

# 毒物學偽新聞 網路流言分享



國家衛生研究院

陳慧誠

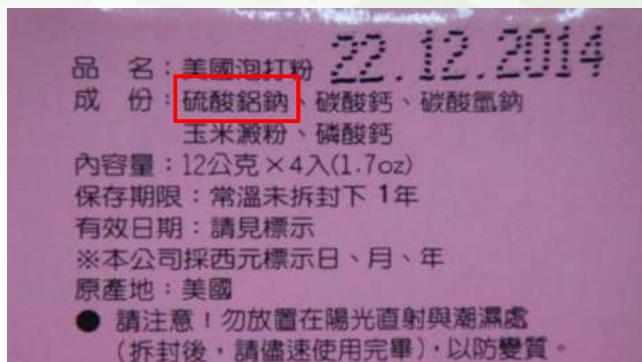
8. 18. 2016



# 鋁 aluminum 應用



## 鋁化合物



## 硫酸鋁銨 (銨明礬)

### Aluminium Ammonium Sulfate

本品可於各類食品中視實際需要適量使用。

1. 本品可使用於軟體類、甲殼類及棘皮類水產加工品，用量以鋁殘留量計為500 mg/kg以下。
2. 本品可使用於海帶，用量以鋁殘留量計為500 mg/kg以下。
3. 本品可使用於油條、油炸麵衣等油炸膨脹食品及發糕、馬拉糕、鬆餅、司康等鬆糕食品，用量以鋁殘留量計為300 mg/kg以下。
4. 本品可使用於其他糕餅產品，用量以鋁殘留量計為40 mg/kg以下。

103年4月10日

# 攝入『鋁』量比一比



抑酸劑



泡打粉

硫酸鋁銨  
(銨明礬)



超標鋁鍋  
煮出的湯

# 攝入『鋁』量比一比



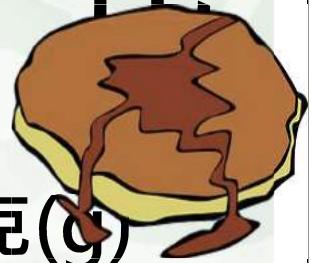
抑酸劑

吃進一顆胃乳Alugel 含  
 $\text{Al(OH)}_3$  324 毫克(mg) (分  
子量78)

鋁原子量27，則吃入多少  
鋁？

$324\text{毫克} \times 27/78 = 112$   
毫克

# 攝入『鋁』量比一比



吃進兩塊鬆餅100 公克(g)  
用量以鋁殘留量300 毫克/公斤  
(mg/kg)  
則吃入多少鋁?

泡打粉 100 公克 = 0.1 公斤

$0.1 \text{ 公斤} \times 300 \text{ 毫克/公斤} = 30 \text{ 毫克}$

# 攝入『鋁』量比一比



喝一碗300 毫升(mL)  
(假設以3%醋酸，100°C煮  
30分鐘，經典雙耳鋁鍋，  
鋁溶出量80 ppm (毫克/公升)

超標鋁鍋 升)

煮出的湯 300 毫升 = 0.3 公升

$0.3 \text{ 公升} \times 80 \text{ 毫克/公升} = 24 \text{ 毫克}$

# 攝入『鋁』量比一比



抑酸劑

112 毫克



泡打粉

30 毫克



超標鋁鍋  
煮出的湯

24 毫克

## 使用鋁鍋的健康風險

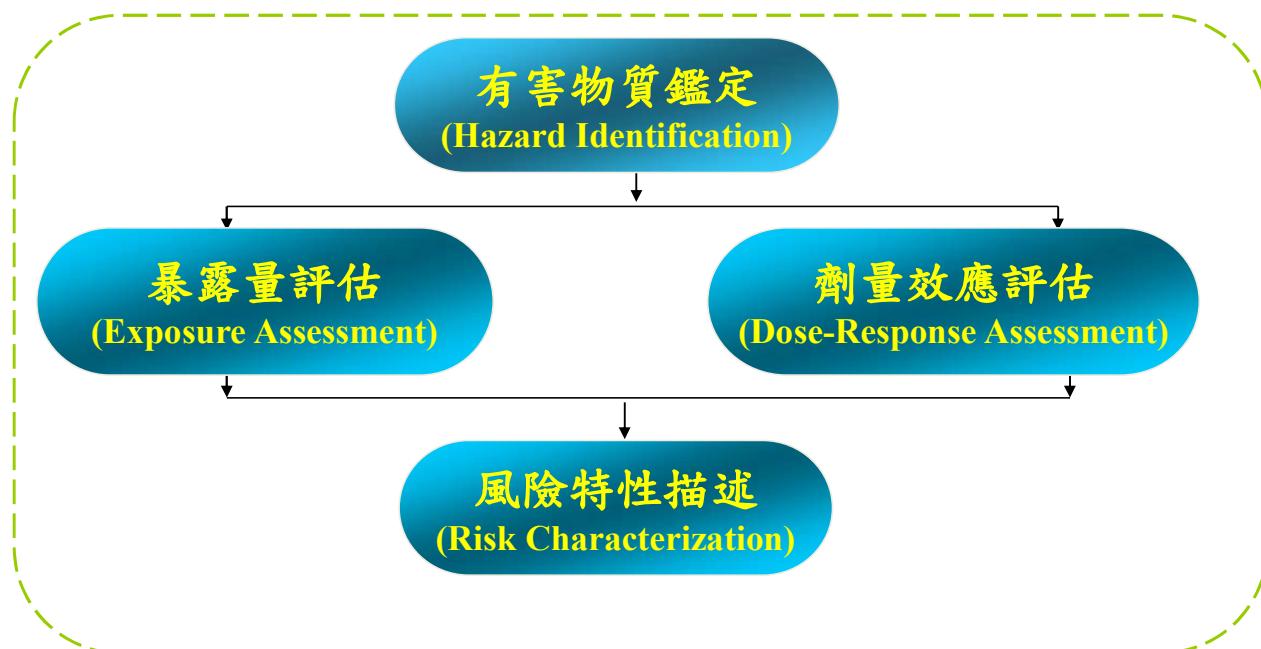
- 風險：

食品中的危害物質對健康具有不良影響的機率與該影響的嚴重性。

- 危害：

食品中對健康具有潛在不良影響的生物、化學或物理因子或狀況。

# 人類健康風險評估的基本架構



U.S. EPA, 1989

## 蘇正德語錄剖析

- 強冠在2015年3月至8月、約200天期間，約有24萬7千公斤餽水油流入市面，若全台2300萬人口有一半、約1250萬人吃到，每人約吃到20公克，再除以200天，每天約100毫克，而作菜用油，會有殘油流鍋底等，所以真的吃進嘴裡的約有30毫克  
**(暴露量評估)**
- 這30毫克含多少黃麴毒素等有害物質，需要檢驗證明，但相信也微乎其微，不易危害健康。  
**(有害物質鑑定)**
- 一堆所謂的「專家」在媒體上宣稱這些油有害、致癌，他非常不以為然，若這些專家能說明吃這些油吃多少、多久會傷害人體，那就把證據拿出來，拿不出來，「就閉嘴」。這樣講的話，水、鹽也可殺人，因吃多也會死人  
**(劑量效應評估)**
- 這些油的健康風險相當低  
**(風險特性描述)**

# 健康風險等級

風險發生率

低於 $10^{-6}$

介於 $10^{-6}$ -  
 $10^{-4}$

高於 $10^{-4}$

可忽略風險

可接受風險

不可接受風險

給我零風險！

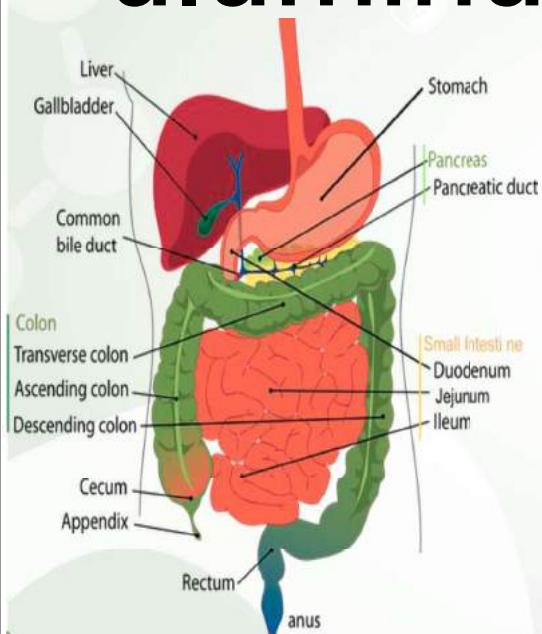


# 學會降低相對風險



高	高	中	避免
高	低	中	降低
低	高	中	可接受
低	低	低	

## 鋁 aluminum



腸胃道吸收率 < 1%

主要經由糞便  
和尿液排出

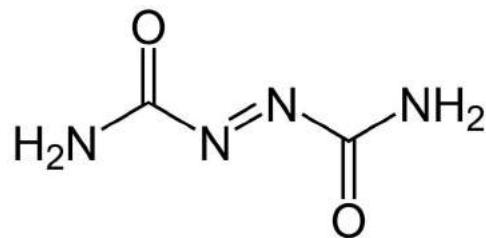
# 使用鋁鍋的健康風險

- 由於其吸收率極低，鋁主要經由糞便和尿液排出體外。由於消化道對鋁的吸收差，因而鋁金屬口服攝入毒性極低。
- 非常少量的鋁從鋁製烹飪器具中進到體內(歐盟建議5 ppm)，通常是無害的。
- 呼吸道吸入太多鋁粉塵易引起肺部方面的問題，吸入後，會影響神經系統功能。
- 某些腎臟病患者儲存大量的鋁在他們的體內。



## 偶氮二甲醯胺

(Azodicarbonamide ADA)



- 偶氮二甲醯胺在加熱時，會釋放氮、一氧化碳、二氣化碳以及氨等氣體，工業上做為塑膠或橡膠之發泡劑。
- 為國內食品製造或加工合法的添加劑，限用劑量45 ppm。
- 做為「增筋劑」自身與麵粉不起作用，添加於麵粉中加水攪拌成麵糰時，能快速釋放出活性氧，此時麵粉蛋白質中氨基酸的硫氫基 (-SH) 被氧化成二硫鍵 (-S-S)，使蛋白質鏈相互連結而構成立體網狀結構，改善麵糰的彈性、韌性、均勻性，進而改善組織結構、增加體積，使麵包口感更佳。

### SUBWAY: Stop Using Dangerous Azodicarbonamide in Your Bread!



Azodicarbonamide is the same chemical used to make yoga mats and shoe rubber. It's banned all over the globe because it's linked to respiratory issues, allergies and asthma. This is not eating fresh!

North America

Subway uses **Azodicarbonamide** in their 9-Grain Wheat, 9-Grain Honey Oat, Italian White, Italian Herbs & Cheese, Parmesan/Oregano, Roasted Garlic, Sourdough, and Monterrey Cheddar breads.

VS

UK, EU, Australia

Subway **does not** use Azodicarbonamide in other countries.



We deserve the same safe ingredients that Subway uses around the world.

SIGN THE PETITION: [foodbabe.com/subway](http://foodbabe.com/subway)

#NoWaySubway

# 偶氮二甲醯胺添加於麵粉或麵包的 麵糰中的風險評估

- 偶氮二甲醯胺在製造麵包的過程中會完全被分解，分解產物包括：
- 聯二脲Biurea：很快經尿液排泄，不會在體內累積。
- 氨基甲酸乙酯(Ethyl carbamate) IARC 2A的人類可能致癌物。不過它也是酵母菌發酵的產物，所以不論加不加偶氮二甲醯胺，酒類、啤酒、醬油、麵包都含有氨基甲酸乙酯。
- 專一分解產物，氨基脲Semicarbazide。在高劑量下，曾經被發現增加雌性小鼠產生腫瘤的機會，但是不影響雄性小鼠或大鼠。IARC列為Group 3，不確定是否為人類致癌物。

## 風險特性描述

- 美國FDA根據最敏感族群孩童攝食量的估算，進行氨基脲的風險評估，結論並不建議其國人改變飲食習慣。也就是說一般人每日攝取偶氮二甲醯胺處理過的麵包的量，所產生的氨基脲危害健康的風險很低，是可以忽略的。
- 這是一個很好的風險評估的範例，因為了解偶氮二甲醯胺會在製造麵包的過程中會完全被分解，以其分解產物，而不是原本添加的偶氮二甲醯胺來進行風險評估是較為合理的。

# 過氧化苯甲醯( Benzoyl peroxide BPO)

- 麵粉常用且合法的漂白劑，限用劑量60 ppm 。
- 外用治療「青春痘」的藥。對引起青春痘的細菌痤瘡丙酸桿菌的蛋白質產生氧化作用，而達到殺菌效果。
- 麵粉快速熟成:新鮮磨碎的小麥粉含類胡蘿蔔素呈淺黃色，加入過氧化苯甲醯期會分解自由基引發類胡蘿蔔素的氧化，產生之化合物失去顏色，讓麵粉變白，同時產生苯甲酸。
- 加到麵粉之過氧化苯甲醯，很快降低，十幾天後，就偵測不到，所以其實我們暴露到過氧化苯甲醯的機會不高。反而是它的分解產物苯甲酸，在12小時候達到最高，逐漸減少，但一直到三個月後還檢測的到。

## 苯甲酸 (Benzoic acid)

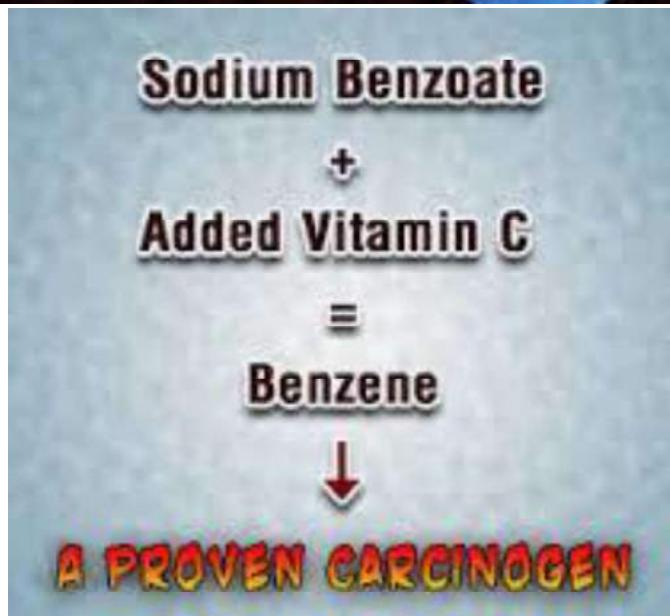
- 常用的防腐劑，抑制真菌、細菌、黴菌生長的作用。
- 進入人體後，大部分在9—15小時內，可與甘氨酸作用成馬尿酸，從尿中排出。
- FDA 歸類為GRAS generally recognized as safe之食品添加物。
- Developmental toxicity: NOEAL: 500 mg/kg/day
- ADI =5 mg/kg

# 苯甲酸使用食品範圍及限量

1. 本品可使用於魚肉煉製品、肉製品、海膽、魚子、花生醬、乾酪、糖漬果實類、脫水水果、味噌、含量25%以上(含25%)之蘿蔔乾、煮熟豆、味噌、海藻醬類、豆腐乳、糕餅、醬油、果醬、果汁、乳酪、奶油、人造奶油、番茄醬、辣椒醬、濃糖果漿、調味糖漿及其他調味醬；用量以Benzoic acid計為1.0 g/kg以下。
2. 本品可使用於烏魚子、魚貝類乾製品、碳酸飲料、不含碳酸飲料、醬菜類、豆皮豆乾類、醃漬蔬菜；用量以Benzoic acid為0.6 g/kg以下。
3. 本品可使用於膠囊狀、錠狀食品；用量以Benzoic acid計為2.0 g/kg以下。

## 苯甲酸攝入量比一比 麵包vs.飲料

- 添加 60 ppm 過氧化苯甲醯增白的麵粉做的麵包 120 g 中苯甲酸的量。  
 $60 \text{ ppm} = 60 \text{ mg/kg}$   
 $120 \text{ g (0.12 kg)} \times 60 \text{ mg/kg} = 7.2 \text{ mg 過氧化苯甲醯}$   
苯甲酸 < 1 mg
- 一般飲料中添加苯甲酸 200 ppm 或更高，喝一瓶 350 毫升的碳酸飲料攝入的苯甲酸，  
 $200 \text{ ppm} = 200 \text{ mg/L}$   
 $350 \text{ ml (0.35 L)} \times 200 \text{ mg/L} = 70 \text{ mg}$
- 如果從生成苯甲酸的角度反對使用過氧化苯甲醯，說服力似乎並不夠。



## 苯甲酸+維他命C

- 各國抽驗的結果以柑橘類果汁或汽水中苯的含量較高，有一些不含苯甲酸鹽防腐劑的飲料也檢驗出苯，顯示苯甲酸鹽並不是飲料中苯的唯一來源。
- 大多數飲料中，苯的含量都在WHO所訂的10 ppb以下。事實上，飲料中的苯，其健康風險是非常低的，因為人們需要喝超過20升含10 ppb苯的飲料，才相當於呼吸城市空氣一天所攝入苯的量。

# 蔬菜殘留硝酸鹽 吃素吃到中毒

消基會、主婦聯盟籲農委會列入常規檢驗、訂標準含量 建議民眾勿長期只吃同一種類的菜

有機肥料最後都會轉化為硝酸鹽，  
李新郎說：「農民應落實『合理施肥』，  
肥料用綠少，轉換為硝酸鹽的含量就少，但  
也強調，須有適當硝酸鹽植物才能製造無  
害的有機肥料，農友會將提供  
『硝酸鹽檢測試紙』，供消費者自行檢驗。」

夏冬不同時節訂定硝酸鹽含量標準，依  
英美的發前標準，美國、加拿大、日本和澳  
洲等國跟台灣一樣都已制定。

農糧署長李奮郎說，聯合國糧農組織（F  
AO）－世界衛生組織（WHO）認為，目  
前無科學數據訂定硝酸鹽標準。他  
說，去年費均所外收穫一百萬公噸在本、檢  
驗三六四六件硝酸鹽樣本，結果多在本均五  
千多公克，檢測結果並非都有問題，但有  
可見國內蔬菜硝酸鹽標準目前沒有制訂，  
會待拍監測。

