

毒性劑量以及毒物的吸收、 分布和代謝

劉秉慧 老師

biingliu@ntu.edu.tw

02-23123456 #88602

Graduate Institute of
Toxicology



國立臺灣大學
National Taiwan University

Part I. Principle of Toxicology

Paracelsus (1493-1541) (巴拉塞爾, 毒理學之父)

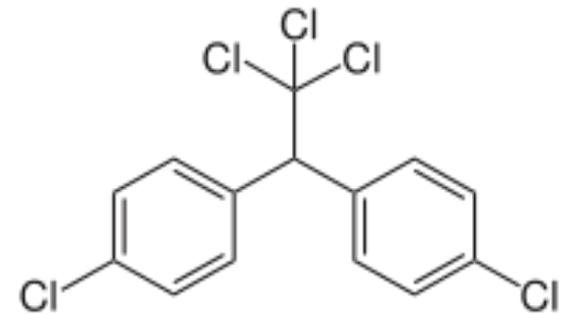
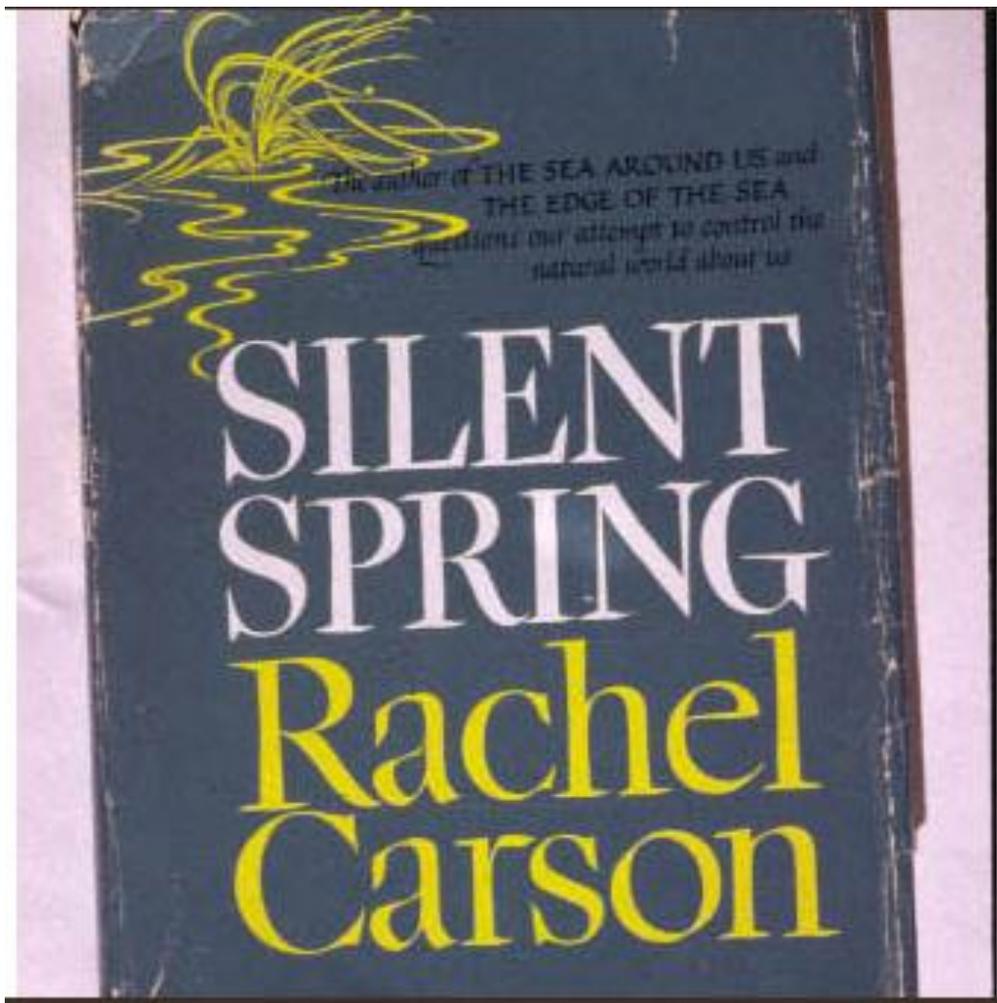
- What is there that is not poison? All things are poison and nothing is without poison. Solely the dose determines that a thing is not a poison

- 只有劑量決定毒性



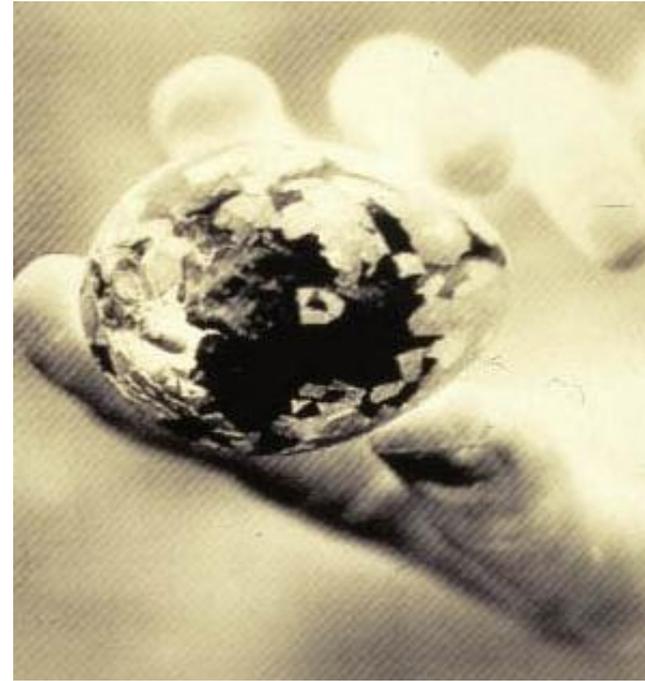
瑞士醫生煉金術士占星師

1962

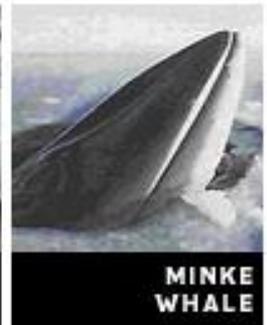


DDT被認為是一種永續性有機汙染物(POP, persistent organic pollutant)

- 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。



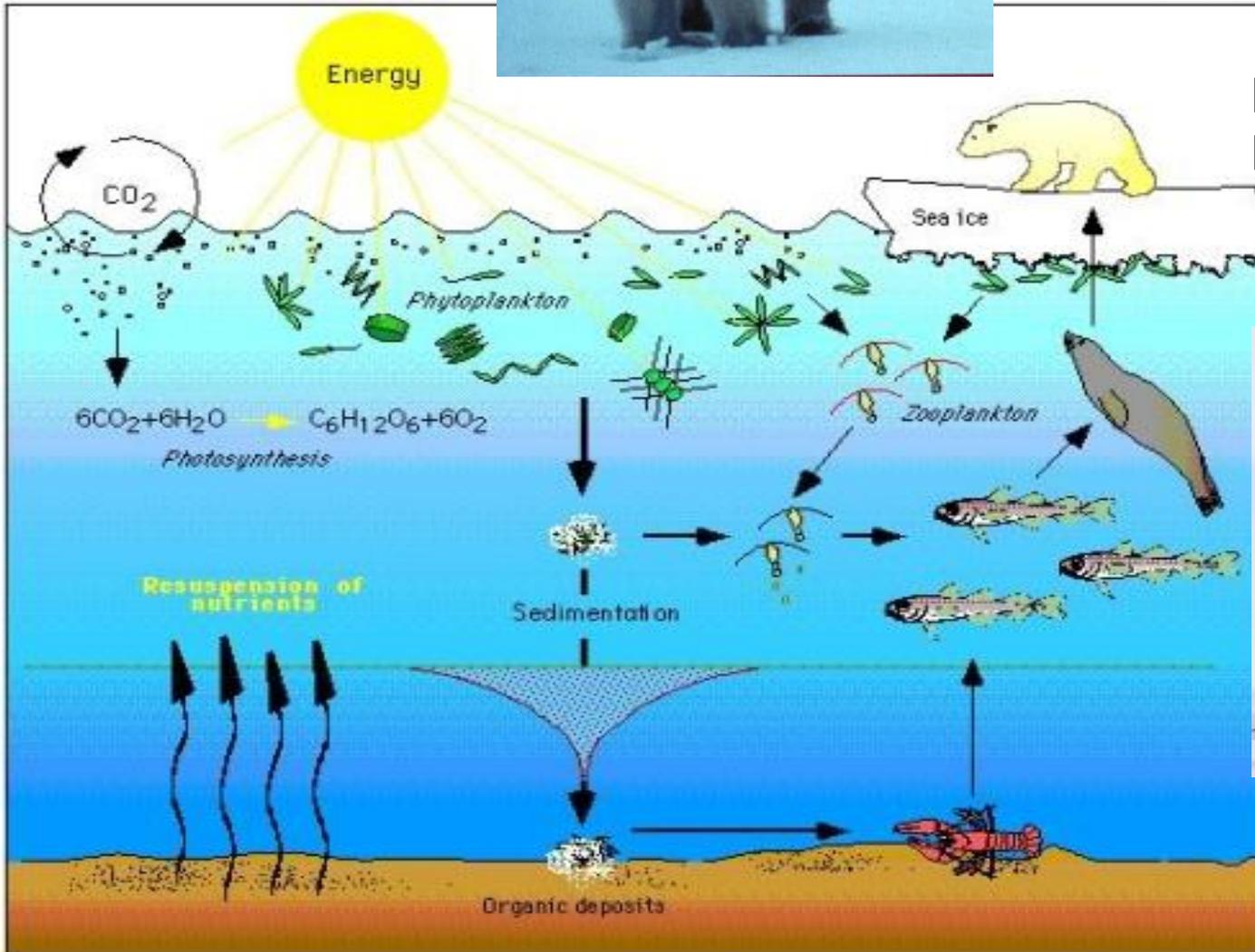
- 1972年，美國全面禁止使用DDT。
- 1973年，美國國會通過《瀕危物種法》。
- 1963年統計美國僅存500對美洲鷹，但在1994年統計，美國存在5000對美洲鷹，將近30年間成長了10倍。



