



毒物危害及毒物於人體之宿命

國立台灣大學醫學院 毒理學研究所 劉興華

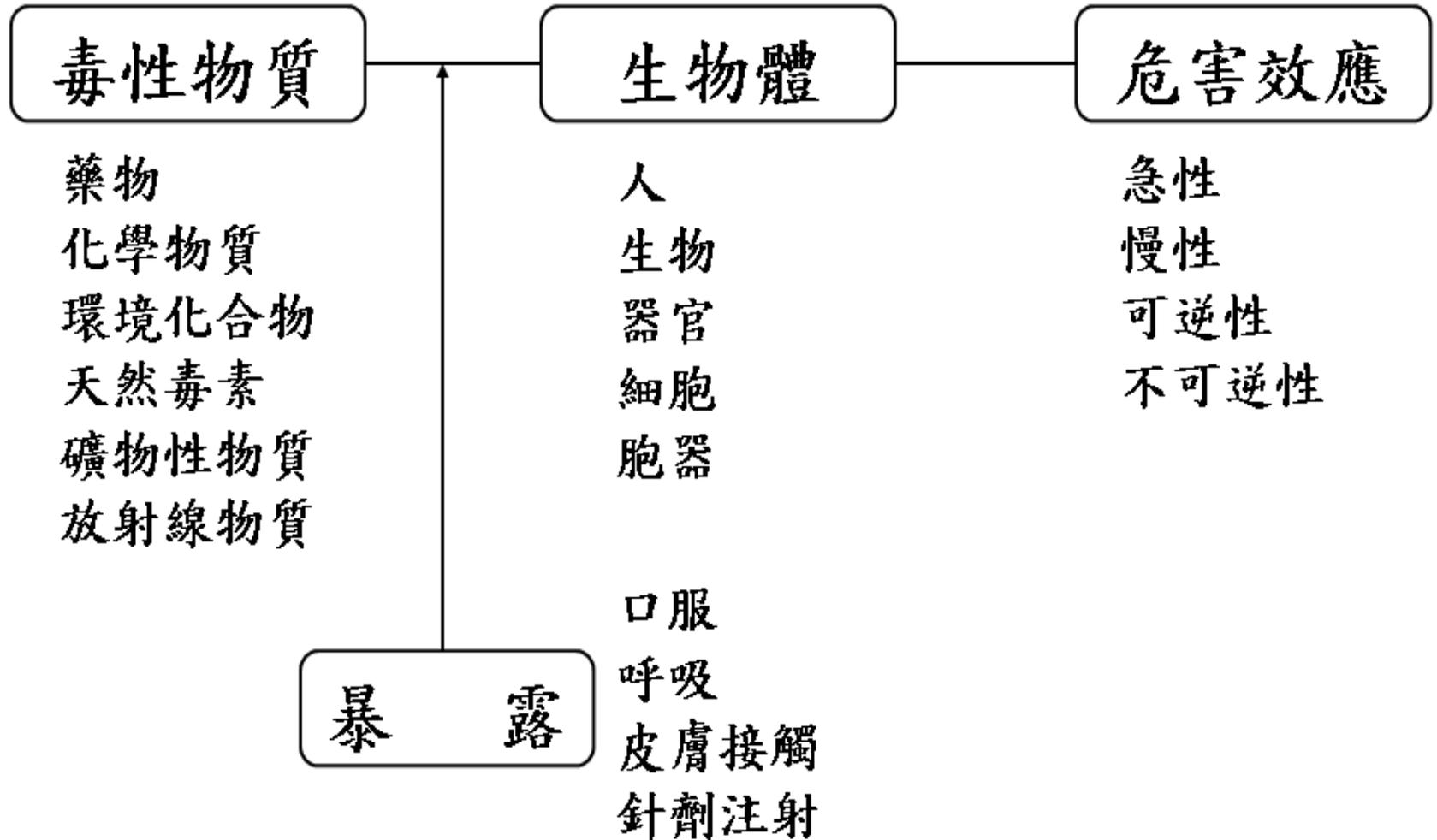
毒理學（毒物學）

定義：

毒理學（或毒物學）是研究化學物質對生物體之不良反應的一門科學。



毒理學構成要素



毒物危害：

★毒物對生物系統的影響



1962年 環保先驅卡森女士首先出版

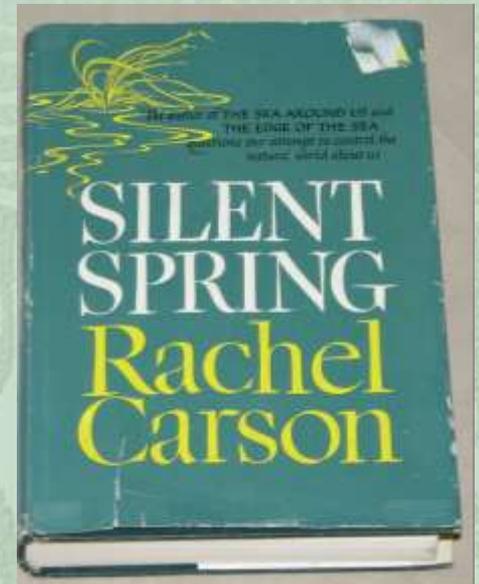
「**寂靜的春天**」，描寫出人類遭遇的環保與生態失衡問題，針對合成殺蟲劑對生態與環境危害的影響。

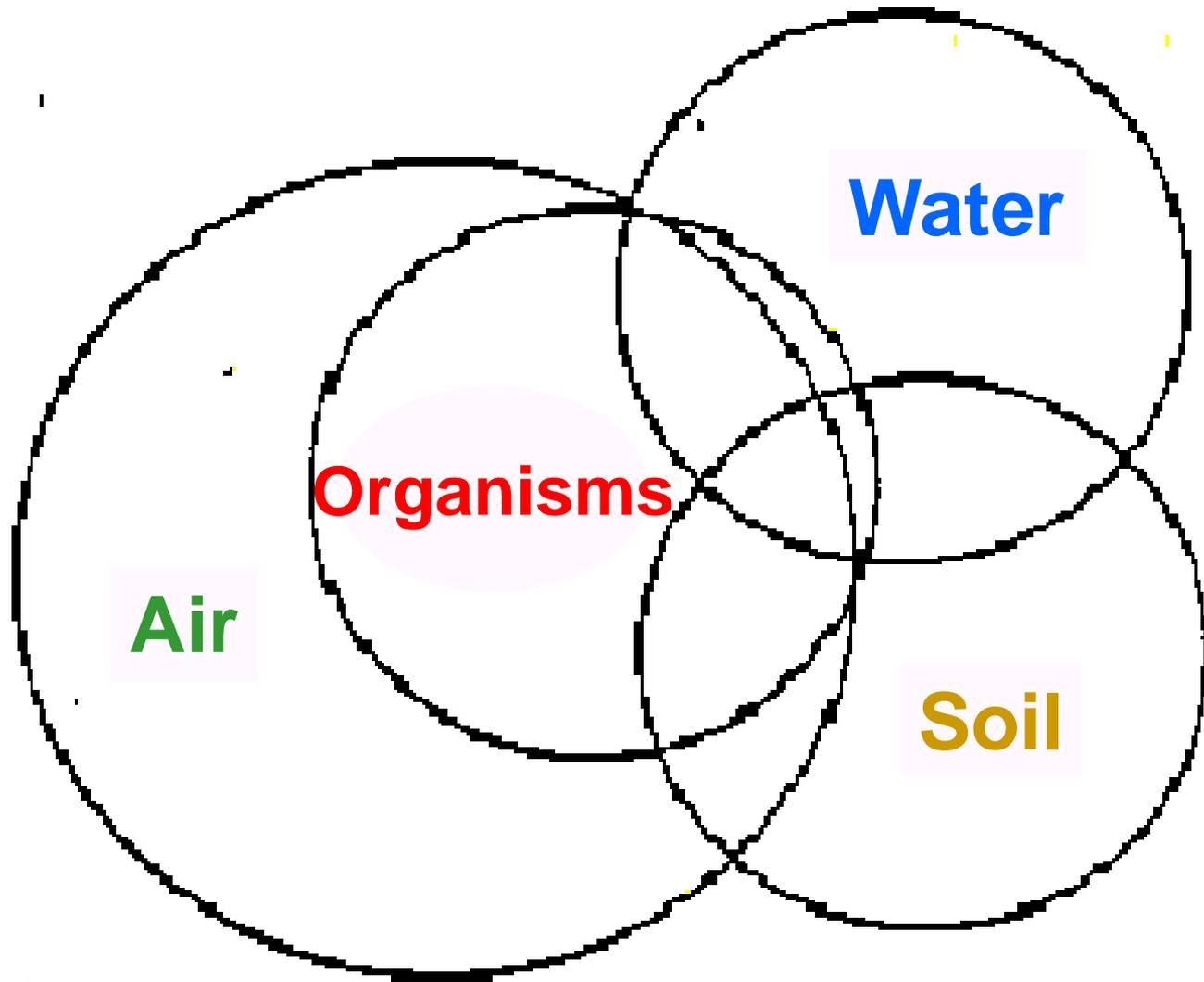
該書問市之後，即為世界各國帶來環保觀念的衝擊，使得世界各國紛紛檢討並訂定新的環保規章，期能防止書中描繪之情節發生於自己的國家。因而，奠定了今日環保工作的基礎。

該書也開啟了「環境毒理學」研究領域的大門。



Rachel Carson
1907-1964





環境毒物來源

合成之化學物質

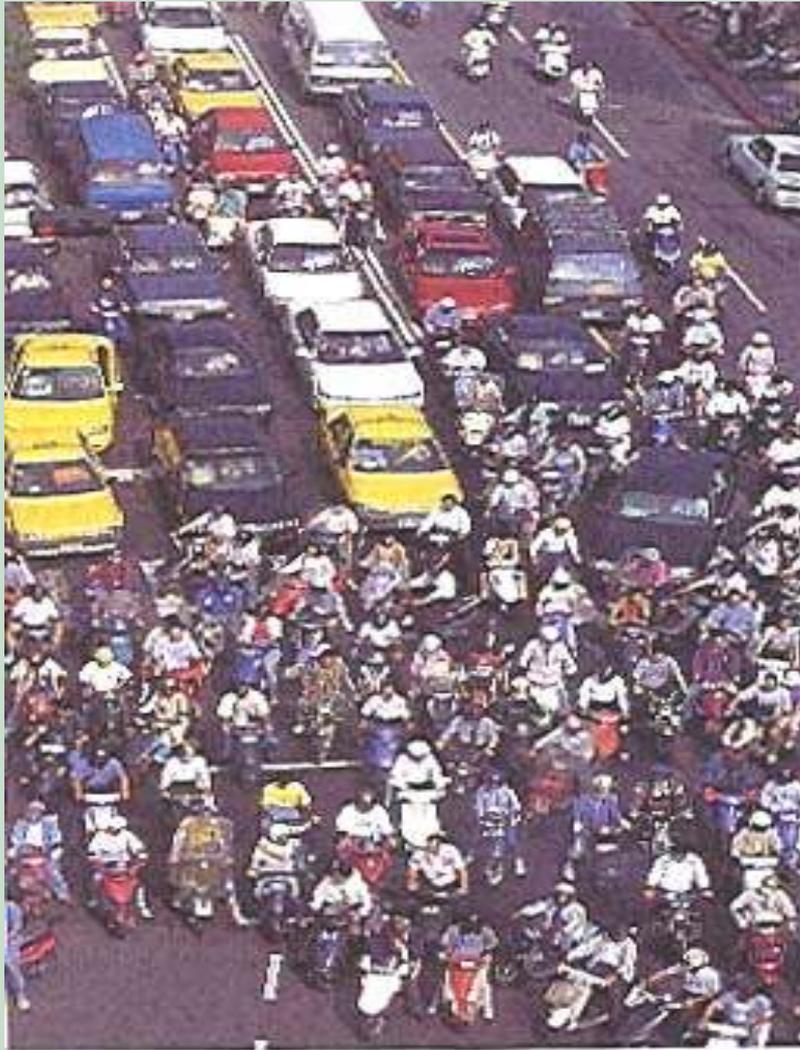
- 空氣、水之污染物
- 食品添加劑
- 工作場所中常見之化學品
- 濫用之藥品
- 農藥
- 溶劑

天然毒素

- 黴菌毒素
- 細菌毒素
- 植物毒素
- 動物毒素
- 無機化學物



空氣汙染





美國德州北方威果鎮(Waco)一間肥料廠在台灣時間(4/18/2013)日上午7時50分驚傳大爆炸，由於爆炸波及附近的公寓，恐造成百人受傷。現場消防人員說，他們很擔心工廠中的無水氨 (anhydrous ammonia)。無水氨是一種刺激性氣體，煙霧會讓人窒息。無水氨就是俗稱的阿摩尼亞或氨氣，常被用來當作肥料原料。



室內空氣汙染



吸食經驗：4個月

毒品種類：對人體有害之髒空氣，包括一氧化碳、二氧化碳、臭氧、瓦斯、黴菌、灰塵、塵蟎 ...etc.