不消基會和主婦聯盟說，農糧署官員稱  
驗都沒問題，但日前一化博士（化妝女，因  
主婦聯盟過去抽驗也發現，蔬菜硝酸鹽  
含量較高，常出現超過五千多公克的例子，瓜  
果類則較少，建議消費者不要只吃同一種類  
的蔬菜，應廣泛攝取各種蔬菜，  
台大營養系名譽教授鄭正凡說，植物一旦  
無法光合作用，根部就會積累硝酸鹽，蔬  
菜學教授教育農友，在還沒比質譜自己先檢  
查硝酸鹽含量，且不要使用太多氮肥，氮是  
不會被吸收的，氮肥會抑制  
醣和蛋白質，根據有機或慣行農法，化肥

許慶偉、吳明安／台北報導

賣生熟素漸風行，日前一名婦人  
卻疑似因食用含過量硝酸鹽的蔬  
菜而中毒，但腹內至今都未將硝  
酸鹽列為檢驗項目，消基會和主  
婦聯盟昨天為此共同舉辦記者會  
，呼籲農委會審慎著導比照歐盟  
列入常規檢驗項目，並訂出殘留  
含量上限保護消費者。

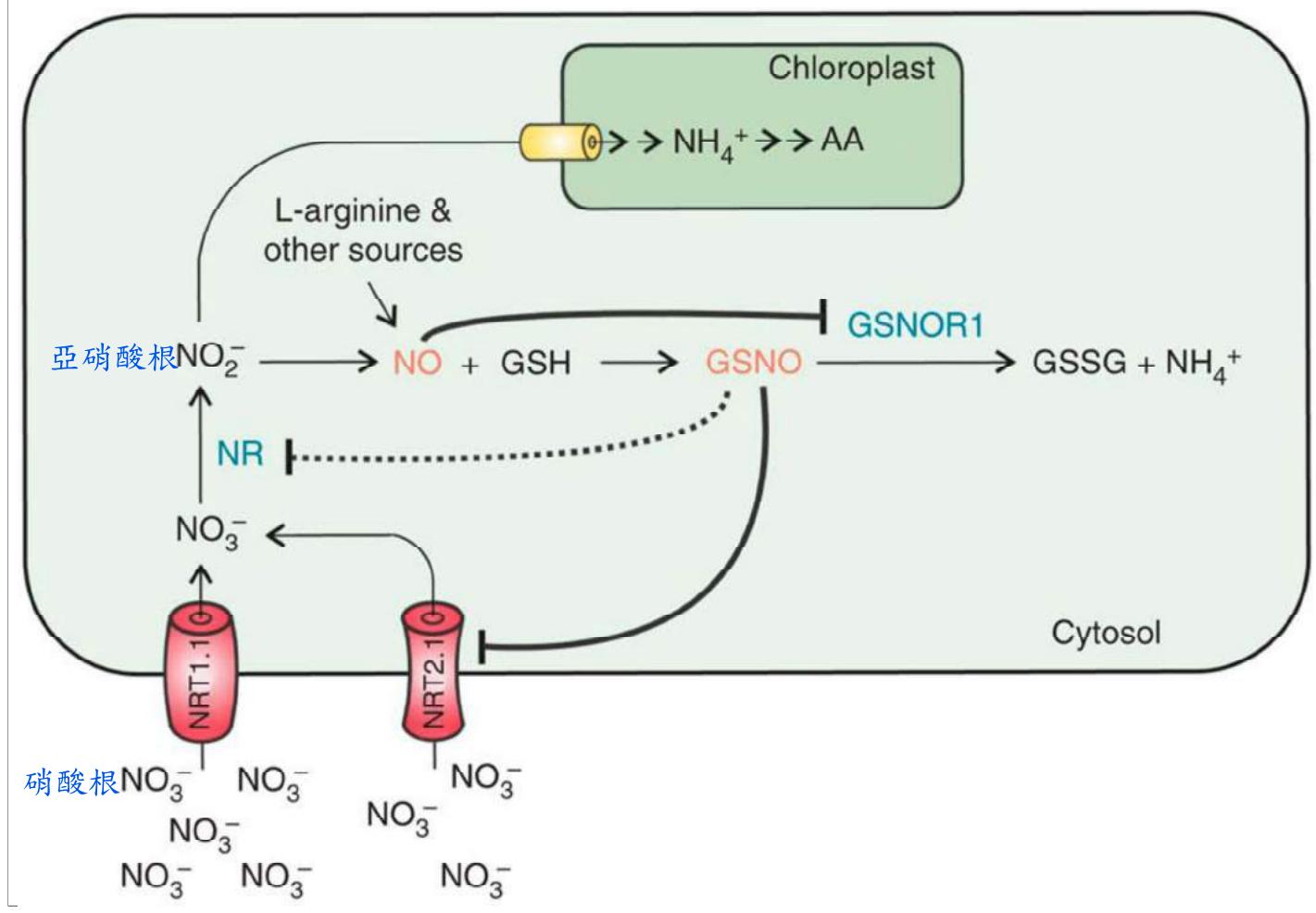


▲國內蔬菜硝酸鹽含量未訂標準，消基會以應用試紙檢測，連續兩次檢驗合格的蔬菜，硝酸鹽含量也超標，希望農委會諮詢專家及爭取國際標準，訂立標準。（王鈞庭攝）

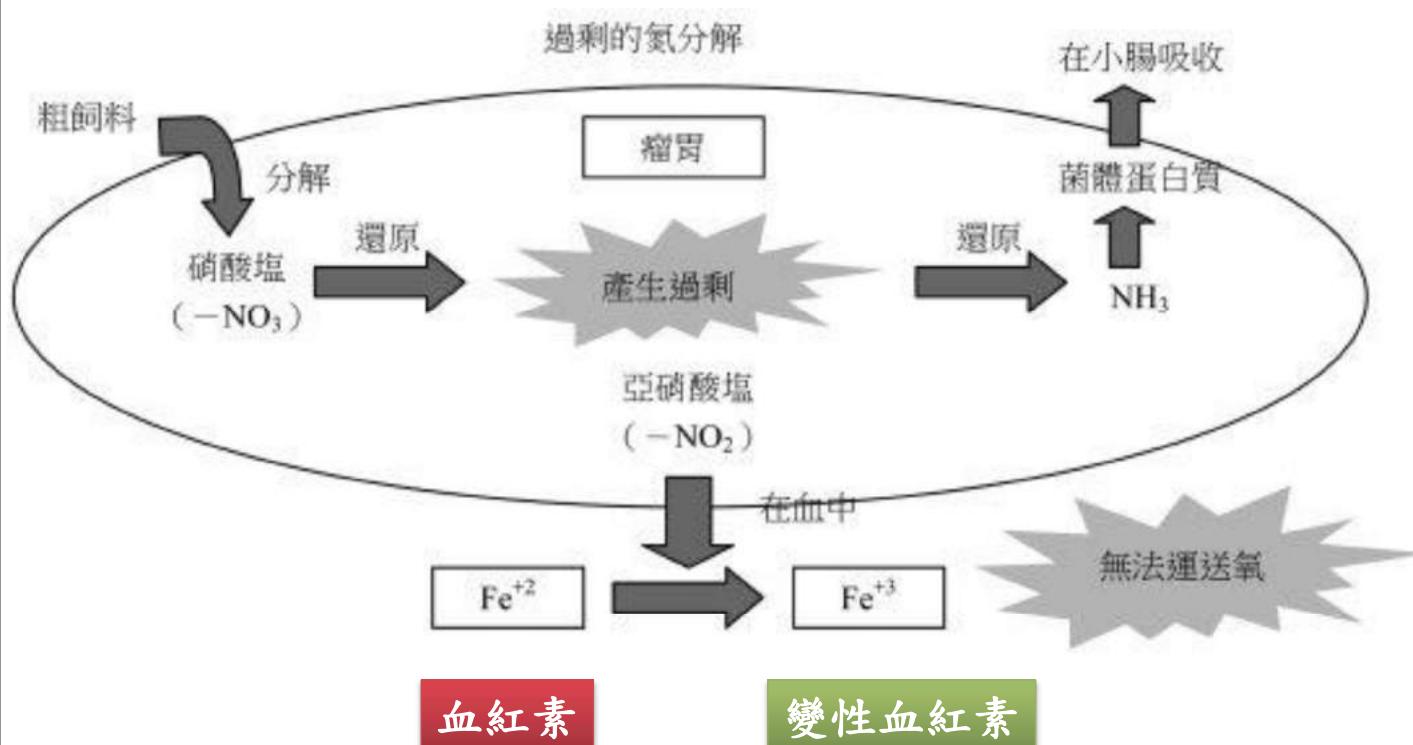
智博新聞整合顧問 [iampd.com.tw](http://iampd.com.tw)  
RFC 國際認證財務顧問協會  
廖致真 財稅顧問 提供  
0922564222

## 亞硝酸鹽中毒

- 2008 年，香港一名 8 個月大的嬰兒進食**亞硝酸鹽**含量高的莧菜粥後，患上正鐵血紅蛋白血症（亦稱為藍嬰綜合症，指血紅蛋白未能把氧氣帶到各身體組織，令皮膚和嘴唇發紫的一種罕見症狀）。
- 蔬菜的亞硝酸鹽含量增加是基於**細菌或酶**（硝酸鹽還原酶）發揮作用將硝酸鹽轉變成亞硝酸鹽
  - 烹煮可破壞硝酸鹽還原酶活性。
  - 蔬菜**受細菌污染**，亦會造成亞硝酸鹽累積。冷凍（攝氏零下18度或以下）可抑制細菌引起之亞硝酸鹽累積，但冷藏（約攝氏4度）則不然。



## 反芻動物才有硝酸鹽中毒





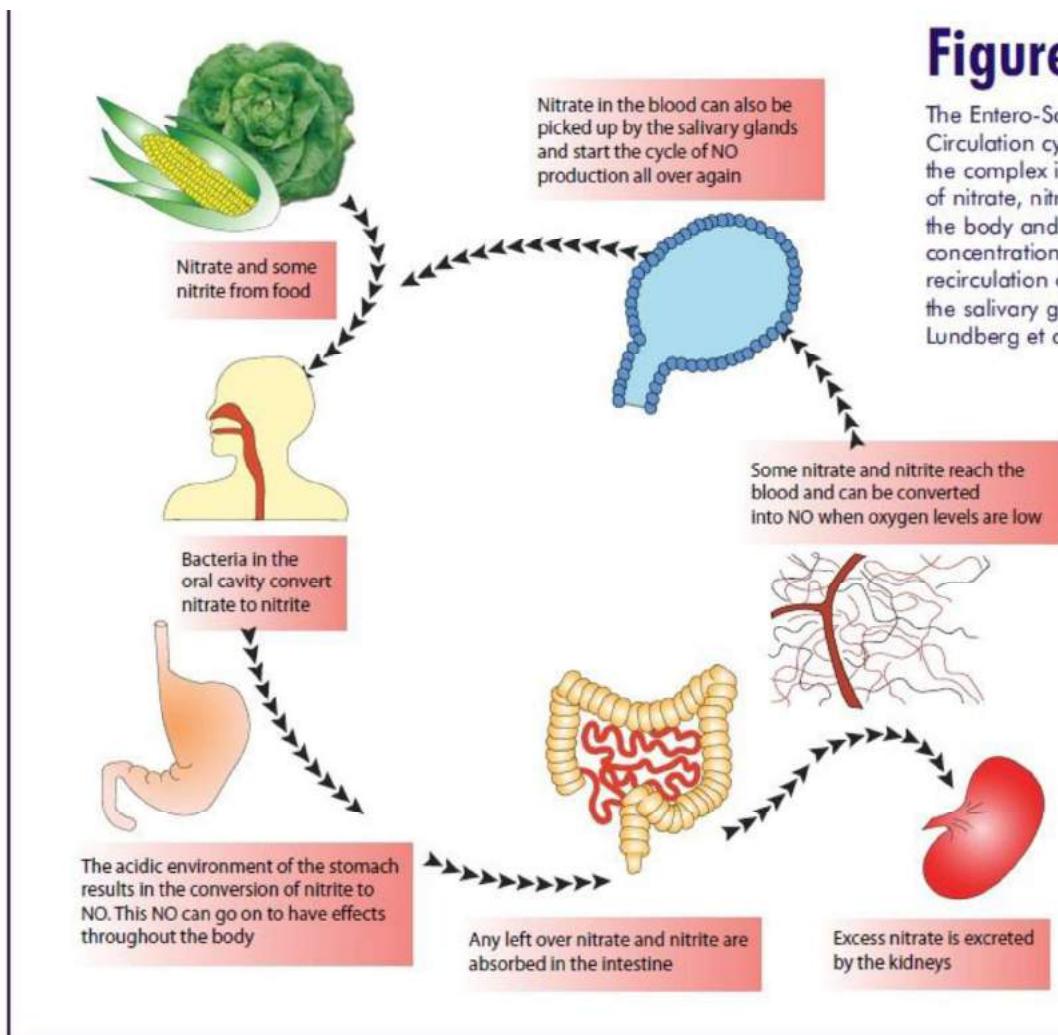
## 醫師，你查了資料嗎？

- 林口長庚醫院腎臟科主治醫師顏00誇獎學生很有創意，把時下引發討論的香腸和隔夜菜拿來比較，而且還是隔五夜的菜，用數據證實了「該不該吃隔夜菜」的話題。
- 因為蔬菜如果擺放隔夜甚至數天，其硝酸鹽恐會產生亞硝酸鹽，雖然可能只是微量，還是少吃為妙。
- 台灣蔬菜因為使用氮肥，有高比例均含有硝酸鹽，放在常溫下經過細菌分解後容易產生亞硝酸鹽，一旦吃下肚與胺類產生作用，就會出現恐怖的致癌物質「亞硝胺」。

所有的植物中都含有硝酸鹽和亞硝酸鹽

**Figure 4:**

The Entero-Salivary Circulation cycle showing the complex interconversion of nitrate, nitrite and NO in the body and the concentration and recirculation of nitrates in the salivary glands. (From Lundberg et al., 2008)



## 硝酸鹽的生理功能

- 口腔細菌 bacterial nitrate reductases 將蔬菜中硝酸鹽轉變成亞硝酸鹽-可殺死或抑制造成蛀牙的細菌，*Streptococcus mutans* 轉糖鏈球菌，預防齲齒。
- 亞硝酸鹽吞嚥進入胃部後，在酸性環境下產生一氧化氮
- 增加胃黏膜血流和防禦功能
- 調節血壓，抑制腸道發炎
- 過多的硝酸鹽由腎臟排出。

# 硝酸鹽限量標準

- 歐洲國會及議會於食品添加物衛生法規會議制定硝酸鹽作為保色劑用途之最大殘留量標準；硝酸鹽使用於乳酪，用量為50 mg/kg以下(以硝酸鹽殘留量計)；使用於醃製肉製品，用量為250 mg/kg以下
- 歐盟法規委員會制定食品中特定污染物的最大殘留量標準制定出菠菜及萵苣之最大硝酸鹽標準，依收成季節之不同而有不同的標準，以新鮮菠菜而言，範圍為2,500~3,000 mg/kg，以萵苣而言，範圍為2,500~4,500 mg/kg，以冷凍(或冷藏)之菠菜而言，最大硝酸鹽標準為2,000 mg/kg

其實是施肥標準：降低使用硝酸鹽於土壤，進而降低水資源及農作物被硝酸鹽污染

## 歐盟公告修訂蔬菜中硝酸鹽之最大限量標準

農作物	最大限量 (mg/NO <sub>3</sub> /kg)
新鮮菠菜	收成：11月1日—3月31日 3,000 收成：4月1日—10月31日 2,500
保藏，超低溫冷凍或冷凍菠菜	2,000
新鮮萵苣（受保護的及戶外栽種的萵苣）	收成10月1日~3月31日： 一、種植在遮蓋下的萵苣 4,500 二、種植在戶外的萵苣 4,000
捲心萵苣 (Iceberg lettuce)	收成4月1日~9月31日： 一、種植在遮蓋下的萵苣 3,500 二、種植在戶外的萵苣 2,500
	種植在遮蓋下的萵苣 2,500 種植在戶外的萵苣 2,000

# 1995年聯合國糧農組織/世界衛生組織聯合食品添加物專家委員會

- 食品法規委員會 (Codex) 及美國、加拿大及澳洲等國目前尚無制定蔬菜中硝酸鹽之限量標準規範。
- 缺乏確切根據證明蔬菜硝酸鹽之生物利用性及蔬菜攝取與內生性氮-亞硝基化合物(N-nitroso compounds) (如亞硝胺)形成的關聯性。
- 對於從食物中攝取硝酸鹽與亞硝酸鹽，並無確切量化之科學化證據，證實氮-亞硝基化合物之內生性合成。
- 認為直接比較蔬菜之硝酸鹽含量與每日攝取安全容許量，衍生出限制蔬菜之硝酸鹽含量是不妥當的。

- 歐盟訂定蔬菜硝酸鹽最大限量標準為2500-4500 mg/kg (ppm)，因季節、設施而有不同標準。
- 如果一天食用蔬菜300 g (半台斤) 平均含硝酸鹽3000 ppm，是否符合安全攝取上限? 所以根據硝酸鹽每日攝取安全容許量，只能吃多少蔬菜?