BABY ELEPHANT SEAL

MINKE WHALE

bioaccumulation
biomagnification



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

Approximate Acute LD₅₀s of Some Representative Chemical Agents

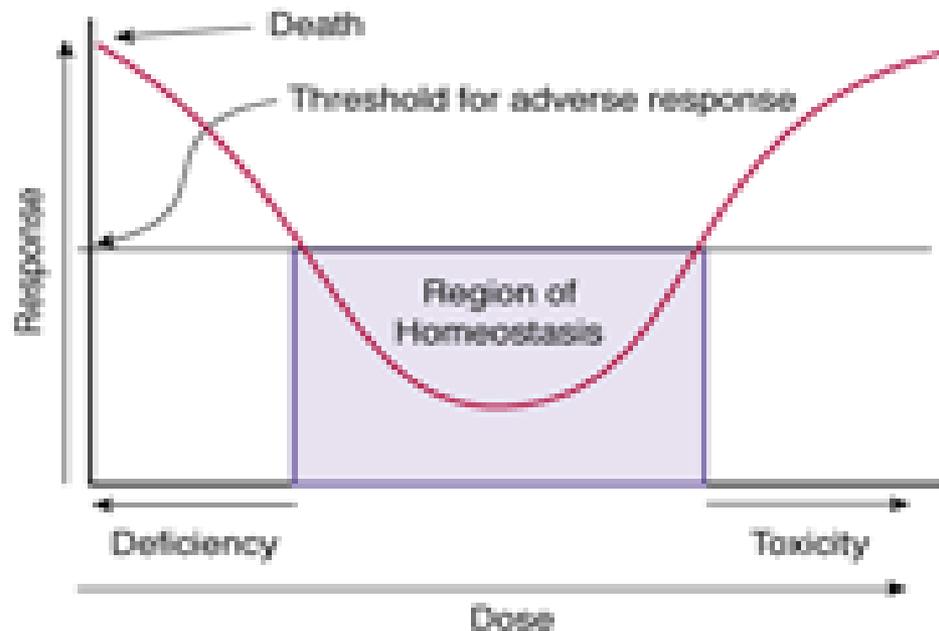
AGENT	LD ₅₀ , mg/kg*
Ethyl alcohol	10,000
Sodium chloride	4,000
Ferrous sulfate	1,500
Morphine sulfate	900
Phenobarbital sodium	150
Picrotoxin	5
Strychnine sulfate	2
Nicotine	1
<i>d</i> -Tubocurarine	0.5
Hemicholinium-3	0.2
Tetrodotoxin	0.10
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.00001

肉毒桿菌素

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，尤其是對心臟的副作用會大大減低，並成功把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

拖逾半世紀 上萬人受害 德藥廠向沙利竇邁畸形兒道歉

2012-09-02 01:27 | 中國時報 | 【陳文和／綜合報導】

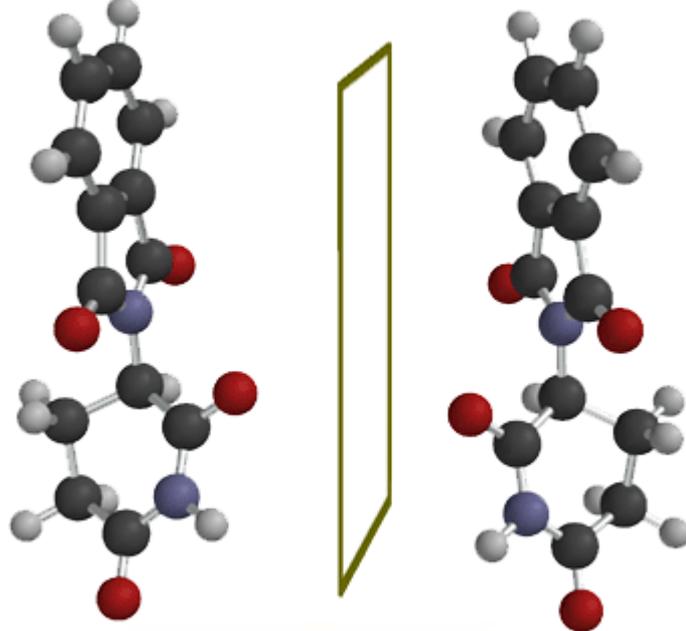


▲圖為1965年檔案照，主角是3歲小女孩，因其德國母親服用沙利竇邁，導致

德國格蘭泰（Gruenthal）藥廠在「沙利竇邁」（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。

沙利竇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竇邁，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。

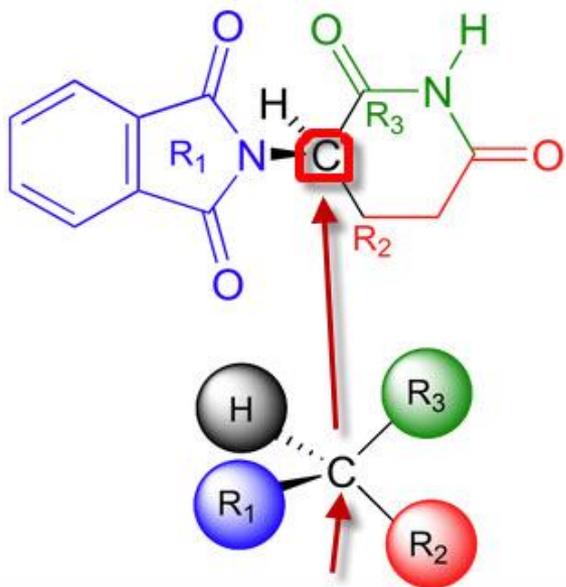
英國沙利竇邁受害者權益團體「Thalidomide UK」領導人艾斯貝里，本身也是受害者，一



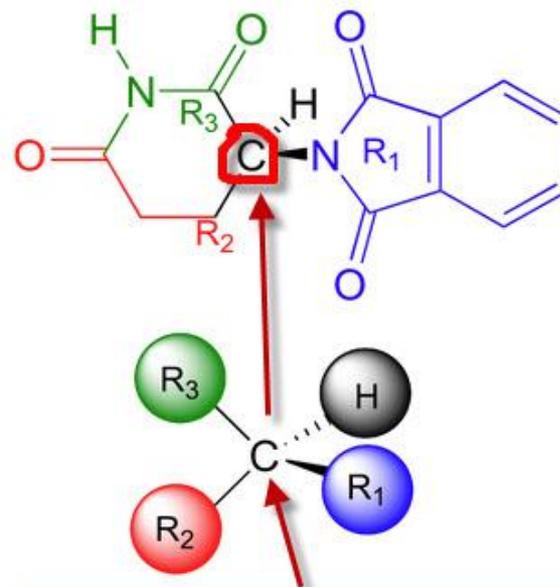
(R)-(+)-Thalidomide

(S)-(-)-Thalidomide

Mirror Image



(R) enantiomer, effective



(S) enantiomer, birth defect

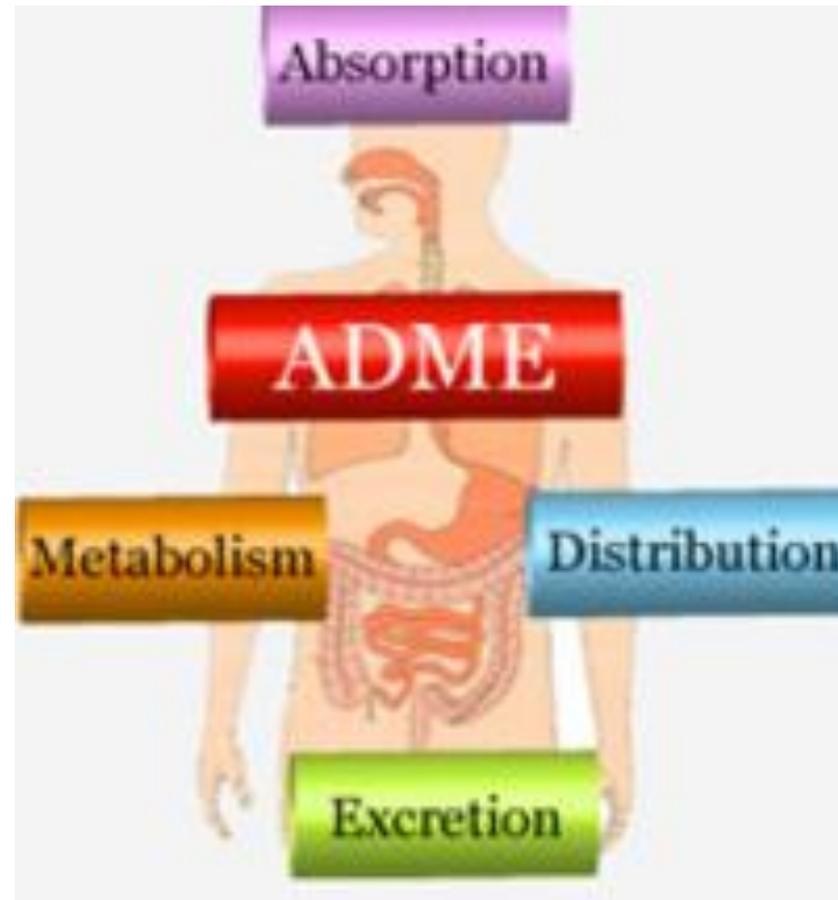
FDA在1998年核准將沙利竇邁用於痲瘋病人的痲瘋結節性紅斑(ENL)