毒癮發作特徵：打噴嚏、頭痛、四肢無力、精神不佳、呼吸器官併發病症。



水汙染



2007/07/22
台南三爺溪遭大量
橘紅廢液汙染。



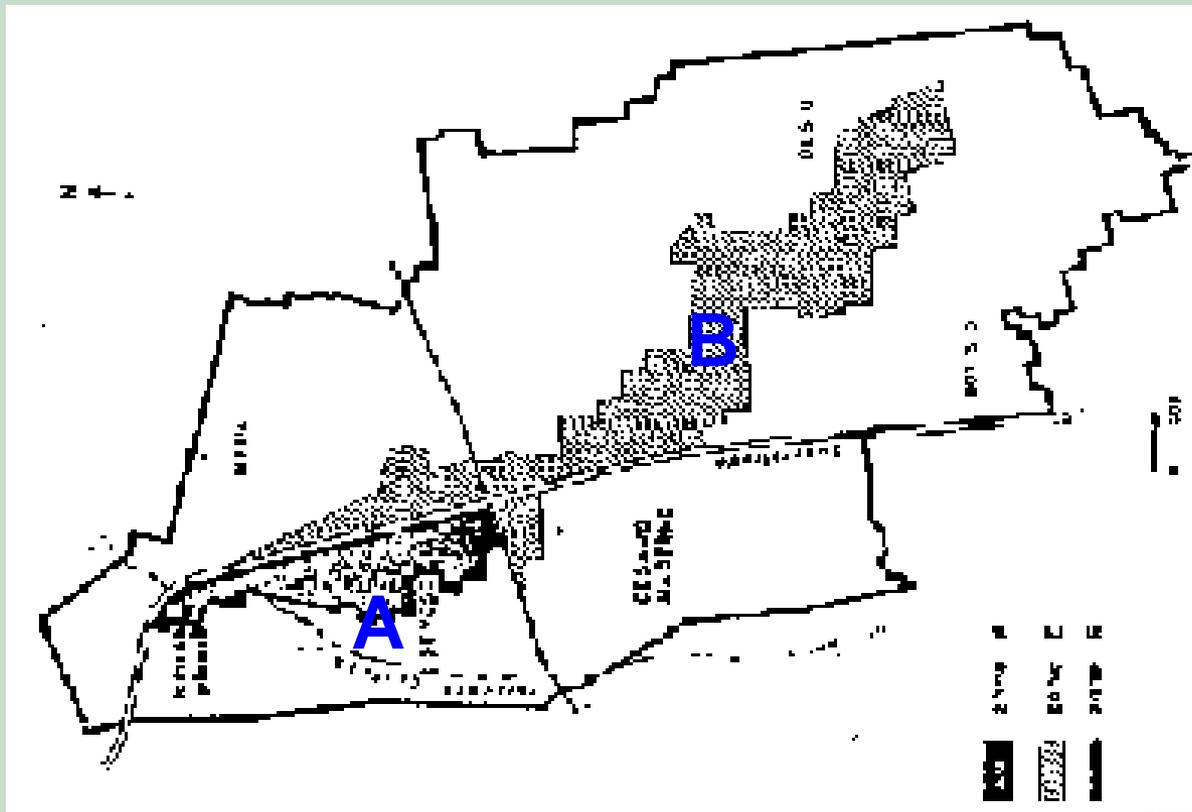
[台南二仁溪]



台灣南部地區除了缺水外，河川汙染的情況也十分嚴重，阿公店溪蜿蜒進入平原地帶，溪水變調成鐵鏽色，即是受到重金屬的汙染，令人怵目驚心。

(經典雜誌 攝影/齊柏林)

1976，義大利Seveso市，一家生產三氯酚（Trichlorophenol）的工廠反應爐爆炸，致使中間副產物-Dioxin溢出，飄落至工廠附近地區。



A區：永遠不能居住。
B區：需用堆土機剷起7吋的土堆到A區後，方可再居住。

2004

烏克蘭反對黨領袖兼總統候選人尤申科診治的奧地利醫師透露，尤申科的病因是戴奧辛中毒，並表示懷疑此事涉及陰謀。症狀包括疼痛和臉部嚴重變型，難以辨認。對尤申科的血液和組織進行的檢驗顯示，他體內的戴奧辛濃度超過了正常值一千倍，懷疑被下了橙劑。

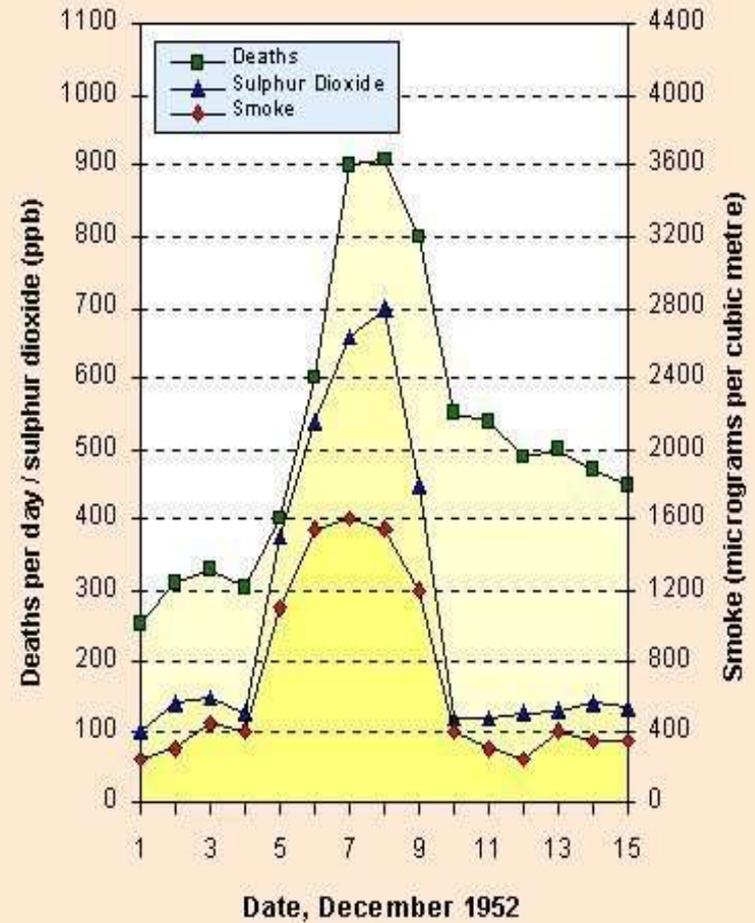


英國倫敦煙霧事件

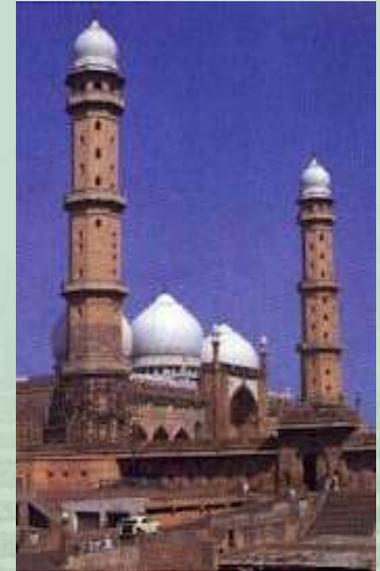
(煙霧 Smog=Smoke+Fog)

- 1952年12月5日至9日(數千人死亡事件)
- 河川平地(廣大的溪谷)無風狀態，氣溫逆轉，發生煙霧，濕度90%，人口稠密。
- 分析死亡原因：支氣管炎、肺結核流行性感冒、肺炎；25歲以上和嬰兒較多。
- 主要污染物質：由煤燃燒產生之 SO_2 (60%來自家庭燃燒，40%來自工廠及發電所)及浮游塵。 SO_2 濃度，12月1日超過0.1 ppm，4日0.375 ppm，6、7日一直上升，高達0.7ppm，浮游塵濃度12月4日超過 1 mg/m^3 ，6、7日超過 1.5 mg/m^3)。

英國倫敦煙霧事件



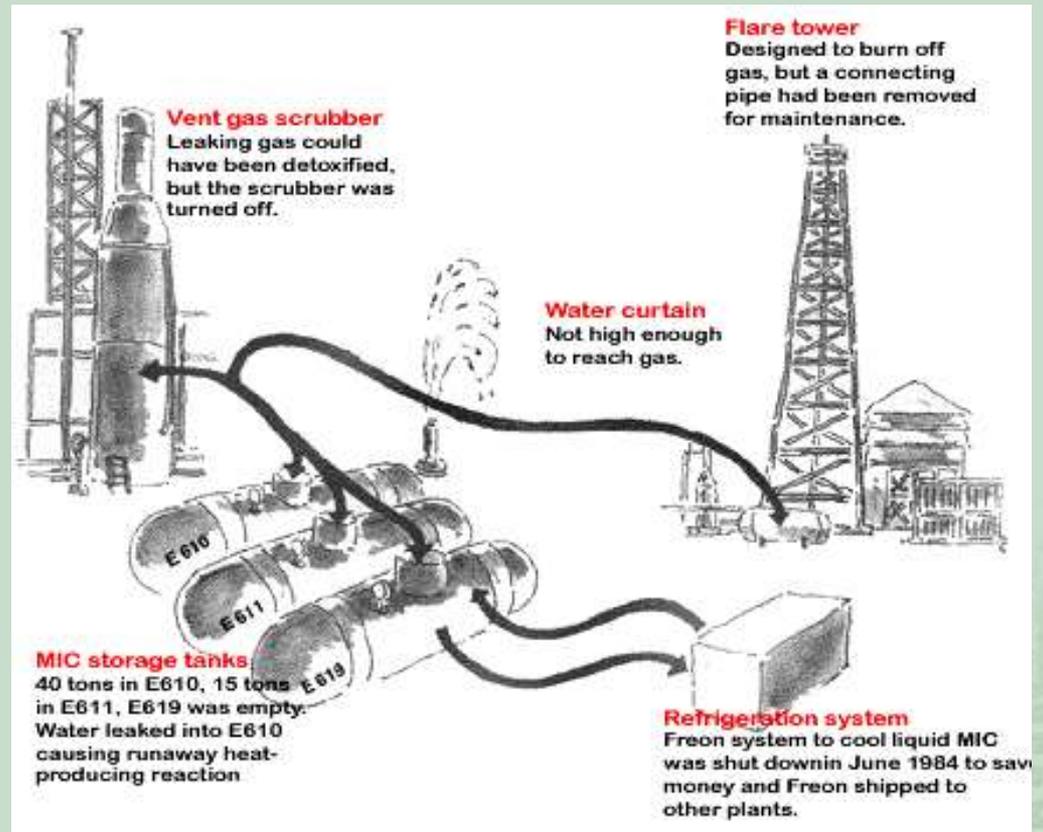
印度波帕市毒氣事件



印度波帕市毒氣事件

1984年12月3日波帕廠之異氰酸甲酯（Methyl Isocyanate (CH_3NCO ））儲槽因不明原因排入1000~2000磅的水，槽內因化學產生高溫高壓，此時安全閥打開了二個小時後才關閉，而在這期間超過50,000磅的異氰酸甲酯以氣體和液體形態經由安全閥排放。波及範圍甚廣，造成鄰近地區2,500人死亡及20萬人受害。本事件係由於一連串保護措施失誤，所釀成的大災禍。





DON'T FILL YOUR CAR WITH BHOPALI BLOOD

Union Carbide killed 20,000 Bhopalis and refuses to appear for trial before an Indian court. Now Indian Oil Corporation plans to buy Union Carbide technology.