1. 每人每日每公斤體重攝取硝酸鹽的安全容許量為3.7 mg，60公斤成人每日安全攝取上限為222 mg。

$$\begin{aligned} \text{硝酸鹽 } 3000 \text{ ppm} &= 3000 \text{ mg/kg} \times 0.3 \text{ kg} \\ &= 900 \text{ mg} > 222 \text{ mg} \end{aligned}$$

2.  $222 \text{ mg} / 3000 \text{ mg/kg} = 0.072 \text{ kg} = 72 \text{ g}$  蔬菜



“自由配”恐致癌

火腿  
亞硝酸鹽 + 起司  
胺類食物

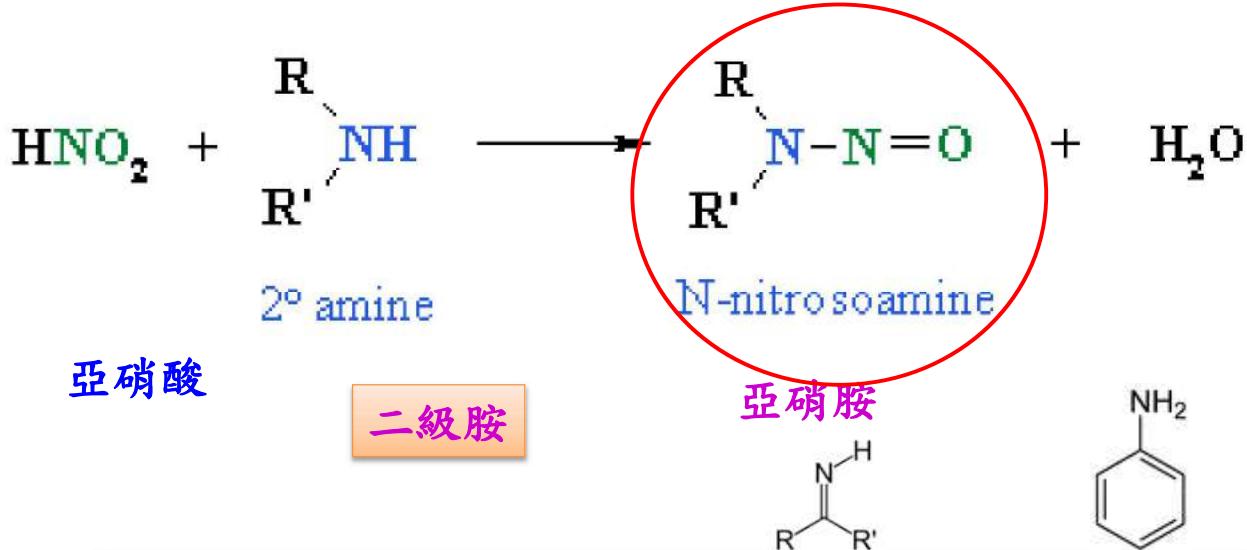
亞硝胺

新北市  
31-35

火腿配起司吃 產生“亞硝胺”致癌

This image is a public health warning poster. It features a graphic of a sandwich made with ham and cheese. The text on the left side reads "火腿" (Ham), "亞硝酸鹽" (Nitrite), and "起司" (Cheese). A plus sign (+) is placed between the ham and cheese. Below this, the word "胺類食物" (Amines) is written. The word "亞硝胺" (Nitrosamine) is prominently displayed in a large, stylized font at the bottom center. At the top, it says "‘自由配’恐致癌" (Combining freely may cause cancer). In the bottom right corner, there is a weather forecast for New Taipei City showing "31-35". The bottom line of text states "火腿配起司吃 產生‘亞硝胺’致癌" (Eating ham and cheese together produces nitrosamines, which are carcinogenic).

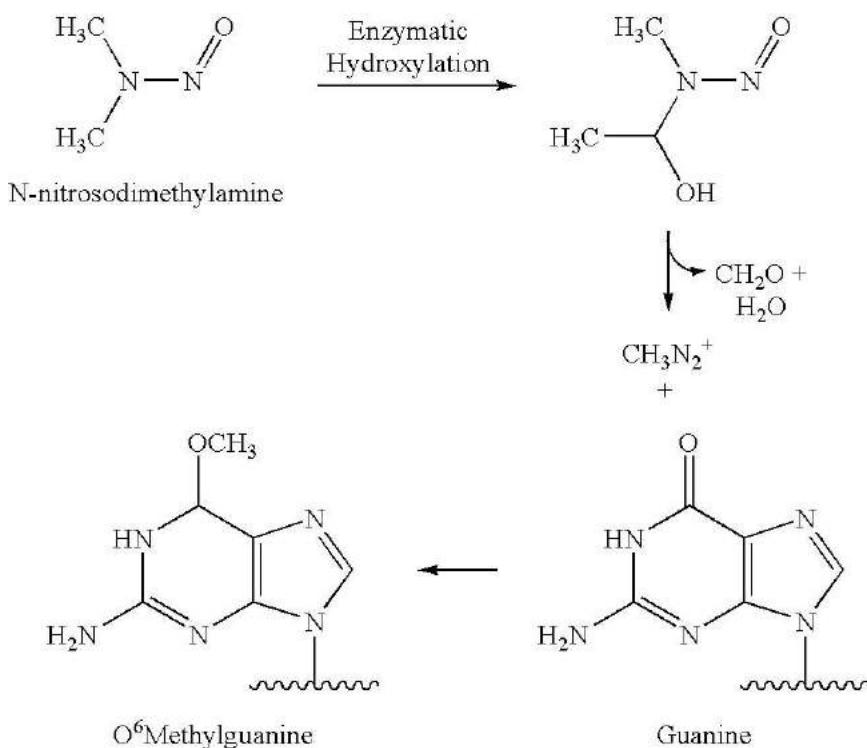
# 致癌的亞硝胺



Only the secondary amines, imines and aromatic amines react with nitrosating agents to form chemically stable nitrosamines.

存在肉、內臟、魚、蛋、蔬菜、果汁

## 亞硝胺 $\text{N-Nitrosodiethylamine}$ 其代謝物致突變 IARC Group 2A



# 有多少亞硝酸鹽轉化成亞硝胺？

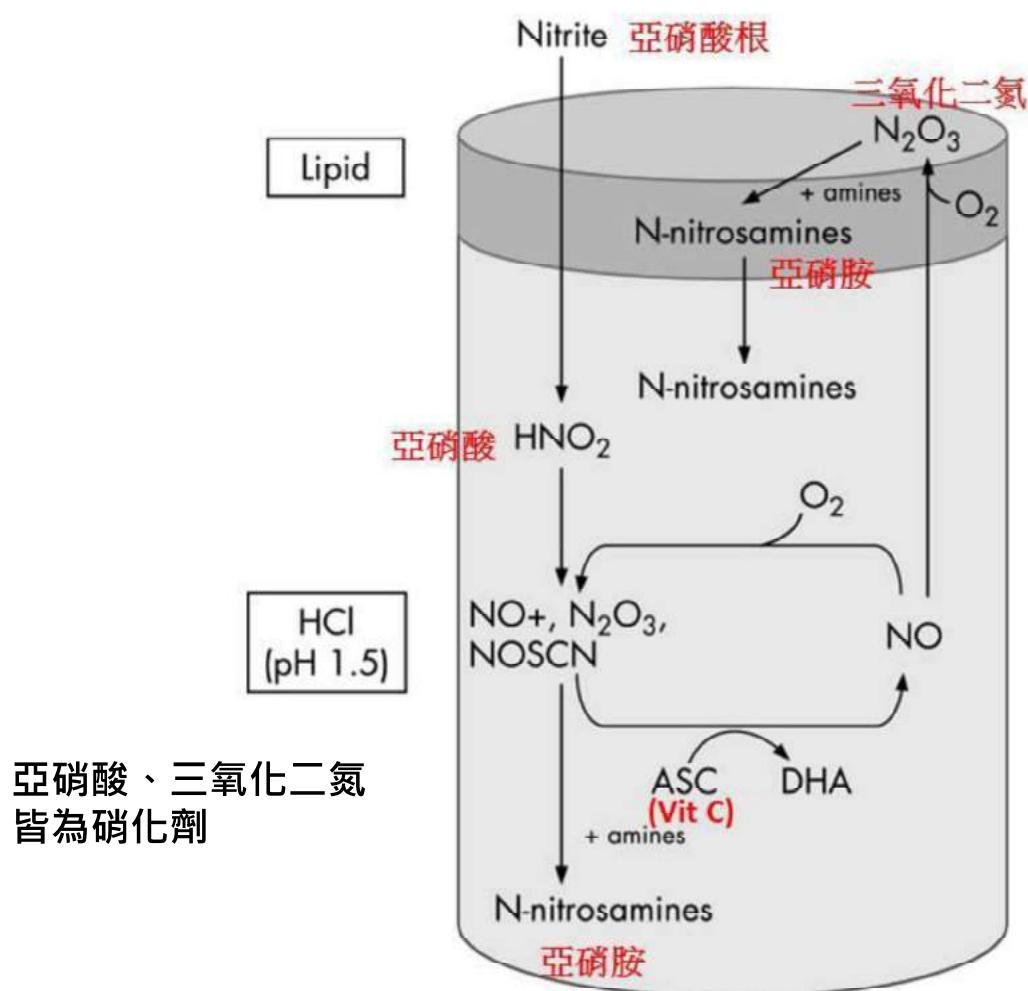
- 亞硝酸鹽在胃中轉化成一氧化氮。
- 在特定條件下才轉化成亞硝胺。所謂特定條件，包括酸鹼度、微生物和溫度。通常實驗以亞硝酸鹽合併給予胺類（如morpholine），測量其代謝物。
- 通常條件下膳食中的亞硝酸鹽形成亞硝胺機會很小。

## 吃香腸就要配芭樂？



# 1顆帝王或珍珠芭樂，就能清除18根香腸所含的亞硝酸鹽？

- 在試管中模擬胃液條件(不含脂肪)下，富含維他命C的芭樂可以消除亞硝酸根離子，轉變成一氧化氮，減少亞硝胺的產生。
- 然而，2007年的研究發現，一旦加上10%脂肪和維他命C一起進行反應，對亞硝胺類的產生不減反增，“**胃中脂肪可能導致維他命C促進，而不是預防，亞硝胺類形成**”。
- 實驗加入不飽和脂肪酸或蔬果所含的各類有機酸或多酚類，結果對各種亞硝胺的產生影響有增有減。
- 由於這些實驗都是在試管中進行的，在體內是否有相同的反應仍然存疑，加上**亞硝胺是否為加工肉致癌的原因也有待證實**。
- 結論：這類的報導聽聽就好！多吃蔬果有益健康。**



# 小心含亞硝胺的食物

- 添加硝酸鹽或亞硝酸鹽的食物，如熏肉和起司（因為這些方法引入亞硝化物種進入食品）
- 煙燻食品，如魚肉類產品（由於煙中氮的氧化物產生亞硝基化）
- 燃燒氣體乾燥食物，如麥芽，低脂奶粉產品，香料（自燃氣體可以包含氮的氧化物）；
- 醃製食品，鹽醃製蔬菜（因為微生物還原硝酸鹽成為亞硝酸鹽）、「鹹魚」
- 潮濕的條件下貯存食品，受污染細菌導致亞硝胺的形成



# 無效之健康風險管理



G 讓Greentest為您的食安把關

Greentest，讓消費者快速測試蔬菜水果殘留硝酸鹽。儀器還可以檢測蔬菜水果是否過熟和腐爛不新鮮。

ANMEZ Greentest蔬果檢測儀



- 全球第一台 3秒 檢驗硝酸鹽 專利技術
- 小巧方便攜帶
- 操作簡單
- 檢驗準確率高達90%



測試結果顯示在螢幕上  
綠色顯示 - 標準含量內  
黃色顯示 - 在標準含量臨界值需斟酌使用  
紅色顯示 - 有害物質含量

樂活價  
**\$3679**  
原價4859



各位!別浪費金錢和時間。

## 亞硝酸鹽檢測試紙



原價\$280(四片)，周年慶祝特價109

亞硝酸鹽不是致癌物，亞硝酸鹽中毒(藍嬰症)

## 網路流言

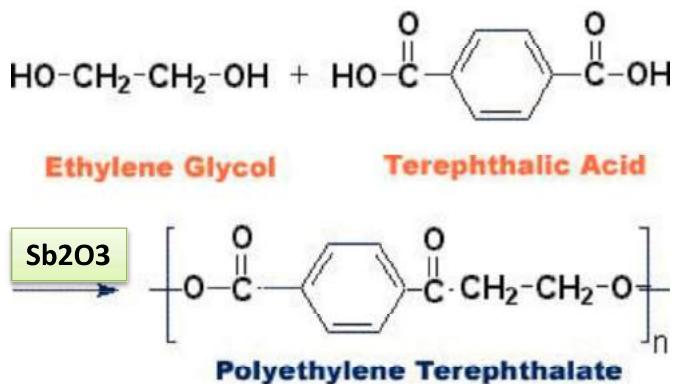
# 寶特瓶重複用，當心癌症上身？

- 裝溫水會產生毒素，而且沒開封的飲料，或是寶特瓶裝的白開水，在車裡曬太陽，也會把鎘給曬進喝的水裡，現在很流行的運動水壺，也是別曬太陽、別裝溫熱水，自行車族請注意囉。

除了避免裝溫熱水、曬太陽，寶特瓶也不要拿來裝汽水，酸性的汽水、鹼性的檸檬汁，會讓瓶子釋放一種環境荷爾蒙，叫「雙酚A」，小吃店給的塑膠刀叉，也有這種毒素存在，不但會致癌，還會造成免疫系統失常。

## 寶特瓶

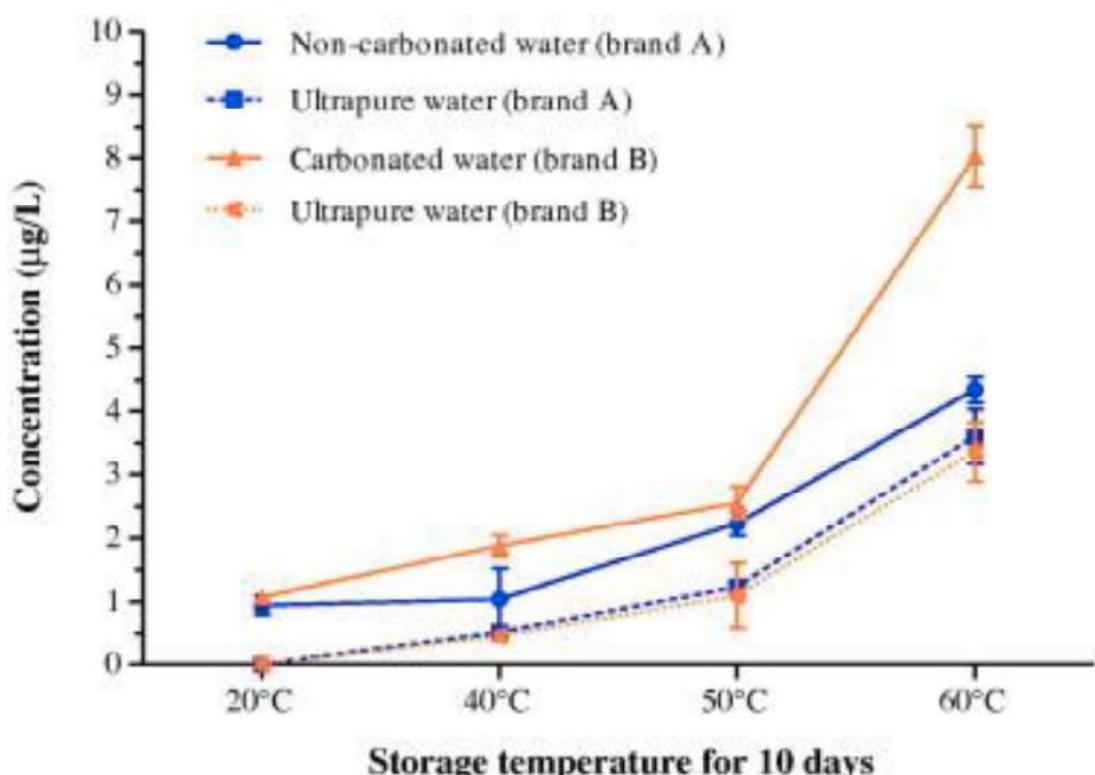
- 聚乙烯對苯二甲酸酯
- Polyethylene terephthalate (PET)
- 對苯二甲酸+乙二醇



- 目前業界使用的有鎘、鋒或鈦系金屬當作PET製程中的催化劑時，其中90%為三氧化二鎘[Sb<sub>2</sub>O<sub>3</sub>]或醋酸鎘[Sb(CH<sub>3</sub>COO)<sub>3</sub>]，也因此鎘的成份就會混雜在PET材質中，當製作成寶特瓶後，寶特瓶中的鎘就會逐漸溶入瓶裝飲料中。

# 事實：瓶裝水含甲醛、乙醛和錫

- 溫度和二氧化碳增加甲醛、乙醛和錫的釋出。
- 寶特瓶裝水淬出物並不會引起細胞毒性、基因毒性、內分泌干擾物質。
- 長時間吸入含有高濃度錫之空氣會使肺部與眼睛發炎，進而導致肺部、心臟或胃部的健康問題。
- 錫不是人類致癌物質
- 英國的飲用水錫含量安全標準是 $5\mu\text{g/L}$
- 依據美國所做的錫每日安全接受量 $2.3\text{ mg/kg}$ ，以一個體重六十公斤的人推估，每天可攝取錫的安全含量約為一百五十毫克。



Food Chem. 2013 Aug 15;139(1-4):672-80

## 1號PET 瓶裝水



## 塑化劑檢驗結果表

未驗出	未放置車內	未驗出
未驗出	放車內3日	未驗出
未驗出	放車內7日	未驗出

註：塑化劑檢驗包括鄰苯二甲酸酯類等9項化合物

資料來源：台美檢驗科技公司  
(SUPER LAB)、《蘋果》彙整

## 5號PP 杯裝水



蘋果  
彙整



## 含雙酚A的塑膠

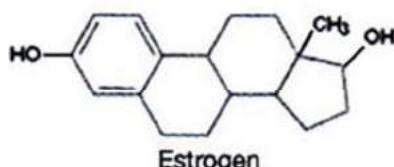
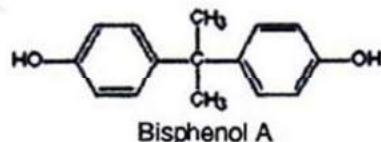
- 聚碳酸酯(PC)類的塑膠製品以往常被用於製造奶瓶、水瓶、運動器材、醫療器材、眼鏡、CD、DVD、家用電器。
- **2008年之後美國、歐盟、加拿大已禁用於奶瓶製造。**
- 聚砜polysulfones (如聚苯硫醚polyphenylene sulfone、PPSU及聚醚砜polyethersulfone、PES；與PC同屬第7類之塑膠)
- 較柔軟的聚氯乙烯(polyvinyl chloride，簡稱PVC，屬於塑膠產品中的第3類，可能含聚醚酮polyether ketones作為抗氧化劑及塑化劑)，亦含有雙酚A。