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-a)產生抑制干擾素(Interferon-g)。 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(ICAM-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 ₂ ,F ₂ 組織胺 Serotonin及Acetylcholine拮抗

毒物的暴露、吸收、分布、代謝及移除

- 暴露 (Exposure)

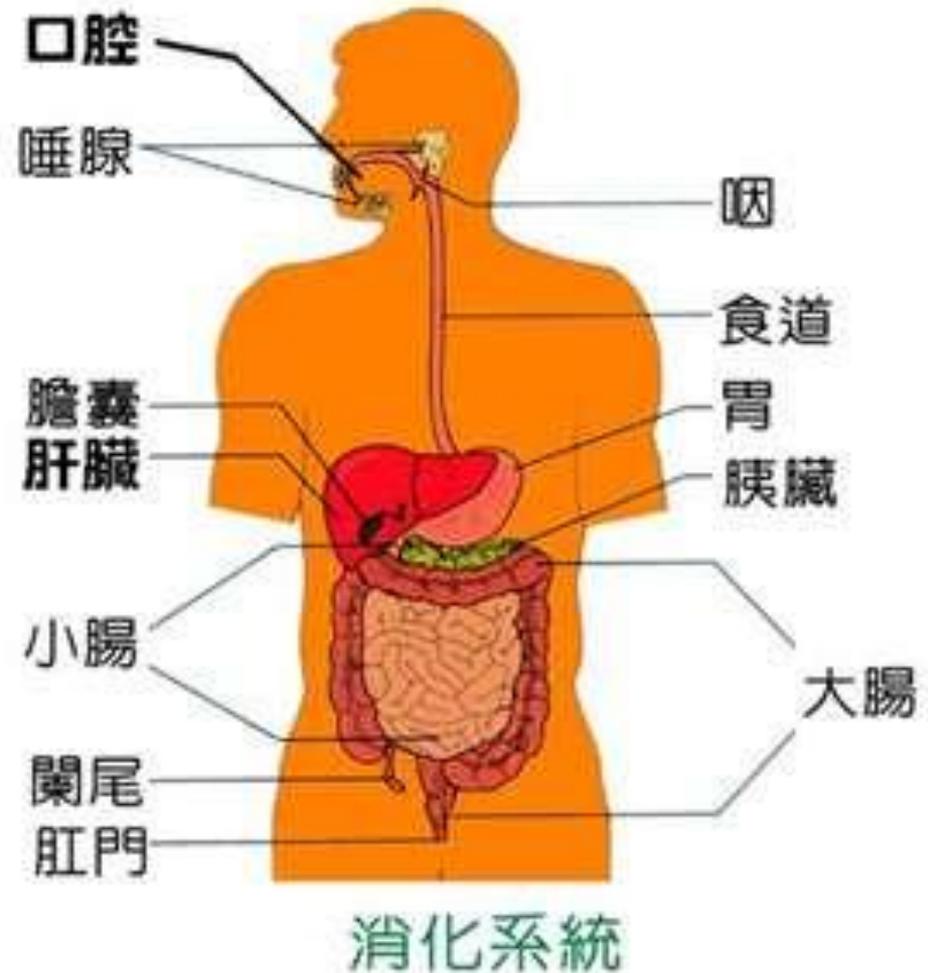
- **ADME**: A: 吸收 (Absorption)
D: 分布 (Distribution)
M: 代謝 (Metabolism)
E: 排泄 (Excretion)



暴露 (Exposure)

主要暴露途徑

- 消化道 (攝食)
- 肺部 (呼吸)
- 皮膚 (局部接觸、
皮下、真皮)



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。

1. 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。

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

3. 吸收的途徑：

(1) 靜脈注射 (iv)

(3) 腹腔注射

(5) 肌肉注射

(7) 口服 (oral)

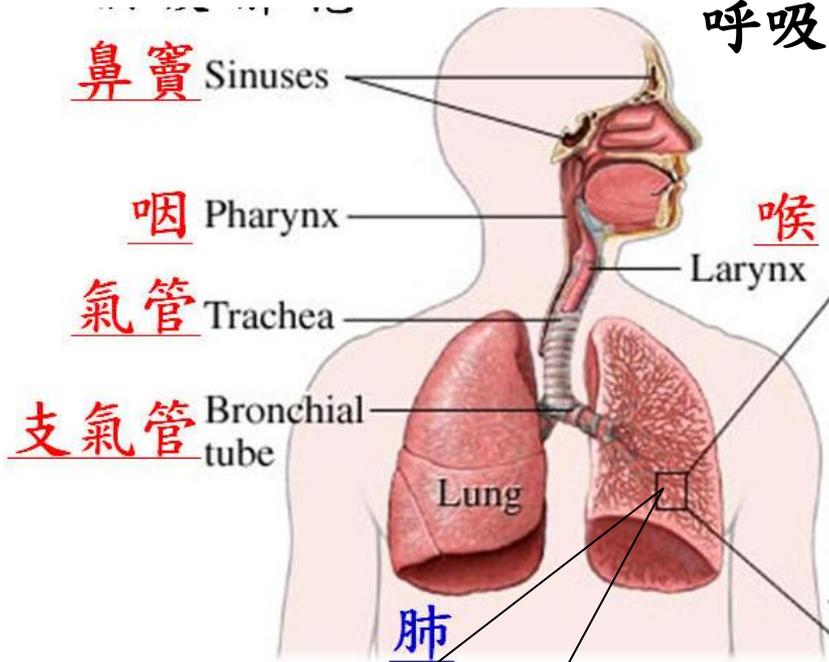
(2) 吸入 (inhalation)

(4) 皮下注射

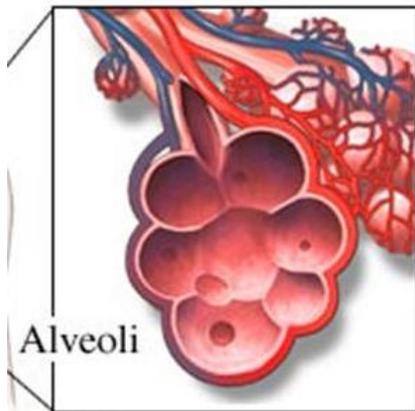
(6) 皮內注射

(8) 表皮吸收 (skin)

