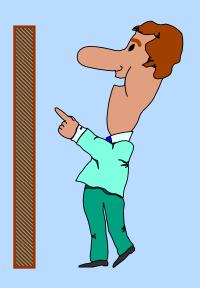
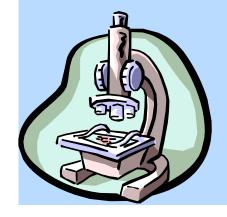


毒物的吸收、分佈、與代謝

(Absorption, distribution, and metabolism of toxicants)

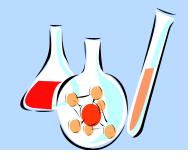




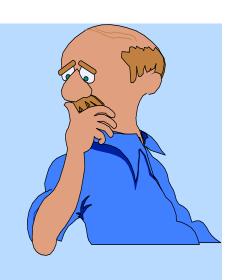


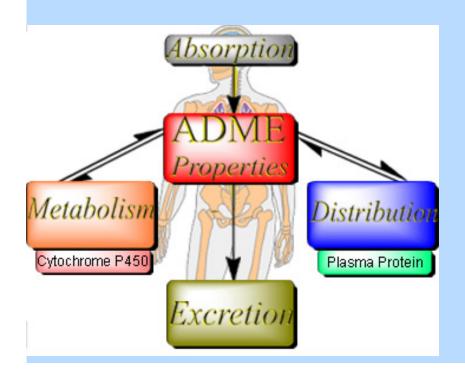
江素瑛 (Su-Yin Chiang)

中國醫藥大學中醫系 03/28/2014



為什麼了解毒物的命運 (吸收、分佈、代謝與排泄)很重要





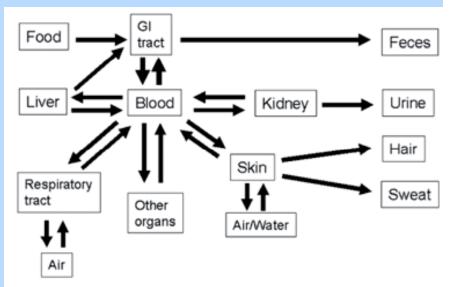
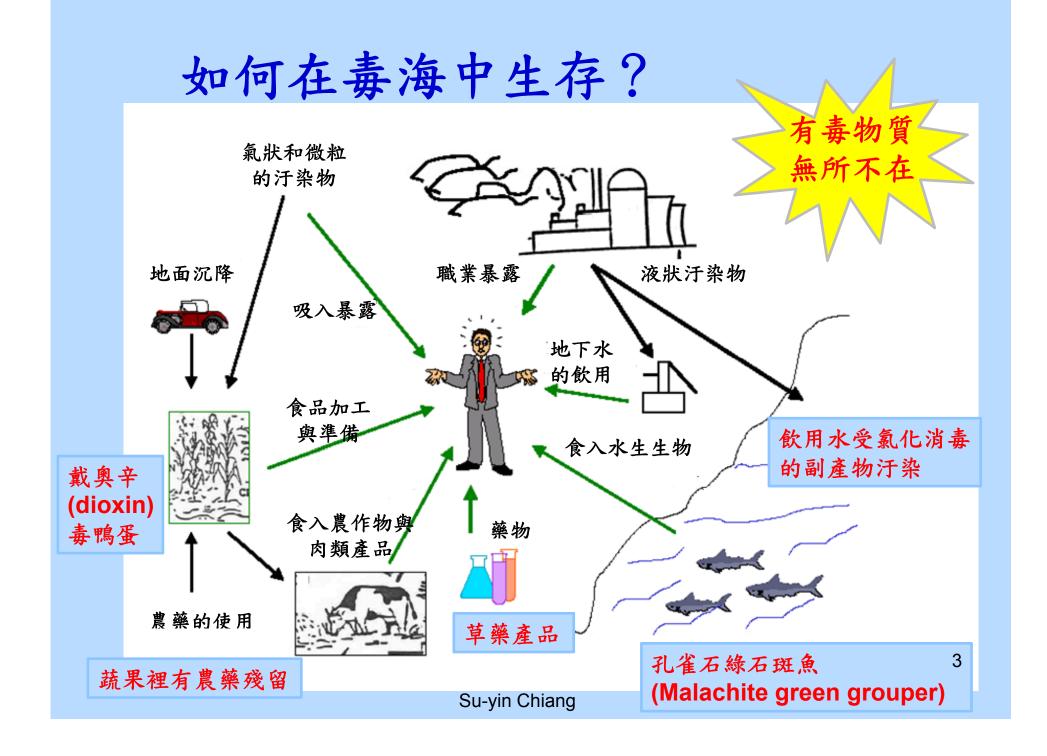
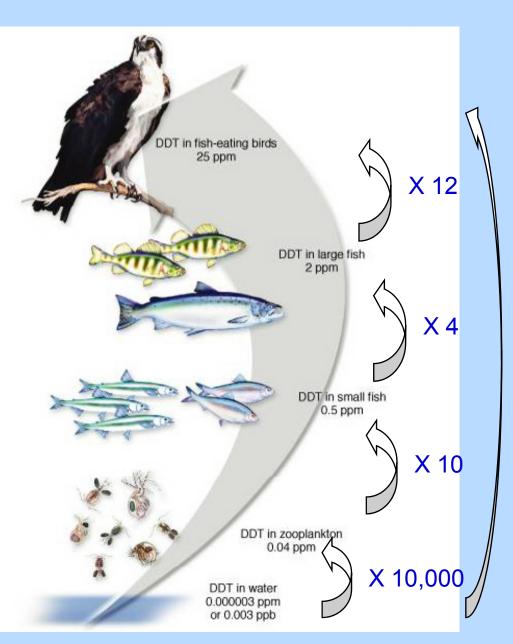


Figure 2. Absorption and distribution of inorganic chemical elements in animals (Adapted from Apostoli, 2002).