# 雙酚A暴露途徑

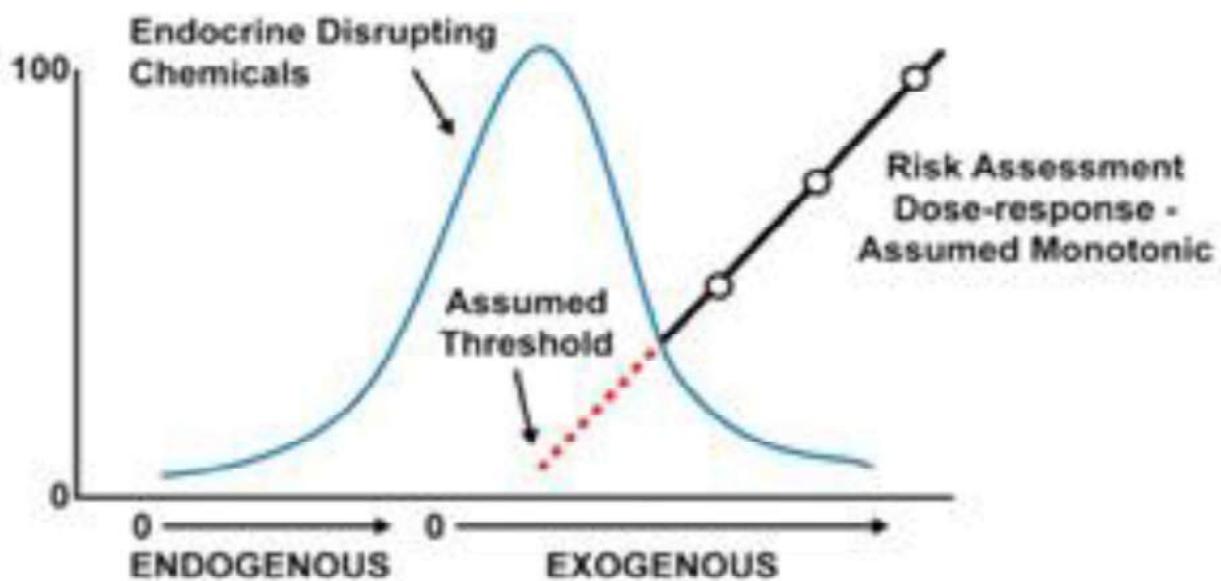
- 雙酚A被用於製造環氧樹脂，用於罐頭的內襯、感熱紙
- **飲食**暴露：雙酚A可能皆由食品包裝材料遷移至食物與飲料中，而被人類食入；手接觸到含雙酚A的感熱紙，再以手拿食物食用，也可能經口暴露到雙酚A。
- **皮膚**接觸：雙酚A存在於感熱紙與化妝品中，可能經由皮膚接觸這些產品而暴露雙酚A；也可能接觸家中含有雙酚A的灰塵，經由皮膚暴露。
- **吸入**暴露：空氣中的灰塵可能因摩擦環氧樹脂製造的地板、油漆、電子設備與電路板而帶有雙酚A(家中空氣中的灰塵也可能含有雙酚A)。
- **再生紙**含有雙酚A

# 雙酚A健康風險

- 罐裝食物罐裝咖啡中查出雙酚A浸出量40-80  $\mu\text{g}/\text{罐}$
- 手接觸到含雙酚A的感熱紙，再以手拿食物食用，也可能暴露到雙酚A。 exposure through thermal paper median intake of 445ng BPA/day for the general population
- ADI=50  $\mu\text{g}/\text{kg/day}$
- 生殖毒性
- 發育毒性
- 應注意族群？



# 內分泌干擾物質劑量效應曲線

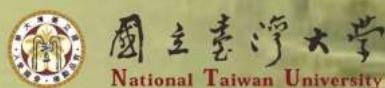


# 毒到之處：毒物的劑量和代謝

劉秉慧 老師

[biingliu@ntu.edu.tw](mailto:biingliu@ntu.edu.tw)

02-23123456 #88602



國立臺灣大學  
National Taiwan University

## Principle of Toxicology

Paracelsus (1493-1541) (巴拉塞爾, 毒理學之父)

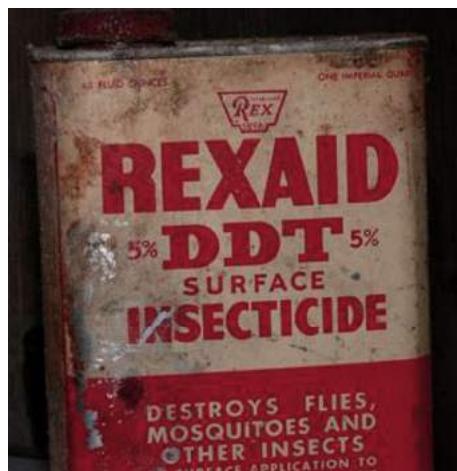
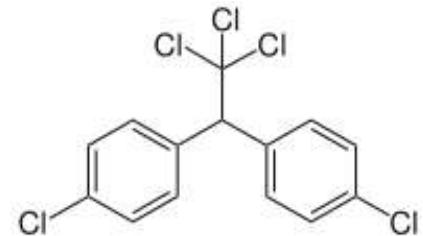
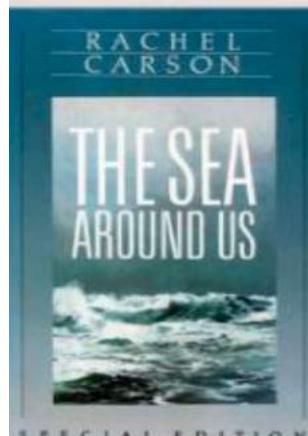
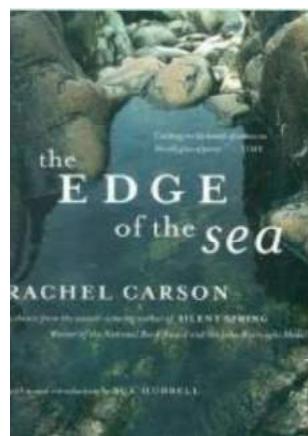
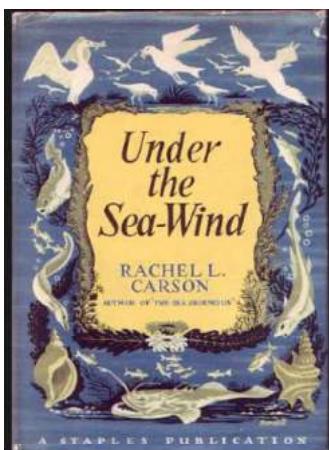
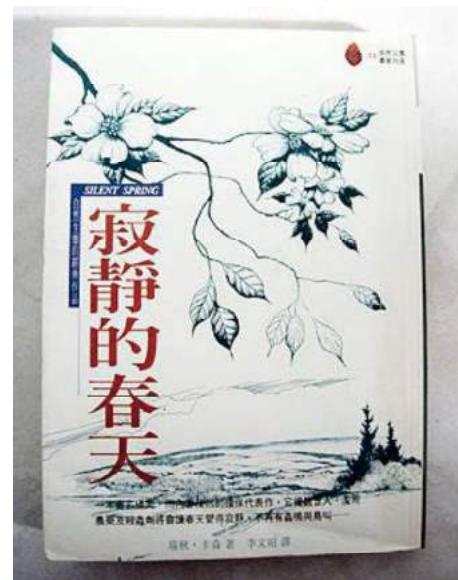
- What is there that is not poison? All things are poison and nothing is without poison. Solely the **dose** determines that a thing is not a poison

- 只有劑量決定毒性

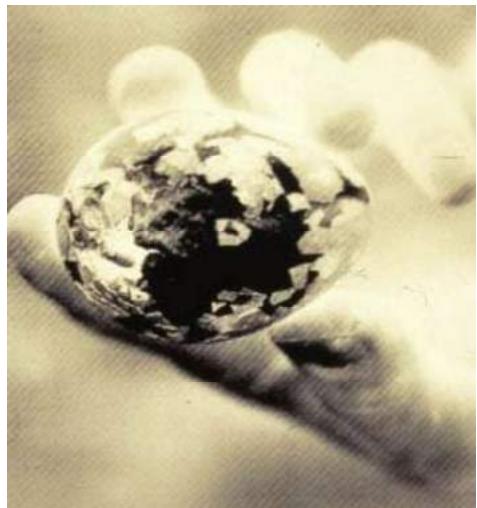


瑞士醫生煉金術士占星師

1962 年

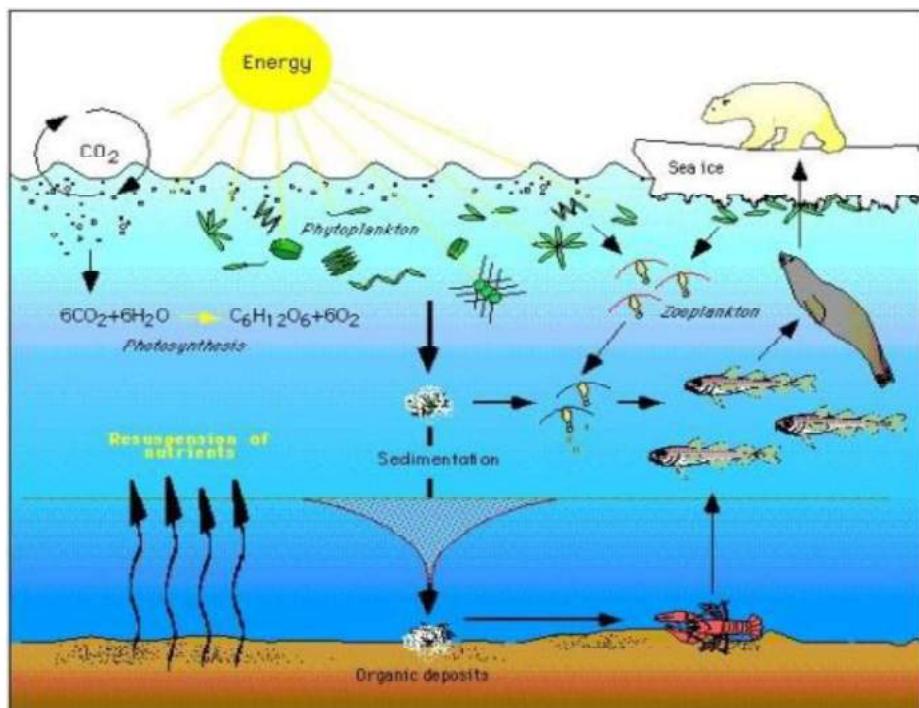


- DDT (dichlorodiphenyltrichloroethane)  
是一種有機氯類殺蟲劑。
- 1950至1980年間，DDT被廣泛運用於農業活動。
- 瑞士化學家 Paul Hermann Müller 發現DDT對於節肢動物來說是極具效能的接觸性毒物，並在1948年榮獲諾貝爾生理醫學獎。



- 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**。

## 生物累積 (bioaccumulation) 生物放大 (biomagnification)



國內知名連鎖英式飲料店販售之玫瑰花茶，所使用之進口玫瑰花原料被檢出多項農藥殘留超標，甚至包含我國早已禁用的殺蟲劑「DDT」。事件並引發國內手搖茶飲店所使用的花茶及茶葉等原料，一連串遭衛生單位驗出農藥殘留超標的情形。



以上圖片：美國郵政為 (Rachel瑞秋) 發行的郵票



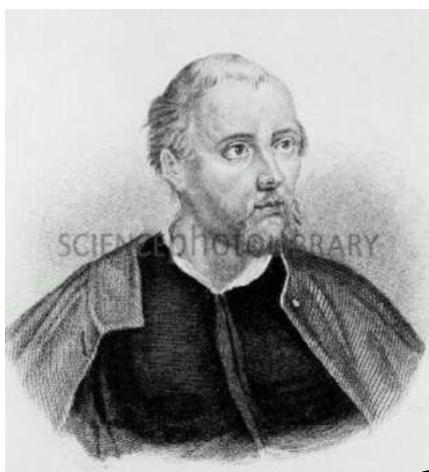
以上圖片：美國郵政為 (Rachel瑞秋) 發行的郵票

## 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

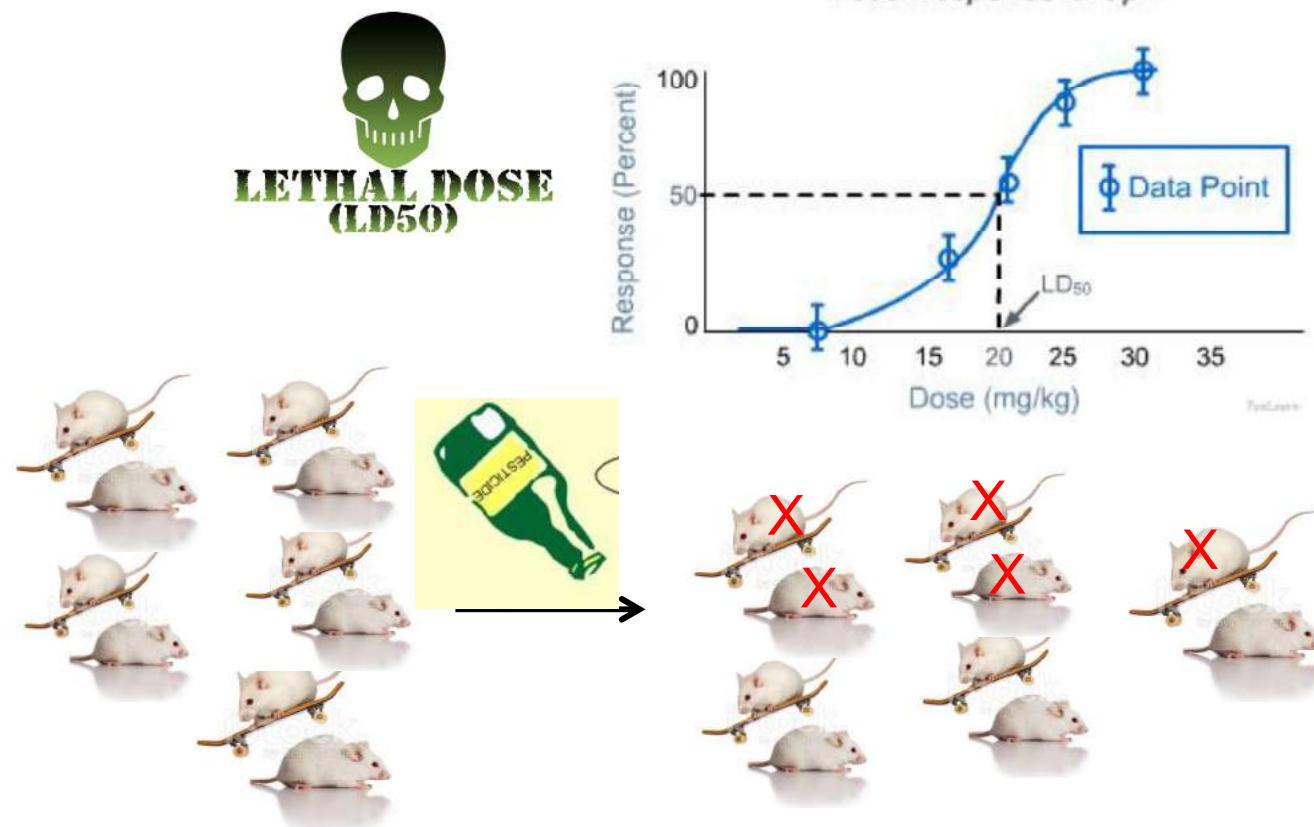
- 只有劑量決定毒性



瑞士醫生煉金術士占星師

## LD<sub>50</sub> (lethal dose 50 半致死劑量)

- is the dose (mg/kg body weight) causing death in 50 percent of exposed animals.

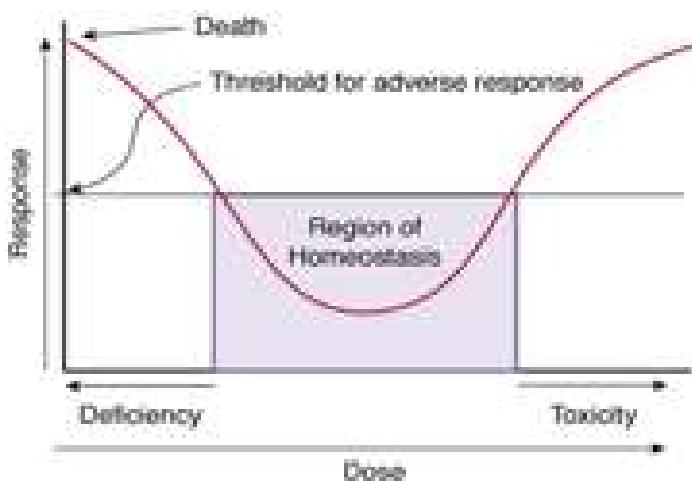


化合物	AGENT	LD <sub>50</sub> mg/kg*
乙醇	Ethyl alcohol	10,000
氯化鈉	Sodium chloride	4,000
硫酸亞鐵	Ferrous sulfate	1,500
硫酸嗎啡	Morphine sulfate	900
戊巴比妥鈉	Phenobarbital sodium	150
木防己毒素	Picrotoxin	5
硫酸馬錢子	Strychnine sulfate	2
尼古丁	Nicotine	1
氯化筒箭毒鹼	<i>d</i> -Tubocurarine	0.5
半膽鹼基-3	Hemicholinium-3	0.2
河豚毒素	Tetrodotoxin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

## Water poisoning (water intoxication)

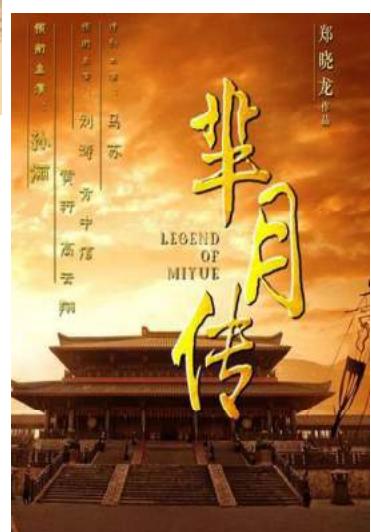
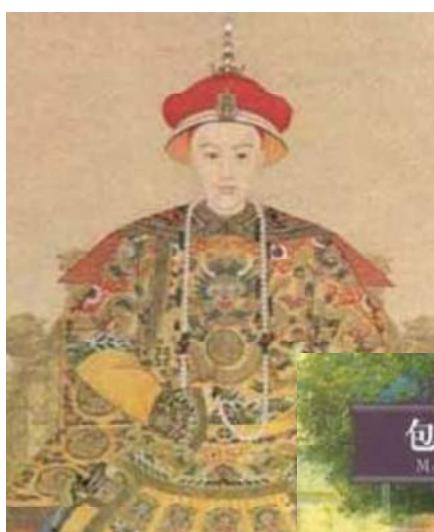
- 美國有位小姐參加某喝水不上廁所比賽以贏得Wii，而評分標準是看參賽者喝了多少水，比賽完回家後，悲劇發生了，那位小姐死在自己家中，診斷為水中毒 (water intoxication).