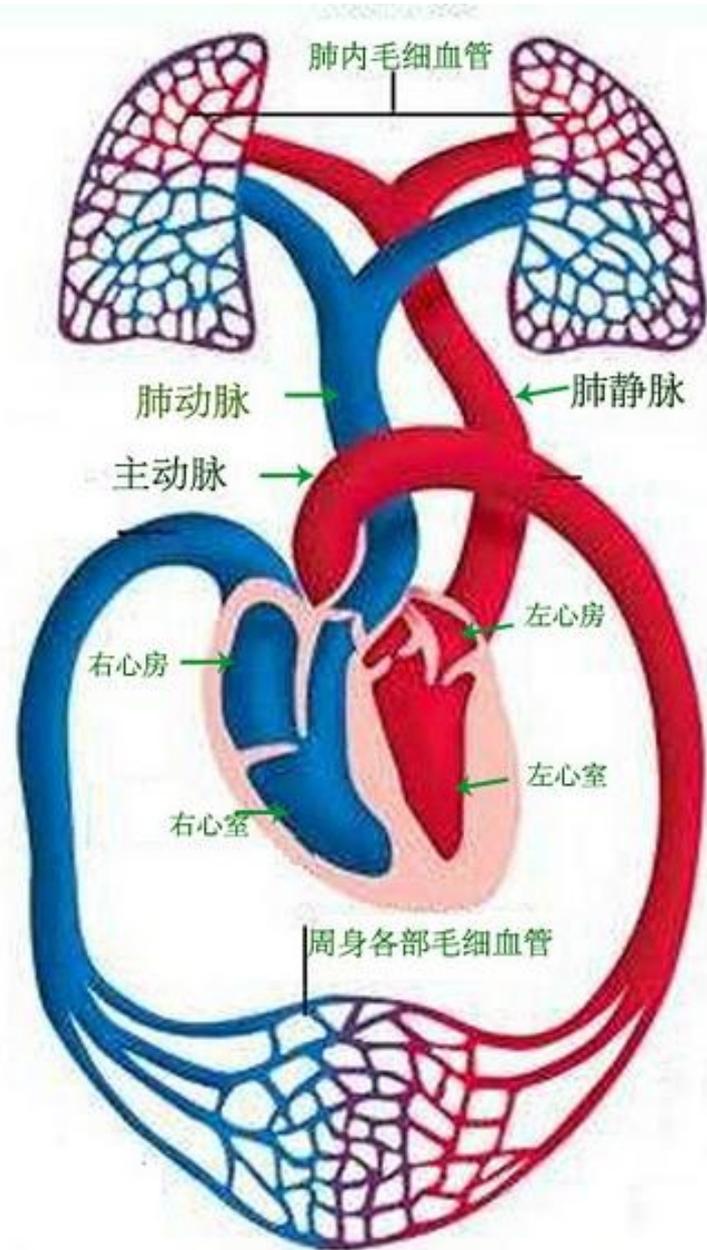
呼吸系統和循環



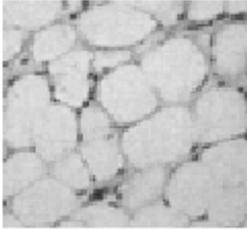
Bronchiole 細支氣管



肺泡



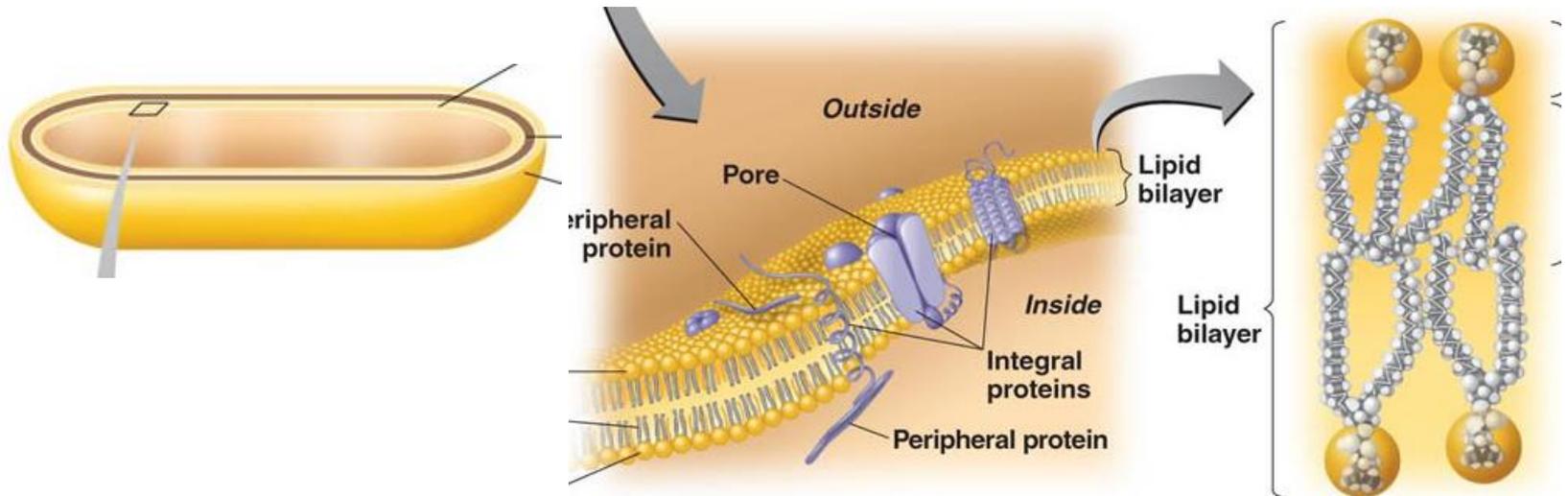
lipophilic (親油) or hydrophilic (親水) ?



lipophilic vs hydrophilic



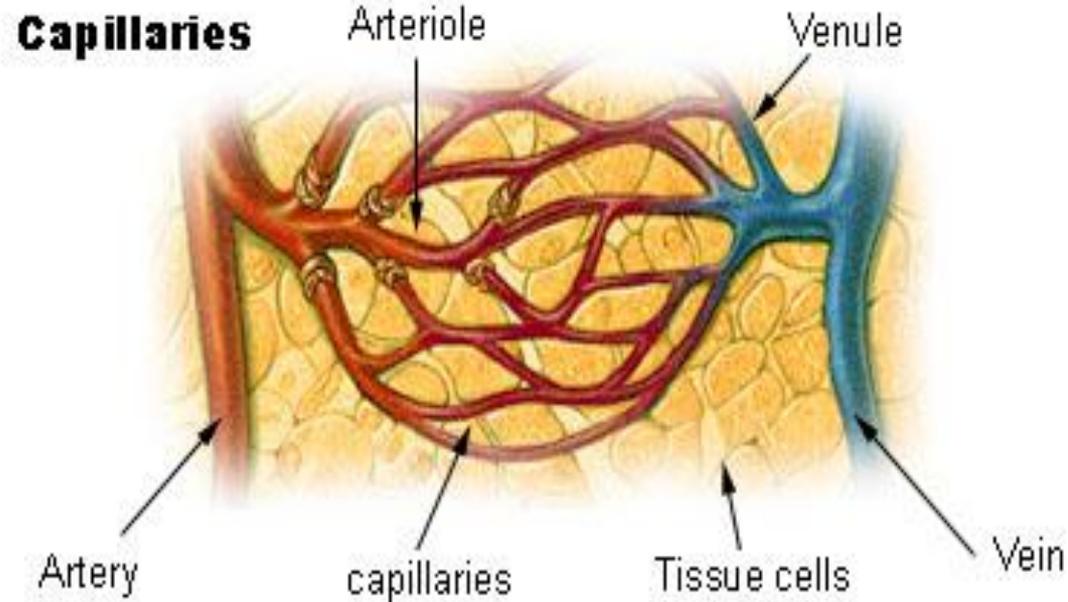
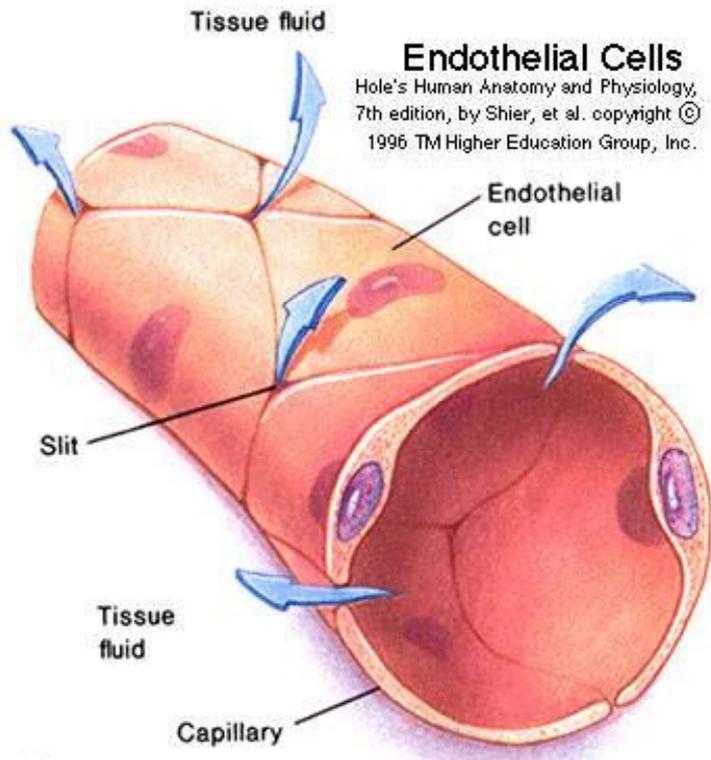
- 由於細胞膜是雙層磷脂質，因此親油性物質較容易通過細胞膜，且親油物質利用脂蛋白來運送並可以儲存在脂肪裡。
- 大多數的毒性外來物是親油性。



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→進入細胞間的間隙→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

