

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

02-23123456 #88602

Graduate Institute of  
Toxicology



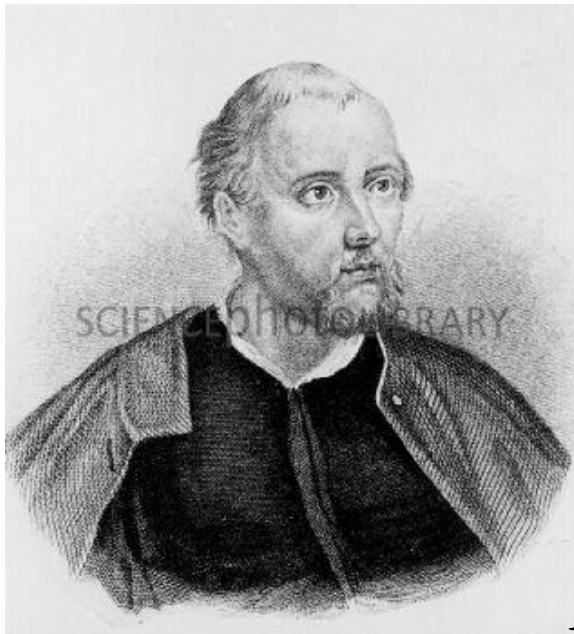
國立臺灣大學  
National Taiwan University

# Part I. Principle of Toxicology

Paracelsus (1493-1541) (巴拉塞爾, 毒理學之父)

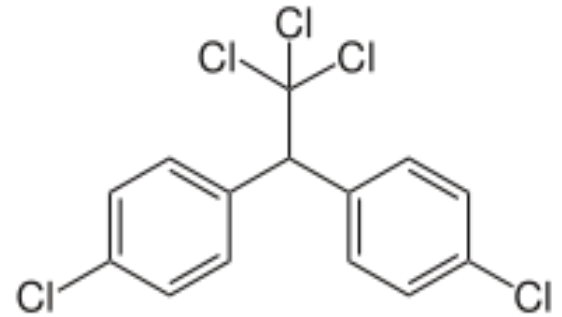
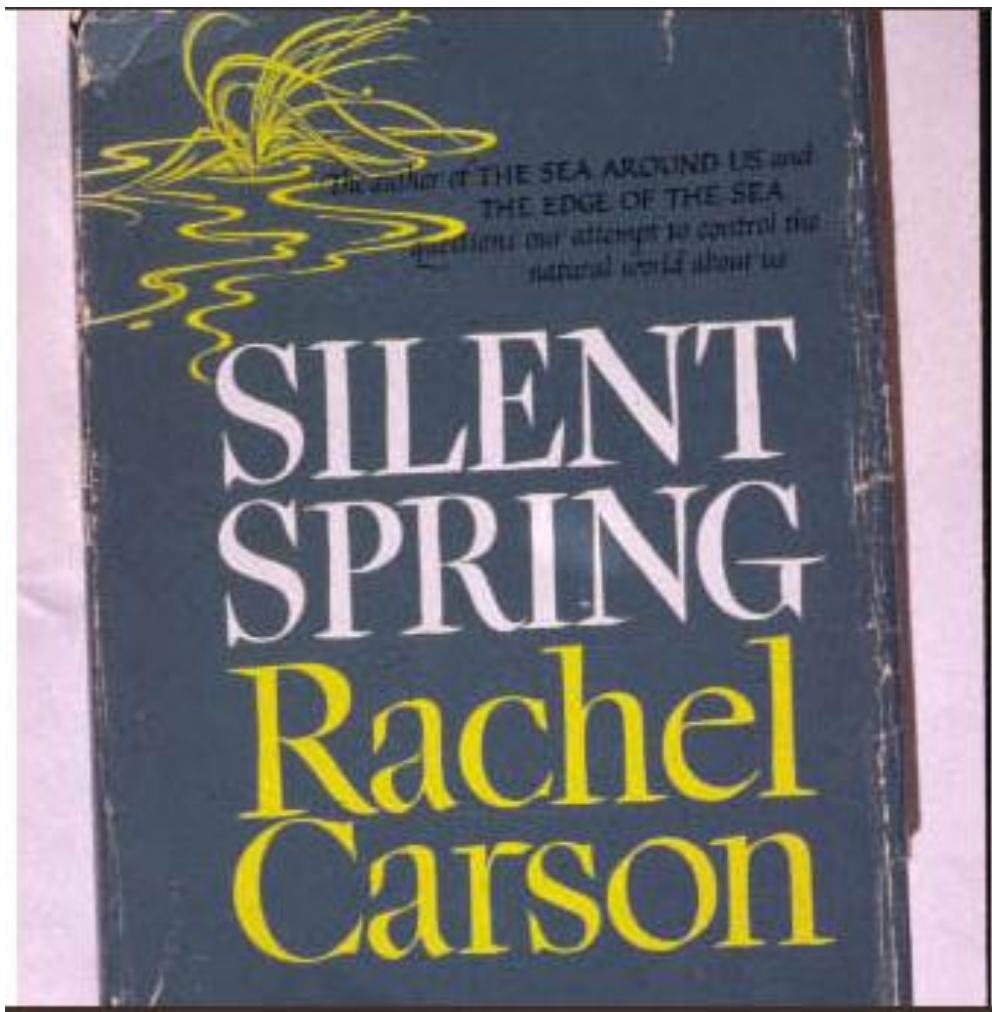
- What is there that is not poison? All things are poison and nothing is without poison. Solely the dose determines that a thing is not a poison

- 只有劑量決定毒性



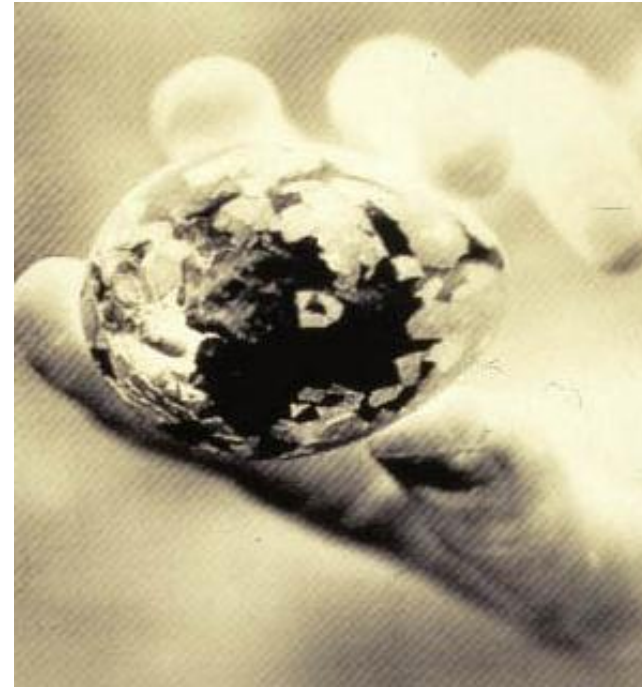
瑞士醫生煉金術士占星師

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。



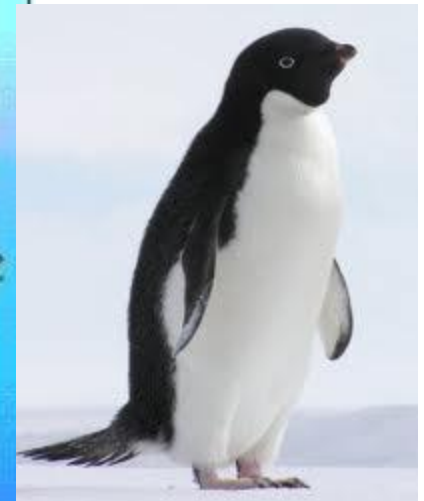
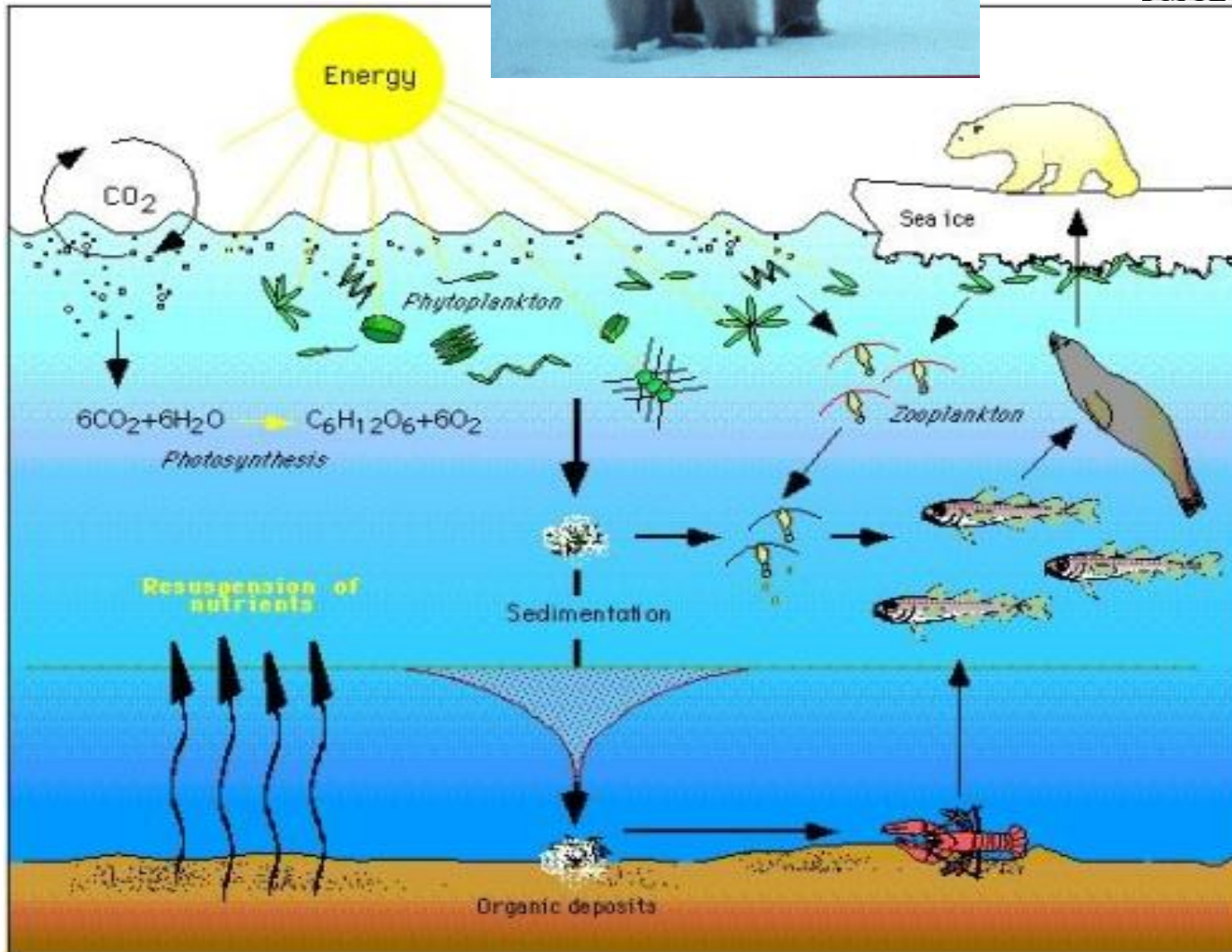
- 1972年，美國全面禁止使用DDT。
- 1973年，美國國會通過《瀕危物種法》。
- 1963年統計美國僅存500對美洲鷹，但在1994年統計，美國存在5000對美洲鷹，將近30年間成長了10倍。



