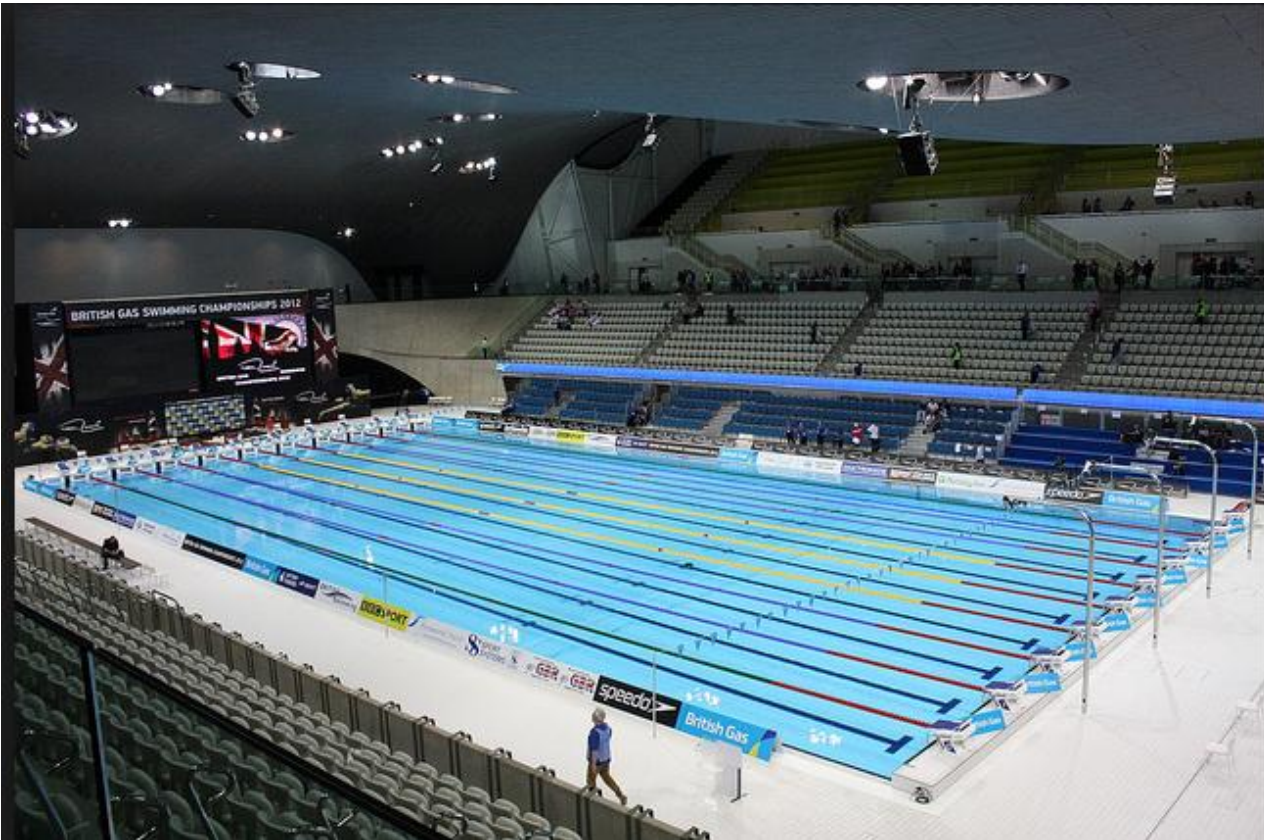
In USA, The maximum contaminant level goal for benzo(a)pyrene in drinking water is 0.2 parts per billion (ppb).