- 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,  $\text{As}_2\text{O}_3$ )



— 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，包括淋巴癌和多發性骨髓瘤

### - 中醫

性味：味辛酸，性大熱，有劇毒，有腐蝕性。

功能：補血、祛痰、截瘧、殺蟲、墮胎、蝕惡肉。

主治：風痰哮喘，久瘧痞塊，貧血萎黃，惡瘡，頑癬，痔瘡，贅瘤等症

## 拖逾半世紀 上萬人受害 德藥廠向沙利賓邁畸形兒道歉

2012-09-02 01:27 | 中國時報 | 【陳文和／綜合報導】

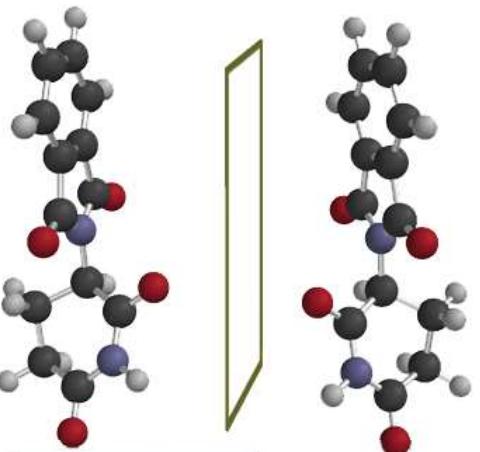


▲圖為1965年檔案照，主角是3歲小女孩，因其德國母親服用沙利賓邁，導致

德國格蘭泰（Gruenthal）藥廠在「沙利賓邁」（thalidomide）鎮定劑導致孕婦產下畸形兒事件發生半世紀後，八月卅一日首次向受害者公開道歉。但受害者團體代表九月一日回應說，藥廠的道歉太晚且誠意不足，應當嚴肅考慮給予全球受害者實質補償。

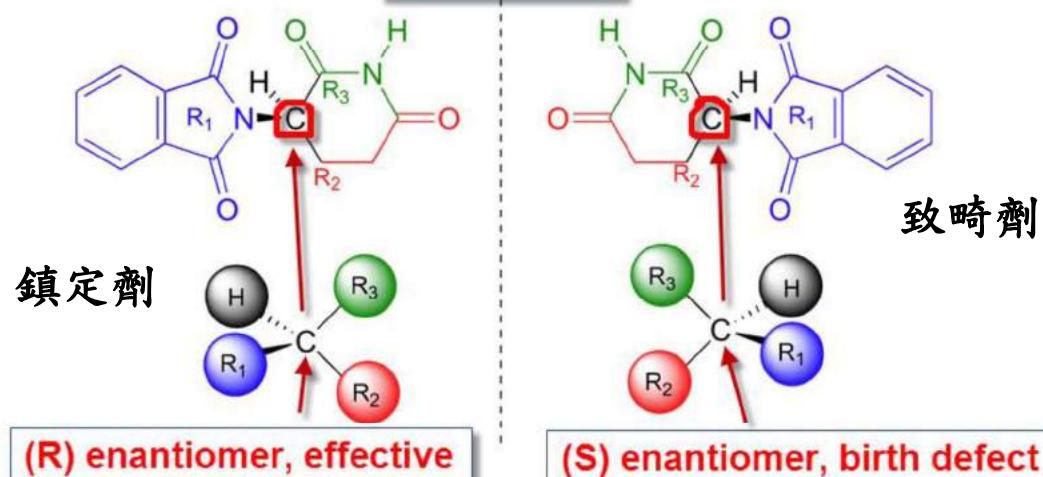
沙利賓邁一九五七年在德國推出時被認為是最安全的鎮定劑，且對緩和孕婦害喜非常有效，但後來醫界發現孕婦懷孕初期服用沙利賓邁，會產下四肢短肢的畸形兒，該藥因而在一九六一年全面回收，然為時已晚，已在全球造成一萬多名被稱為「海豹兒」的畸形兒。除短肢畸形之外，有的受害者出現心臟問題、聽力或視力受損，甚至於腦部受損。

英國沙利賓邁受害者權益團體「Thalidomide UK」領導人艾斯貝里，本身也是受害者，一



Mirror Image

(S)-(-)-Thalidomide



FDA在1998年核准將沙利竇適用於癲瘋病人的癲瘋結節性紅斑( ENL)

Thalidomide的各種作用及機轉	
作用	機轉
鎮定作用	活化睡眠中樞
抗發炎作用 (Anti-inflammatory)	抑制 Chemotaxis。 抑制 Phagocytosis。 穩定 Lysosomal membranes 減少產生過氧化物(Superoxide)及氫氧自由基(Hydroxyl radicals)產生
免疫調節作用 (Immunomodulatory)	抑制腫瘤壞死因子(Tumor necrosis factor)(TNF-α) 產生抑制干擾素(Interferon-γ)。 抑制 Interleukin(IL)-12。 增加 IL-2, IL-4, IL-5。 抑制 IgM 抗體產生。 抑制 Inter-cellular adhesion molecule-1(I CAM-1)及 Major histocompatibility complex(MHC) antigens(基因)的表現
其他作用	抑制血管新生(Angiogenesis)與前列腺素E <sub>2</sub> , F <sub>2</sub> 組織胺 Serotonin及Acetylcholine拮抗 <b>抗腫瘤</b>

## Developmental Toxicity Findings in Rodents and Rabbits for Known Human Developmental Toxicants

CHEMICAL	RODENT	RABBIT	HUMAN
Cyclophosphamide	+	+	+
Diazepam	+		+
Diethylstilbestrol	+	+	+
Phenytoin/trimethadione	+	+	+
Ethanol	+		+
Lithium	+/-		+
Methylmercury	+		+
13-cis-Retinoic acid	+	+	+
Testosterone	+	+	+
Thalidomide	-	+	+
Valproic acid	+	+	+
Warfarin	+		+
Fumonisin B <sub>1</sub>	+	-	+

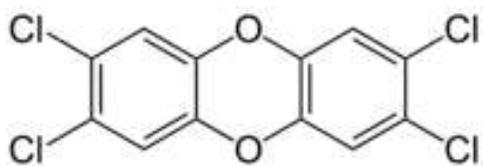
CHEMICAL	RODENT	RABBIT	HUMAN
Methimazole	+/-		+
Busufan	+		+
Enalapril/captopril	+		+
Polychlorinated biphenyls	+/-		+
Cocaine	+/-		+
Misoprostol	+	-	+
Penicillamine	+		+
Tetracycline	-		+
Toluene	+		+

# 毒性試驗

- 急性毒性試驗
- 亞急性毒性測試 (28 days in rodents)
- 亞慢性毒性測試 (90 days in rodents)
- 慢性及致性癌毒性測試
  - according to OECD (Organization for Economic Co-operation and Development)

舉例：

(戴奧辛 Dioxin)



2,3,7,8-TCDD



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 半衰期**

- in rat : 20 days
- in human: 2100 days

## ■ 戴奧辛

Hamster (倉鼠)



Guinea pig (天竺鼠)



LD 50 value : 口服 1000 mg/kg

LD 50 value : 口服 0.6 mg/Kg

## ■ 黃麴毒素

Rat



Mouse

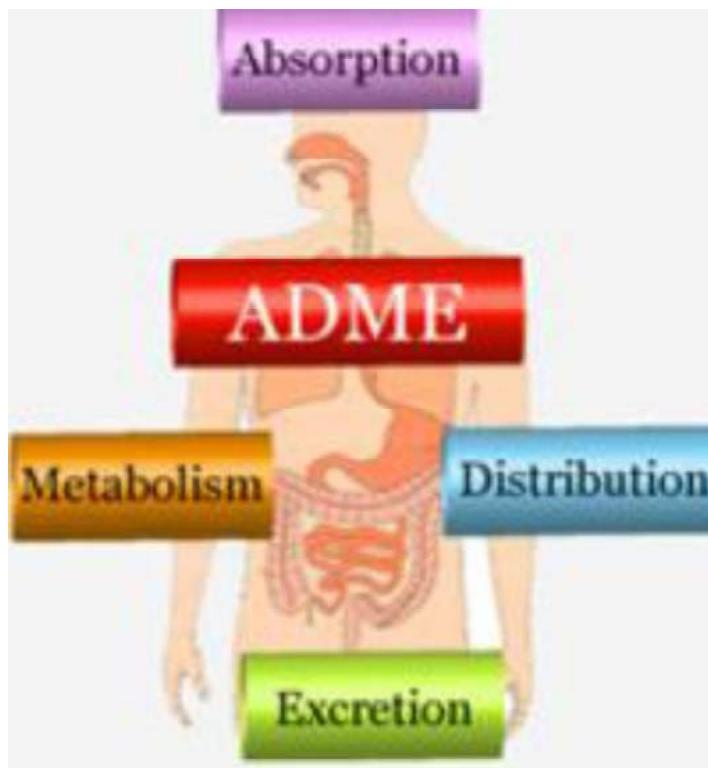


LD 50 value : 腹腔注射 1.2 mg/kg

LD 50 value : 腹腔注射 60 mg/kg

## 毒物的吸收、分布、代謝及 移除

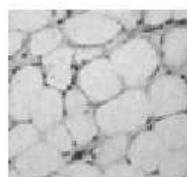
- **ADME**: A: 吸收 (Absorption) D: 分布 (Distribution)  
M: 代謝 (Metabolism) E: 排泄 (Excretion)



## Absorption 吸收

- 是一種生物體暴露化學物質進入體內循環系統的過程
- 大部分的毒物通過上皮的屏障，並在細胞中利用擴散作用進入微血管
- 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

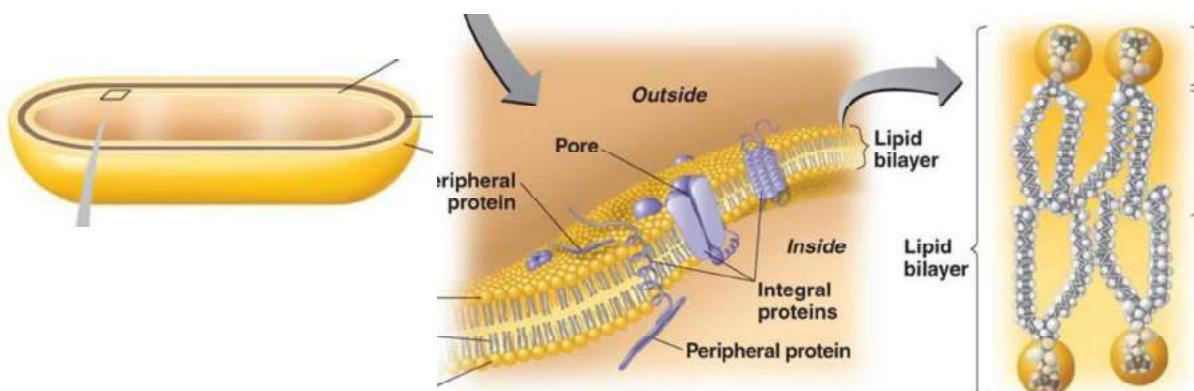
### 脂溶性毒/藥物 比較容易穿透細胞膜



lipophilic vs hydrophilic



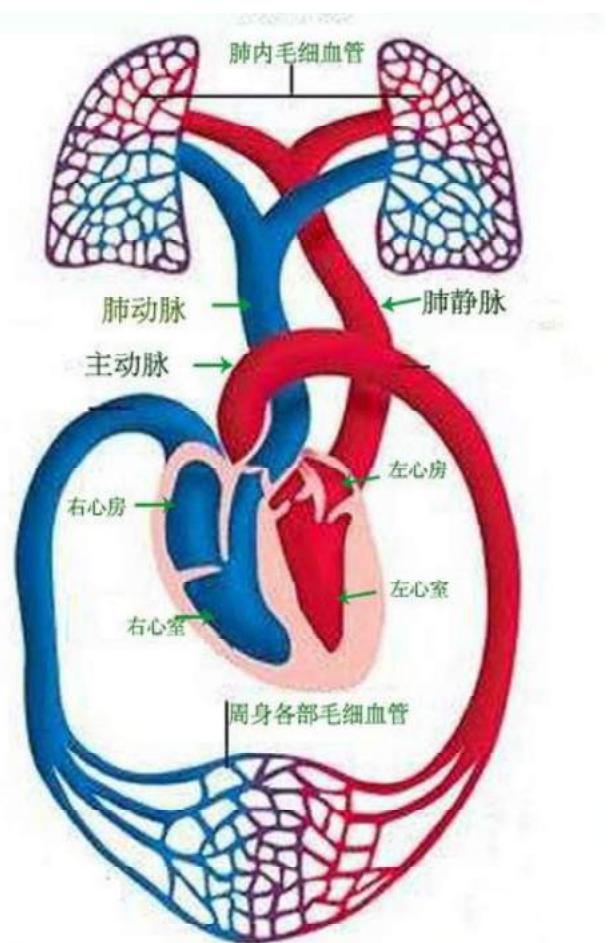
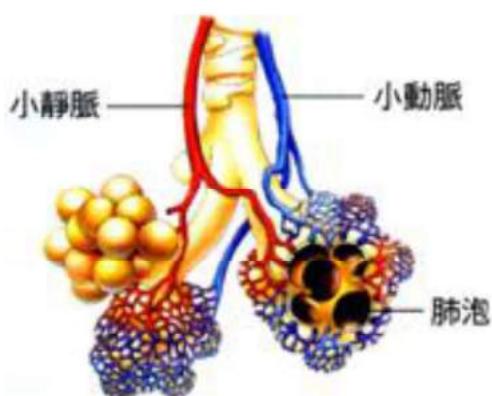
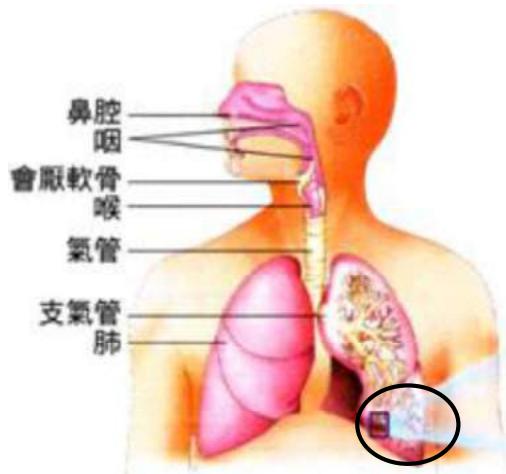
- 由於細胞膜是雙層磷脂質，因此親油性物質較容易通過細胞膜，且親油物質利用脂蛋白來運送並可以儲存在脂肪裡。
- 大多數的毒性外來物是親油性。



## 吸收途徑有效排行榜：

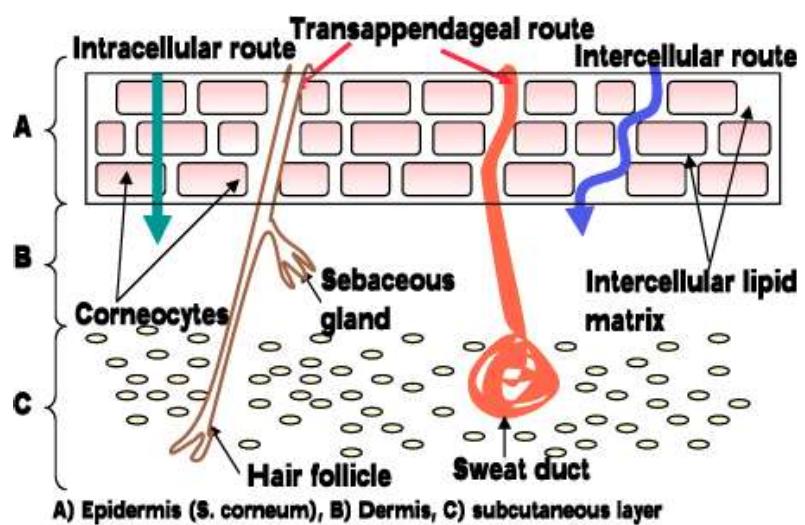
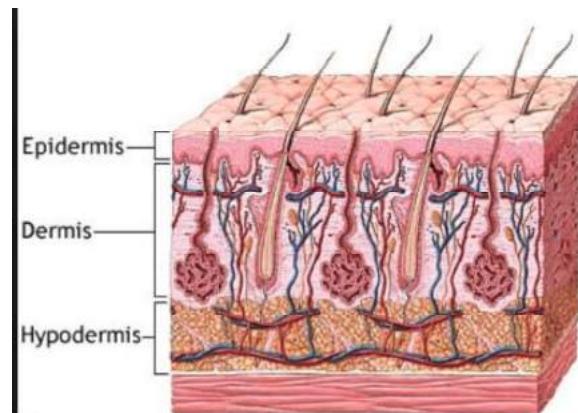
- (1) 靜脈注射 (iv)
- (2) 吸入 (inhalation)
- (3) 腹腔注射
- (4) 皮下注射
- (5) 肌肉注射
- (6) 皮內注射
- (7) 口服 (oral )
- (8) 表皮吸收 (skin)