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 LD<sub>50</sub>s of Some Representative Chemical Agents

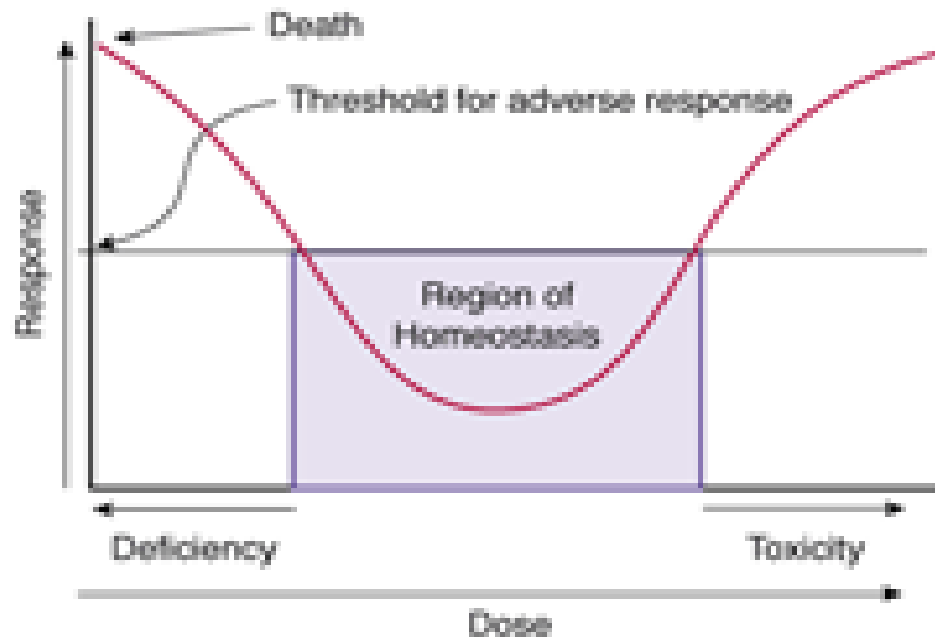
AGENT	LD <sub>50</sub> , mg/kg*
Ethyl alcohol	10,000
Sodium chloride	4,000
Ferrous sulfate	1,500
Morphine sulfate	900
Phenobarbital sodium	150
Picrotoxin	5
Strychnine sulfate	2
Nicotine	1
<i>d</i> -Tubocurarine	0.5
Hemicholinium-3	0.2
Tetrodotoxin	0.10
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.00001

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】

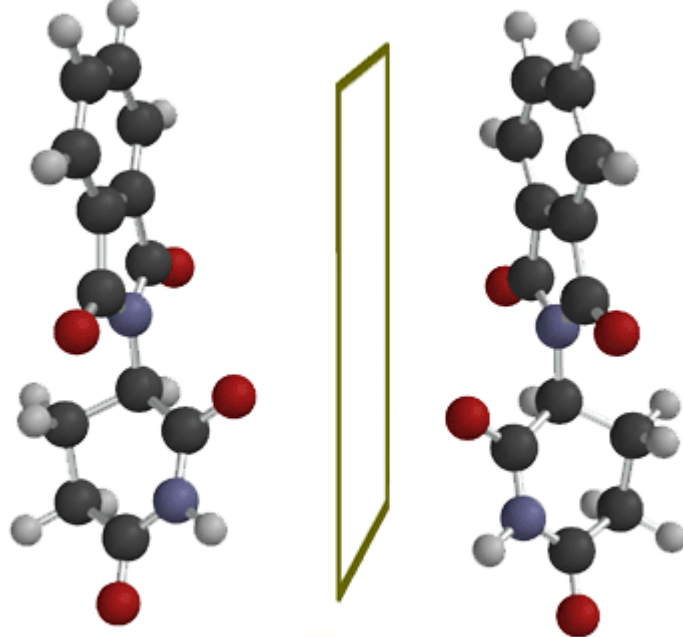


▲圖為1965年檔案照，主角是3歲小女孩，因其德國母親服用沙利竇邁，導致

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。

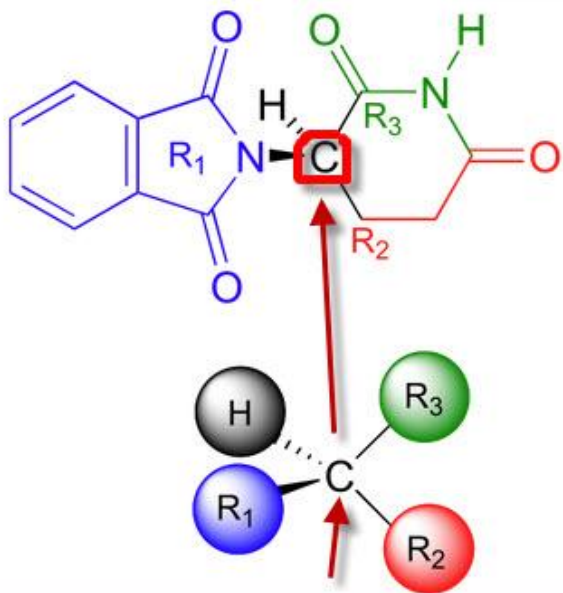
英國沙利竇邁受害者權益團體「Thalidomide UK」領導人艾斯貝里，本身也是受害者，一



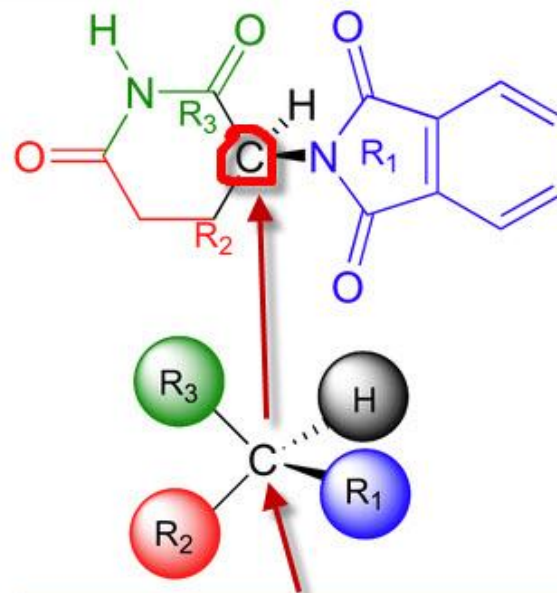
*(R)-(+)-Thalidomide*

*(S)-(-)-Thalidomide*

**Mirror Image**



**(R) enantiomer, effective**



**(S) enantiomer, birth defect**

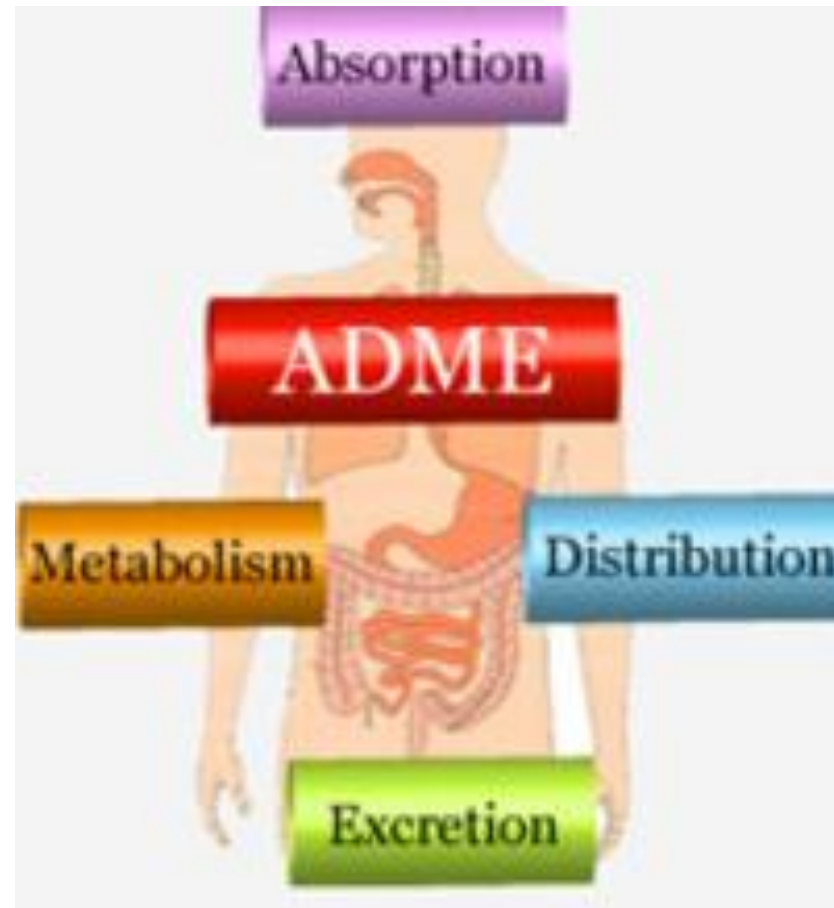
## FDA在1998年核准將沙利竇邁用於痲瘋病人的痲瘋結節性紅斑( ENL)