ppm (parts per million) 百萬分之一

- 1000000(10^6) 克穀物中 含有1克毒物

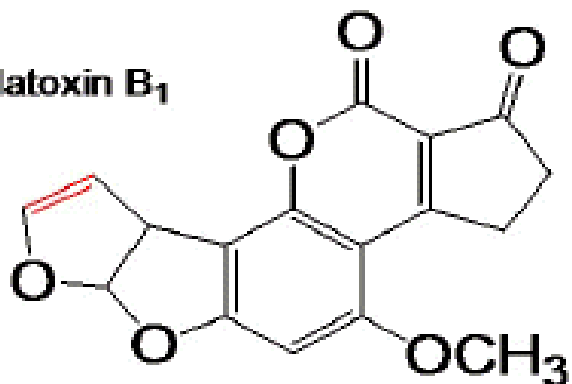
ppb (parts per billion) 十億分之一

- 1000000000 (10^9)克穀物中 含有1克毒物



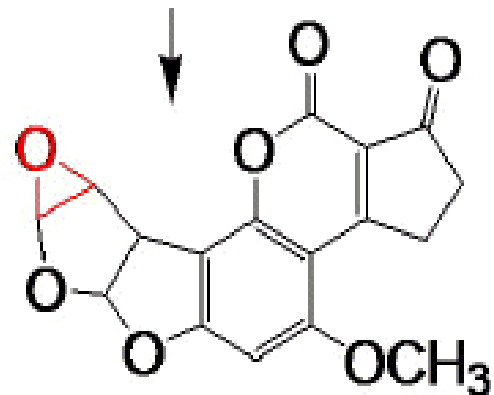
Volumn: 2,500,000 升
- 2.5×10^6 升
- 2.5×10^9 毫升

Aflatoxin B₁

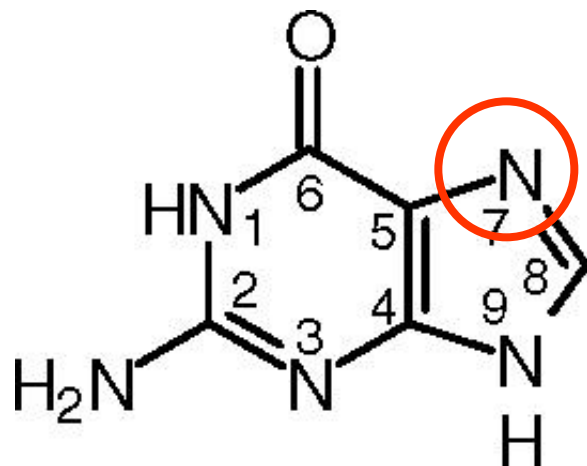


Metabolic
activation
by CYP450

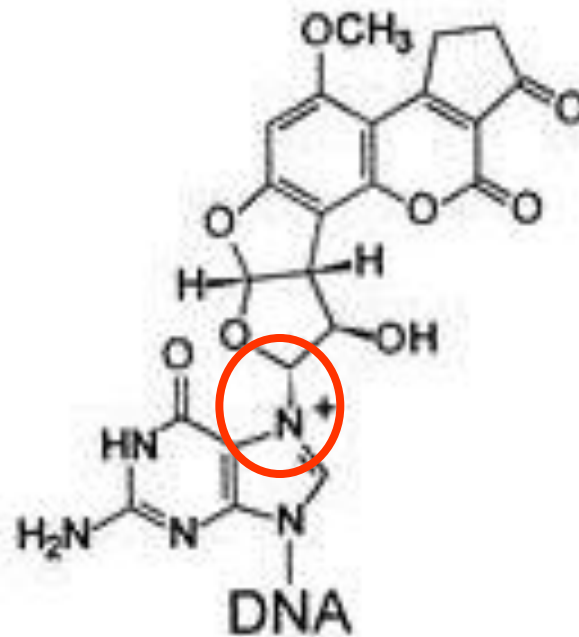
In the liver



Aflatoxin B₁-8,9-epoxid



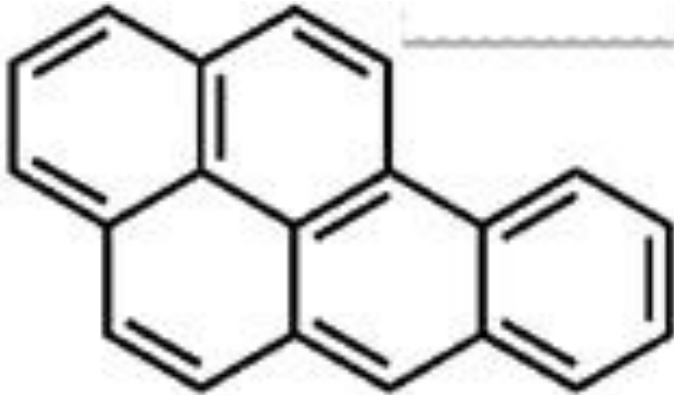
Guanine(鳥嘌呤鹼基)