## 呼吸系統和循環

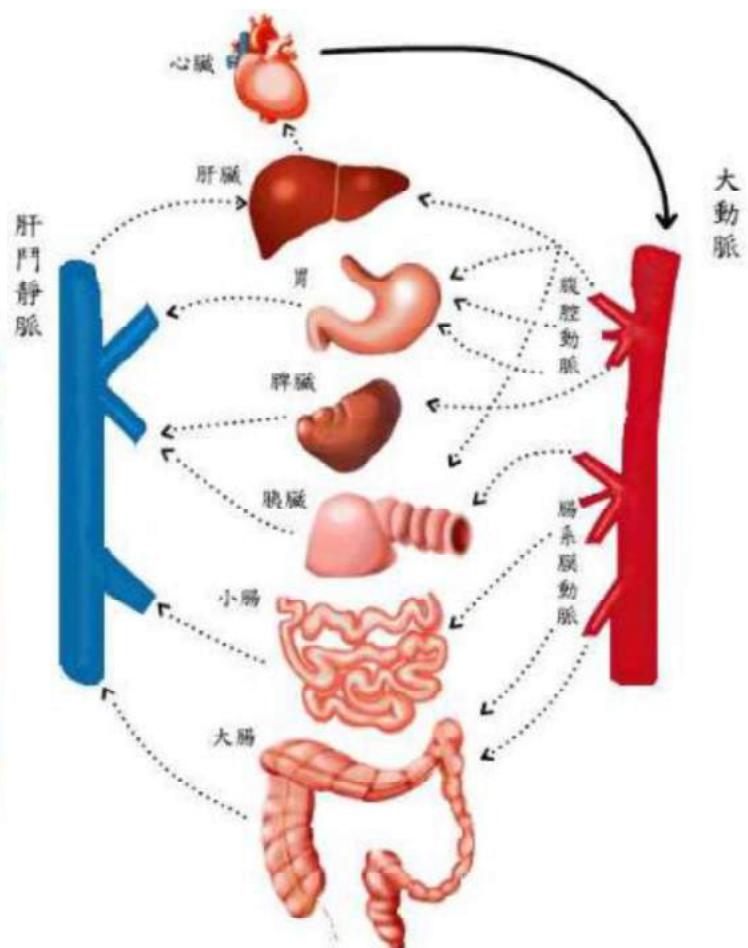
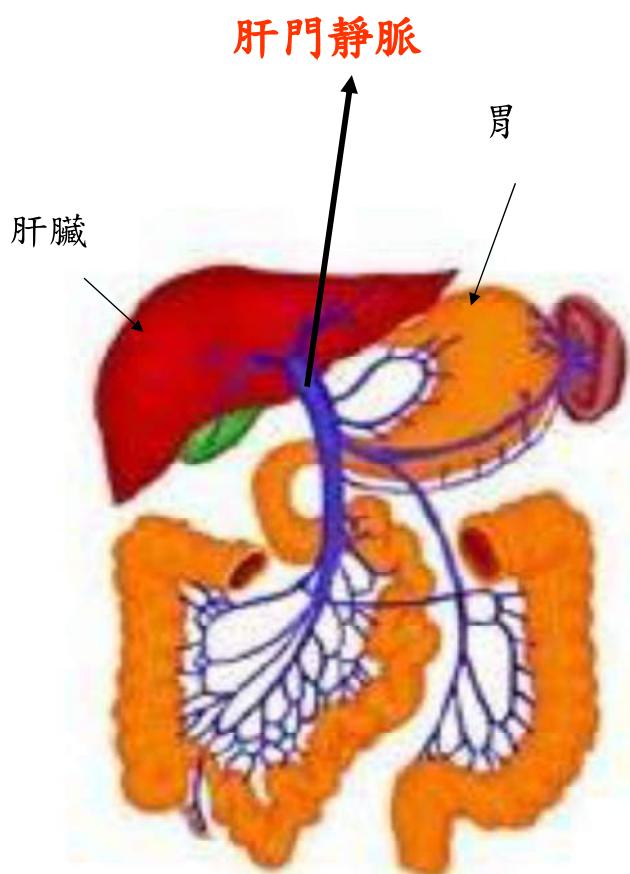
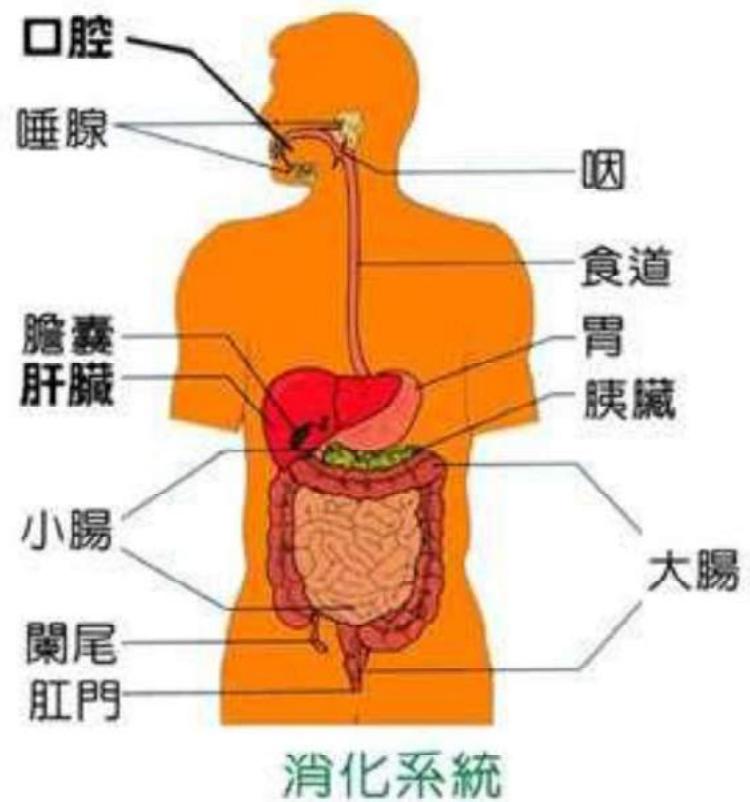




## Skin 表皮吸收

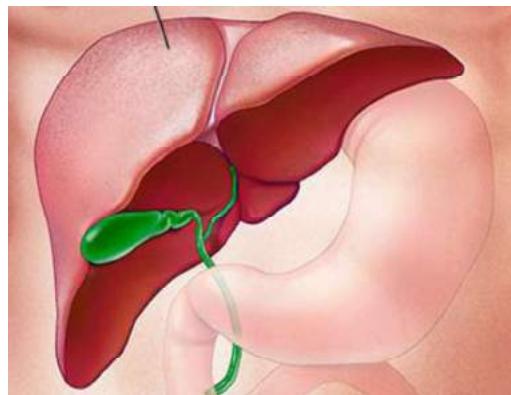


## 口服



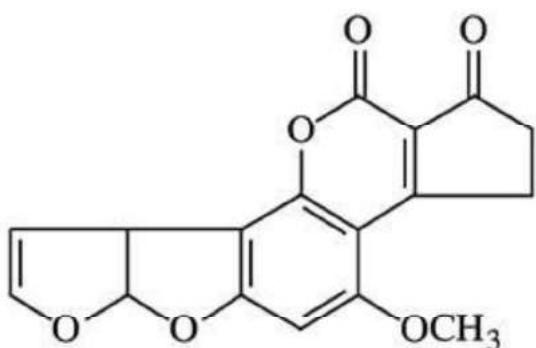
## 肝臟

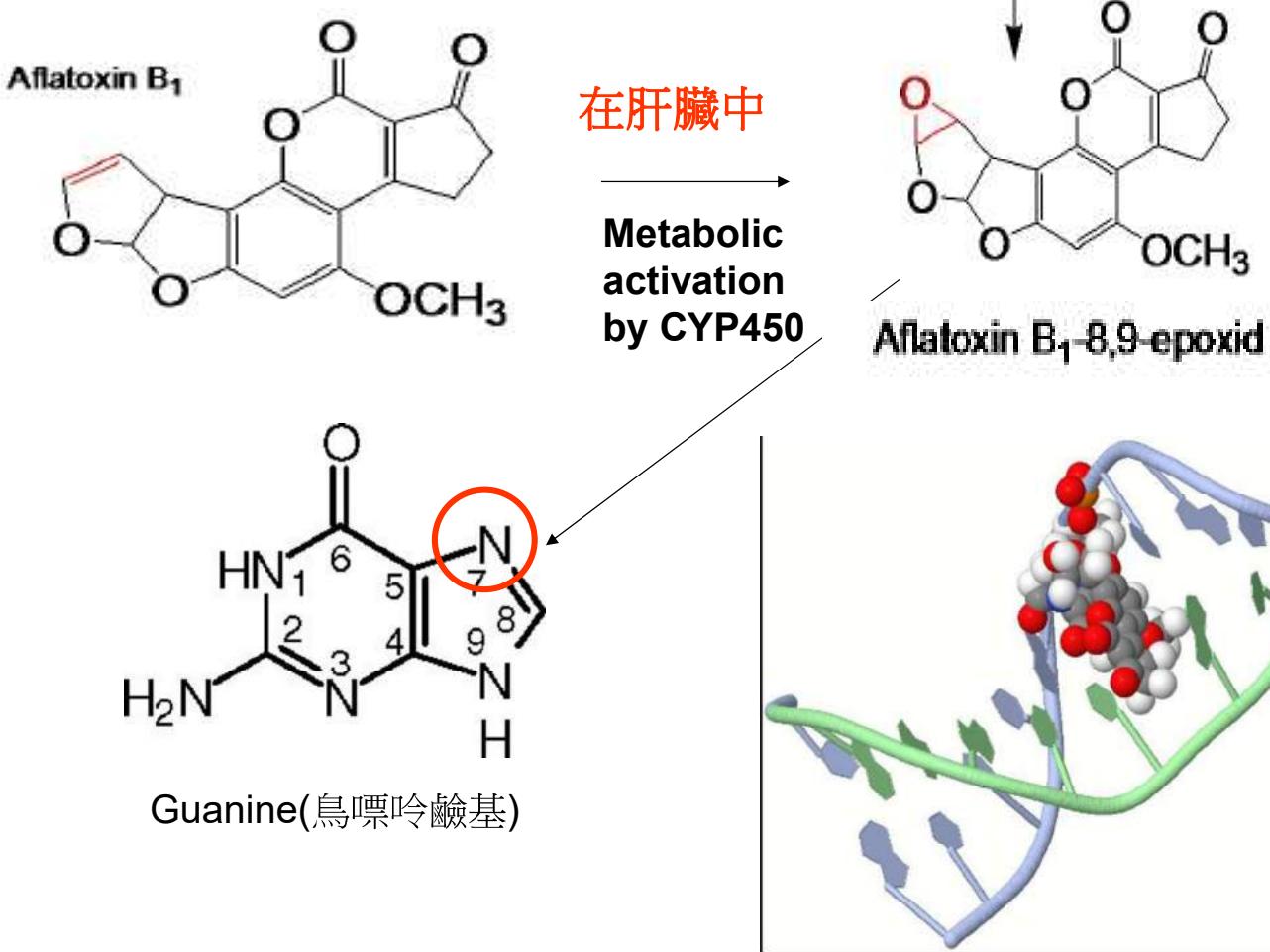
- 是人體中最大的腺體器官
- 功能包括代謝
- 大約在800至1400公克左右
- 肝臟本身有兩種不同的血液循環系統來供應其養分，其中四分之一是由腹腔主動脈所分支出來的「肝動脈」；而由胃腸道以及脾臟所匯集而來的血液則經由「肝門靜脈」來供應肝臟其餘四分之三的養分
- 「肝門靜脈」是維護肝臟最主要的血管命脈；
- 體內含有最大量代謝酵素的臟器



## 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、麵類、延胡索、黃耆蓮子

**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



Volume: 2,500,000 升  
-  $2.5 \times 10^6$  升  
-  $2.5 \times 10^9$  毫升 (克)

1 ppb = 2.5 g 毒物  
在一個游泳池中

- 北市00茶葉賣給台中市00小站的紅茶，被台中市衛生局檢出殘留殺蟲劑芬普尼0.003ppm(3 ppb)，超出標準值0.002ppm (2 ppb)，00茶葉今天向北市衛生局申請複驗。(2015/05)



- 00茶業從2004年起，就訂定茶業原料逐批檢驗的採購政策，每年接受ISO、HACCP等國際驗證機構檢查認證。近3年採購經SGS檢驗批次分別為642件、599件及667件，均依主管機關公告之檢驗項目執行。自2013年起至2015年4月，以逐批檢驗方式經SGS共計檢驗紅茶原料74批次，皆通過農殘檢驗合格。

*Thanks for your attention*

2016 毒物學短片工作坊

致癌過程的探究

易玲輝  
中央研究院 細胞與個體生物學研究所

西湖渡假大飯店 2016/8/19

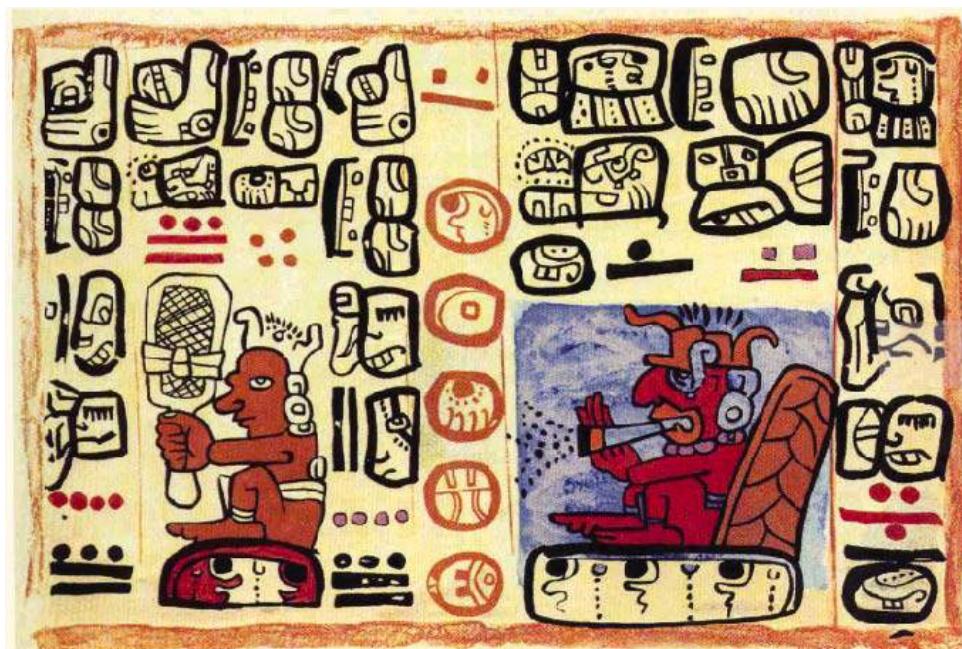
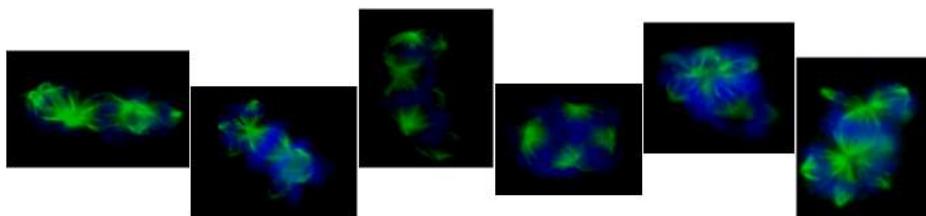


Figure 1 | The oldest existing illustration of a smoker – a Mayan god. (Image courtesy of Imperial Tobacco.)



**FIGURE 2.1** Chimney sweeps from *The Children of Old London* (1850–1880), by Enid Elliott Linder (The Pennyfarthing Press). The young chimney sweeping boys, distinguished by the soot from their filthy environment and by the bundles of twigs they used to sweep down the soot in the large old-fashioned chimneys, greet the dawn from the rooftops near St. Paul's Cathedral, London, England.

**Cell** Leading Edge  
Review

## 腫瘤的標記和特徵

### Hallmarks of Cancer: The Next Generation

Douglas Hanahan<sup>1,2,\*</sup> and Robert A. Weinberg<sup>3,\*</sup>

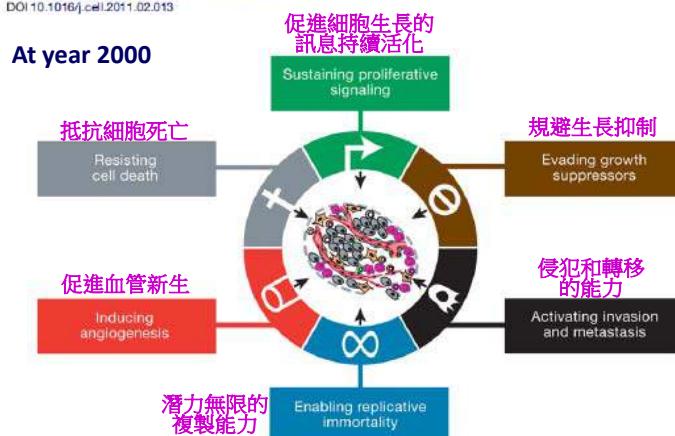
<sup>1</sup>The Swiss Institute for Experimental Cancer Research (ISREC), School of Life Sciences, EPFL, Lausanne CH-1015, Switzerland

<sup>2</sup>The Department of Biochemistry & Biophysics, UCSF, San Francisco, CA 94158, USA

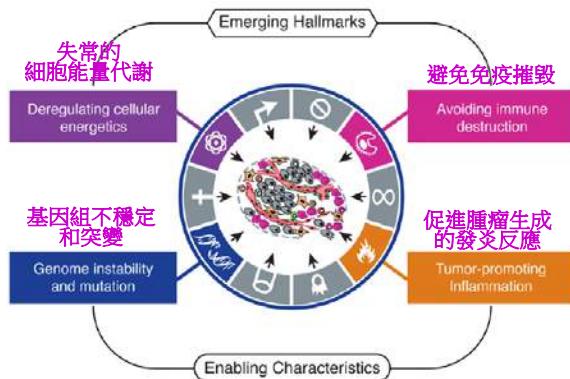
<sup>3</sup>Whitehead Institute for Biomedical Research, Ludwig/MIT Center for Molecular Oncology, and MIT Department of Biology, Cambridge, MA 02142, USA

\*Correspondence: dh@epfl.ch (D.H.), weinberg@wi.mit.edu (R.A.W.)