Thailodime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 Phargocytosis。 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(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

# 毒物的暴露、吸收、分布、代謝及移除

- 暴露 (Exposure)

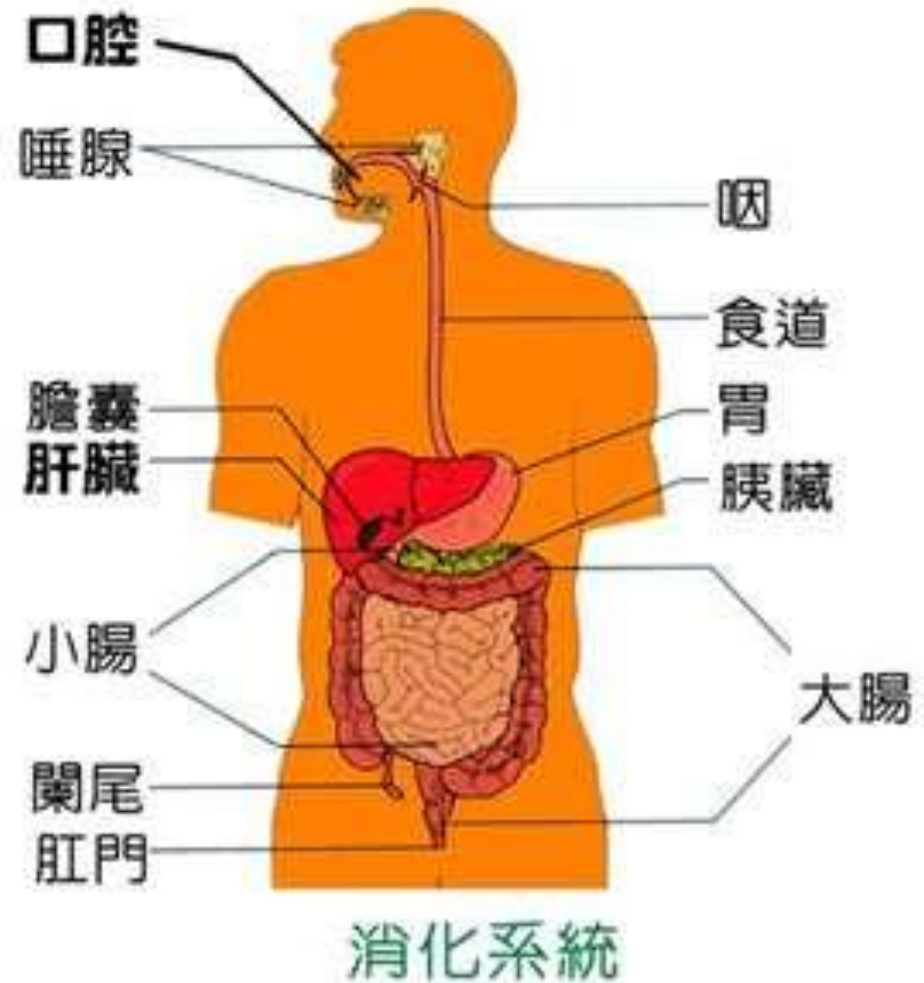
- **ADME**: A: 吸收 (Absorption)  
D: 分布 (Distribution)  
M: 代謝 (Metabolism)  
E: 排泄 (Excretion)



# 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 )

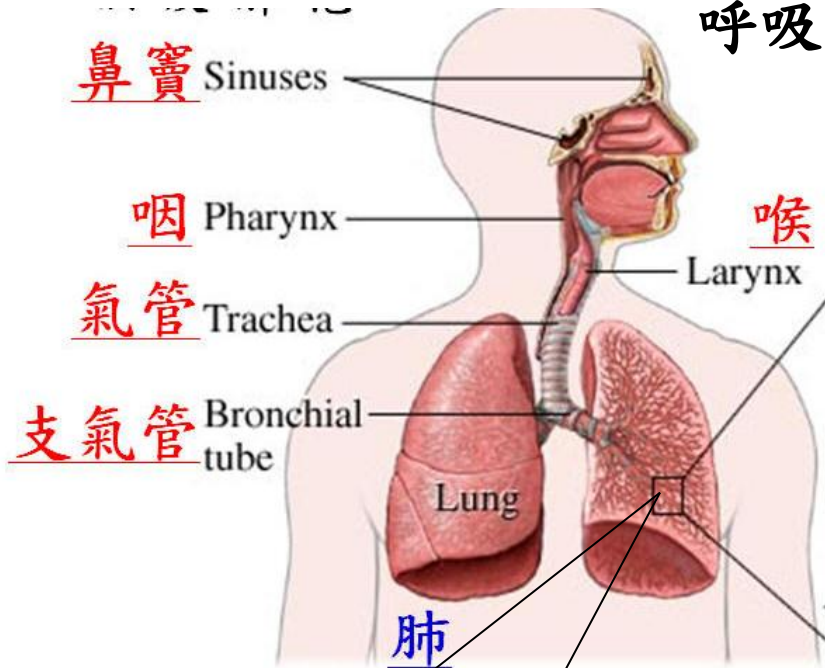
(2) 吸入 (inhalation)

(4) 皮下注射

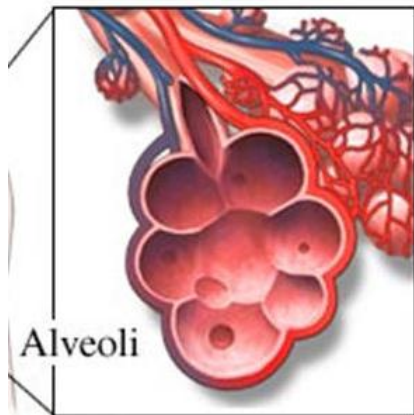
(6) 皮內注射

(8) 表皮吸收 (skin)