AFB₁-N7-Gua

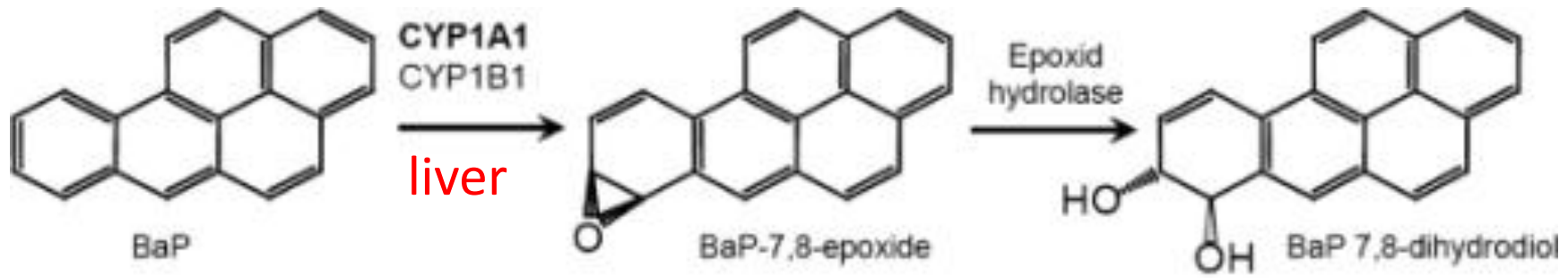
多環芳香烴 Polycyclic aromatic hydrocarbons

benzo[a]pyrene (苯並芘, 安息香比林, 苯駢芘)



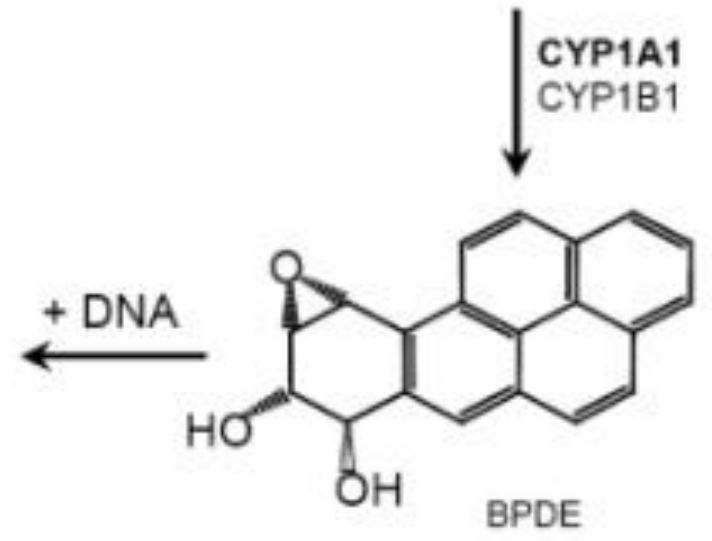
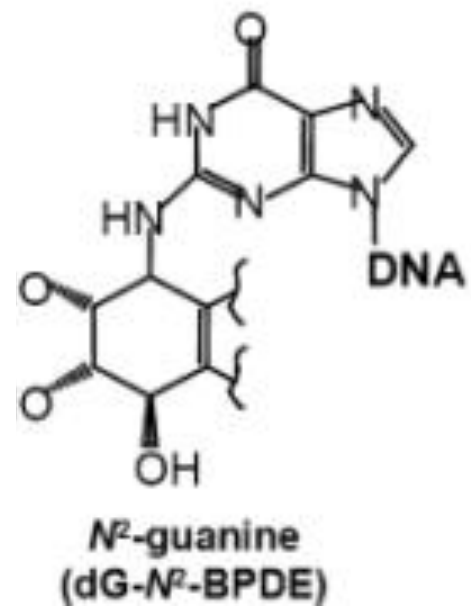
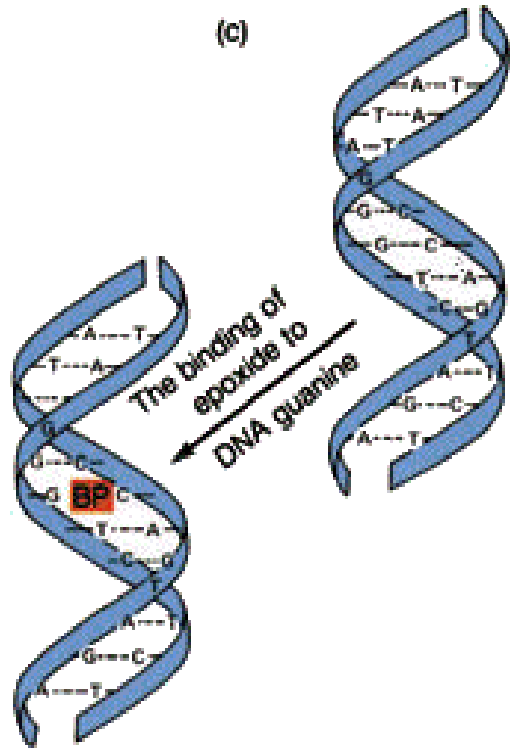
Benzo[A]Pyrene