DOI: 10.1016/j.cell.2011.02.013

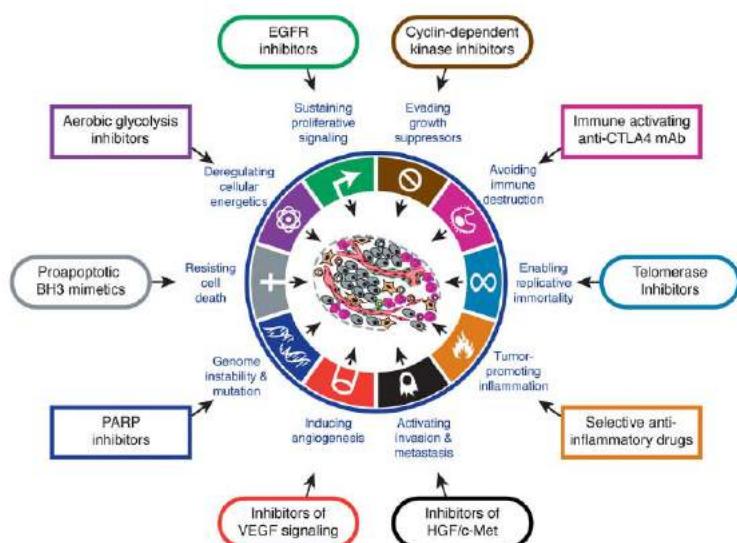


**At year 2011, reprogramming of Energy Metabolism 重整能量代謝的方式  
evading immune destruction逃離免疫系統之追殺**



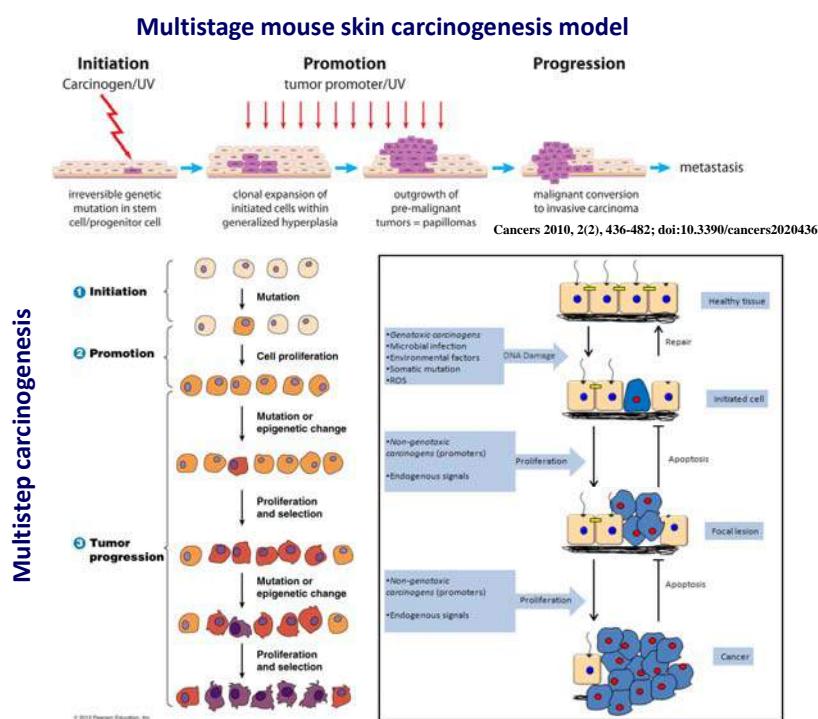
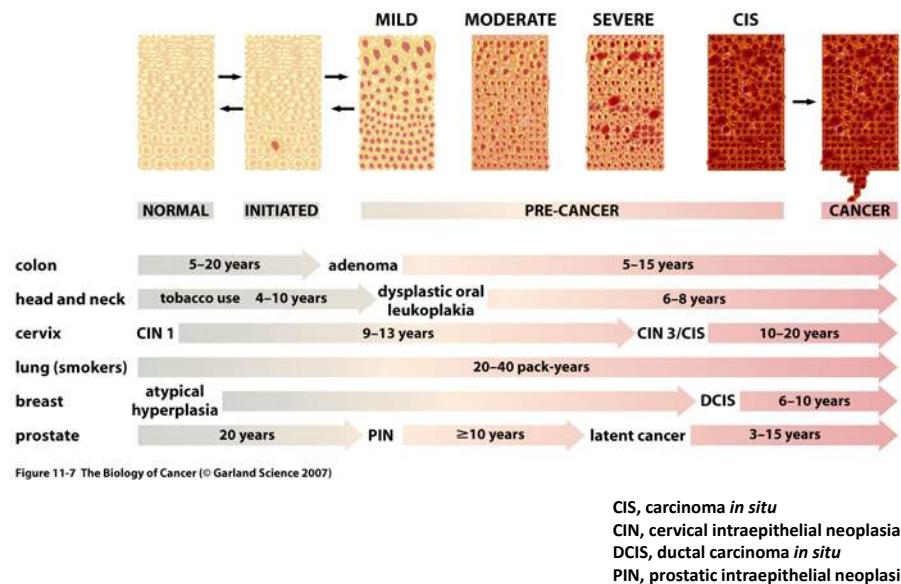
**Understanding the hallmarks and characteristics of cancer helps to elucidate cancer development, identify potential therapeutic targets, and dissect basic cell biology of normal cells**

**利用對腫瘤標記的了解研發預防/治療對策**

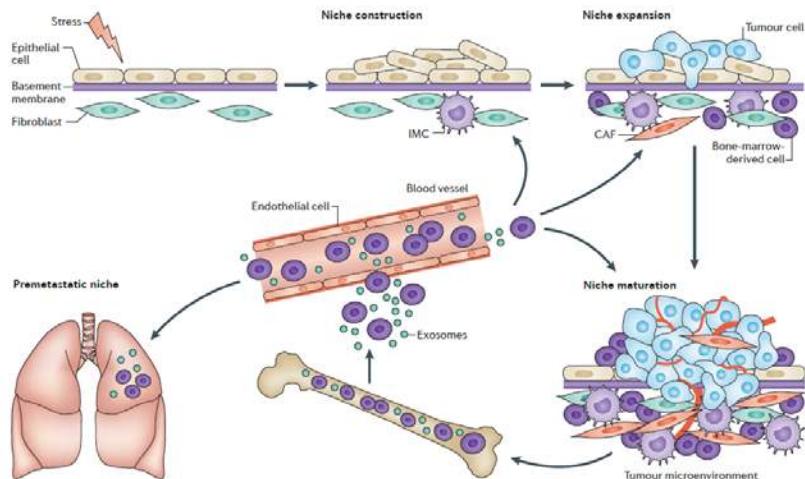


**Figure 6. Therapeutic Targeting of the Hallmarks of Cancer**  
Drugs that interfere with each of the acquired capabilities necessary for tumor growth and progression have been developed and are in clinical trials or in some cases approved for clinical use in treating certain forms of human cancer. Additionally, the investigational drugs are being developed to target each of the enabling characteristics and emerging hallmarks depicted in Figure 3, which also hold promise as cancer therapeutics. The drugs listed are but illustrative examples; there is a deep pipeline of candidate drugs with different molecular targets and modes of action in development for most of these hallmarks.

## 腫瘤的生成費力耗時 Multi-step tumorigenesis in a variety of organ sites



## Multi-step carcinogenesis



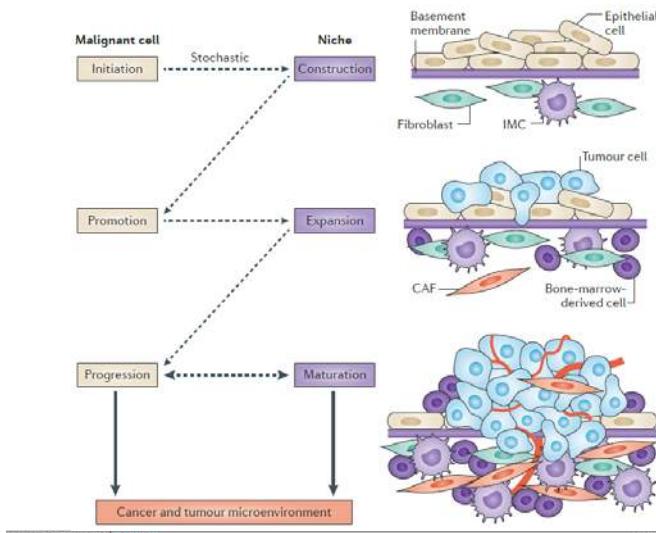
**Figure 1 | The dynamic cancer niche.** A cartoon depiction of niche construction engendered from local or systemically recruited cells that initially improve cell survival and then promote malignancy as the niche expands and matures into the tumour microenvironment. This expansion is able to initiate new microenvironments, such as the premetastatic

niche, at a distance. Particular cytokines, such as transforming growth factor- $\beta$ , interleukin 6 and stromal-derived factor 1, can be produced by bone-marrow-derived cells, cancer-associated fibroblasts (CAFs) or tumour cells, and seem to support niche expansion and maturation. IMC, immature myeloid cell.

NATURE REVIEWS | CANCER

VOLUME 13 | JULY 2013 | 511

## Multi-step carcinogenesis



**Schematic of niche construction, expansion and maturation.** This cartoon shows the interdependent processes that might occur in a developing niche that parallel the classic multistep carcinogenesis model of initiation, promotion, and progression. Niche construction by normal cells ratchets up malignant potential by improving the survival of initiated cells. Niche expansion supports the tumour cell diversity and probably accompanies angiogenesis, and eventually matures into the tumour microenvironment. CAF, cancer-associated fibroblast; IMC, immature myeloid cell.

... 簡體頁 | 網站導覽 | 行動版 | English | 兒童廣場 | 雙語辭典 | 常見問題 | 為民服務信箱 | 衛生局專區 | [f 食用油](#) | [f 藥膳平安](#) | [f 化粧品安全](#)

**FDA Food and Drug Administration**

公告資訊 | 機關介紹 | 業務專區 | 法規資訊 | 便民服務 | 出版品 | 個人化服務

...目前位置：首頁 > 業務專區 > 食品 > 餐飲衛生 > 2. 防治食品中毒專區 > 各類食品中毒原因介紹 > 名詞解釋

[回上一頁](#) | [列印](#) | [轉寄](#) | [Facebook](#) | [Twitter](#) | [Google](#) | [Line](#)

## 名詞解釋

**致癌性物質分類標準** 【發布日期：2010-09-13】

目前國際上最重要、也最常被引用的一項致癌性物質分類標準，是依據世界衛生組織國際癌症研究機構 (International Agency for Research on Cancer, IARC) 所訂定：

Group 1：為人類致癌物。 **1-馬兜鈴酸、苯、黃麴毒素、放射性物質、石綿、戴奧辛**

Group 2A：對人類可能為致癌物。 **2A-氯黴素、甲醛、多氯聯苯、丁二烯、硫酸二甲酯、環氯丙烷、苯乙烯、三氯乙烯、四氯乙烯、柴油引擎廢氣**

Group 2B：對人類懷疑為致癌物。 **氯氣、對動物則為確定之致癌物**

Group 3：無法判定為人類致癌物。 **2B-黃樟素、四氯化碳、電磁波、抗甲狀腺藥物**

Group 4：認為該物質並非人類致癌物。**propylthiouracil、二異氰酸甲苯、抗愛滋病藥物 zidovudine、汽油引擎廢氣、乾洗業，對人類和動物為可能致癌物。**

參考網頁：<http://monographs.iarc.fr/ENG/Classification/index.php>

## 致癌物等級分類

**第1級** 對人類致癌 有充分證據顯示接觸此類物質與引起癌症的因果關係，並且潛在的謀害性與干擾變異已被證明。  
118項，包括：酒精、香菸(包含二手煙)、猪油、X光、室空氣染和  
恩浮爾等；苯、漆膠製造、礦物石棉、太陽光輻射、加工肉品等。

**第2A級** 極可能對人類致癌 有有限證據可證實物質與癌症的因果關係，且尚無充分證實此類物質可使動物致癌。  
75項，如N-亞硝基二甲胺(Nitrosodimethylamine)、除蟲菊、潔  
青、高溫油炸、美髮新氣素、紅肉等。

**第2B級** 有可能對人類致癌 僅有有限證據可證實物質與癌症的因果關係，但尚無充分證實此類物質可使動物致癌。  
288項，咖啡、柴油、燃燒汽油、手機電磁波(EMF)、低頻電  
磁波、醃製蔬菜、危險職業如乾洗業、消防員、精緻製造業、  
青、高溫油炸、美髮新氣素、紅肉等。

**第3級** 致癌風險尚未分類 目前研究尚無足夠證據顯示其與癌症的因果關係，或是並未有資料顯示其導致癌症。  
503項，如茶、氯化鈉薪水、加壓器、石油、石炭油、紙袋廠等。

**第4級** 不太可能對人類致癌 多項研究證實人類接觸此類物質時，並未發現導致癌症的任何正向關係。  
僅有1項：己內酰胺(caprolactam)。

資料來源：國際癌症研究機構(International Agency for Research on Cancer)

WHO呼籲不需停止攝取紅肉或加工肉品，只要減少攝取量即可，「加工肉品對健康的危害與香菸和石棉有很大差異，只要使用香菸和石棉就一點也不安全，但肉品含有許多營養素，只要適量攝取就能有健康飲食。」

Taiwan News  
<https://etaiwannewsworld.wordpress.com/2015/11/05/who%E8%87%B4%E7%99%8C%E7%89%A9%E5%88%86%E9%A1%9E%E5%85%AC%E9%96%8B-%E5%90%83%E7%9A%84%E7%94%A8%E7%9A%84%E5%85%88%8A%9C%BD%E9%9C%B2/>

- 紅肉內含高生物價值的蛋白質(HBV protein)、血基質鐵(heme iron)與重要的營養素如維他命B、鐵質和鋅，也含有程度不一的脂肪。
- 加工過後的肉品雖然更美味，卻可能在過程中生成致癌化學物質，像是亞硝胺化合物(N-nitroso compound)、多環芳香烴(polycyclic aromatic hydrocarbon)或異環胺(heterocyclic aromatic amines)。
- 而高溫烹調如平煎、燒炙或燒烤等會產生更大量的致癌物。
- 同時，這些物質也存在於其他食物或空氣汙染中。

### 毒性物質產生、劑量〈暴露、吸收〉、分布、和代謝 → 健康效應

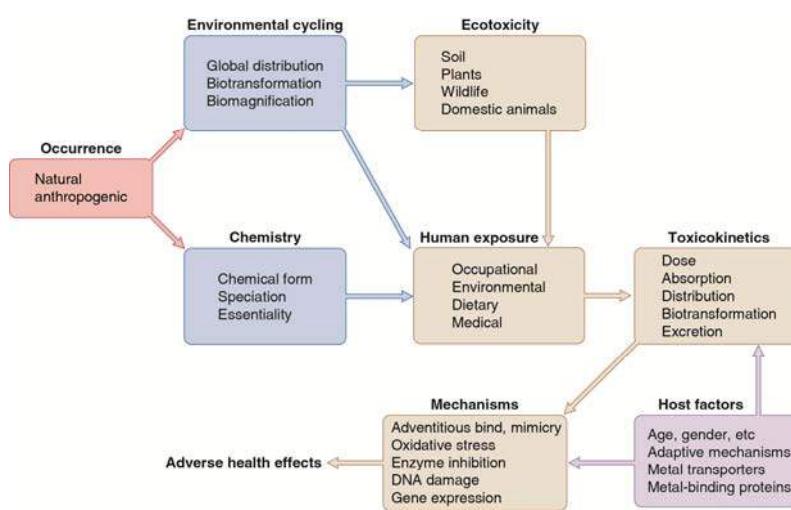


Figure 23-1. Overview of metal toxicology.

## 導致癌化的已知或可能原因

Table 2.7 Known or suspected causes of human cancers

Type	環境因子和生活型態	% of total cases <sup>b</sup>
Cancers due to occupational exposures		1–2
Lifestyle cancers		
Tobacco-related (sites: e.g., lung, bladder, kidney)		34
Diet (low in vegetables, high in nitrates, salt) (sites: e.g., stomach, esophagus)		5
Diet (high fat, lower fiber, broiled/fried foods) (sites: e.g., bowel, pancreas, prostate, breast)		37
Tobacco and alcohol (sites: mouth, throat)		2

Specific carcinogenic agents implicated in the causation of certain cancers <sup>c</sup>	
Cancer	Exposure 致癌物質
Scrotal carcinomas	chimney smoke condensates
Liver angiosarcoma	vinyl chloride 氯乙烯、聚氯乙烯
Acute leukemias	benzene
Nasal adenocarcinoma	hardwood dust DES, 合成/非類固醇雌激素, 內分泌干擾物
Osteosarcoma	radium 鎳 * Dietary ingestion and medical treatment for breast and prostate cancers
Skin carcinoma	arsenic 砷 * From about 1940 to 1971, DES was given to pregnant women in the mistaken belief it would reduce the risk of pregnancy complications and losses.
Mesothelioma	asbestos 石綿
Vaginal carcinoma	diethylstilbestrol
Oral carcinoma	snuff 於草研磨成極細的粉末，以嗅聞的方式吸取進入鼻腔

<sup>a</sup>Adapted from Cancer Facts and Figures, American Cancer Society, 1990.

<sup>b</sup>A large number of cancers are thought to be provoked by a diet high in calories acting in combination with many of these lifestyle factors.

<sup>c</sup>Adapted from S. Wilson, L. Jones, C. Coussens and K. Hanna, eds., Cancer and the Environment: Gene-Environment Interaction, Washington, DC: National Academy Press, 2002.

Table 2-7 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

## Lifestyle carcinogenesis (> 2/3 chemical induction of cancers)

Table 8-22

Carcinogenic Factors Associated with Lifestyle 生活型態

CHEMICAL(S), PHYSIOLOGIC CONDITION, OR NATURAL PROCESS	ASSOCIATED NEOPLASM(S)	EVIDENCE FOR CARCINOGENICITY
Alcoholic beverages	Esophagus, liver, oropharynx, and larynx	Sufficient
Aflatoxins	Liver	Sufficient
Betel chewing	Mouth	Sufficient
Dietary intake (fat, protein, calories)	Breast, colon, endometrium, gallbladder	Sufficient
Reproductive history		
1. Late age at 1st pregnancy	Breast	Sufficient
2. Zero or low parity	Ovary	Sufficient
<u>Tobacco smoking</u>	Mouth, pharynx, larynx, lung, esophagus, bladder	Sufficient

SOURCE: Adapted from Pitor (1986a) and Vainio et al. (1991), with permission.