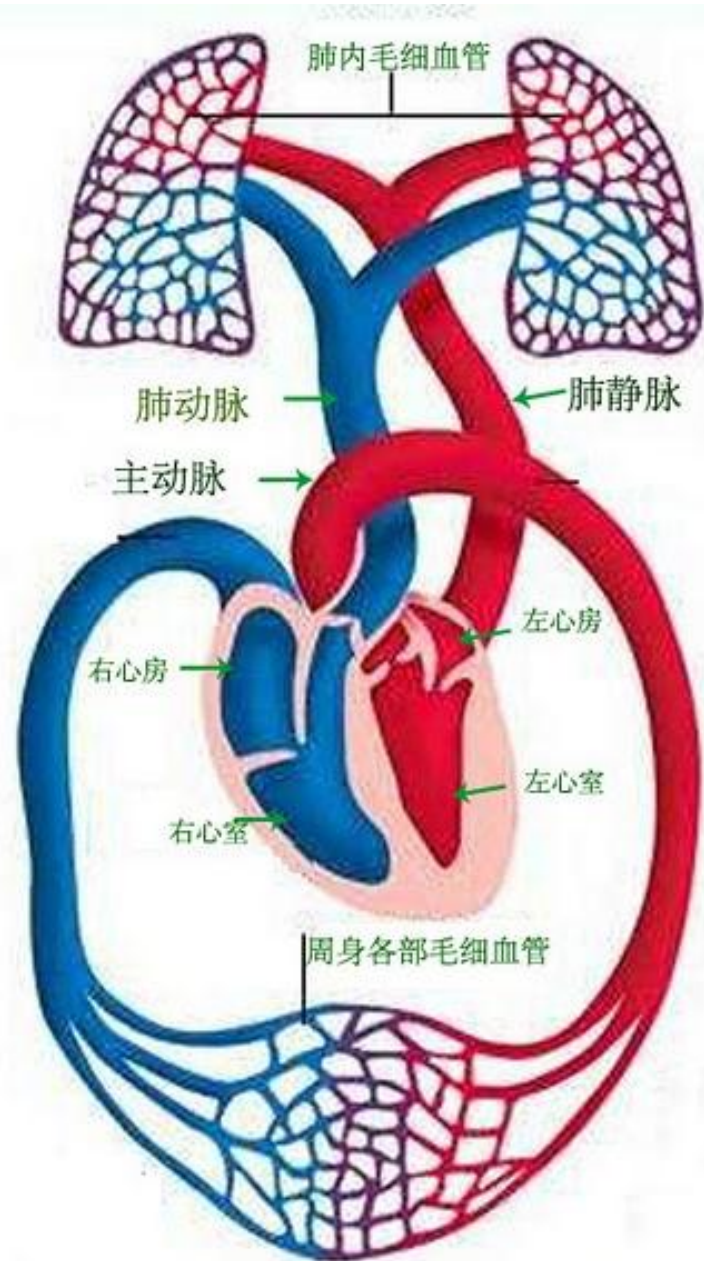
# 呼吸系統和循環



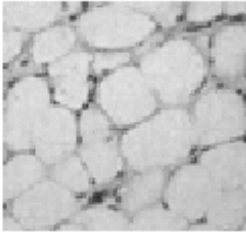
Bronchiole 細支氣管



肺泡



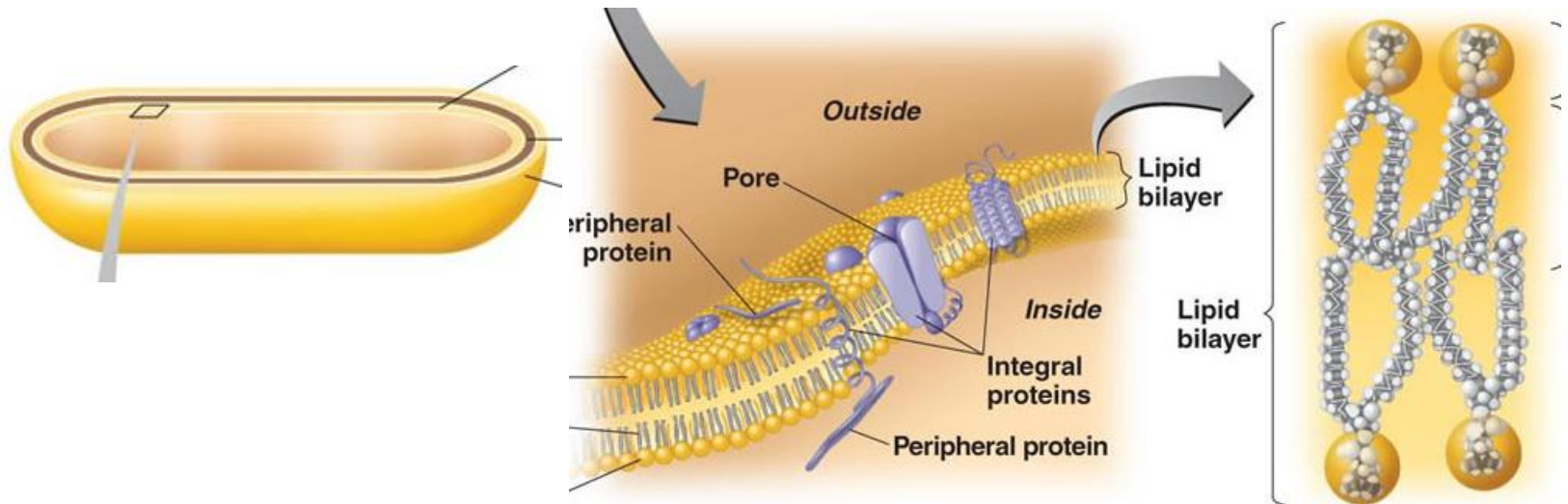
# lipophilic (親油) or hydrophilic (親水) ?



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。

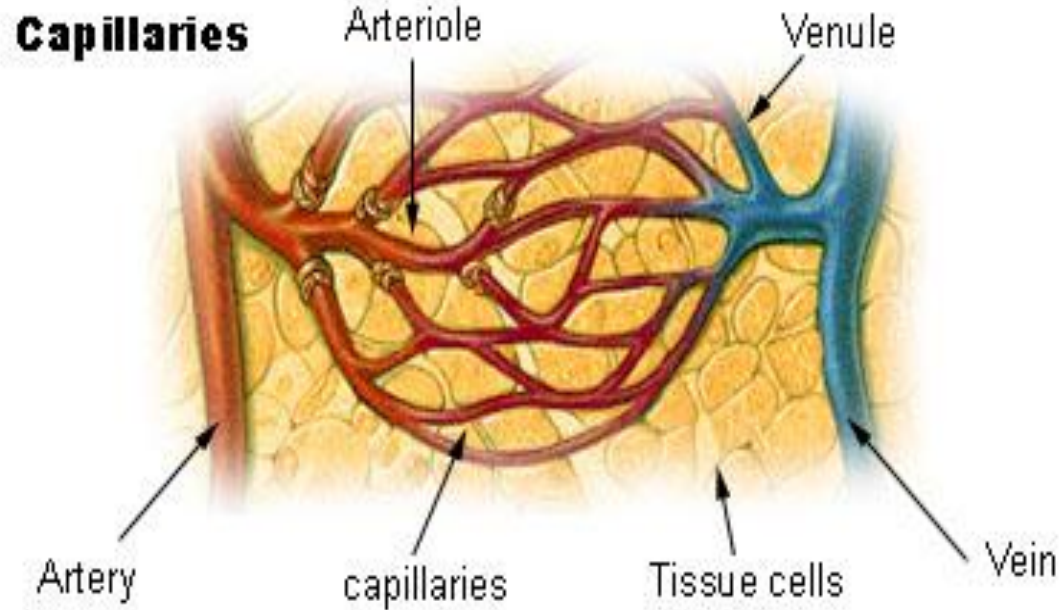
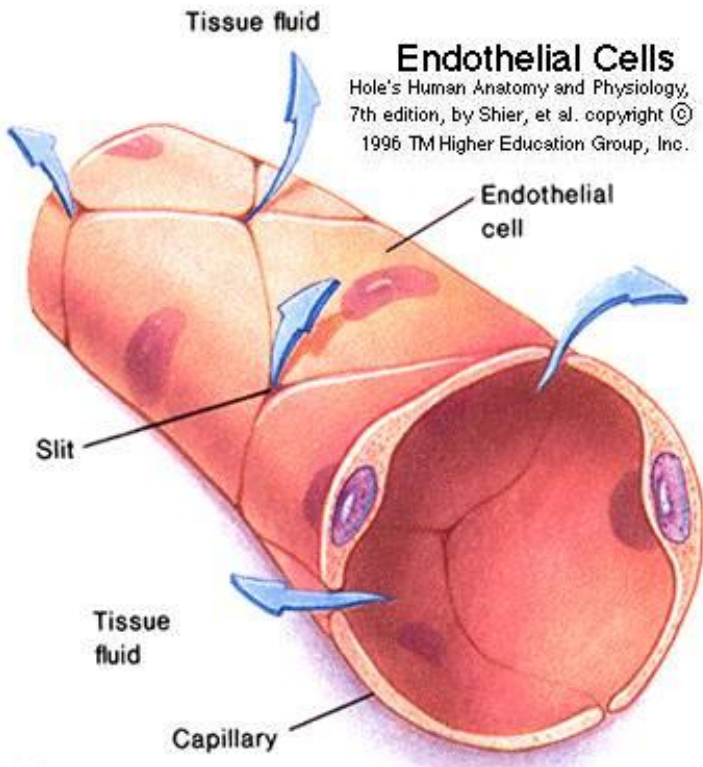




# 分布 (distribution)

-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)