REMEMBER
BHOPAL



BOYCOTT
INDIAN OIL

International Campaign for Justice in Bhopal - www.bhopal.net - icjb@bhopal.net

聯合碳化物公司
(Union Carbide Corporation)-石
化公司

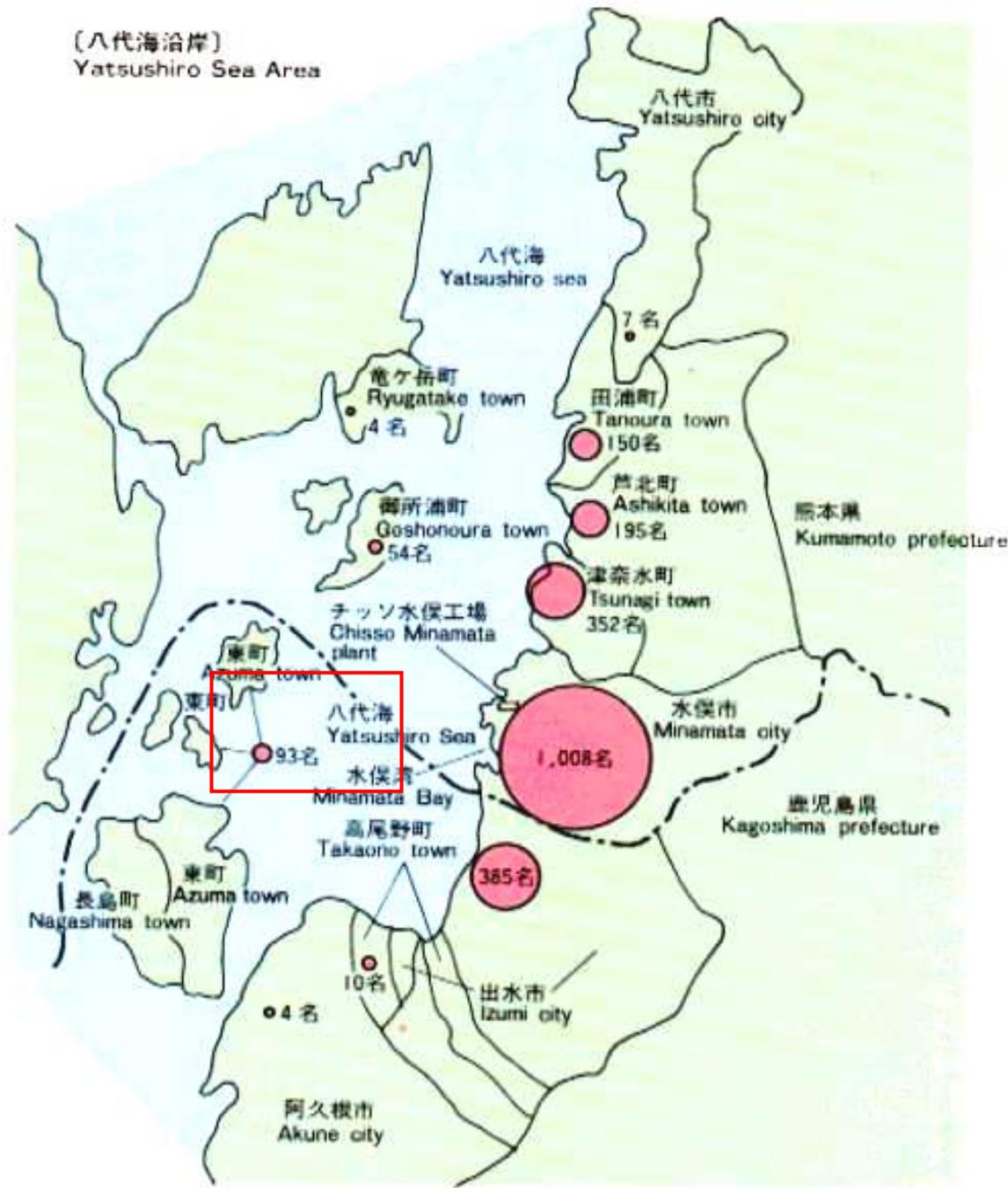
日本水俣病事件 (Minamata disease)

- 時間：1950~年。
- 發生地點：日本熊本縣濱海的小村落水俣灣。
- 災害情形：動物行為反常，漁民身上發生麻木、四肢末端顫抖、頭痛、視力衰退與言語不清、昏迷而致癱瘓死亡，至1970年日本政府僅承認121位為水俣病，有46人因中毒過深而喪失生命；實際的受害人數，至1975年的詳細調查，竟高達3,500個病例。
- 主要污染物質：主要由鄰近日本氮素會社的一家化工廠所排放出的含汞化合物，使得水俣灣所產魚貝類被該水銀化合物(甲基汞)污染，經村民食用，而造成村民的中樞神經系統受破壞。

日本水俣病事件 (Minamata Disease)



〔八代海沿岸〕
Yatsushiro Sea Area



汞及甲基汞

汞以三種不同的化學形式存在：元素汞、無機汞及有機汞。三種形式均具有毒性，但毒性作用不同如下所示：

1. **元素汞**，常常用於科學儀器中，以蒸氣形式被吸收，其蒸氣有劇毒。汞在常溫下亦具有揮發性，經接觸此蒸氣會導致中樞神經系統受損。
2. **無機汞** (Hg^+ 及 Hg^{2+}) 以汞鹽形式存在，與有機汞比較不易被吸收，但一旦進入體內，則主要造成腎臟受損。
3. **有機汞化合物** (R-Hg) 極易為生物體吸收，並可經由食物鏈進入人體，其危險性更甚於無機汞。如同元素汞一樣，其作用的標的器官是中樞神經系統。

日本痛痛病事件



日本富山縣神通川流域
(1950~ **鎘**造成水污染、鎘米)

鎘米事件



受含鎘、鉛廢水污染農田的狀況。灌溉溝渠中已累積大量的有機物與重金屬，因此顏色變成深藍色。桃園縣蘆竹鄉中福村基力化工廠放水污染農田情形，水中含高量的鎘、鉛溶液，造成水稻減產，糙米中鎘含量達 2.5~3.5 mg/kg，已超過食米衛生標準 0.5 mg/kg。

痛痛病

桃園觀音鄉及蘆竹鄉之鎘污染，係因為製造硬脂酸鎘之工廠，因排放含鎘之廢水，造成農田土壤中受鎘污染且稻米中累積鎘濃度有超過1.0 ppm 以上之情況。這是台灣公害史上發生最嚴重之鎘污染事件。

鎘對健康危害主要是腎臟機能損壞及骨骼中鈣質流失，造成所謂痛痛病。

鎘被工業界採用作為各種汽車及機器的軸承合金、電鍍業用作鐵、鋼和銅的保護膜、可取代鋅而成為鋼鐵防銹劑、核子反應爐內用作石墨外膜或中子吸收體、硫酸鎘被用來製造黃色及橙色顏料而用於油漆、玻璃業。

油症事件(Yu-Cheng disease)

案例：**1968年**，日本米糠油**PCB**污染，超過**1000人**受影響（日本九州北部地區，尤其福岡縣；因米糠油製程中管路破裂，含有**PCB**的熱媒滲入米糠油中）。**11年後(1979)**，同樣事件(台灣稱之為油症事件)發生在台灣（台中、彰化一帶），亦超過千人受害，且中毒案受害程度、毒害範圍及不明毒油下落，均較日本嚴重。

血液分析：日本一般人口血中**PCB**平均濃度為**2-4 ppb**，而九州福岡縣中毒居民血中**PCB**平均含量為**10 ppb**左右。台灣數據並不完整，以受污染地區的惠明盲校十位師生送檢血液樣本分析，**PCB**平均含量為**51.1 ppb**，其中一位高達**90 ppb**。

人類多氯聯苯之中毒症狀

人類受多氯聯苯慢性中毒後所表現出來之症狀，初期並無特別處，通常有疲倦、食慾不振、噁心、嘔吐、手腳腫脹等情形，跟隨而來較特殊之症狀，常見有分泌乳酪狀眼屎、似青春痘斑疹、痤瘡樣皮疹、指甲皮膚齒齦和嘴唇發黑、以及眼瞼板腺腫脹等。



綜括多氯聯苯對人體所造成之影響計有：

神經—中樞神經系統及周邊神經系統失常。

呼吸—慢性支氣管炎(Chronic bronchitis)。

內分泌—腎上腺皮質及性腺失常。

肝臟—肝腫大(Hepatomegaly)，酵素活性受誘導增高。

血液—免疫功能降低。

骨骼及關節—可能會導致骨骼之新陳代謝失常。

代謝—血液脂肪增多(Hypertriglyceridemia)。

牙齒—發育失常。

眼睛—眼瞼腺(Meibomian or tarsal glands)異常。

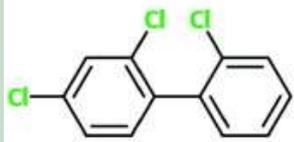
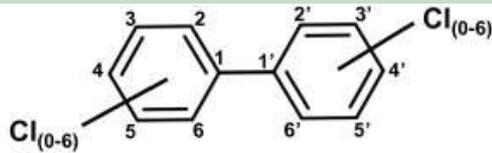
皮膚—似青春痘斑疹(Acneform eruption)及色素異常
(Abnormal pigmentation)。



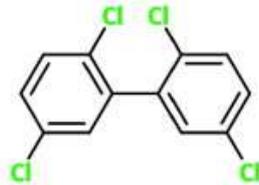
PCB有可能會造成孕婦發生流產或畸胎之危害。

IARC 將其列為**2A**類致癌物(可能為人類致癌物)。

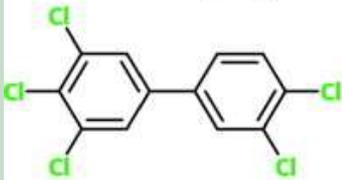
多氯聯苯-126 (2,4,5,3',4'-pentachlorobiphenyl, PCB-126)於2012被IARC列為Group 1 。



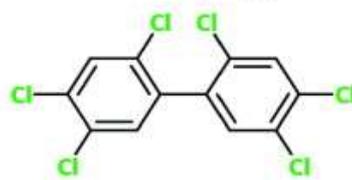
PCB28 (2,2',4-Trichlorobiphenyl)



PCB52 (2,2',5,5'-tetrachlorobiphenyl)



PCB126 (3,3',4,4',5-pentachlorobiphenyl)



PCB153 (2,2',4,4',5,5'-hexachlorobiphenyl)





Arsenic is a semi-metal element in the periodic table. It is odorless and tasteless. It enters drinking water supplies from natural deposits in the earth or from agricultural and industrial practices.

33

2
8
18
5

Arsenic

As

74.922

KEY: Electronic Configuration

Atomic Number

11 Sodium Na 22.990

Atomic Mass

History

Physical Properties

Chemical Properties





Did Arsenic Kill Napoleon?

Arsenic Wasn't Napoleon's Waterloo: Study

Military diet, not murderous Brits, likely killed the little emperor



His Hair Says No !



Huo Yuanjia (霍元甲)



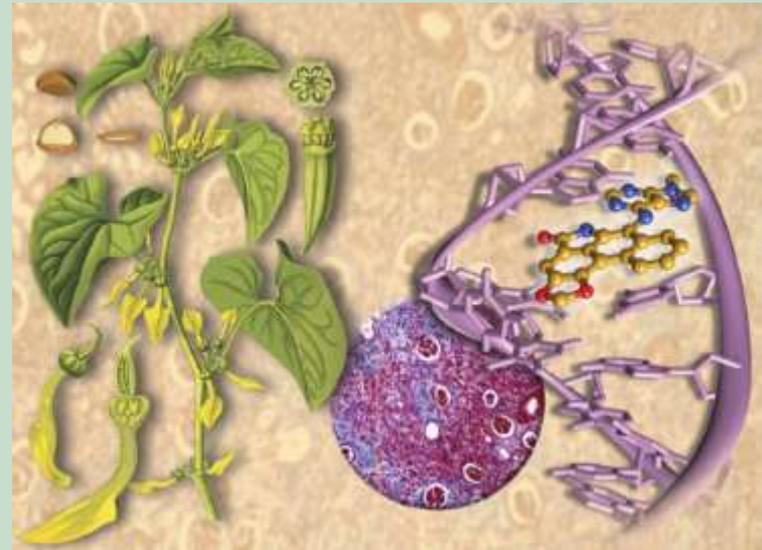
There was rumour that he was poisoned in 1910.

Arsenic is related to heart disease (hypertension related cardiovascular), cancer, stroke (cerebrovascular diseases), chronic lower respiratory diseases, and diabetes.



烏腳病（**Blackfoot disease**）是一種地區流行性下肢週邊血管疾病，盛行於台灣西南沿海特別是北門、學甲、布袋、義竹等鄉鎮。自從1954年在台灣醫學會報告以來，有不少的學者投入研究的行列。一些學者研究發現烏腳病的發生原因，可能是因為過去在這些鄉鎮飲用的深井水含砷過量引起慢性砷中毒所造成。

馬兜鈴酸腎病變



Lancet 1993 Feb 13;341(8842):387-91.

Rapidly progressive interstitial renal fibrosis in young women: association with slimming regimen including Chinese herbs.

Vanherweghem JL, Depierreux M, Tielemans C, Abramowicz D, Dratwa M, Jadoul M, Richard C, Vandervelde D, Verbeelen D, Vanhaelen-Fastre R, et al.

An outbreak of rapidly progressive renal failure was observed in Belgium in 1992-1993 and was related to a slimming regimen involving Chinese herbs, namely *Stephania tetrandra* (粉防己) and *Magnolia officinalis* (厚朴). Seventy one cases were registered on January 1994, 35 of whom being on renal replacement therapy.

Two cases of urothelial cancer had been reported in Belgian AAN patients in the later.

The cases of Chinese herb nephropathy have also been found in Indian, U.K., Japan, and Taiwan.

Chemical analyses of the Chinese herbs powdered extracts delivered in Belgium demonstrated a **misidentification** between *Stephania tetrandra* (粉防己) and another Chinese herb, *Aristolochia Fang-chi* (廣防己), potentially nephrotoxic.

毒理機轉

DNA adducts formed by aristolochic acid not only in the **kidney**, but also in a **ureter** obtained after renal transplantation (with ^{32}P -post-labelling analysis) from Chinese herb nephropathy (CHN) patients.