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

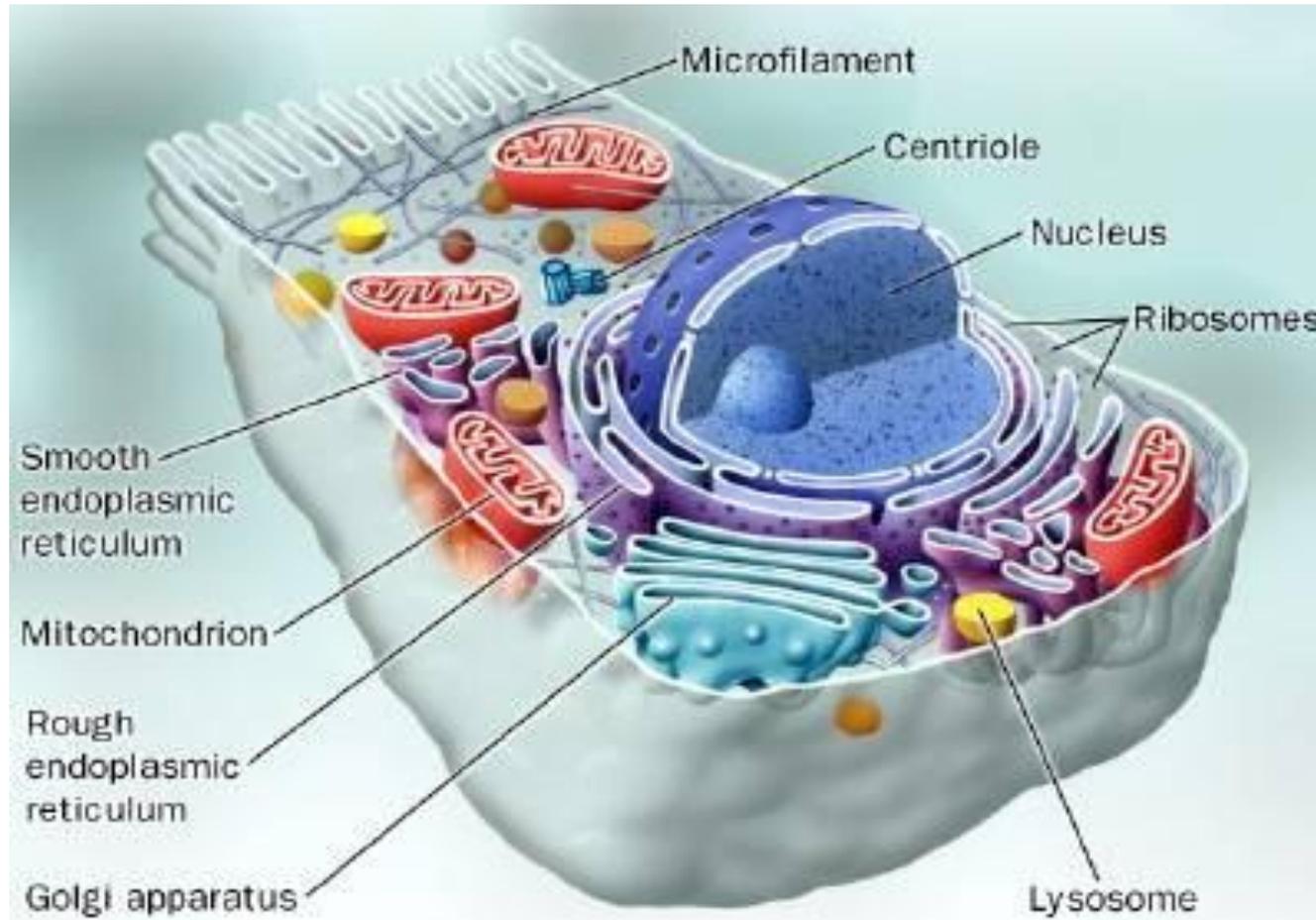
主要是加入一個官能基，增加其水溶性

◆ 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

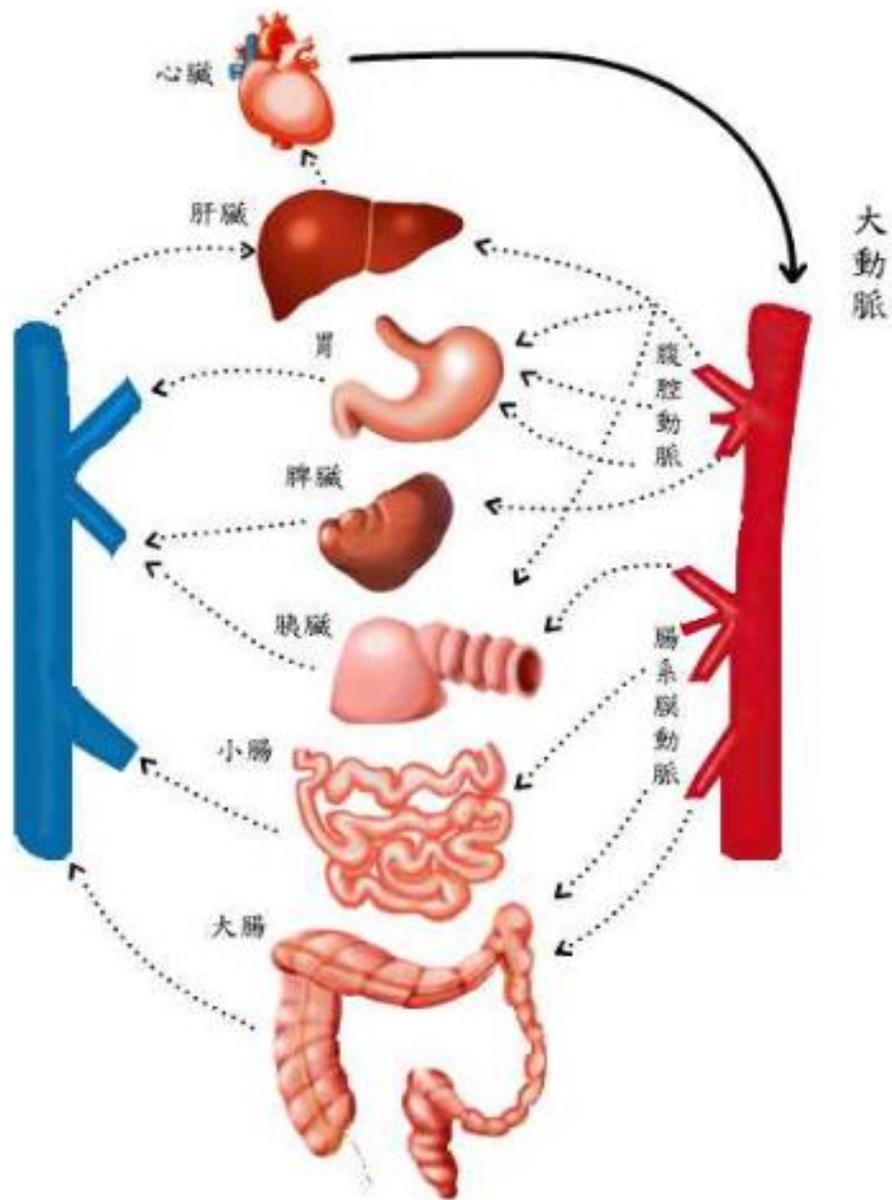
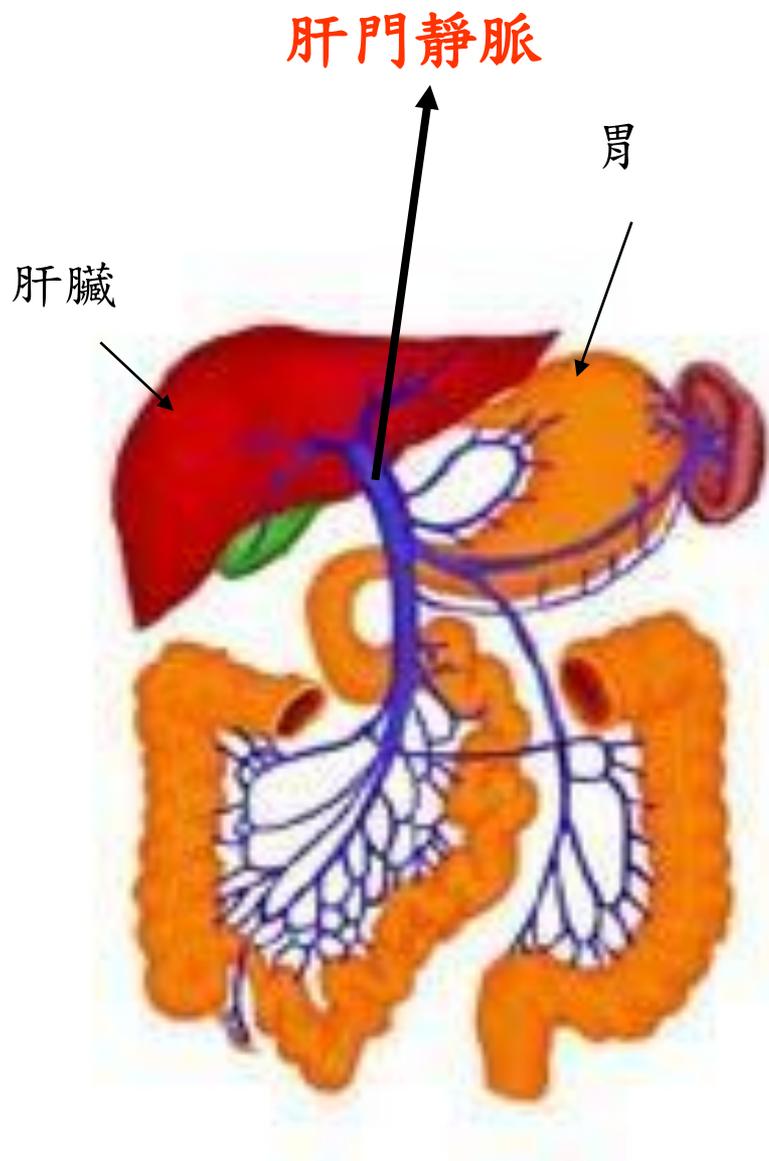
◆ 代謝酵素位於哪裡？

- 含量最多的器官為**肝臟及腎臟**
- phase I 酵素主要位於肝臟及其他細胞的內質網
- phase II 酵素 則有一部分分布在細胞質中



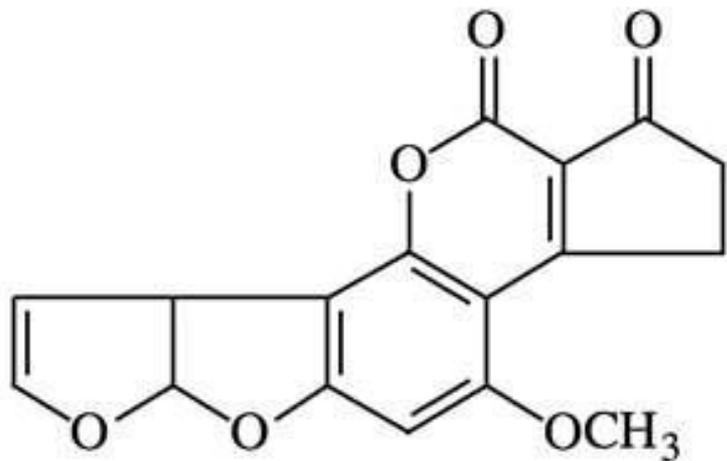
肝臟

- 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

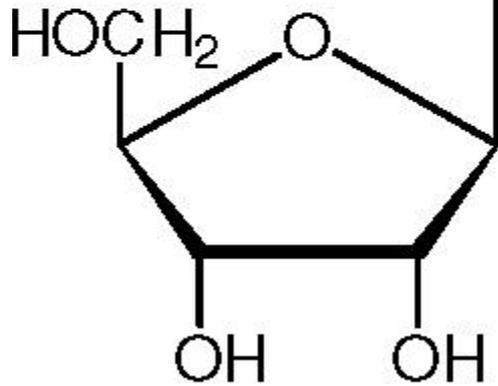
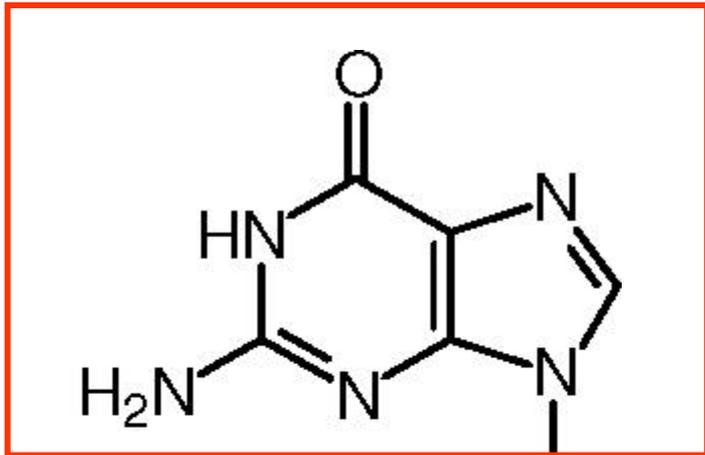