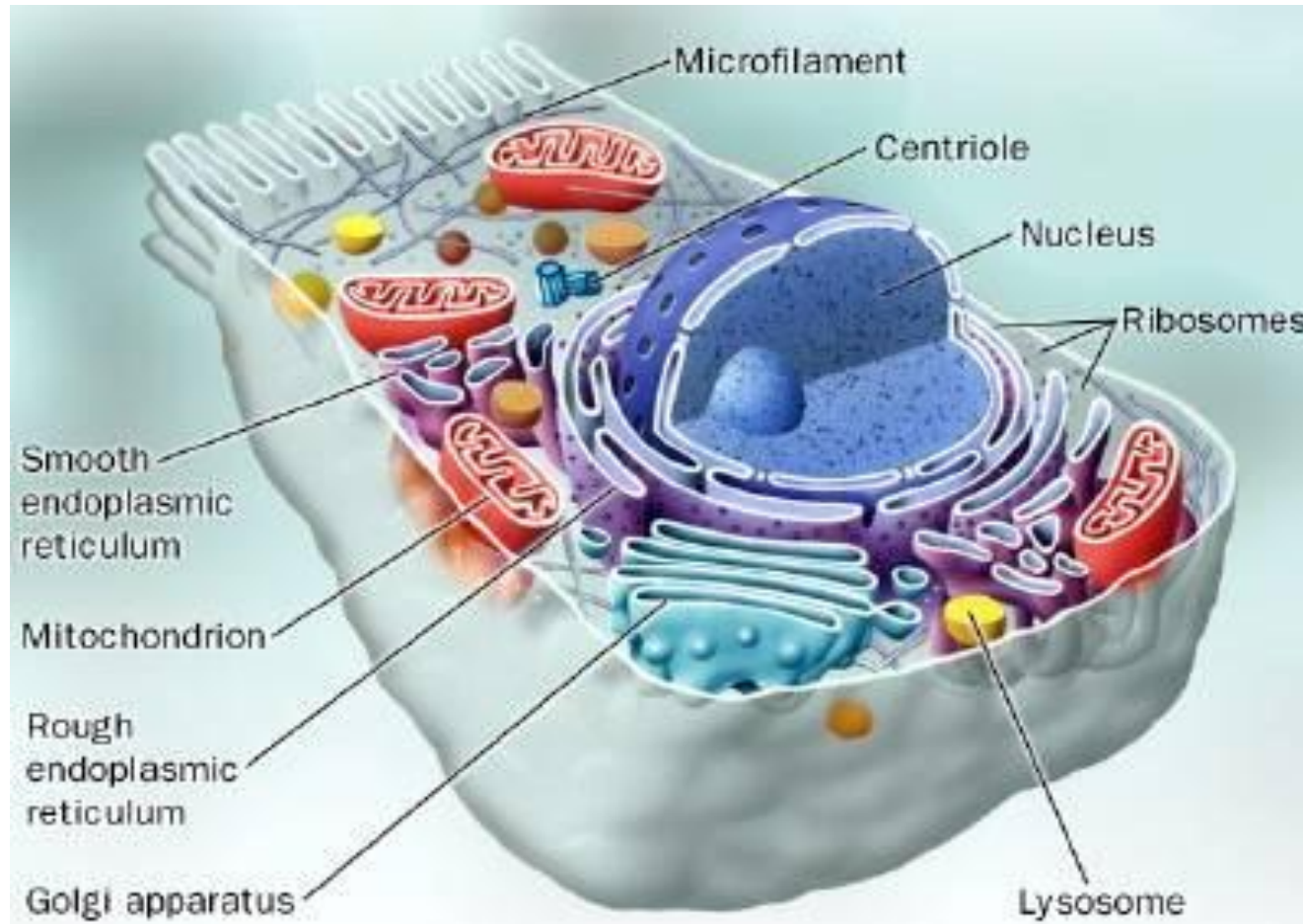
主要是加入一個官能基，增加其水溶性

## ◆ 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

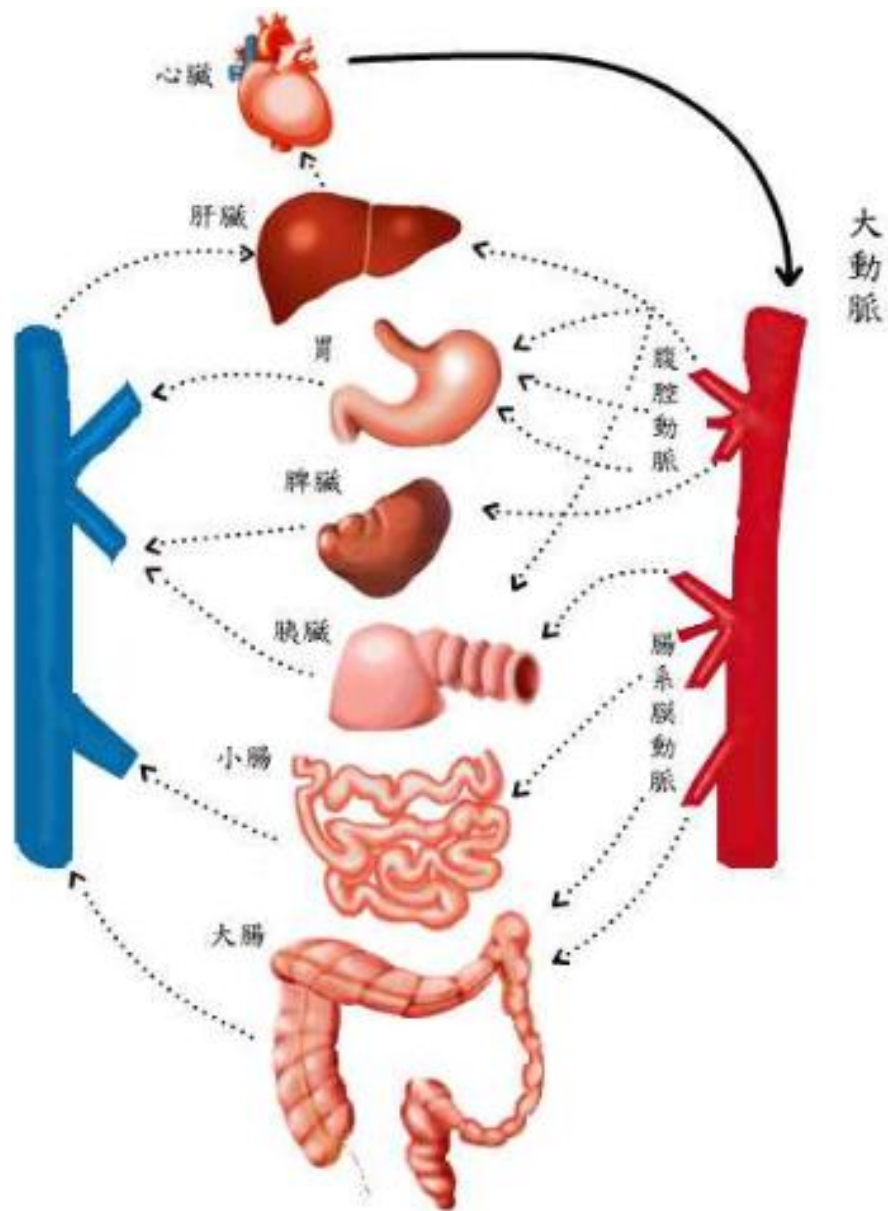
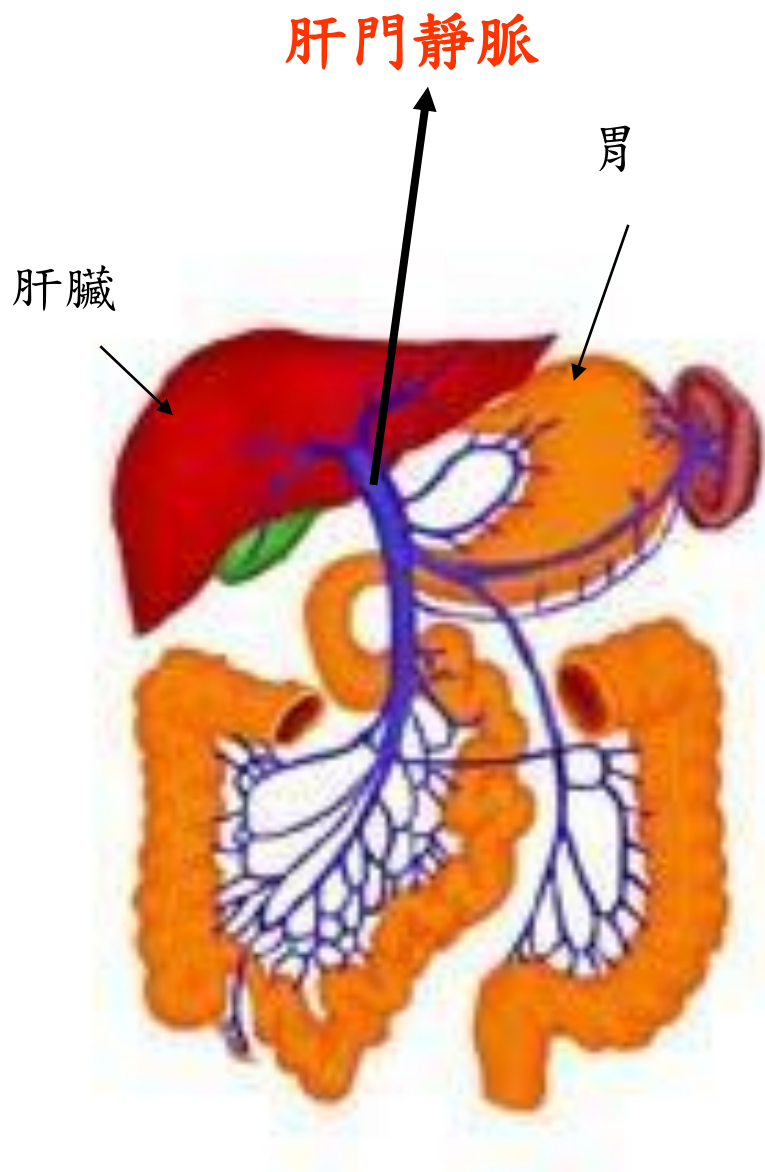
## ◆ 代謝酵素位於哪裡？

- 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



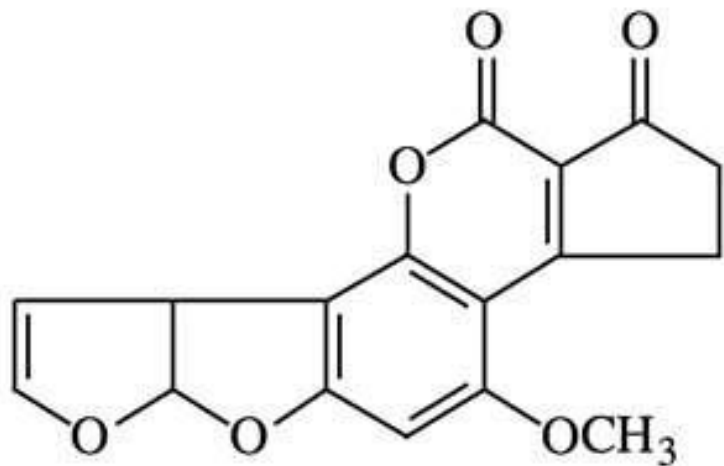
## 肝臟

- 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

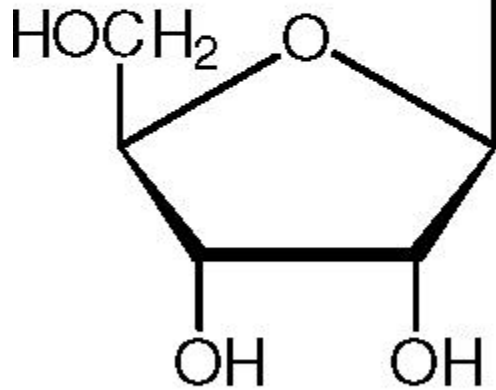
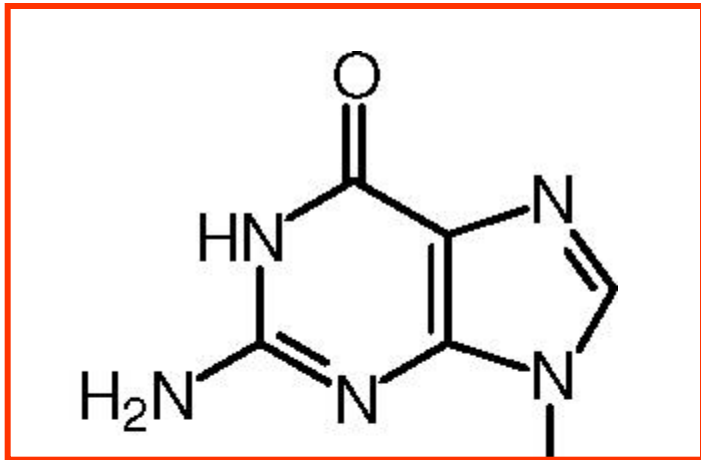