(major DNA adduct of aristolochic acid: 7-(deoxyadenosin- N^6 -yl)-aristolactam I (dA-AAI))



馬兜鈴 (飲片)



【性味功用】

(根) 味苦、微辛，性寒。有清肺、止咳、清泄大腸的功能。用於肺熱咳嗽、痰壅氣促、肺虛久咳、痰中帶血、痔瘡腫痛或出血、肛門周圍腫痛等。還用於高血壓病，以肝陽上亢、頭暈面赤者為宜。(例如:方劑:龍膽泄肝湯)

2003年11月

行政院衛生署公告

公告禁用廣防己、青木香、關木通、馬兜鈴、天仙藤等五種含馬兜鈴酸之中藥材，自公告日起，禁止製造、調劑、輸入、輸出、販賣或陳列，其製造或輸入之業者，並應依規定於三個月內收回市售品。



起雲劑遭塑化劑污染之產品圖示

2011年6月7日 五版

運動飲料						茶飲料		
醫藥凍								
果汁飲料								

備註：上述產品項係依照行政院衛生署每日最新公告檢
桃園縣政府衛生局http://www.tychb.gov.tw 網站

2011 塑化劑事件

DEPH塑化劑 (環境賀爾蒙)

生殖毒性

男性不孕

女童性早熟

孕婦賀爾蒙失調

11-17 塑化劑有害生殖 喝一瓶就超標

19:07:12 就衣領要打人，男子見義勇為，被言語恐

中視

<http://kamill.pixnet.net/blog>

5/30 12:00 夜市淪陷？邱文達：全台都要抽查

檢出塑化劑 (DEHP) 的食品

註 依規定食品不得添加塑化劑；濃度單位為 ppm (parts per million, 百萬分之一濃度)

資料來源：衛生署食品藥物管理局

DDS-16
淨元益生菌粉末

濃度 **600**

廠商 康富公司



動力運動飲品
檸檬口味

濃度 **34.1**

廠商 名牌食品

通暢包酵素飲品

濃度 **31.7**

廠商 德康生物科技

動力運動飲品

濃度 **14.8**



廠商 名牌食品



動能1000運動飲料
(悅氏運動飲料)

濃度 **12.7~12.8**

廠商 名牌食品

悅氏運動飲料

濃度 **10.9~14.6**

廠商 名牌食品



Taiwan yes
運動速燃飲料

濃度 **9.1~12.4**

廠商 台灣海洋深層水

檸檬酵素沖泡飲品

濃度 **7.8**

廠商 德康生物科技

Sunkist
粒粒檸檬果汁飲料

濃度 **2.4~14.6**

廠商 家鄉事業



DEHP 動物急性口服毒性低。大鼠與小鼠之口服半致死劑量(LD50)超過 20 g/kg (IARC, 1982)。

DEHP 的毒性危害中以肝臟與睪丸最為顯著。



順丁烯二酸

台灣毒澱粉事件

抽查	食管局抽查74件市售產品是否使用未經核准之順丁烯二酸酐化製澱粉
結果	市售澱粉產品25件未檢出、相關製品49件有5件檢出順丁烯二酸 (Maleic acid)
管理	台灣目前核准使用21種化製澱粉，但不含順丁烯二酸，他國亦未核准加入食品
後續	自5/13公佈後，至今已封存34.8噸問題產品。政府正評估開設「毒澱粉受害特別門診」

資料來源：衛生署、有話好說整理

2013

毒澱粉原料

製造廠	銷售商
蕃薯粉 茂利南光牌 嘉義雙喜牌	郭信豐粉廠 嘉輝食品、鴻凱*新竹和成行 家賣商行、許財記行、德成商行
地瓜粉	侑嘉詮、廣泰、萬泰、鴻凱行 三發、慶昌
特級粉	侑嘉詮、廣泰
在來米粉	廣泰、日正*
黑輪粉	慶昌

註：*為新加坡驗出

資料來源：衛生署食品藥物管理局 (5/27 19:00)、聯合報

Effect of maleic acid on renal function

(Robert W. Berliner, Thomas J. Kennedy and James G. Hilton. *Pro Soc Exp Biol Med* 75:791—794, 1950)

Maleate administered to severely acidotic dogs at a dosage of 40 mg (0.35 mM)/kg abolishes the capacity to excrete an acid urine.

Lesser effects on other renal functions are produced.

The major effects of maleate on electrolyte excretion were those associated with impairment of the mechanism of acidification and bicarbonate reabsorption.

TABLE II. Effect of Maleate on PAH Transport and Excretion of Electrolyte. Dog B, Weight 20 kg.

Time, min.	Urine flow, ml/min.	Creatinine clearance, ml/min.	T_{mPAH} mg/min.	Plasma HCO_3^- mEq./l	Urine pH	Rate of excretion					
						Na^+ μ Eq./min.	K^+ μ Eq./min.	Cl^- μ Eq./min.	HCO_3^- μ Eq./min.	PAH- μ Eq./min.	$H_2PO_4^- / HPO_4^{2-}$ μ M/min.
-33 to -31	Creatinine 1.75 g, PAH 2.0 g, i.v.										
-30	Start infusion creatinine 0.45%, PAH 1% in water at 6 ml/min.										
0- 17	0.9	77	12.6		5.20	85	93	0	0.3	246	0.9
17- 38	0.4	64	12.5	20.3	5.12	40	82	0	0.1	212	—
38- 63	0.9	69	11.3		5.09	24	89	0	0.1	222	0.6
67	Maleic acid 40 mg/kg, brought to pH 6.5 with $NaHCO_3$, i.v.										
63- 86	2.0	68	12.3		5.72	134	115	10	1.1	214	—
86-110	3.5	80	13.4	19.9	6.00	273	156	0	4.5	250	11.7
110-133	5.7	74	10.4	20.5	6.90	288	151	0	38	224	—
133-153	7.2	73	10.5	20.5	6.97	292	131	0	53	221	17.6
153-173	6.2	74	8.6	19.4	7.18	331	117	0	76	222	—
173-193	7.3	75	9.8	19.9	7.37	425	128	0	133	232	39.4

Although animals given maleate alone showed transient impairment of renal function, all promptly recovered and showed no persistent impairment of health or renal function despite repeated dosage.

Berliner et al. Pro Soc Exp Biol Med 75:791—794, 1950



Experimental production of renal glycosuria, phosphaturia, and aminoaciduria by injection of maleic acid

(Harold E. Harrison and Helen C. Harrison: *Science* 120:606—608, 1954)

When maleic acid, neutralized to pH 7.0 with NaOH, was injected intraperitoneally as a 0.1 M solution into **rats** renal glycosuria, phosphaturia, and aminoaciduria produced by maleate is characteristic of a congenital metabolic defect in man known as the **Fanconi syndrome**.

Table 2. Glycosuria, aminoaciduria, and phosphaturia following intraperitoneal injection of maleate; rat No. 81A, wt. 70 g.

Day	Ma- leate (ml of 0.1M soln.)	Urine excretion			
		Ca	Citrate (mg/24 hr)	P	Glucose (μ M/24 hr)
1	0	23.0	25.4	0.02	80
2	0	19.1	20.0	.03	63
3	0	18.5	20.4	.05	< 6
4	1.0	9.4	16.5	1.54	168
5	2.0	10.0	16.5	0.93	116*
6	2.0	12.2	12.1	.13	38

* Blood sugar on this day. 80 mg/100 ml.

No evidence of permanent renal injury was found in rats receiving 1.0 ml of 0.1 M maleate per 100 gm body weight daily for periods of 2 to 3 weeks.

Harrison and Harrison: Science 120:606-608, 1954



由以上案例可見，近代文明生活的基礎實賴於化學工業的健全發展。我們既然實際上無法避免或拒絕使用毒性化學物質，就得真正的認識「它」與正確的使用「它」。

部分毒性化學物質的劇毒效果誠然可怕，但“知識”可以使我們從過去中汲取教訓，學習如何妥善掌握毒性化學物質的技術，發掘並避免預期的危害，減少失誤，降低操作風險。



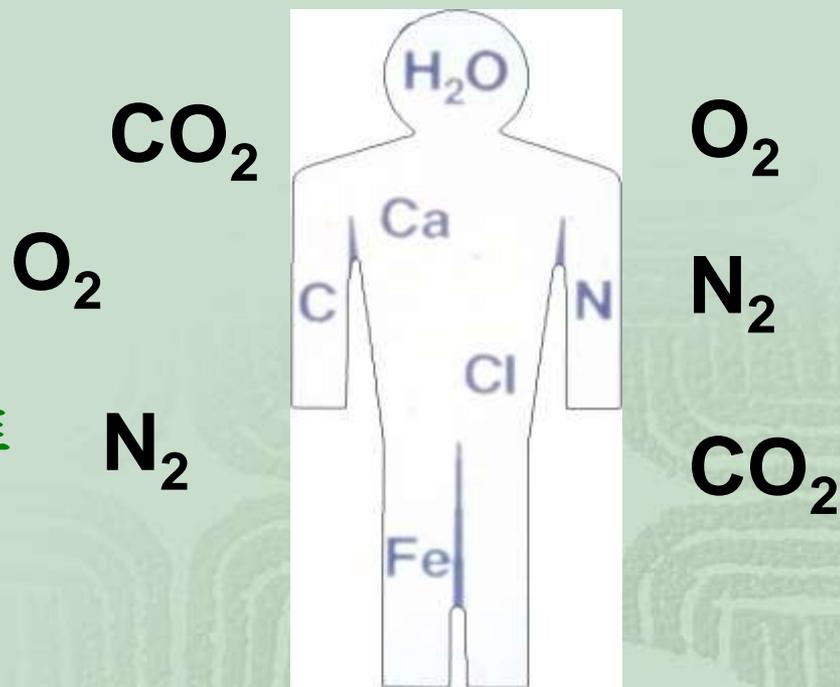
毒性化學物質對生物系統的影響

：劑量的重要性



☞ 人類是由化學物質組成，而我們也一直與這些由自然界或我們自己製造出來的化學物質接觸。

☞ 人類必需呼吸、吃及飲用化學物質以維繫生命。



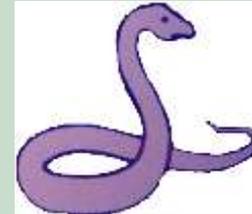
水及飲料是化學物質。

食物也是由化學物質所組成的。

空氣是一種化學物質組成的混合物。



天然的化學物質並非天生無害；合成的化學物質也並非天生有害。



可以說沒有無害的物質，只有使用物質無害的方法。



所有物質過量即可能有毒：

一氧化碳：造成缺氧狀態

維生素C：造成腎結石

水：造成細胞破裂（低張溶液）

鹽類：造成胃癌（含硝酸鹽、亞硝酸鹽類的加工食品）

劑量：決定了一化學物質是否有益或有毒

所有物質都有毒，沒
有一樣不是毒物，正
確劑量可區分一個物
質是毒物或是良藥。

~ 16世紀 帕勒賽瑟思

Paracelsus

“All things are poison, and
nothing is without poison; only
the dose permits something not
to be poisonous.”

"The dose makes the poison."



依此觀念，可知“世上沒有無害之物質，但有無害之使用方法”。

即使連水、氧氣等在某些特定情況或劑量下，對人體還是有害的。



劑量—效應關係：

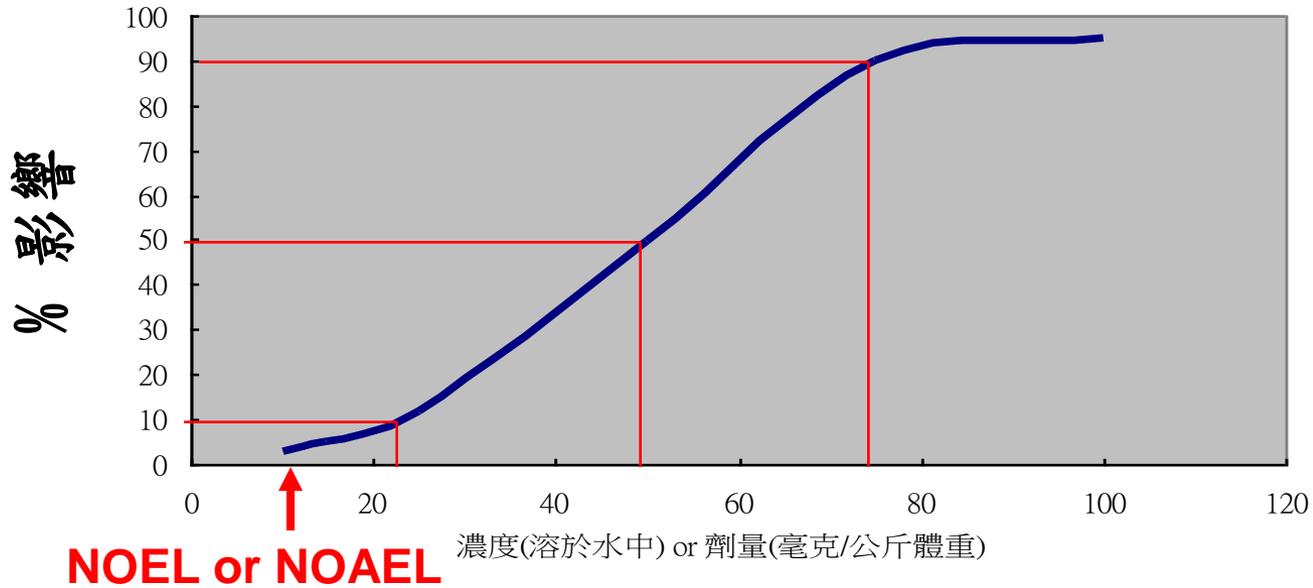
化學物質藉由與細胞的交互作用以改變細胞功能而產生其效應。

劑量及效應是可測量的；而效應的大小是與劑量有關的。所有發生在化學物質與生物系統間之交互作用皆依循著一種劑量—效應關係。

當劑量增加效應也增加；當劑量降低效應也降低。



劑量-效應 圖



NOEL (No-Observed-Effect-Level) : 無效應劑量或無效應之最低劑量 ; 或NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level) : 無觀察到不良效應劑量