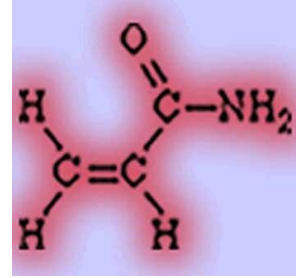


DNA

(c)



◆ Acrylamide (丙烯醯胺)



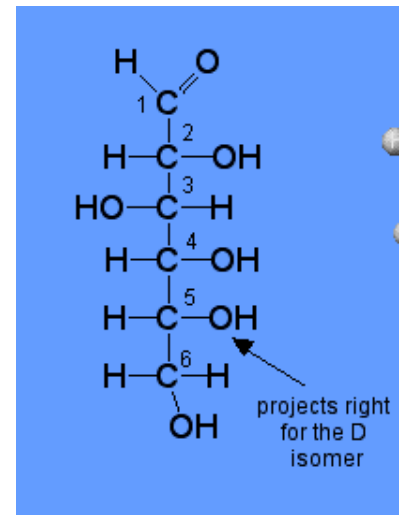
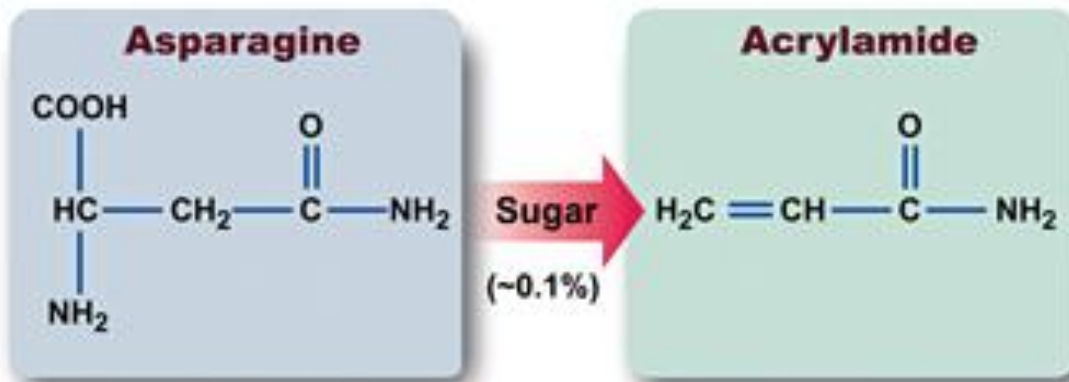
- 造紙，化妝品，紡織合成染料，污水管漿料水質處理淨化

-major sources of acrylamide exposure: Food, water and cigarette smoke

- found in certain foods that were heated up to 120 degrees Celsius. Potato chips and French fries contain higher levels of acrylamide

- The WHO and the Food and Agriculture Organization of the United Nations stated that the levels of acrylamide in foods pose a “major concern” and that more research is needed to determine the risk of dietary acrylamide exposure.

- Maillard reaction (browning reaction): the interaction between amino acid and Sugar (glucose), the product is called advanced glucose end products (AGE)



康健：黑糖抽檢 全部測出致癌物質丙烯醯胺

此次《康健》分別從量販店、連鎖超市、有機連鎖專賣店或農夫市集抽驗19包黑糖，整體丙烯醯胺含量落在30至2740ppb之間，其中丙烯醯胺含量最高的前三名黑糖產品分別是黃金馬子手工高山黑糖、義峰食品黑糖以及高仰三黑糖。