肝臟是解毒器官還是中毒器官？

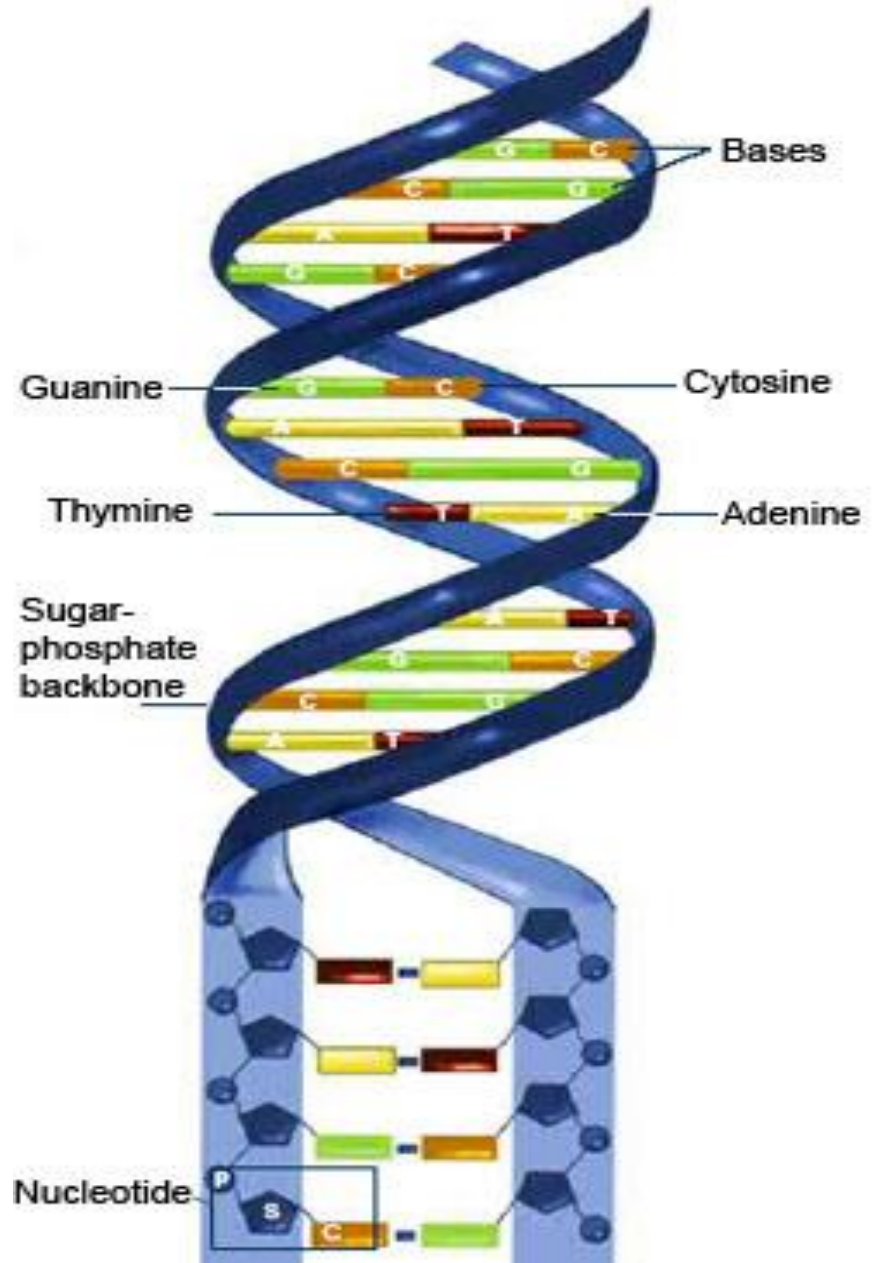
Aflatoxin (黃麴毒素)



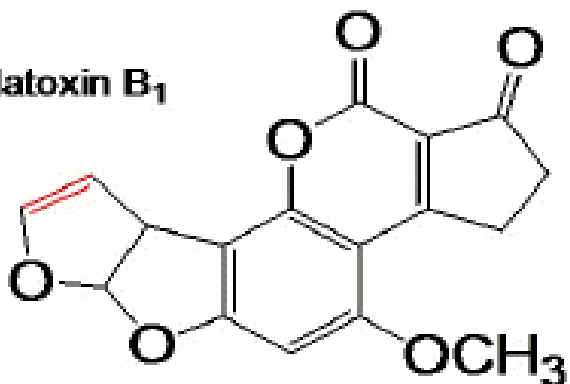
# Guanine(鳥嘌呤鹼基)



guanosine

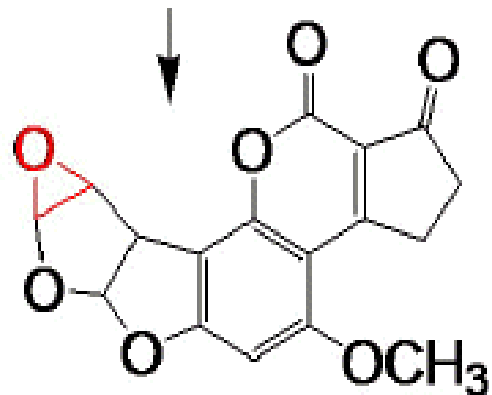


Aflatoxin B<sub>1</sub>

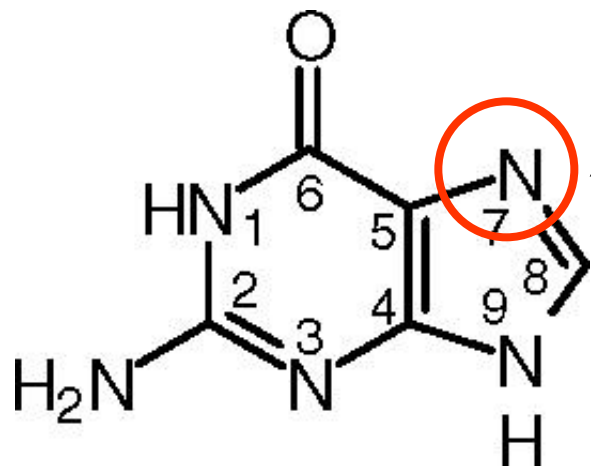


Metabolic  
activation  
by CYP450

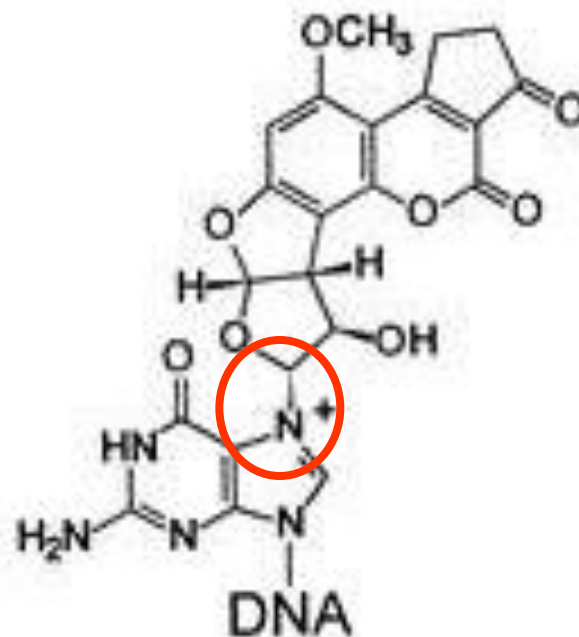
In the liver



Aflatoxin B<sub>1</sub>-8,9-epoxid



Guanine(鳥嘌呤鹼基)