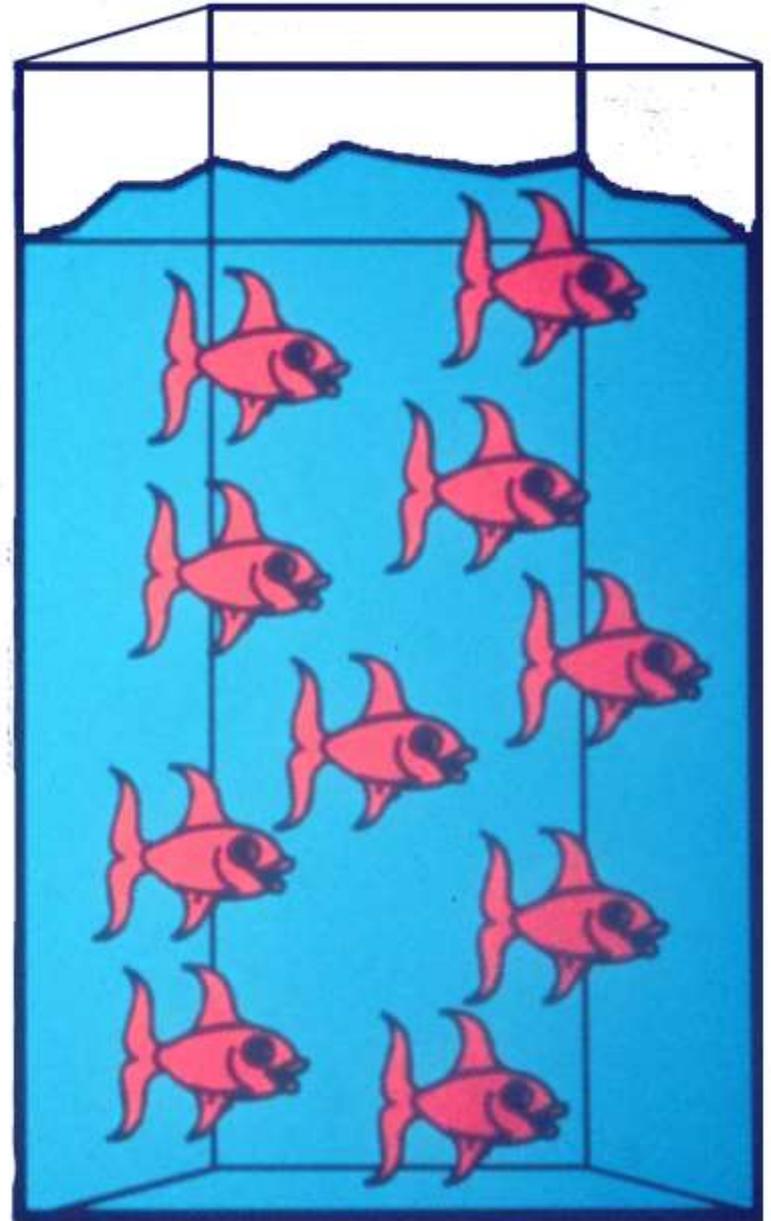
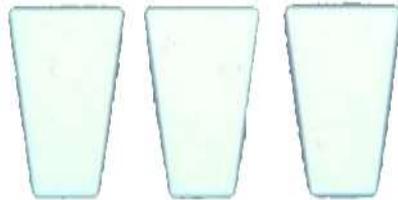
ED₁₀ : 引起10 % 族群反應之有效劑量。

ED₅₀ : 引起50 % 族群反應之有效劑量。

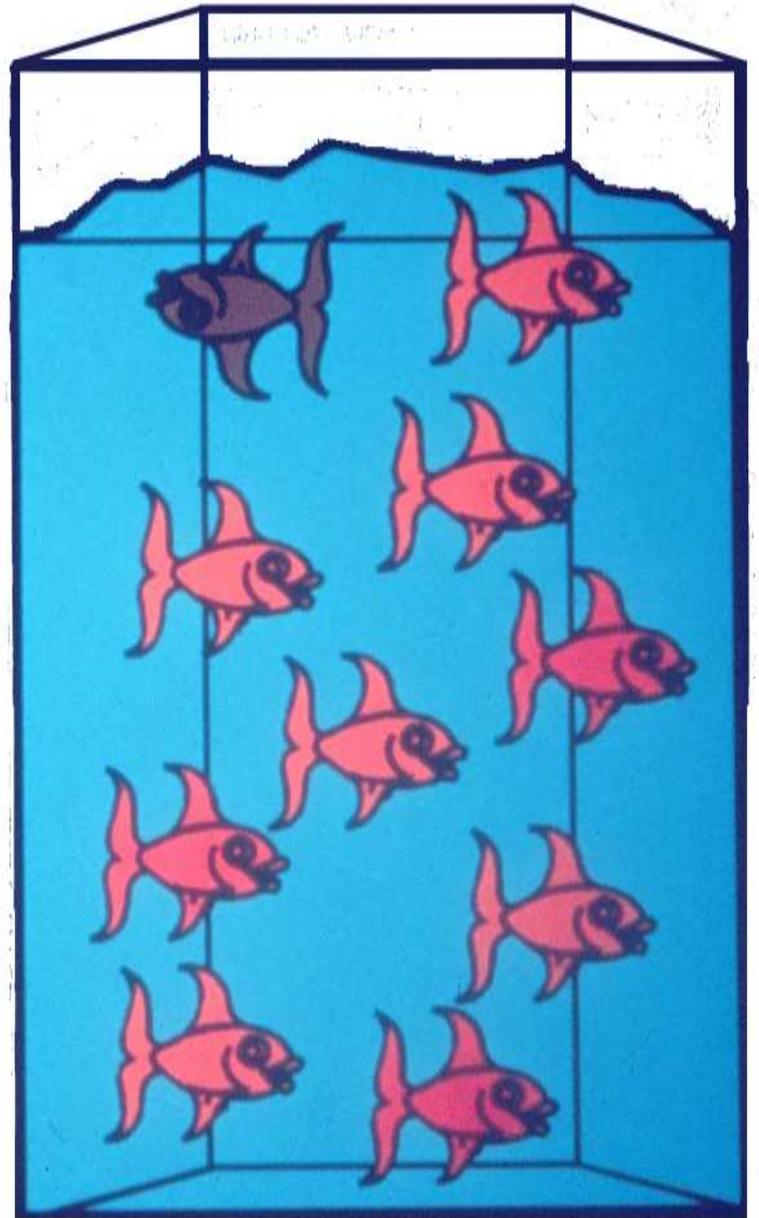
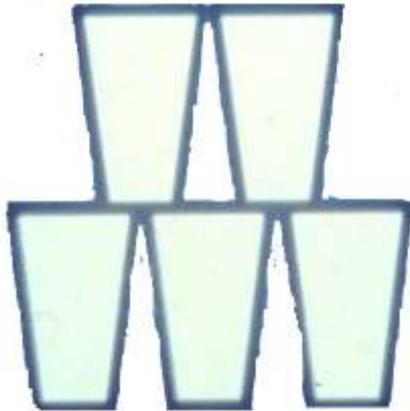
ED₉₀ : 引起90 % 族群反應之有效劑量。



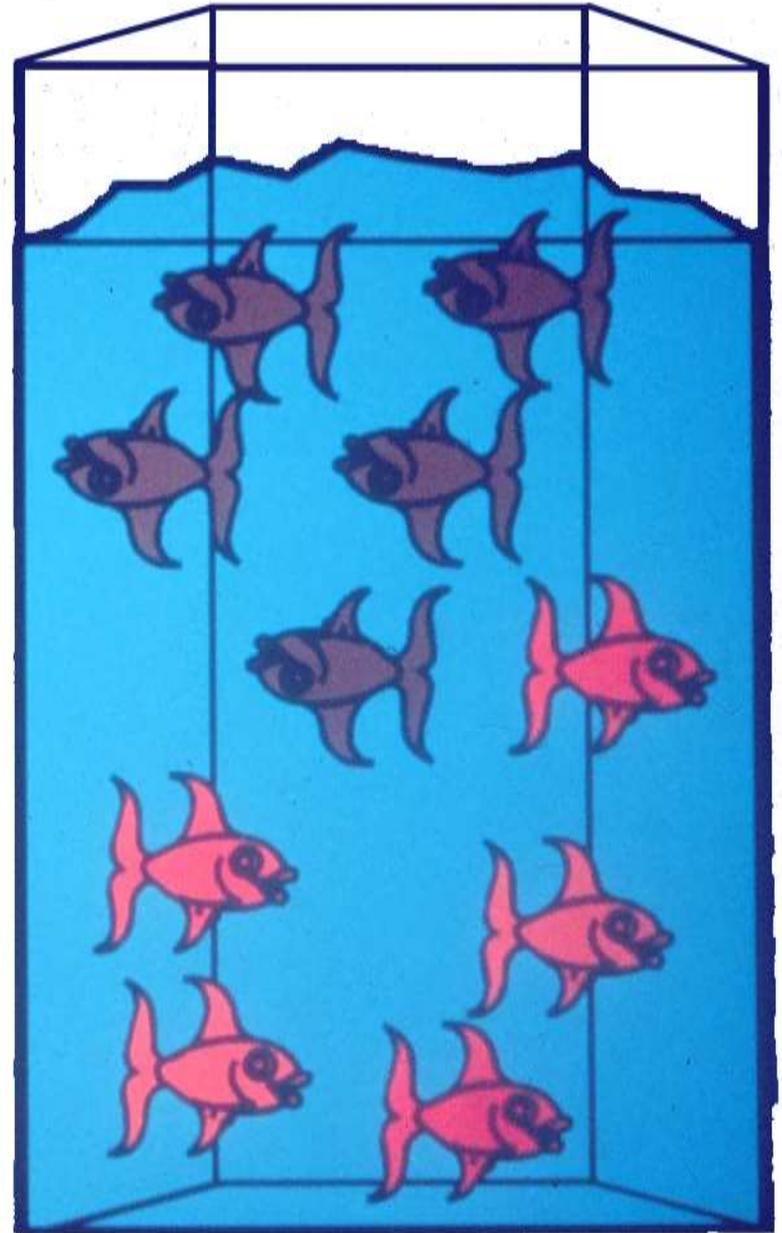
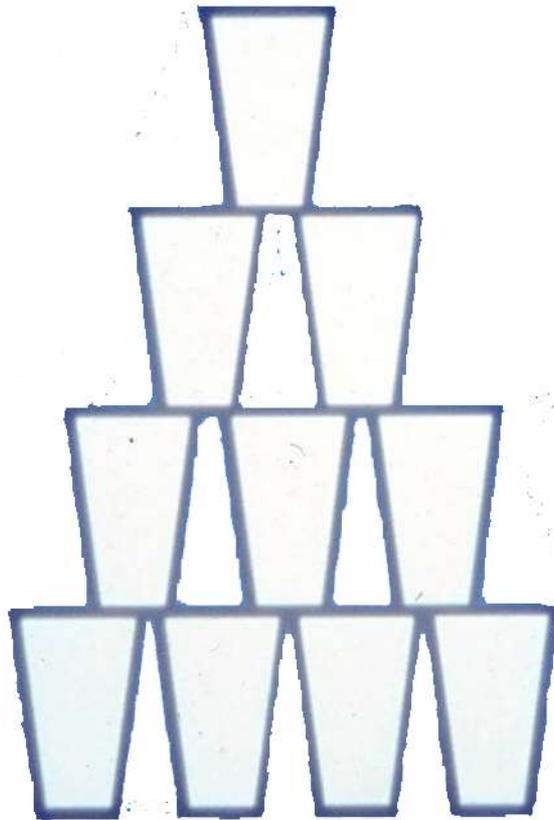
NOEL / NOAEL