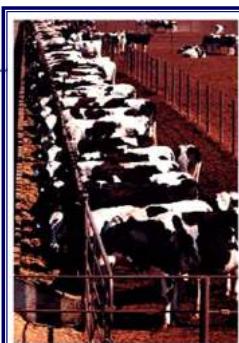
### From Animal Feed to People Food

(The Belgian Dioxin Incident, 1999)

originating from oil left at a waste recycling center (entered the food supply via animal feed made with recycled animal fat)

養雞場飼料遭疑似戴奧辛 (PCB) 物質汙染，飼料由回收再利用的油脂製作，其中含有 transformer oil (coolant fluid, 多氯聯苯PCB的主要來源)。

⇒ 2001, 比利時民眾血清中戴奧辛含量高於其他歐洲國家民眾



## 致突變性的測試 (Ames test)

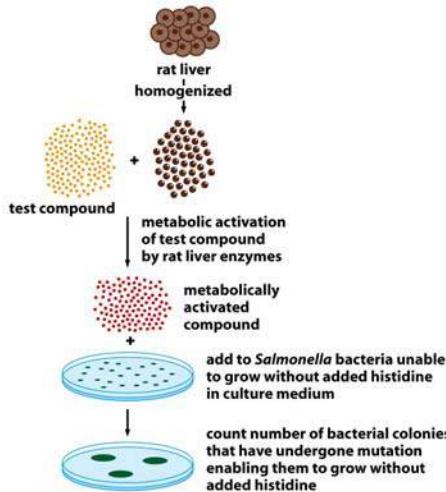


Figure 2-24 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

Table 2.8 A sampling of Bruce Ames's roster of carcinogens identified in the normal diet<sup>a</sup>

Foodstuff	Compound	Concentration in foodstuff
Black pepper	piperine	100 mg/g
Common mushroom	agaritine	3 mg/g
Celery <sup>b</sup>	furocoumarins, psoralens	1 µg/g, 0.8 µg/g
Rhubarb	anthraquinones	varies
Cocoa powder	theobromine	20 mg/g
Mustard, horseradish	allyl isothiocyanate	varies
Alfalfa sprouts	canavanine <sup>c</sup>	15 mg/g
Burnt materials <sup>d</sup>	large number	varies
Coffee	cafeic acid	11.6 mg/g

<sup>a</sup>Ames has cited 37 naturally occurring compounds that have registered as carcinogens in laboratory animals; one or more have been found in each of the following foodstuffs:  
anise, allspice, anise, apple, apricot, banana, basil, beet, broccoli, Brussels sprouts, cabbage, cantaloupe, caraway, cardamom, carrot, cauliflower, celery, cherries, chili pepper, chocolate, cinnamon, cloves, coffee, collard greens, comfrey herb tea, coriander, corn, currants, dill, eggplant, endive, fennel, garlic, grapefruit, grapes, guava, honey, honeydew melon, horseradish, kale, lemon, lentils, lettuce, licorice, lime, mace, mango, marjoram, mint, mushrooms, mustard, nutmeg, onion, orange, paprika, parsley, parsnip, peach, pear, peaches, black pepper, pineapple, plum, potato, radish, raspberries, rhubarb, rosemary, rutabaga, sage, savory, sesame seeds, soybean, star anise, tarragon, tea, thyme, tomato, turmeric, and turnip.

<sup>b</sup>The levels of these can increase 100-fold in diseased plants.

<sup>c</sup>Canavanine is indirectly genotoxic because of oxygen radicals that are released, perhaps during the inflammatory reactions associated with elimination of canavanine-containing proteins.

<sup>d</sup>On average, several grams of burnt material are consumed daily in the form of bread crusts, burnt toast, and burnt surfaces of meats cooked at high temperature.

Adapted from B.N. Ames, Dietary carcinogens and anticarcinogens, *Science* 231:1256–1264, 1983; B.N. Ames and L.S. Gold, Dietary pesticides (99.99% all natural), *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 87:7777–7781, 1990; and L.S. Gold, B.N. Ames and T.H. Slone, Misconceptions about the causes of cancer, in D. Pautenbach, ed., *Human and Environmental Risk Assessment: Theory and Practice*, New York: John Wiley & Sons, 2002, pp. 1415–1460.

Table 2-8 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

## Both physical and chemical carcinogens act as mutagens

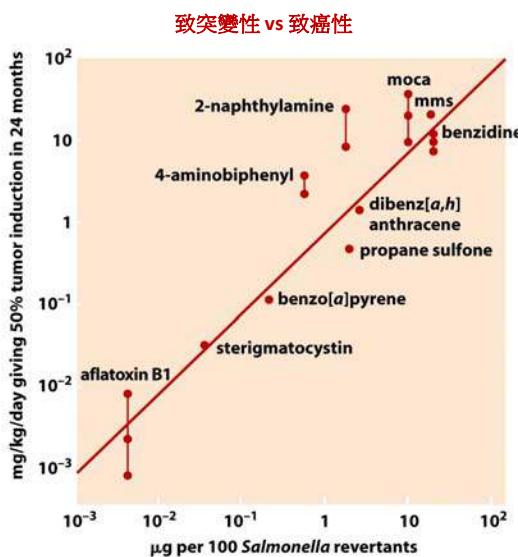
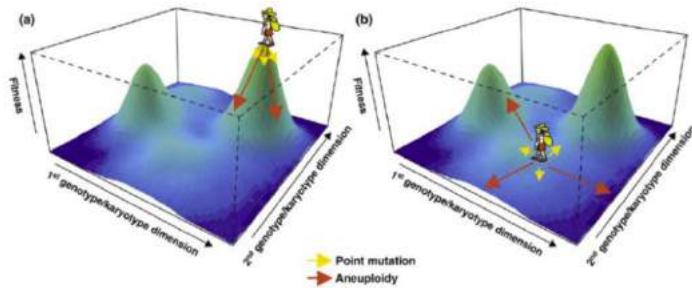


Figure 2-25 The Biology of Cancer (© Garland Science 2007)

## 基因組不穩定和突變的發生

*The capacity to blunder slightly is the real marvel of DNA. Without this special attribute, we would still be anaerobic bacteria and there would be no music.*  
-Lewis Thomas. Biologist, 1979



19

## Boveri's hypothesis on the origin of cancer

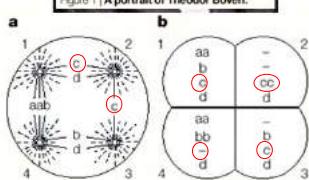


Figure 2 | Multiple cell poles cause unequal segregation of chromosomes. **a** | Boveri showed that fertilization of sea-urchin eggs by two sperm results in multiple cell poles. Individual chromosomes then attach to different combinations of poles — for example, one copy of chromosome c is attached to poles 1 and 2, and one copy is attached to poles 2 and 3. **b** | Chromosomes are segregated to the four poles at cell division, leaving some cells with too many copies of the chromosomes and some with too few — for example, cell 2 has two copies of chromosome c and cell 4 has none.

Nature Rev Cancer. 1:77. 2001

### 海膽胚胎發育的觀察 (1888-1902)

- 為使胚胎正常發育，受精卵中必須要有完整而正確的染色體組成。
  - 腫瘤起因於一個單細胞中其染色體組成被擾亂，導致細胞不受控制地細胞分裂。
  - 中心體會導致染色體錯誤分離而產生異倍體，而此現象與腫瘤發生有關。
- 癌變為輻射、物理性或化學性傷害、或致病微生物造成有絲分裂異常和不受控制的細胞生長所引起的。

20

## 肇因於DNA修復的遺傳缺陷引起的家族性癌症 Human familial cancer syndromes due to inherited defects in DNA repair

Name of syndrome	Name of gene	Cancer phenotype	Enzyme or process affected
HNPPCC	(4–5 genes) <sup>a</sup>	colonic polyposis	mismatch repair enzymes
XP <sup>b</sup>	(8 genes) <sup>b</sup>	UV-induced skin cancers	nucleotide-excision repair
AT <sup>c</sup>	ATM	leukemia, lymphoma	response to dsDNA breaks
AT-like disorder <sup>c</sup>	MRE11	not yet determined	dsDNA repair by NHEJ
Familial breast, ovarian cancer	BRCA1, BRCA2 <sup>d</sup>	breast and ovarian carcinomas	homology-directed repair of dsDNA breaks
Werner	WRN	several cancers	exonuclease and DNA helicase <sup>e</sup> , replication
Bloom	BLM	solid tumors	DNA helicase, replication
Fanconi anemia	(9 genes) <sup>f</sup>	AML, HNSCC	repair of DNA cross-links and ds breaks
Nijmegen break <sup>g</sup>	NBS	mostly lymphomas	processing of dsDNA breaks, NHEJ
Li-Fraumeni	TP53	multiple cancers	DNA damage alarm protein
Li-Fraumeni	CHK2	colon, breast	kinase signaling DNA damage

<sup>a</sup>Five distinct MMR genes are transmitted as mutant alleles in the human germ line. Two MMR genes—MSH2 and MLH1—are commonly involved in HNPCC; two other MMR genes—MSH6 and PMS2—are involved in a small number of cases; a fifth gene, PMS1, may also be involved in a small number of cases.

<sup>b</sup>Xeroderma pigmentosum, at least eight distinct genes, seven of which are involved in NER. The seven genes are named XPA through XPG.

An eighth gene, XPV, encodes DNA polymerase  $\eta$ .

<sup>c</sup>Ataxia telangiectasia, small number of cases.

<sup>d</sup>Mutant germ-line alleles of BRCA1 and BRCA2 together may account for 10–20% of identifiable human familial breast cancers.

<sup>e</sup>An exonuclease digests DNA or RNA from one end inward; a DNA helicase unwinds double-stranded DNA molecules.

<sup>f</sup>Nine genes have been cloned and at least eleven complementation groups have been demonstrated. Complementation group J encodes the BACH1 protein, the partner of BRCA1.

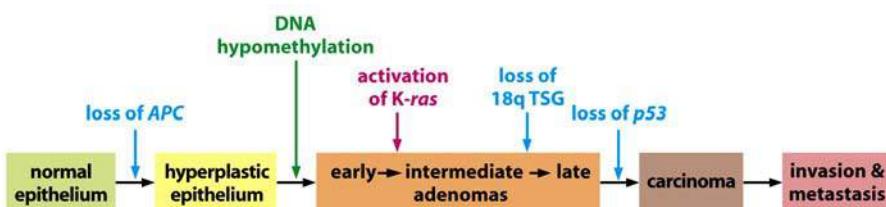
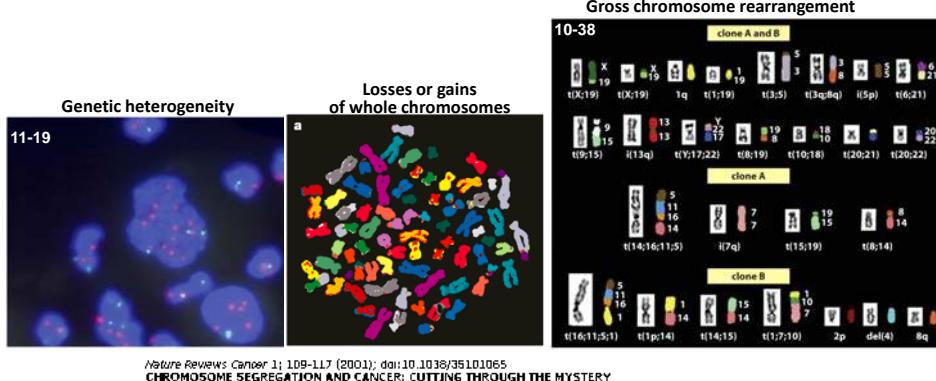
<sup>g</sup>The NBS1 protein (termed nibrin) forms a physical complex with the Rad50 and Mre11 proteins, all of which are involved in repair of dsDNA breaks. The phenotypes of patients with Nijmegen break syndrome are similar but not identical to those suffering from AT.

Adapted in part from B. Alberts et al., Molecular Biology of the Cell, 4th ed. New York: Garland Science, 2002; and from E.R. Fearon, *Science* 278:1043–1050, 1997.

21

## Genetic instability in cancers

### 基因組不穩定



## 異倍體(非整倍體, 染色體數目非46條)發生機率

Table 1 | Frequency of aneuploidy

Cell division	Method of detection	Incidence of aneuploidy or chromosome mis-segregation rate*	Refs
<b>Mitotic division</b>			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	Plasmid and YAC loss	0.001–0.01%	19–22
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	Minichromosome loss	0.01%	137
Human tissue culture cells	FISH	~1%	23,24
Mouse keratinocytes	Single-cell sequencing	2.7%	26
Human keratinocytes	Single-cell sequencing	0%	26
Human and mouse brain	Single-cell sequencing	3–5%	26,34
Human and mouse liver	Single-cell sequencing	~5%	26
Human tissue culture cells displaying CIN	FISH	20–100%	23
Cancer	SKY	>85%	6,138
<b>Meiotic division</b>			
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>	YAC mis-segregation	~4%	19
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>	Minichromosome loss	~4%	139
<i>Drosophila melanogaster</i>	SKY	~0.1%	140–142
Mouse fertilized eggs	SKY	1–2%	143
Human sperm	SKY	1–4%	144,145
	FISH	1–3%	146
Human oocytes	SKY	10–35%	147,148
	FISH	20–70%	147,148
	CGH	30–75%	149,150
Zygotes (human)	FISH and SKY	5–25%	17
Spontaneous abortions (human)	SKY	35%	17,36,37
Stillbirths (human)	SKY	4%	17,36,37
Newborns (human)	SKY	0.3%	17,36,37

CGH, comparative genomic hybridization; CIN, chromosomal instability; FISH, fluorescence in situ hybridization; SKY, spectral karyotyping; YAC, yeast artificial chromosome. \*Plasmid, minichromosome and YAC loss measure mis-segregation rates; SKY, FISH, CGH and single-cell sequencing measure incidence of aneuploidy.

NATURE REVIEWS | MOLECULAR CELL BIOLOGY

VOLUME 16 | AUGUST 2015 | 473

23

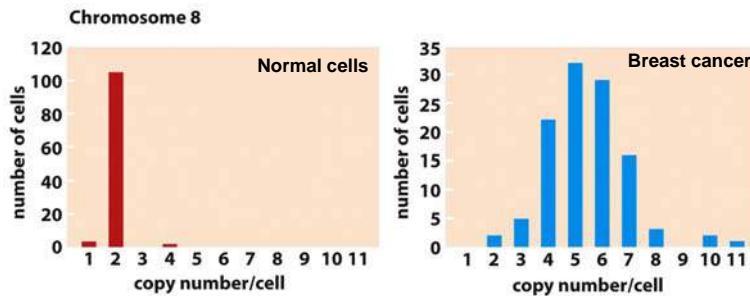
Table 1 肿瘤中異倍體的發生機率

The majority of human cancers are near-diploid.

	Number of tumors that have not gained or lost chromosomes*	Number of aneuploid tumors with a near-diploid number of chromosomes ( $\leq 68$ )	Number of aneuploid tumors with a near-tetraploid number of chromosomes ( $\geq 69$ )
<b>Solid tumors</b>			
Astrocytoma, grade III–IV	10	228	62
Basal cell carcinoma	23	75	4
Breast cancer	31	140	29
Cervical cancer	4	51	29
Colon adenocarcinoma	1	124	19
Embryonal rhabdomyosarcoma	9	53	12
Hepatoblastoma	17	80	3
Leiomyosarcoma	7	68	34
Lung cancer	36	119	45
Malignant melanoma	30	138	31
Neuroblastoma	28	109	58
Osteosarcoma	6	86	59
Ovarian cancer	5	158	37
Prostate cancer	16	141	43
Retinoblastoma	10	111	1
Squamous cell carcinoma	12	149	39
Teratoma	3	166	31
Percent of solid tumors (n = 2780)	8.9%	71.8%	19.3%
<b>Haematopoietic cancers</b>			
Acute myeloid leukemia	88	207	3
Adult T-cell lymphoma/leukemia	21	224	8
B-prolymphocytic leukemia	20	72	1
Burkitt lymphoma/leukemia	86	75	2
Chronic myeloid leukemia	90	110	0
Follicular lymphoma	55	228	17
Hodgkin disease	26	129	77
Multiple myeloma	64	217	17
T-prolymphocytic leukemia	25	111	0
Percent of haematopoietic cancers (n = 1973)	24.1%	69.6%	6.3%
Percent of solid and haematopoietic cancers (n = 4753)	15.2%	70.9%	13.9%

\* These cancer cells have 46 chromosomes containing translocations, inversions, deletions and/or additions but have not gained or lost entire chromosomes.

### Chromosome instability in cultured cancer cells

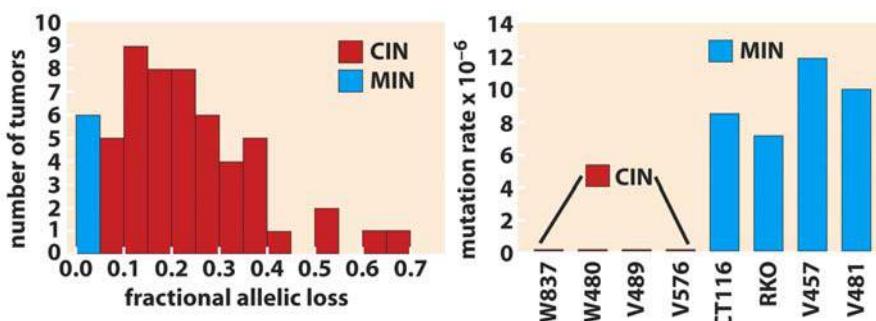


The copy number of chromosome 8 was measured using FISH. Almost all the normal cells had 2 copies of chromosome 8 while the copy number of ch. 8 varied extensively in breast cancer cells.

The great cell-to-cell variability of chromosome number indicates that fluctuations of this number continue to occur as these cells are propagated.

25

### Chromosome instability vs. gene mutation



The presence of CIN can be gauged by measuring the loss of alleles from chromosome arms. The CIN colon cancers have lost heterozygosity (LOH, mainly due to loss of whole chromosomes) while in MIN cancers the allelic loss is negligible.

In CIN cancer cell line, the inactivation mutation rate of *HPRT* gene is virtually zero. In contrast, the mutation rate is far more higher in the MIN cancer cell lines.

26

## 癌症成因

內在因素 - 種族、遺傳、年齡、性別。

外在因素 - 外來致癌因子造成細胞惡性轉型。

1. 化學: 香煙裡所含的多環碳化氫化合物。發霉的食品中所含的黃麴毒素，可以導致肝癌。

    有機化學工廠的廢料、焦油、煤煙、灰塵、汽車、廢料、芳香族美容劑染料、農藥類、殺蟲劑，若干食品附加劑（著色、調味、防腐劑等）過多的生殖質爾蒙、砷、水銀劑等化學因素

2. 物理: 放射線，當年長崎、廣島的居民及其後裔，至今仍有極高的血癌發生率

    長期的機械性刺激也被認為可以致癌，膽結石與膽癌，腎結石與腎盂癌之間，關係非常密切。

    日光、紫外線照射及局部加熱刺激，也是可能致癌因子。

3. 生物因素: 病毒干擾細胞的遺傳物質，導致突變而致癌。



### Risk Factors for Cancer the most-studied known or suspected risk factors for cancer.

- Age
- Alcohol
- Cancer-Causing Substances
- Chronic Inflammation
- Diet
- Hormones
- Immunosuppression
- Infectious Agents
- Obesity
- Radiation      雖然老化無可避免
- Sunlight      但限制或降低暴露於危險因子的生活方式，將可有效減低罹患特定癌症的機率
- Tobacco

### Ways to avoid or control things known to cause cancer.

- ✓ Changes in diet and lifestyle.
- ✓ Finding precancerous conditions early. Precancerous conditions are conditions that may become cancer.
- ✓ Chemoprevention (medicines to treat a precancerous condition or to keep cancer from starting).