AFB<sub>1</sub>-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：

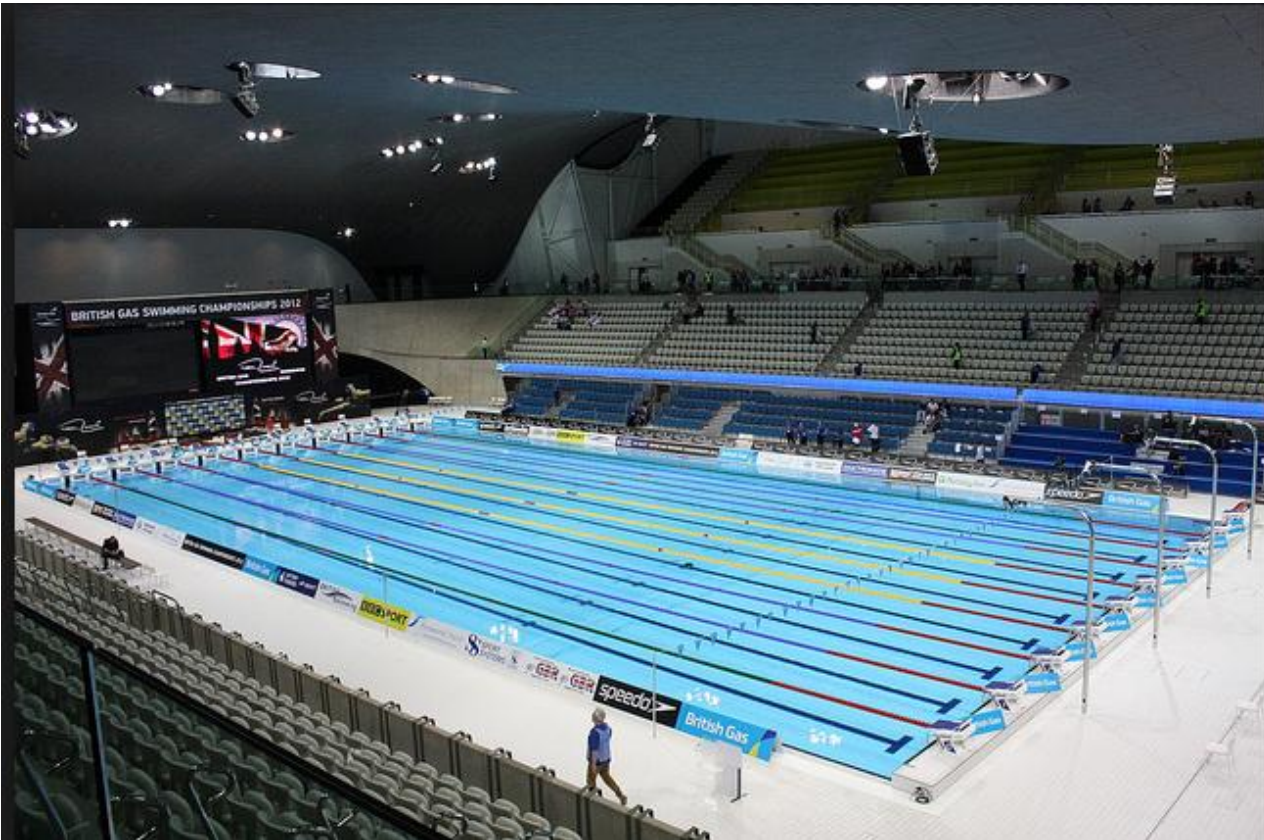
有害物質	限量標準	適用範圍
黃麴毒素	15PPb	八角茴香、紅棗、大腹皮、女貞子、小茴香、山楂、山茱萸、枸杞子、胡椒、麴類、延胡索、黃耆蓮子

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  
-  $2.5 \times 10^6$  升  
-  $2.5 \times 10^9$  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

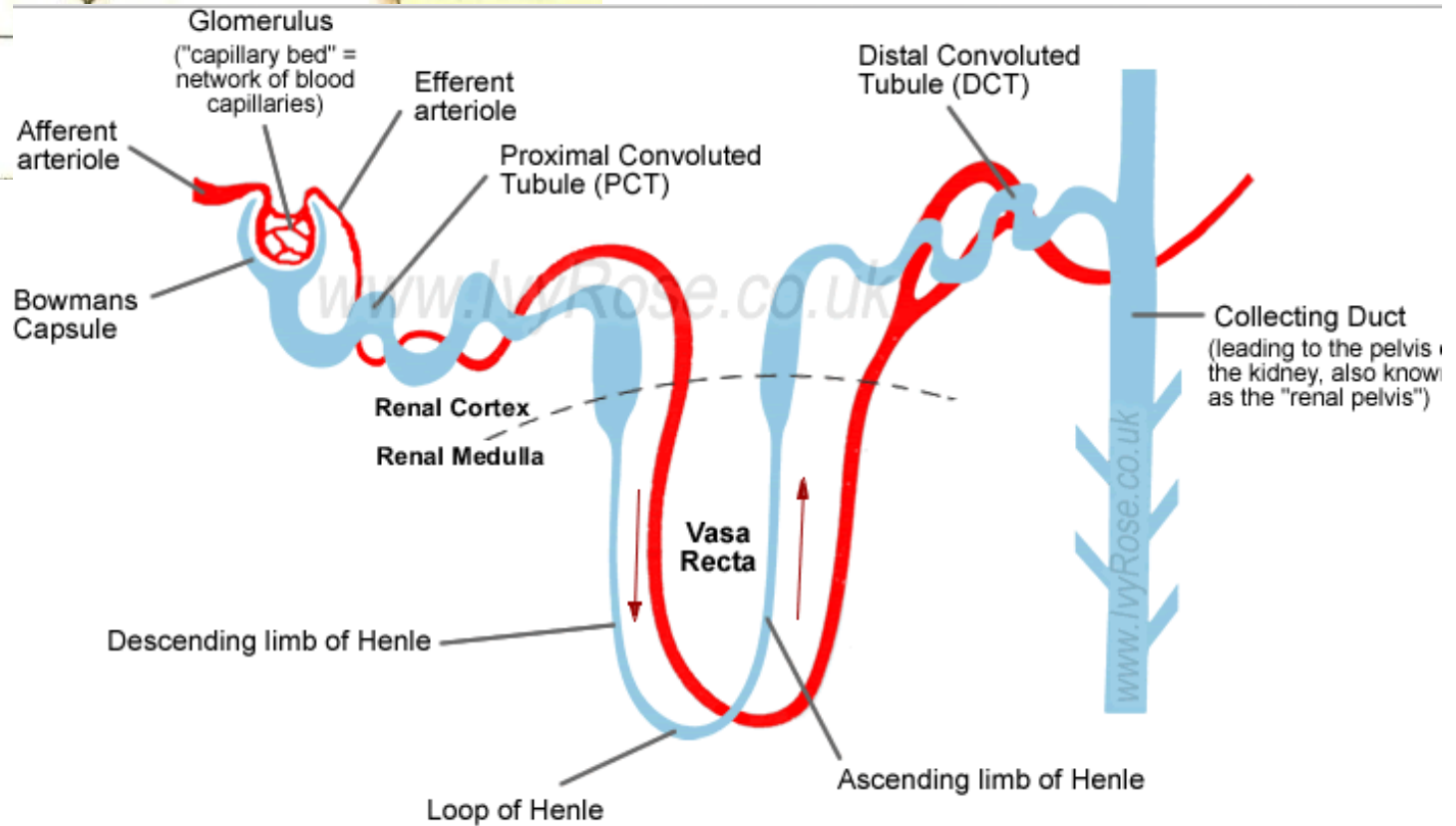
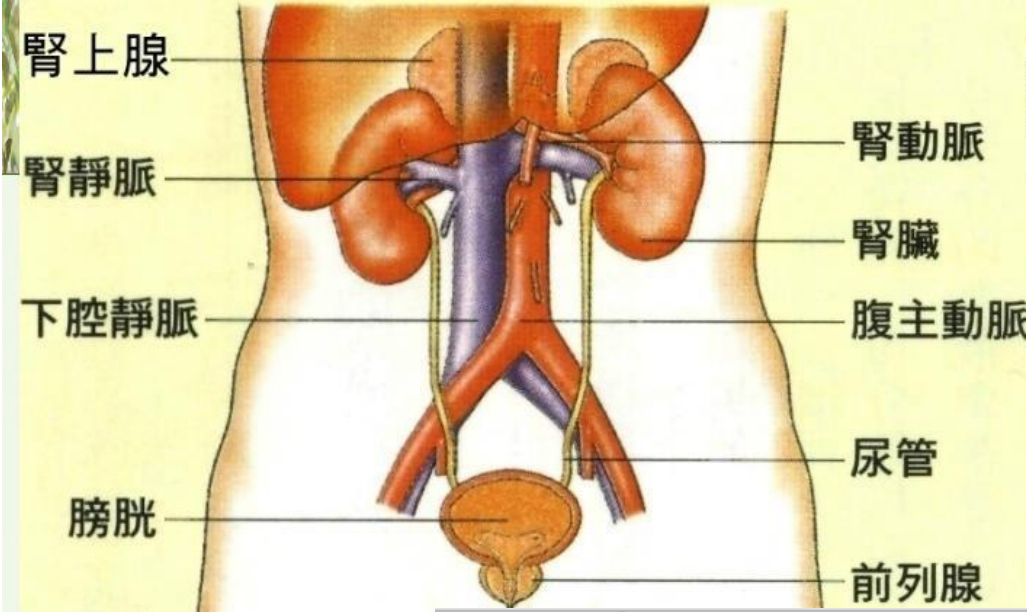


欣傳媒/記者丁彥伶/台北報導 2012-03-07 20:40

調整字級：小 中 大 特 [▶ 討論 \(+\)](#)



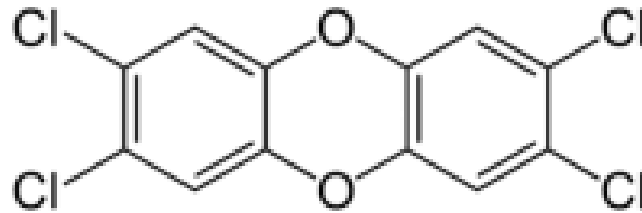
在明天 (3月8日) 世界腎臟病日前傳來好消息，台灣已經不再是「洗腎王國」了，高雄醫學大學腎臟照護學系，暨台灣腎臟醫學會慢性腎臟病防治委員會主委黃尚志表示，台灣透析發生率從2005年開始持平後，便連續緩慢降低，據2011年的統計顯示，台灣洗腎發生率已從全球第1退為第4名，洗腎王國換人做！



www.IvyRose.co.uk

# 毒性測試的方法和意義

(戴奧辛 Dioxin)