肝臟是解毒器官還是中毒器官？

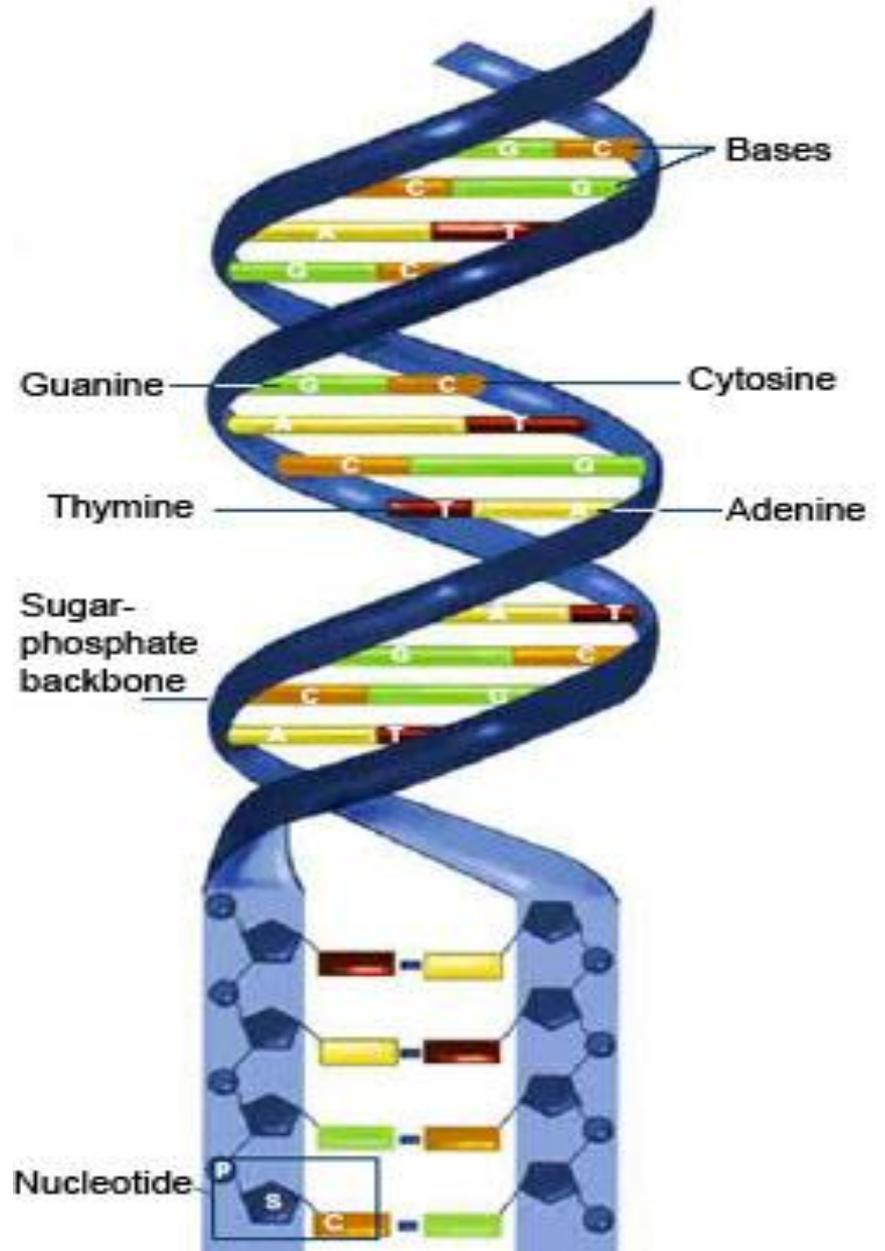
Aflatoxin (黃麴毒素)



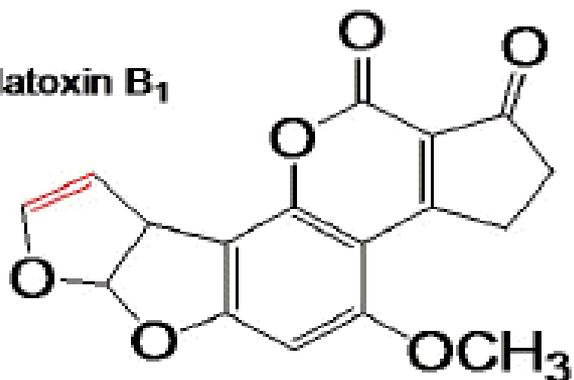
Guanine(鳥嘌呤鹼基)



guanosine

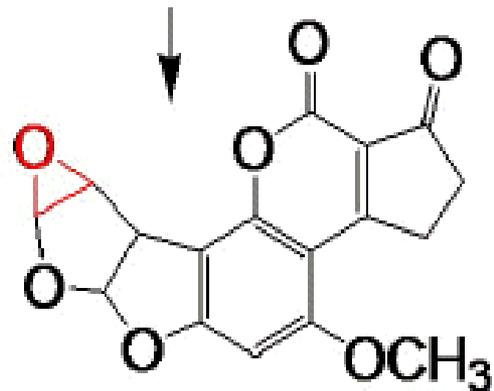


Aflatoxin B₁

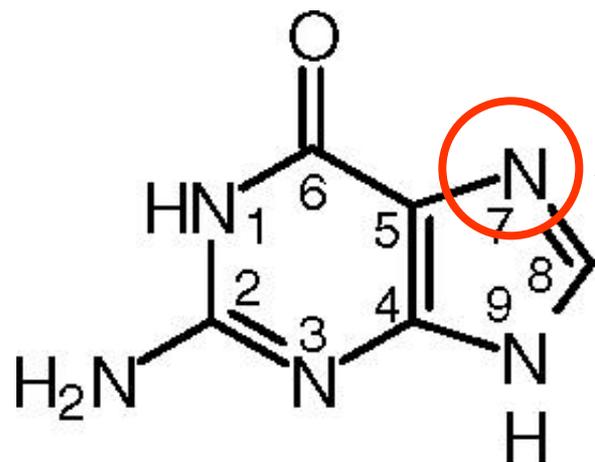


Metabolic
activation
by CYP450

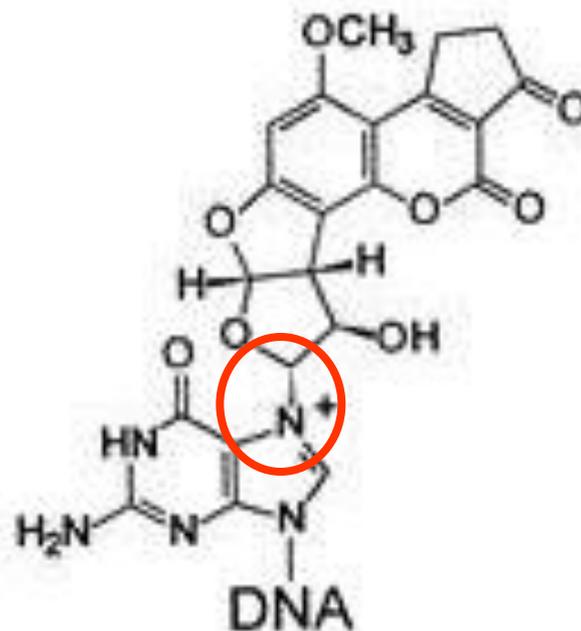
In the liver



Aflatoxin B₁-8,9-epoxid



Guanine(鳥嘌呤鹼基)



AFB₁-N7-Gua

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：

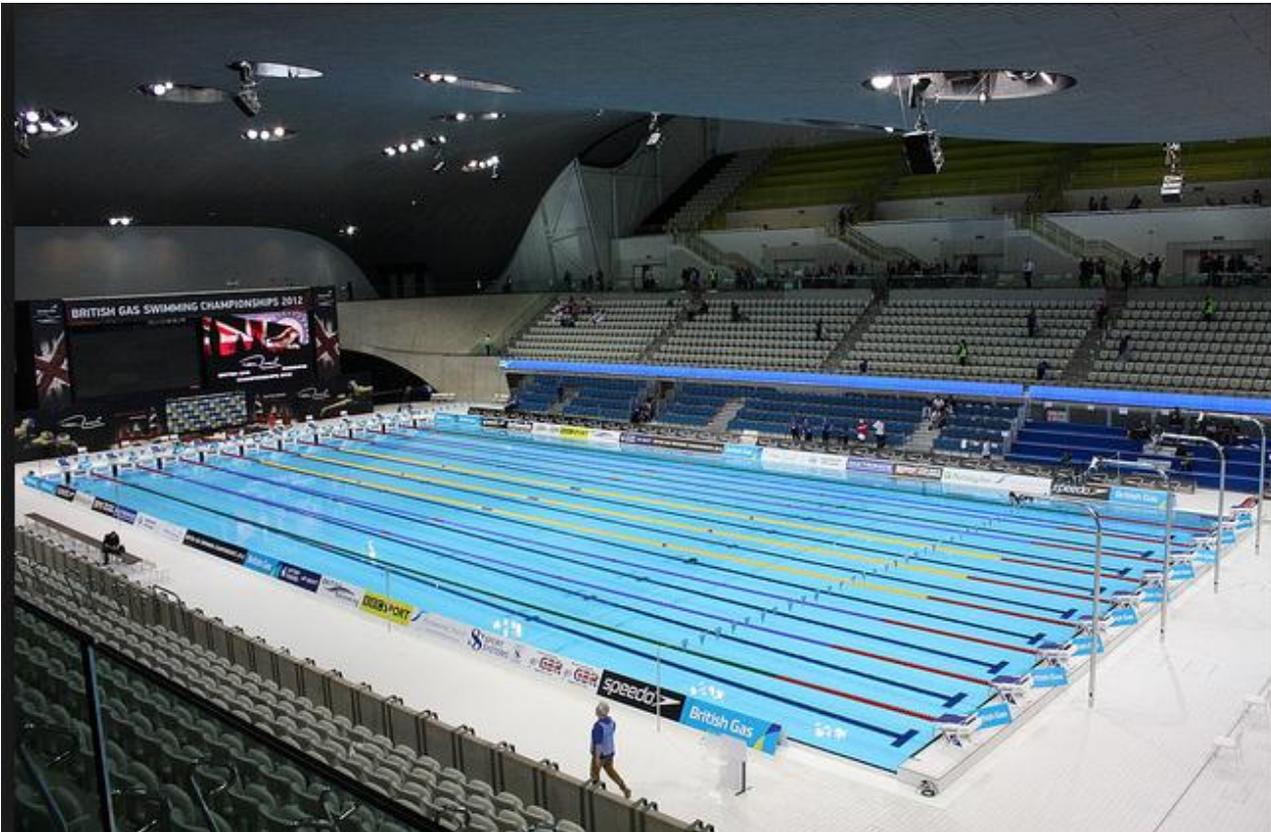
有害物質	限量標準	適用範圍
黃麴毒素	15PPb	八角茴香、紅棗、大腹皮、女貞子、小茴香、山楂、山茱萸、枸杞子、胡椒、麴類、延胡索、黃耆蓮子