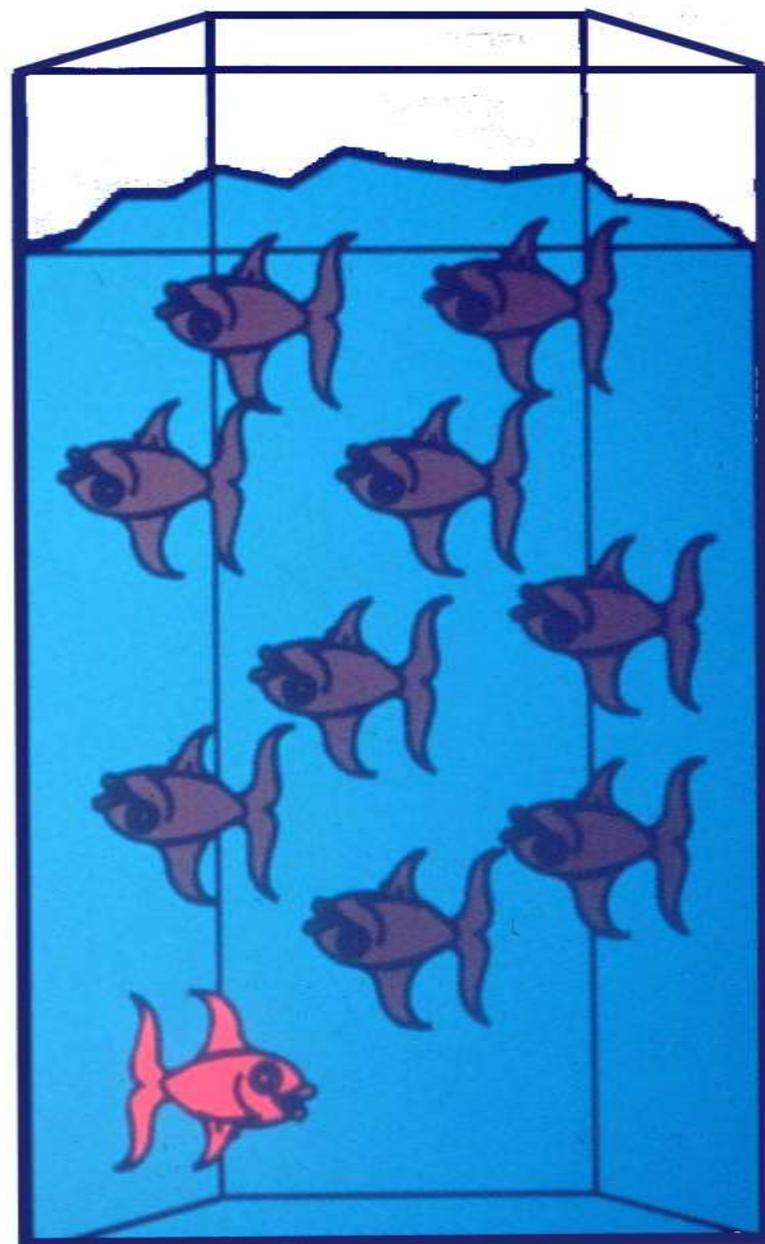
ED₁₀



ED₅₀



ED₉₀



LD₅₀

半數致死劑量。可引起50 % 族群（或實驗動物）死亡之劑量。

	LD50 (mg/kg)	Example
超級毒	< 5	TCDD (戴奧辛)
劇毒	5-50	Picrotoxin
強毒	50-500	Phenobarbital
低毒	500-5000	Morphine sulfate

Approximate Acute LD50s of Some Representative Chemical Agents

Agents	LD50, 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
d-Tubocurarine	0.5
Hemicholinium-3	0.2
Tetrodotoxin	0.10
Dioxin (TCDD)	0.001
Botulinum toxin	0.00001



毒性測試項目

1. 一般(常規)毒性測試，包括急毒性、亞慢毒性及慢性毒性測試。
2. 致突變性(mutagenicity)測試，包括基因突變、染色體突變及DNA突變的測試。
3. 致腫瘤性(oncogenicity)測試。
4. 致畸胎性(teratogenicity)測試。
5. 神經毒性(neurotoxicity)測試。
6. 其他特殊毒性測試，例如皮膚過敏、眼刺激試驗等。

其中1，2，3，4為一般化學物質都必須經過的測試，經過這些測試方法可確立對特定化學物質進行管理的法規基礎。而5，6則適用於少數在一般毒性測試中已觀察到可能的神經毒性或特殊毒性現象的化學物質。

要完成全部的毒性測試要花**5年**
到**6年**的時間且索費不貲



毒性測試結果：

- 毒性效應的型態
- 劑量-效應關係
- 決定NOEL或NOAEL值

經由全部證據的分析，可用以評估危險性及安全性



Safe level human may be exposed to:
(人類安全暴露量)

NOEL (來自實驗動物數據)

Safety factor (安全係數)

安全係數一般取100，甚至1000



毒理學基本原理：

外來物質在人體的宿命



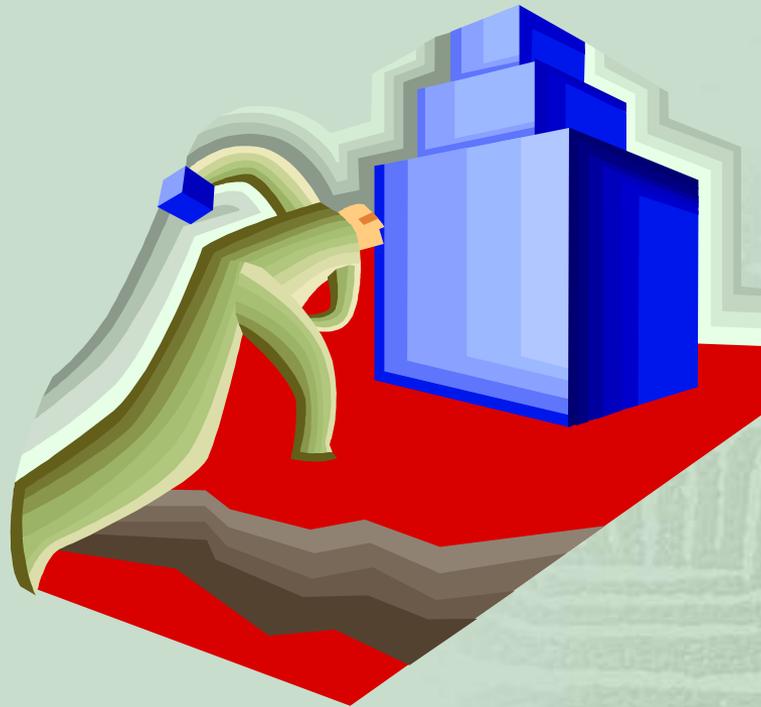
暴露（如毒性化學物質）：

急性



暴露（如毒性化學物質）：

慢性



暴露到毒物之方法有二：**急性**及**慢性**暴露。
前者通常是指一次大量暴露，如一次吞服大量藥物。後者是指連續低劑量之暴露，累積到一定程度後才產生毒性反應。

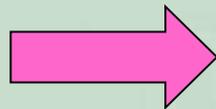
急性暴露到毒性發現所需時間甚短，亞急性暴露以90天為準，慢性暴露一般以1-2年為準。

每日吸收劑量需考慮實際進入體內之量為多少，實際吸收量為多少，有多少量到達標的器官或位置，這些是重要之**毒物動力學**問題。



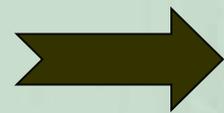
毒性：

可逆



毒性：

不可逆



毒性化學物質在人體的宿命



毒物動力學：

探討身體如何處理化學物質

吸收
分佈
轉化
排泄



吸收：傳送一化學物質由暴露表面至血液循環的過程。

主要的吸收部位

- 胃腸道
- 呼吸道
- 皮膚

暴露途徑：

口服

吸入

皮膚暴露

消化

吸入

皮膚暴露

胃腸道

肺

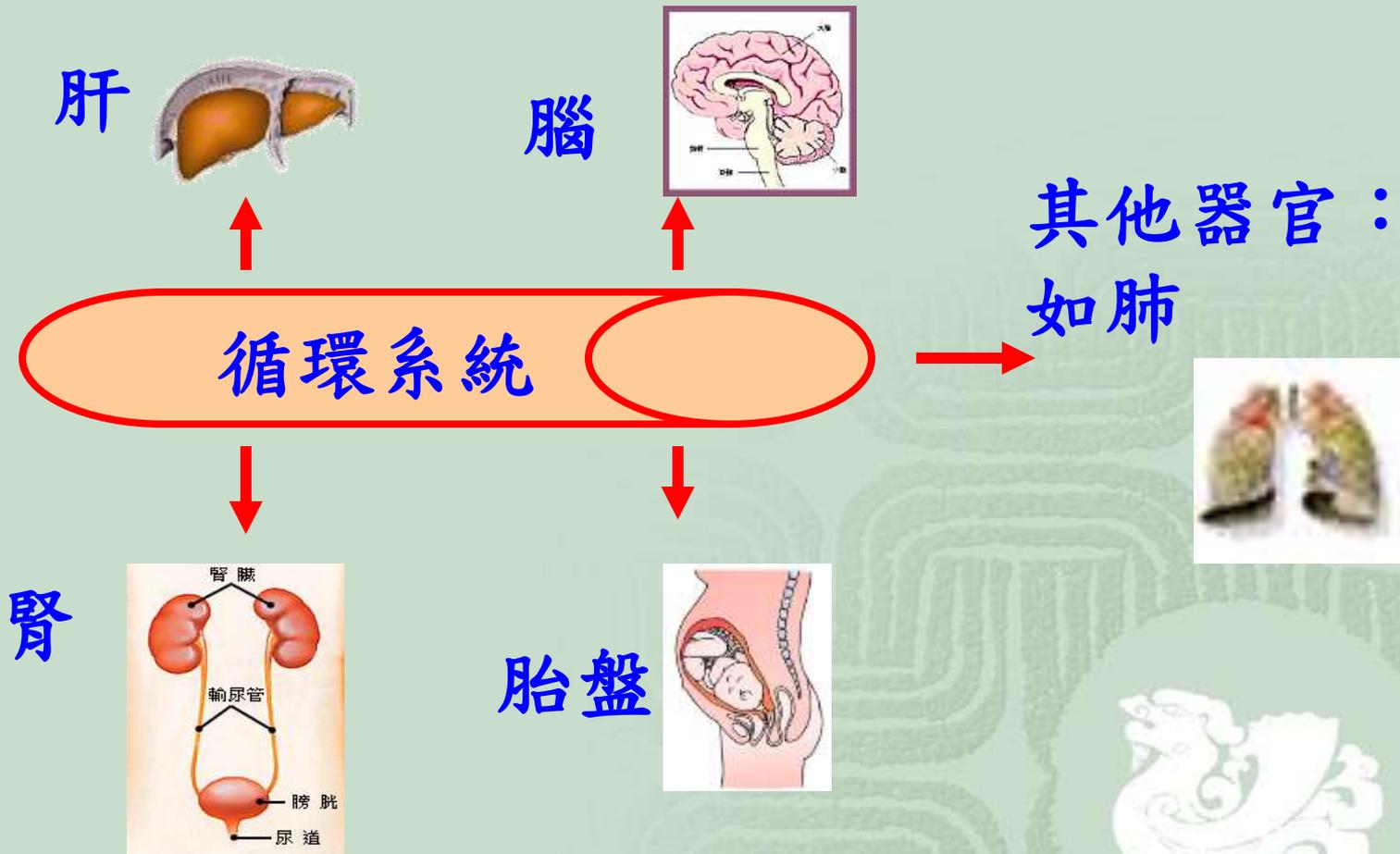
皮膚



血液循環



一旦吸收，化學物質會由血液再移送至全身不同的器官



器官可經由不同的途徑對化學物質產生反應：

可預期的效應：營養、療效

不可預期的效應：毒性



器官毒性：

毒性的目標器官：

神經系統

泌尿系統

呼吸系統

肺毒性

腸胃道

血液

生殖系統

免疫系統

皮膚



大部分產生器官毒害作用的化學物質，並不能引起所有器官之相同程度的毒性，而僅在一個或數個器官產生顯著影響，這些位置被稱為特殊化學物質毒性的**標的器官**。

這類標的器官不見得是此化學物質在身體最高濃度之處。例如，鉛集中於骨骼，但它之毒性卻是表現於鉛在軟組織中的作用。DDT集中於脂肪組織，但其毒性作用卻不在脂肪組織。



脂肪組織

因為許多有機化合物是極易溶於脂肪的，可藉此特性滲透細胞膜和被組織吸收，因此在身體的脂肪中易聚集親脂性毒物。像可氯丹（chlordane）、滴滴涕、多氯聯苯、多溴聯苯（polybrominated biphenyl, PBB），脂肪組織是個重要的貯存場所。