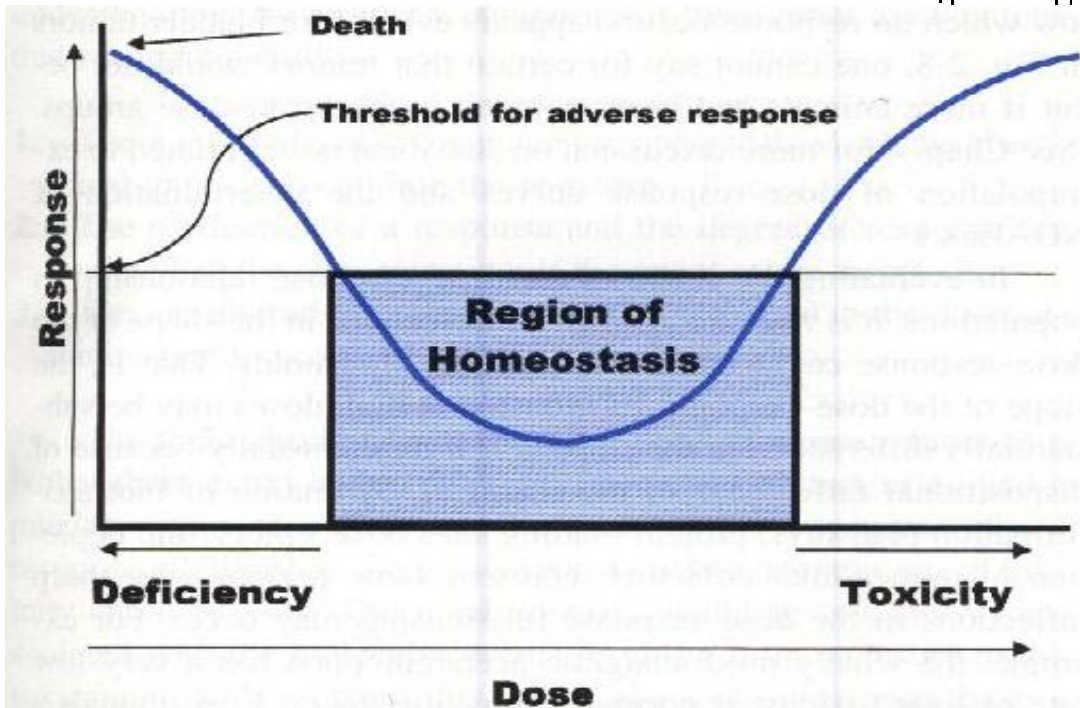
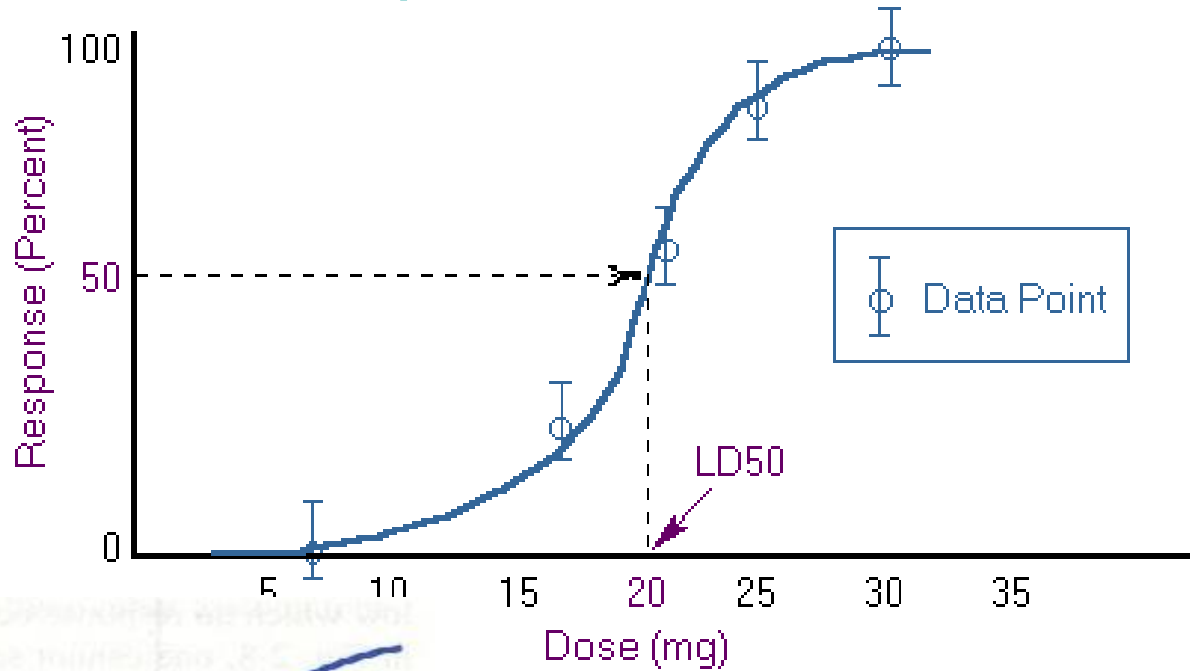


2,3,7,8-TCDD



# Dose-response curve (劑量反應曲線)

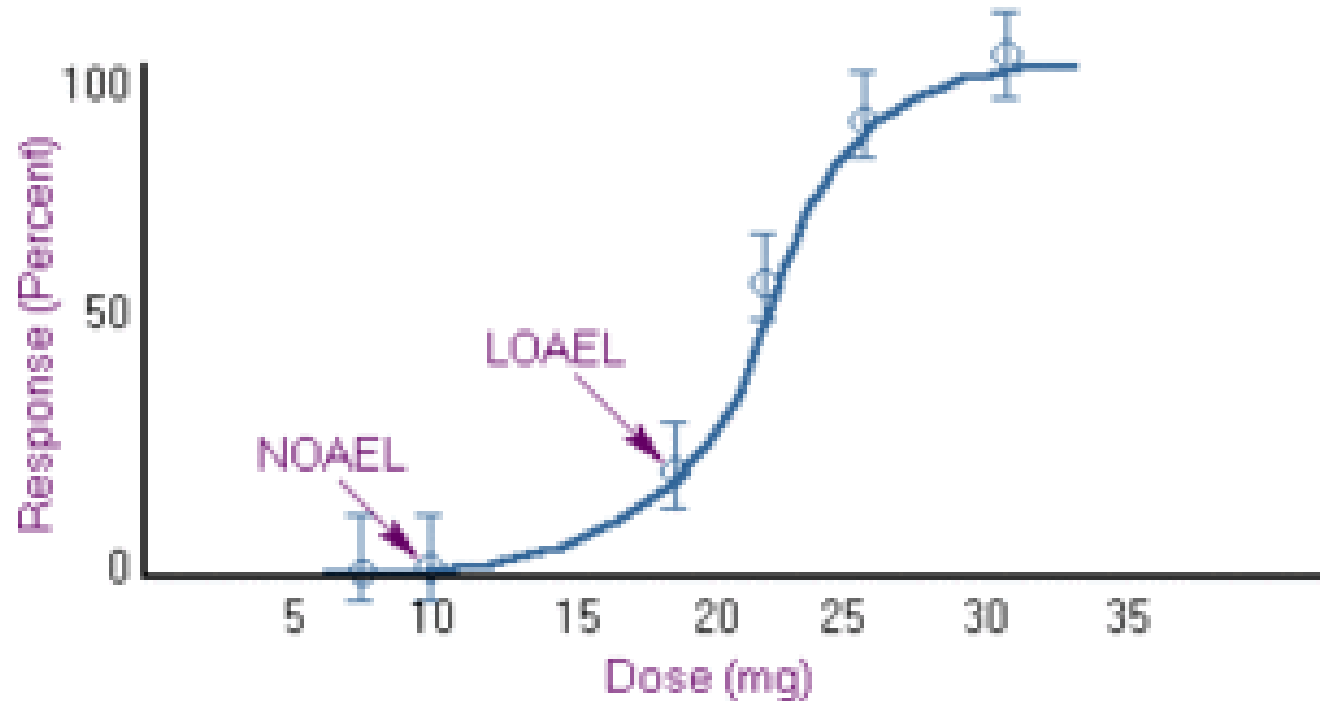
acute toxicity  
(急毒性測試)



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/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



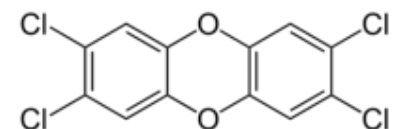
LD 50 value : i.p. 1.2 mg/kg

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

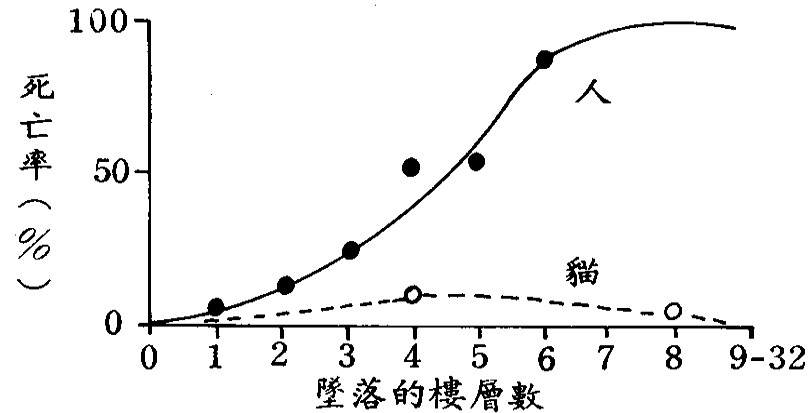
Scientific American 1986, 254, 29-35.

- ☆ **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