ppm (parts per million) 百萬分之一

- 1000000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 =1000000公斤穀物中 含有1克毒物



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

Elimination



全球洗腎人數比率 台灣最高

- 愛腎、護腎從注意用藥做起 -

依據美國腎臟登錄系統 (USRDS) 2007 年報公佈最新的全球尿毒症排行，台灣竟是全世界洗腎病患佔總人口比率 (盛行率) 與每年新增加洗腎病患比率 (發生率) 雙料冠軍。

心痛之餘，面對「尿毒新國病」，醫改會認為，除探討洗腎的醫療資源分配和鼓勵捐腎以利換腎外，更需正本清源思考壞腎的背後原因，特別是不當用藥問題。

「預防勝於治療」，在尿毒症上就是：「事前避免使用一毫克可能引發腎毒性的藥物，勝過事後一公升的洗腎藥水」。

洗腎王國換人當！台灣洗腎發生率連5年下降

新版體驗

PK! 此新聞

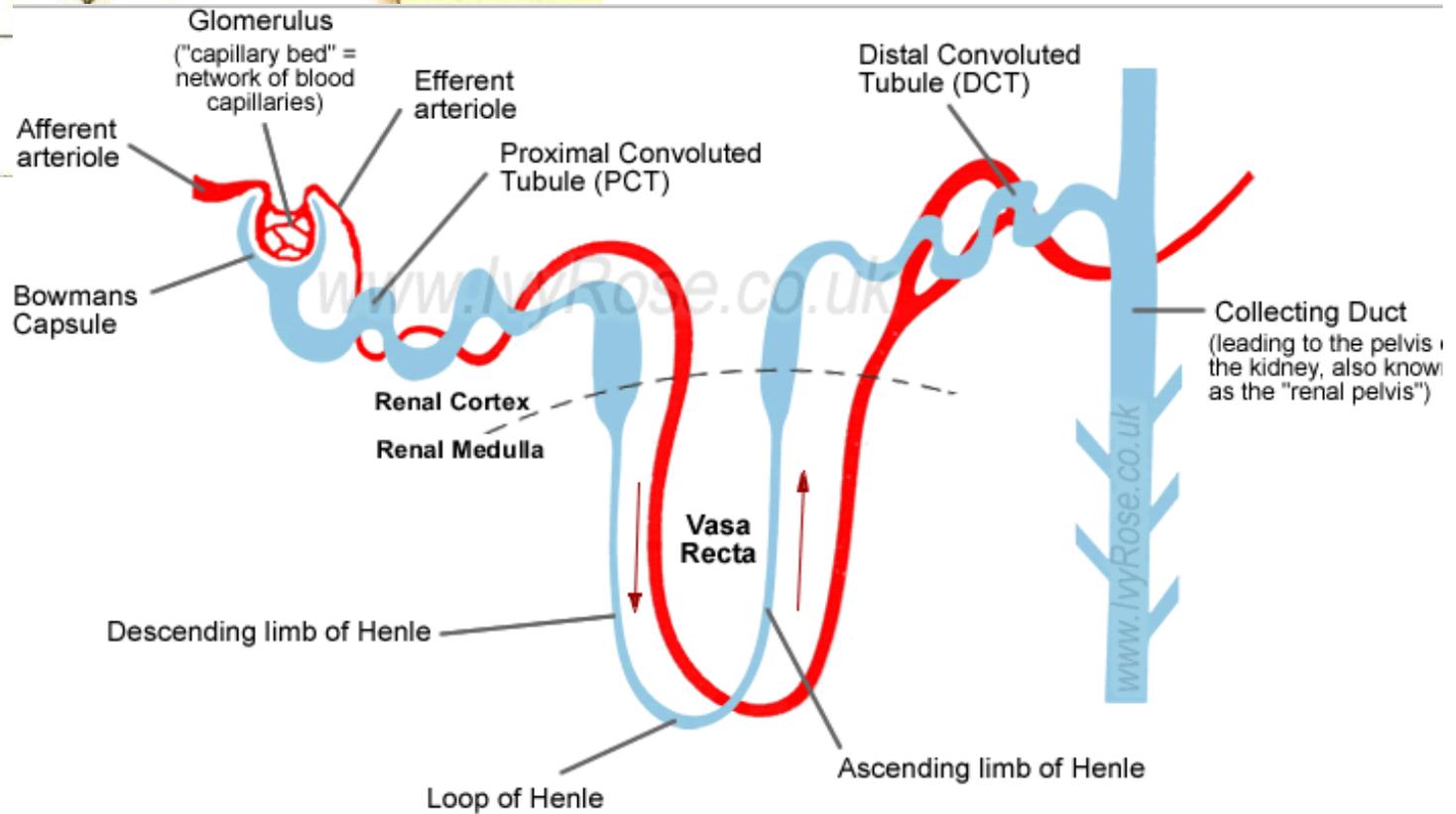
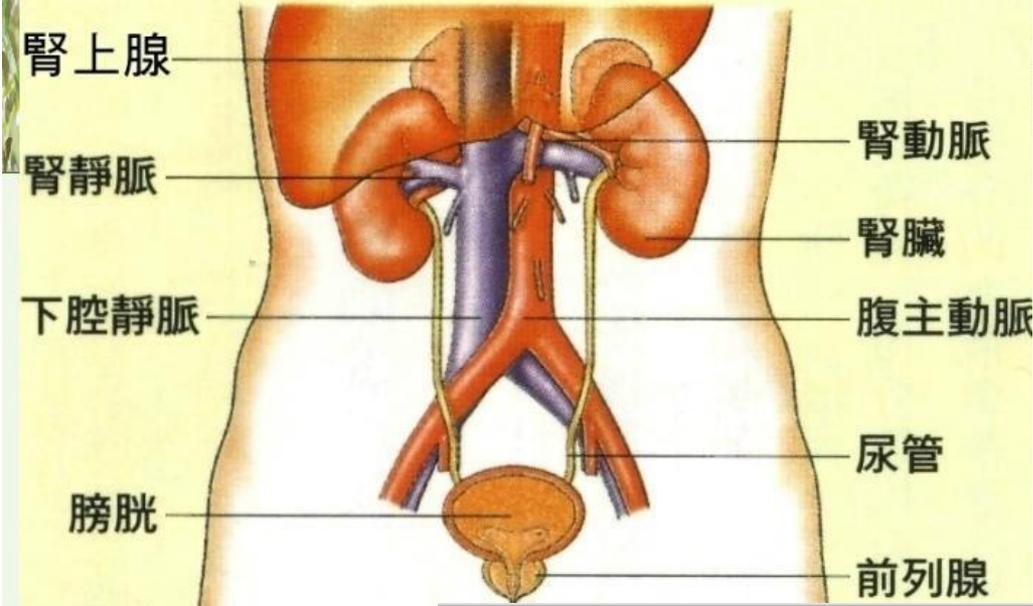


欣傳媒/記者丁彥伶/台北報導 2012-03-07 20:40

調整字級：小 中 大 特 [▶ 討論 \(+\)](#)

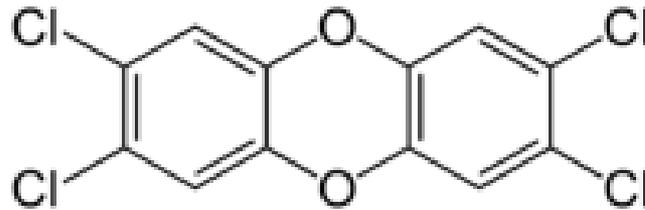


在明天 (3月8日) 世界腎臟病日前傳來好消息，台灣已經不再是「洗腎王國」了，高雄醫學大學腎臟照護學系，暨台灣腎臟醫學會慢性腎臟病防治委員會主委黃尚志表示，台灣透析發生率從2005年開始持平後，便連續緩慢降低，據2011年的統計顯示，台灣洗腎發生率已從全球第1退為第4名，洗腎王國換人做！



毒性測試的方法和意義

(戴奧辛 Dioxin)