脂肪組織是個重要的貯存場所。饑餓時，脂肪的快速移動可能造成血漿化學物質濃度迅速增加，因為化學物質會從脂肪組織釋放至血漿，有可能產生毒性。

骨骼

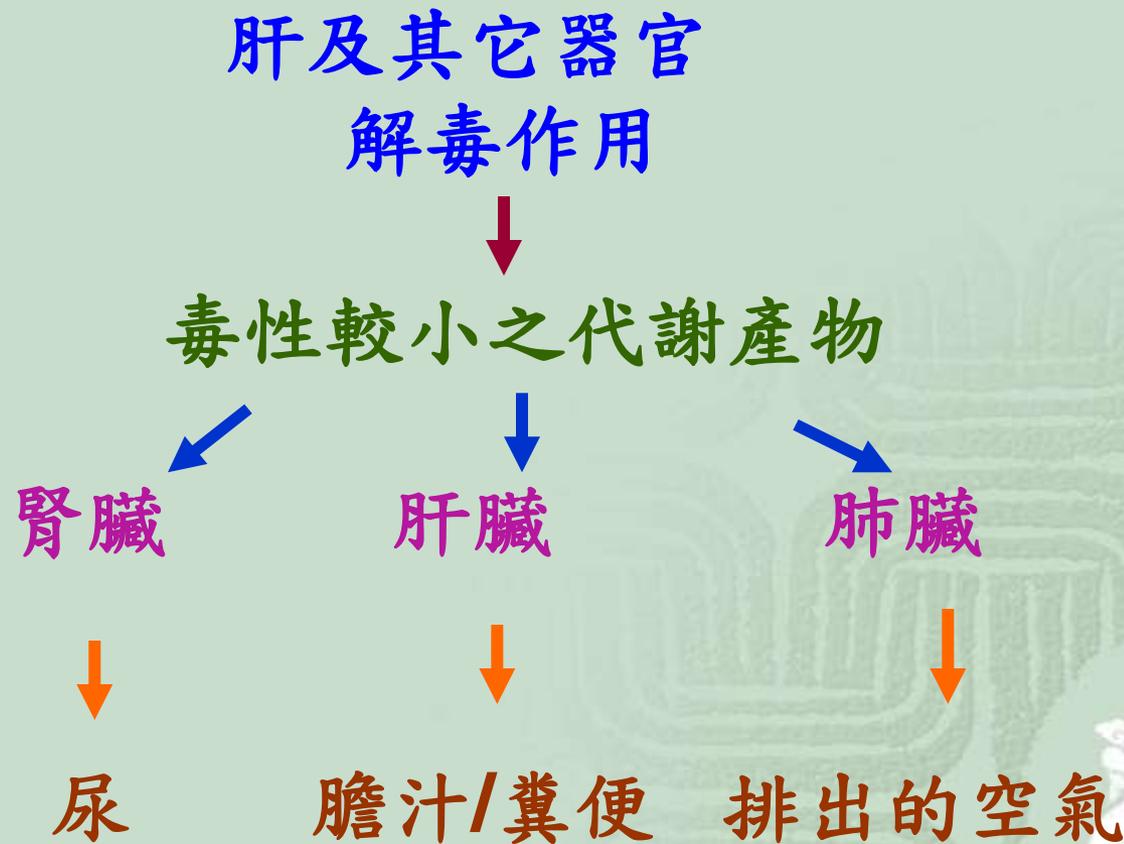
骨骼是氟化物、鉛、鋇、鎘等的貯藏處，例如身體中90%的鉛在骨骼中發現。

毒物沉積在骨骼中不一定有害，鉻即對骨骼無害，但是氟沉澱會造成骨骼氟中毒（skeletal fluorosis）。

毒物可由晶體(骨骼無機鹽的氫基磷灰石 (hydroxyapatite) 晶體)表面的離子交換或蝕骨作用解離出來，副甲狀腺素促使蝕骨作用增加而提高毒物代謝，導致血漿中毒物濃度增加。



某些化學物質會經轉化（身體內之代謝反應）成為較易排泄的物質



代謝

毒性化學物質在吸收後，身體會對它進行代謝、轉化，而使其易於排出體外，這些轉化對我們身體並不是完全有益的，在某些情況下反而會產生一些有毒之中間產物。

大部分外來物質能夠進入體內被吸收是因為其具有脂溶性易穿透脂質膜進入體內，在血中可藉脂蛋白運送。所以外來物的代謝主要是增加其水溶性，減低其在身體內半生期，影響其毒性強度。



外來物質的代謝主要分為一相及二相反應（phase I and phase II reactions）：

一相反應：將一極性反應基（如氫氧基）加在外來物質分子上，以利此分子成為二相反應代謝酶之受質。

二相反應：將體內的某些物質如醣類、胺基酸等結合（conjugation）至外來物質或其一相反應代謝產物分子上，以形成較具水溶性物質利於排出體外。



一相代謝反應

- 氧化反應

微粒體細胞色素P450單氧酶

微粒體FAD (flavin adenine dinucleotide)單氧酶

非關微粒體酵素(粒線體、細胞質中：酒精去氫酶、
醛去氫酶、胺基氧化酶)

- 還原反應

- 水解反應

- 環氧加水解反應

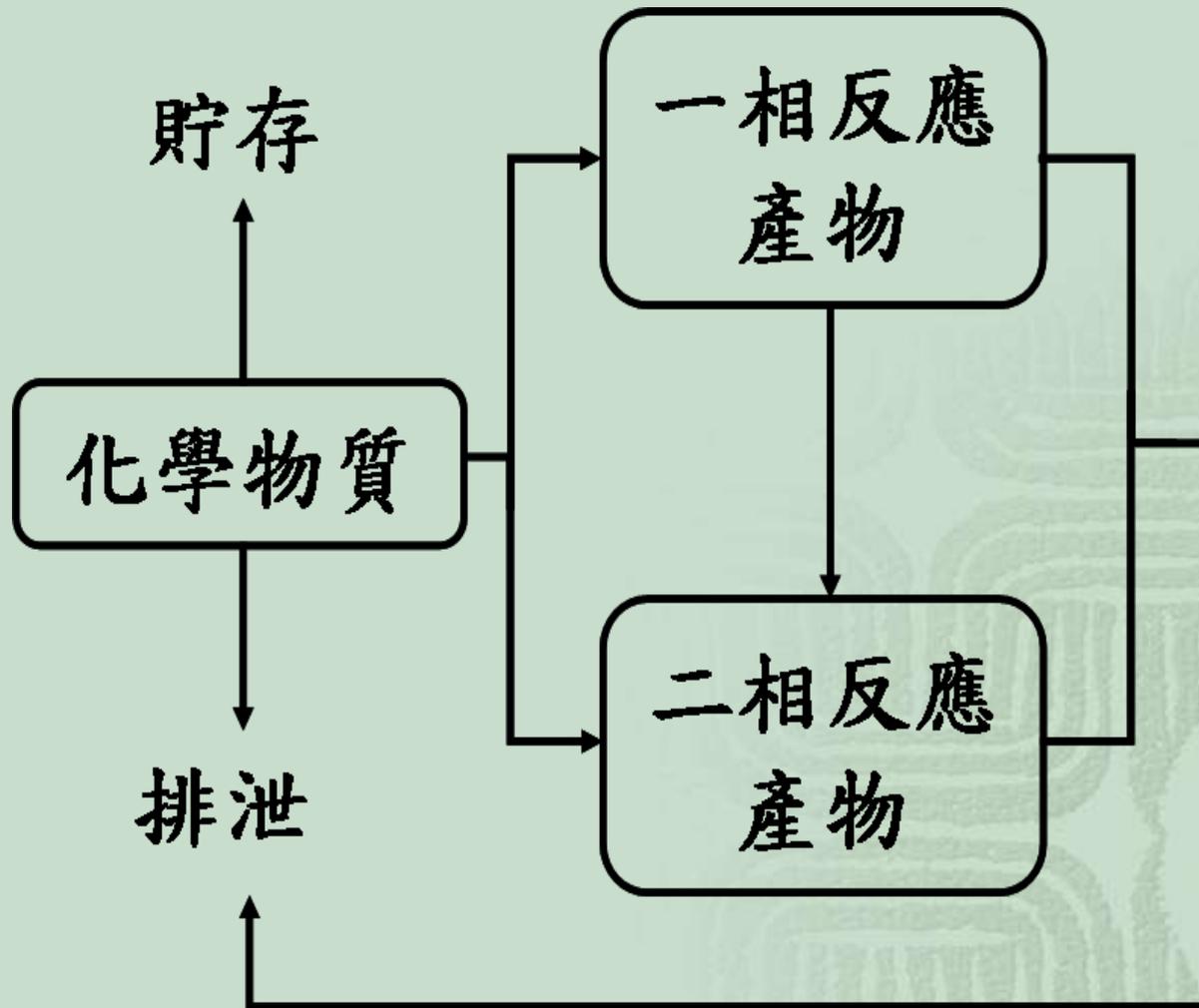


二相代謝反應

在經一相代謝反應後的代謝產物或原本即含有羥基、胺基、羧基、環氧、鹵素等官能基的外來物質，可與體內產生之代謝物如糖、胺基酸、麩胱甘肽、硫酸鍵結成較具極性、低毒性，比原化合物易排泄的產物，此即二相代謝反應。

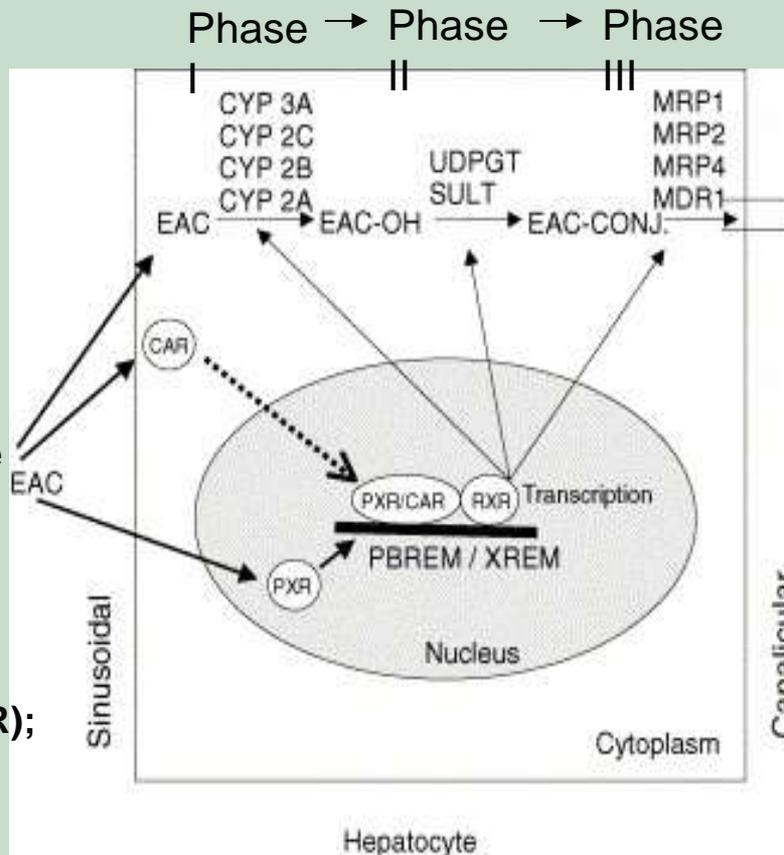
- 葡萄糖醛酸結合反應 (葡萄糖醛酸基轉移酶)
- 硫酸酯結合反應 (例如芳香基磺基轉移酶)
- 甲基化反應 (甲基轉移酶)
- 麩胱甘肽(glutathione)結合反應 (麩胱甘肽轉移酶)
- 乙醯化反應 (N-乙醯轉移酶)

一相及二相代謝反應



Xenobiotic and Steroid Detoxication Enzymes and Transporters

Phase I enzymes
 CYP 3A, 2C, 2B, 2A
 Phase II enzymes
 UDPGT, SULT



Phase III transporters
 Multidrug resistance-associated protein, MRP
 Multidrug resistance protein, MDR

Endocrine active compound

pregnane X-receptor (PXR);
constitutive androstane receptor (CAR);
uridine diphosphate glucuronosyltransferases (UDPGT);
sulphotransferases (SULT)

Adapted from Kretschmer, X.C. and Baldwin, W.S.
 2005 Chem.-Biol. Interact. 155: 111-128



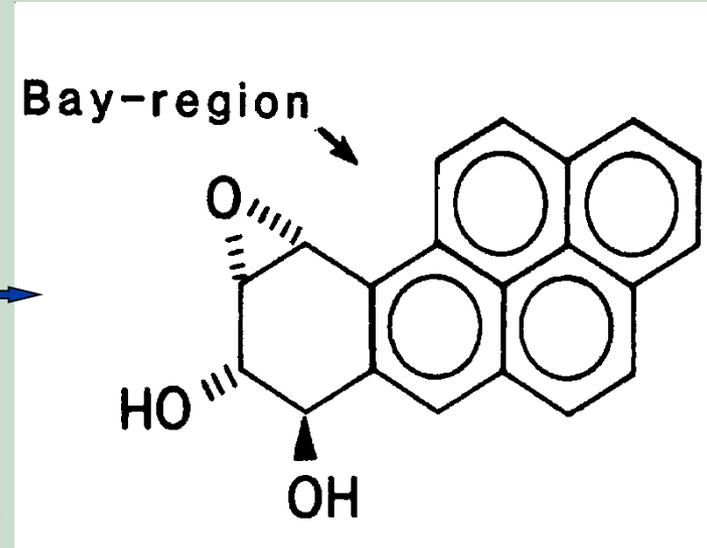
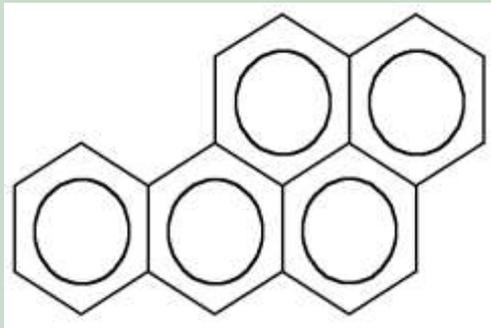
在某些情況下，有些化學物質會轉化成比原來更毒的代謝產物