康健雜誌「2015 黑糖大調查」19 項抽驗樣本與數據

樣本名稱	丙烯醯胺 $\mu\text{g}/\text{kg}$ (ppb)	購入來源
黃金馬子手工高山黑糖	2740	農夫市集
義峰食品黑糖	1700	一般連鎖超市
高仰三黑糖	1620	有機連鎖超市
波照間產純黑糖	1280	進口連鎖超市
維生頂級黑糖	1170	一般連鎖超市
金古早味台灣傳統手工黑糖	1130	一般連鎖超市
Me 棗居自然農園有機黑糖蜜	1030	農夫市集
日正食品特級黑糖	920	一般連鎖超市
江醫師的魚舖子黑糖	560	有機連鎖超市
淳味黑糖糖塊	430	有機連鎖超市
綠的宣言黑糖	410	一般連鎖超市
米森有機香醇黑糖	330	有機連鎖超市

愛吃薯條、洋芋片 罹癌增500倍

2015年03月06日 13:26

魏怡嘉

A A A

1541 點閱 |  2/10 | 我要評比      |  談 156  8



156

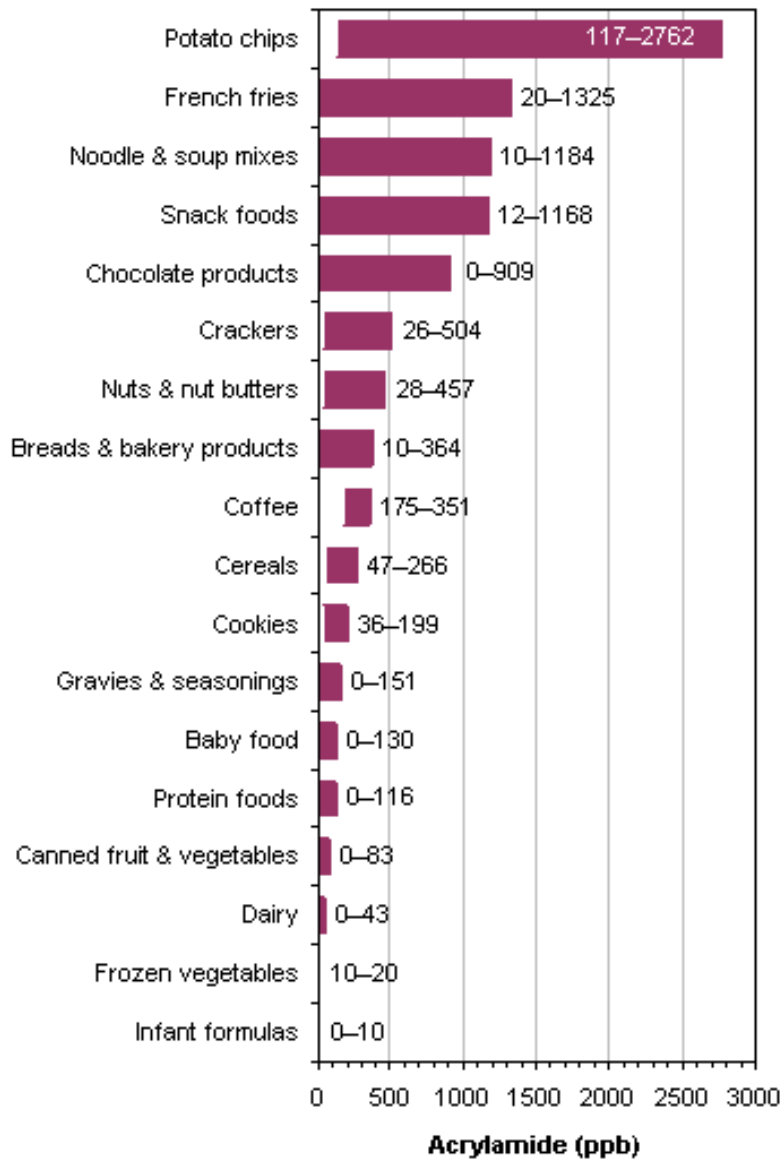


2



炸薯條及洋芋片中的丙烯醯胺會致癌，過去多自動物實驗中發現，台大公衛學院首度經由人體尿液分析證實，丙烯醯胺會傷害人體基因，進而開啟致癌大門，並根據國內相關資料推估，若以60公斤成人，每天吃75公克洋芋類油炸物，相當於一整包洋芋片或是速食店小薯條，終身致癌風險是不吃者的500倍。

台大公衛所職業醫學與工業研究所教授吳焜烜表示，丙烯醯胺不僅具有神經及生殖毒性，同時會對動物致癌，但對人呢？研究團隊利用液相層析儀串聯式質譜儀建立分析尿液中這種基因傷害的方法，對60位受測者尿液進行分析，結果發現在受測者的尿液中不僅有丙烯醯胺代謝物，同時還有被丙烯醯胺破壞的基因代謝產物，是國際上第一次利用尿液來證實丙烯醯胺會對人體產生致癌影響。