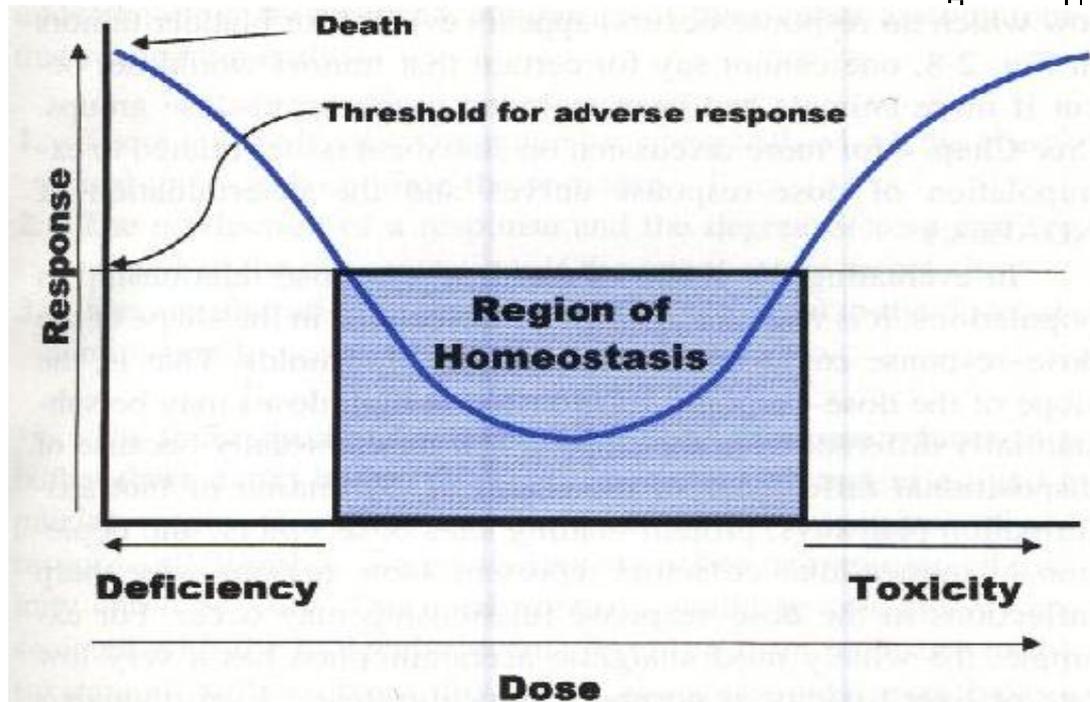
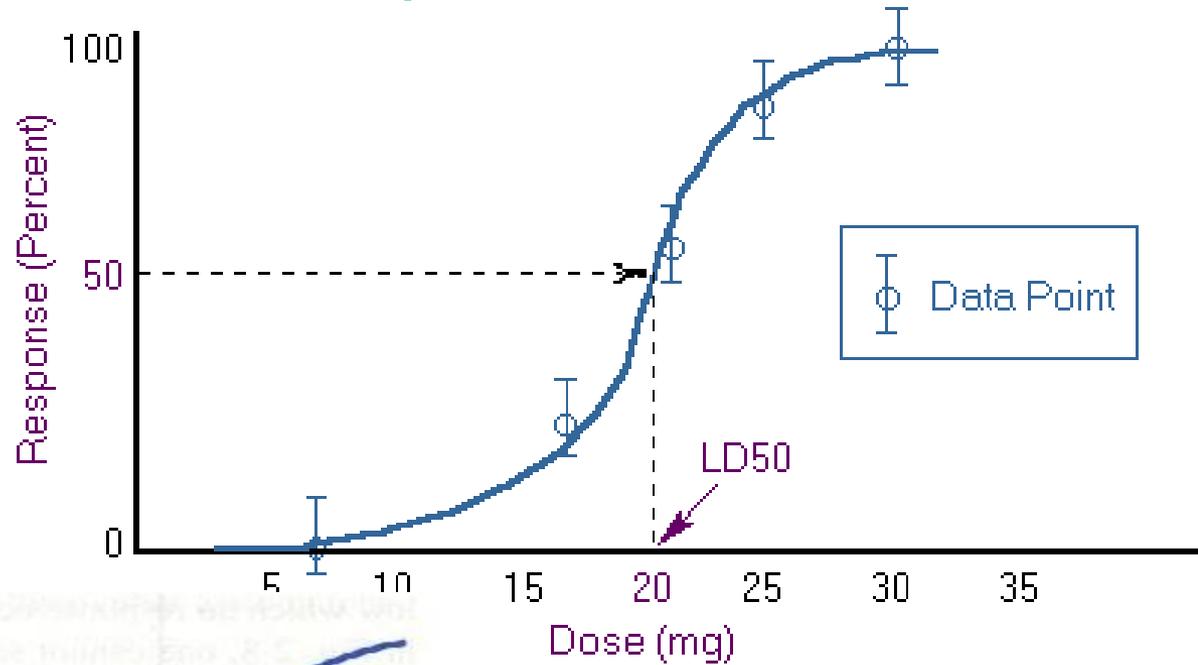


2,3,7,8-TCDD



Dose-response curve (劑量反應曲線)

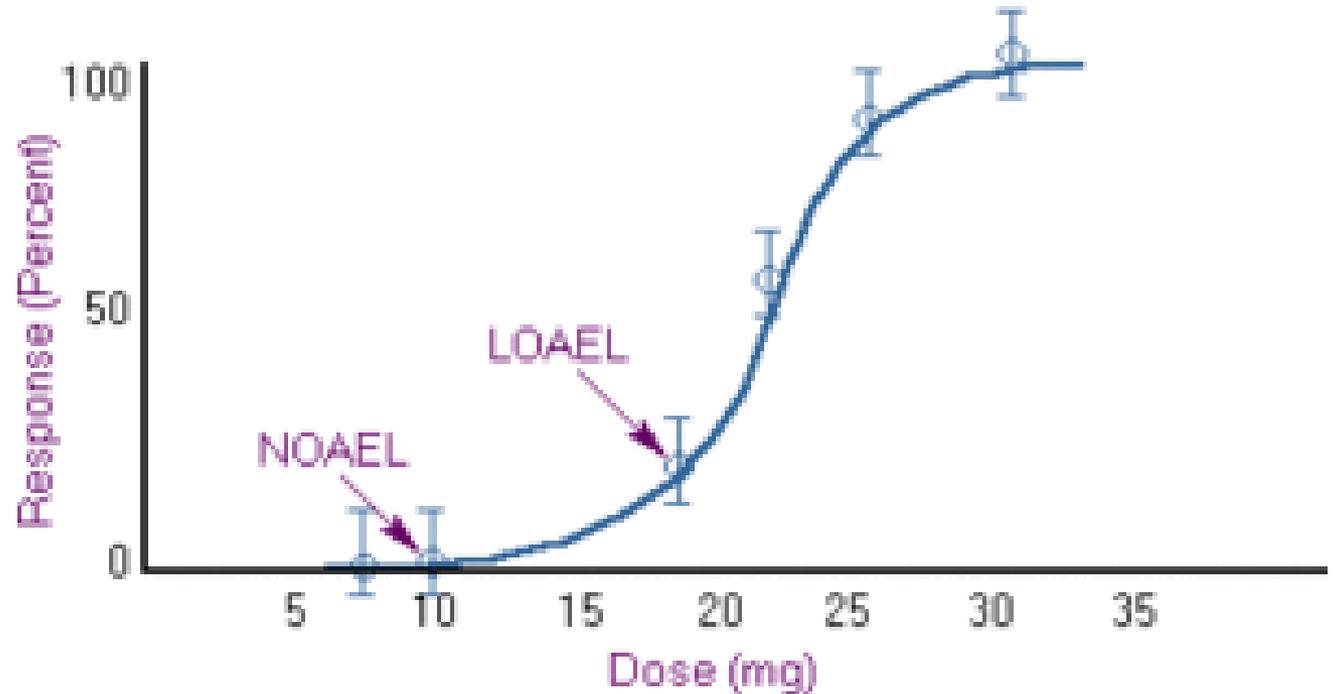
acute toxicity
(急毒性測試)



For essential substance such as vitamin or trace element

- 28天毒性測試

- 90天毒性測試



NOAEL : no observable adverse effect level (in the most sensitive tested animal) 沒有可觀察到的不良影響

Acceptable daily intake

- 每日連續食用食物或飲用水中的某物質(食品添加物，畜產用藥 或農藥殘餘劑量) 而不會造成可察覺到的健康風險的一個每日安全攝取量建議值。以體重為基準，ADI的單位為：毫克/每公斤體重 (mg/kg)

◦ $ADI = NOAEL / \text{safety factor}$

■ 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



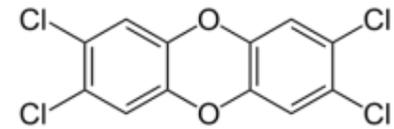
LD 50 value : i.p. 1.2 mg/kg

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

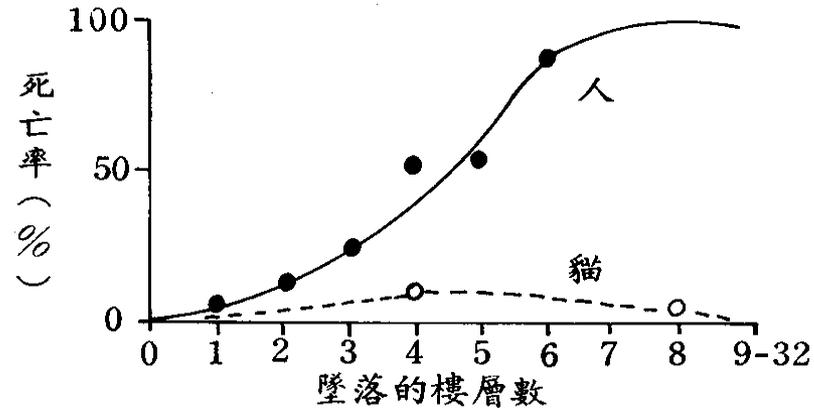
Scientific American 1986, 254, 29-35.

- ☆ **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 認為糖精對人類健康不再具有潛在危害