肝及其它器官
代謝活化



更毒的代謝產物





Benzo(a)pyrene

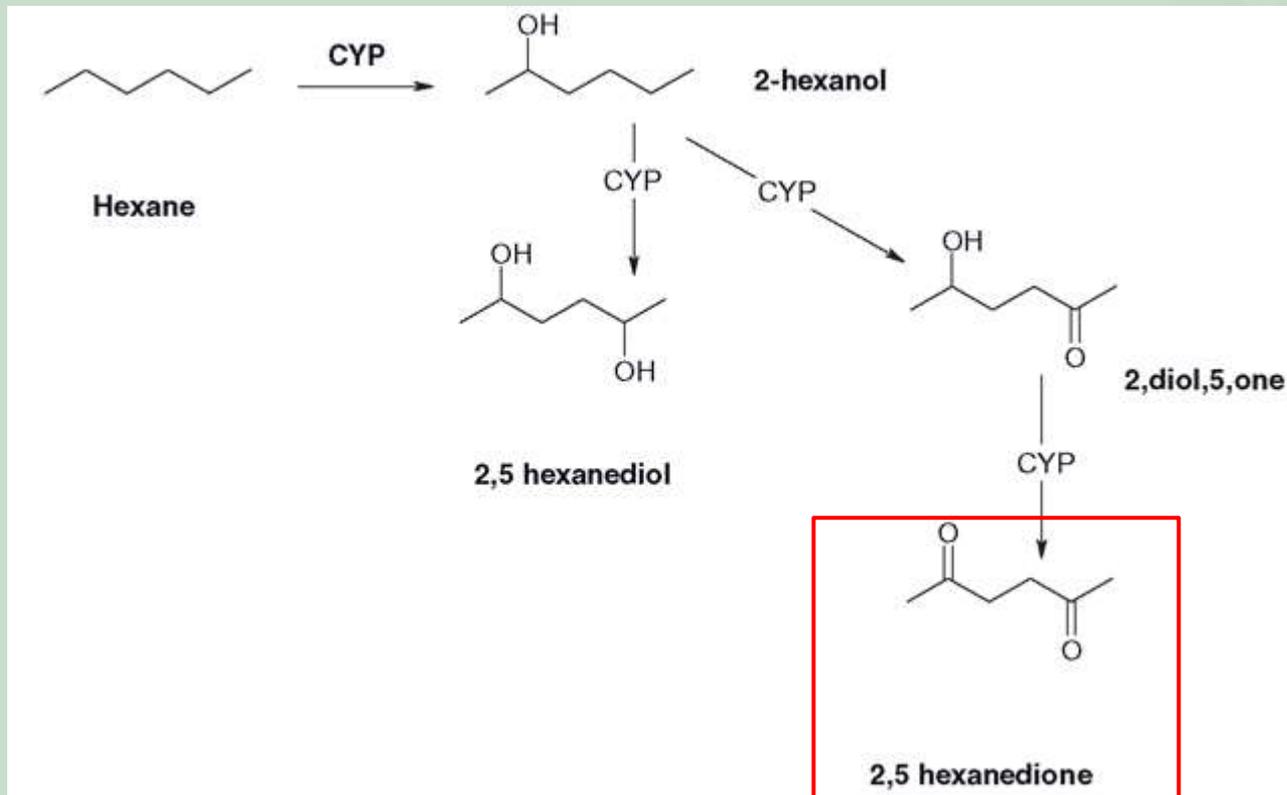
A polycyclic aromatic hydrocarbon
(PAH)

Benzo(a)pyrene 7,8-Diol-9,10-Epoxy (BPDE; an ultimate carcinogen)

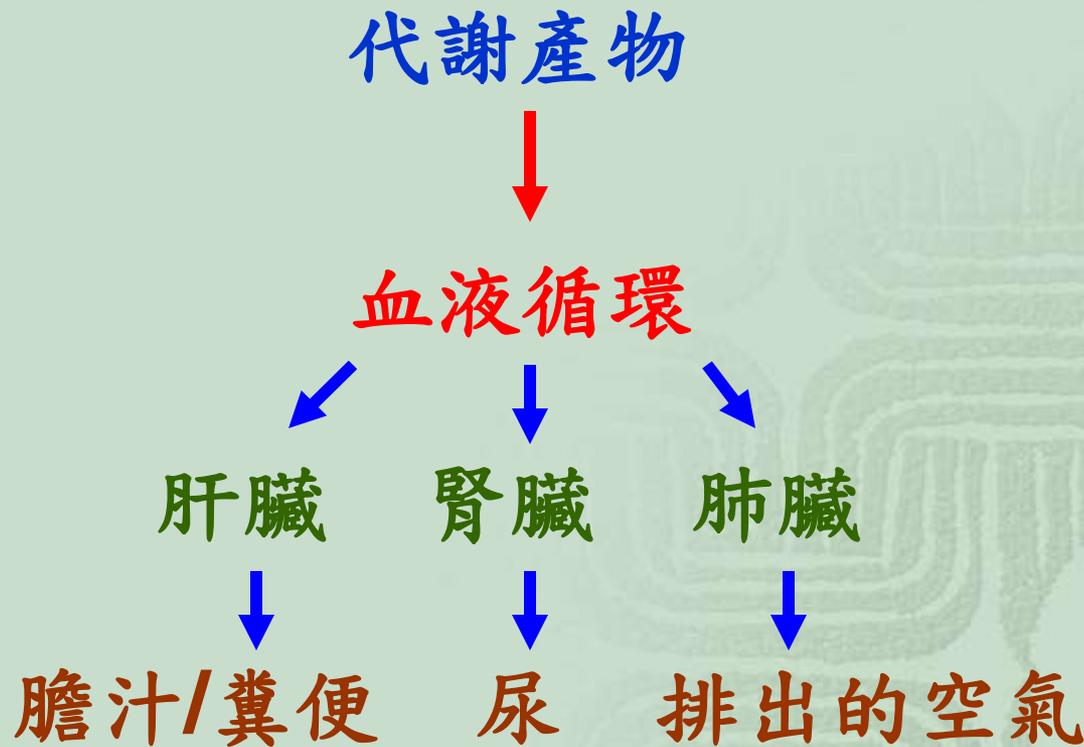


📁 n-Hexane 正己烷

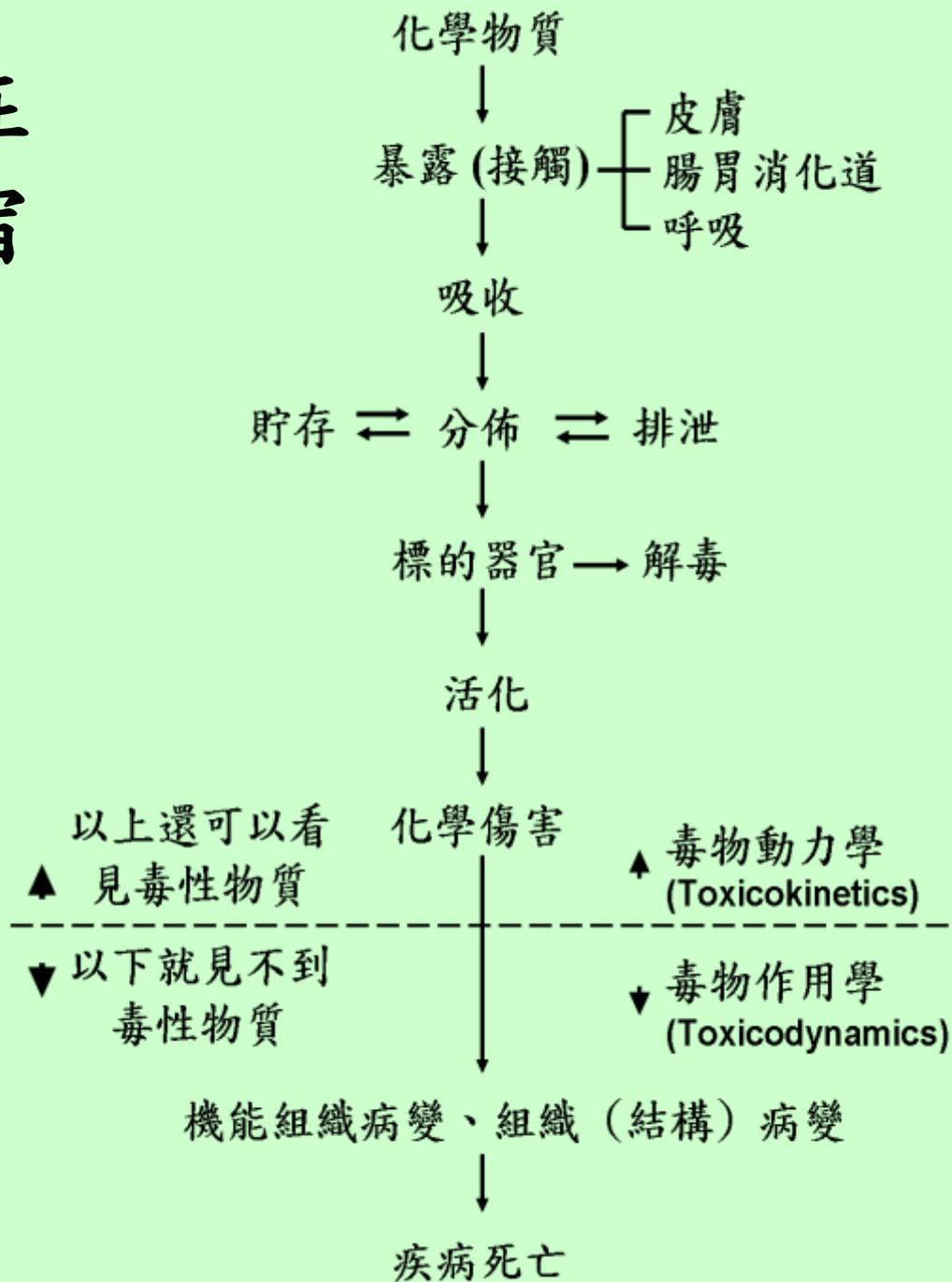
- Neurotoxicity in animals and human
(正己烷引起多發性神經病變)
- Active intermediate:
2,5-hexanedione (2,5-己二酮)

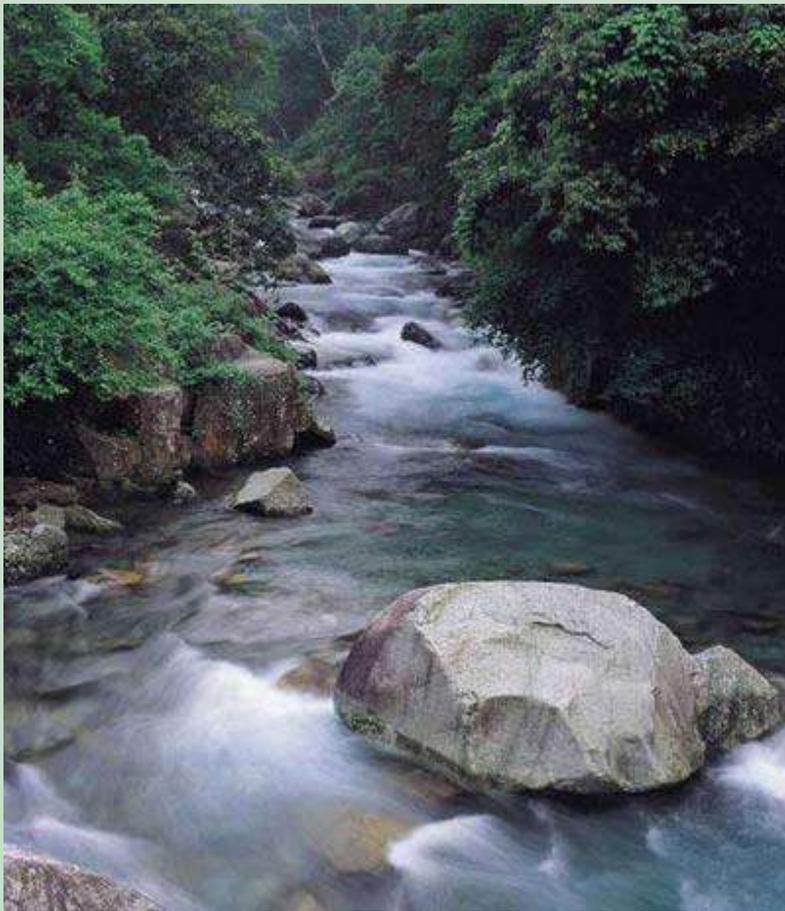


事實上，不論化學物質本身或其代謝產物都將會被排泄



化學物質在 人體內的宿 命





*Thank you for
your attention*