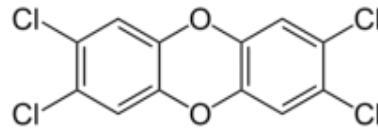


Acrylamide in Foods: Micrograms per Serving	
Water, 8 oz., EPA limit	0.12
Boiled Potatoes, 4 oz.	<3
Old El Paso Taco Shells, 3, 1.1oz.	1
Ore Ida French Fries (uncooked), 3 oz.	5
Ore Ida French Fries (baked), 3 oz.	28
Honey Nut Cheerios, 1 oz.	6
Cheerios, 1 oz.	7
Tostitos Tortilla Chips, 1 oz.	5
Fritos Corn Chips, 1 oz.	11
Pringles Potato Crisps, 1 oz.	25
Wendy's French Fries, Biggie, 5.6 oz.	39
KFC Potato Wedges, Jumbo, 6.2 oz.	52
Burger King French Fries, large, 5.7 oz.	59
McDonald's French Fries, large, 6.2 oz.	82



薯條洋芋片：8000 ppb
 油條：4000 ppb

戴奧辛



Hamster (倉鼠)



LD 50 value : Oral 1000 mg/kg

Guinea pig (天竺鼠)



LD 50 value : Oral 0.6 mg/Kg

黃麴毒素

Rat



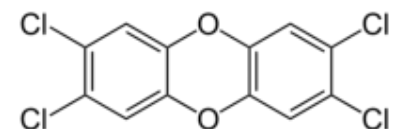
LD 50 value : i.p. 1.2 mg/kg

C57BL/6 mice



LD 50 value : i.p. 60 mg/kg

The LD50 for dioxin in a range of animals is given below:



Species	Route	LD50 (mg/kg)
Guinea pig (male)	Oral	0.6
Guinea Pig (female)	Oral	2.1
Rabbit	Oral	115
Rabbit	Dermal	275
Monkey (female)	Oral	<70
Rat (female)	Oral	22
Rat (female)	Oral	45-500
Mouse (male)	Oral	<150
Dog (male)	Oral	30-300
Dog (female)	Oral	>100
Frog	Oral	1,000
Hamster	Oral	1157

Scientific American 1986, 254, 29-35.

- ☆ **Dioxin half-life**
 - in rat : **20 days**
 - in human: **2100 days**

☆ 貓有九條命?

- 從解剖學、物理學的角度來看: Yes

參考資料: Nature, 332, p586, 1988

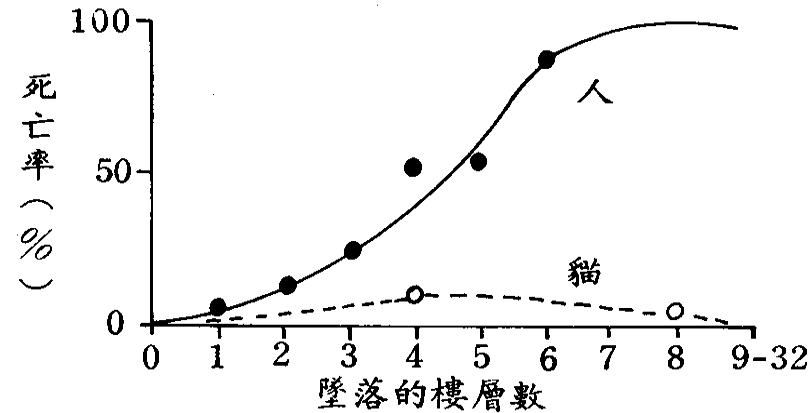


圖: 貓與人從不同樓高處墜落的死亡率之統計

- 從毒理學的角度來看: No



- Acetaminophen (乙醯氨基酚) toxicity in cats
- Genus Felis (貓屬) 中缺乏某種重要的 phase II 酵素 (glucuronosyltransferase in glucuronidation)

Saccharin (糖精)

- 最早是在 1878 年生產的，
- 並不具有熱量
- 在 1970 年代的大鼠動物實驗中，糖精會導致齧齒類動物形成膀胱癌
- 然而，在靈長類動物的研究中並不會導致膀胱癌
- 因此，在 2010 年時，EPA 認為糖精對於人類健康不再具有潛在危害