生物放大效應 (Biomagnification)

增加4.8 x 106倍

✓ppm (Parts Per Million)為百萬分之一。 1 ppb為1 ppm的千分之一,1 ppt為1 ppb 的千分之一。

✓ 1 g=1000 mg , 1 mg=1000 µg , 1 µg =1000 ng , 1 ng=1000 pg (皮克)

有毒物質無所不在(ubiquitous)

- ▶ 毒理學(toxicology): "the science of poisons (毒藥)"
 從希臘字 "TOXIKON",這意為箭頭,即毒素
- > 毒理學涉及哪些化學物質的毒性與毒性機制:
- 用於診斷、預防與治療的藥物
- 在食品工業中作為直接和間接的添加劑
- 在農業中的農藥、生長調節劑、人工授粉劑
- 在化學工業中的溶劑、組件、塑膠中間產物以及許多其他類型的化學物質。

毒理學的科學可幫助人們做出明智的決策 來平衡(Balance)

風險 (RISKS) VS. 利益 (BENEFITS)

研究發現草莓、桃子 、蘋果、梨子等的農 藥殘留量較高

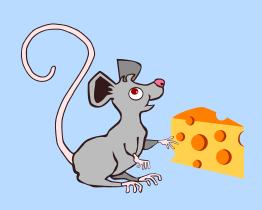


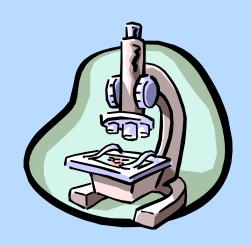


對人類的風險不能被消除,但可以預期、改善、和/或避免

如何獲得毒理數據資料?

- 雖然最好是有人類的數據,但這可能不可得。
- 人類的毒理數據來自有限的流行病學(epidemiological)數據、意外事故、自殺、或中毒事件。
- 動物數據被廣泛應用於健康風險評估,是由實驗室動物(小鼠、大鼠、狗、兔子)的研究所獲得的。
- 動物數據對人類健康評估的相關性之應用,例如毒物的作用機制(mode of action)可以被納入風險評估。





重大中毒事件

地點及年代			中毒人數
美國,密西根州,底特律		延遲性神經毒性	
美國,留四個川, 區 特集	生量個中的磷酸二氧中的 resyl phosphate in "ginger jake"	延進注呼程母注 Delayed neurotoxicity	16,000
Detroit, Mich.	esyr phosphate in ginger jake	Delayed neuroloxiony	
英國,倫敦,1952	<u>二氧化硫及空氣中懸浮微粒</u>	增加心臟及肺臟疾病相關死亡	2 000
London, U.K.	Sulfur dioxide and suspended particulate	Increase deaths from heart and lung diseases	3,000
Bondon, One.	matter in air		
日本,富士,1950	鍋米	嚴重腎及骨骼疾病 痛痛病	200*
Toyama, Japan	Cadmium in rice	Severe kidney and bone disease	200
日本,水俁,1950	甲基汞污染魚	嚴重神經疾病(水俁病)	200*+
Minamata, Japan	Methylmercury in fish	Severe neurological dissease	
	,,	("Minamata disease")	
土耳其東南部,1956	六氯苯污染小麥	吡咯紫質沈著病,神經疾病	4,000
Southeast Turkey	Hexachlorobenzene in wheat	Porphyria, neurological diseases	,
莫洛哥,1959	掺混磷酸三氧甲酚油	延遲性神經毒性	10,000
Morocco	Tri-o-cresyl phosphate in adulterated oil		
日本,1956~1977	克萊歐二羥苯	次急性髓質視神經變性病(SMON)	10,000
Japan	Clioquinol	Subacute myeloopticoneuropathy	,
西歐,1950 末及 1960 初	沙利寶邁	短肢畸形	10,000
Western Europe	Thalidomide	Phocomelia	
日本,福岡,1968	多氯聯苯 (PCB)	皮膚病,一般性虛弱	1,700
Fukuoka, Japan	Polychlorinated bi-phenyls	Skin disease, general weakness	•
伊拉克,1972	甲基汞污染麥 ••• 医多少	神經疾病引發死亡	500
Īraq	Methylmercury in wheat	Deaths from neurolosical disease	
		非致死性案例 Nonfatal cases	50,000
西班牙,馬德里,1981	毒油污染食物	不同症狀引起死亡	340
Madrid, Spain	Toxic oil in food	Deaths with various symptoms and signs	
		非致死性案例 Nonfatal cases	20,000
印度,波帕爾,1984	異氰酸甲酯釋入空氣	急性肺疾病引起死亡	2,000
India, Bhopal	Methylisocyanate released into air	Deaths from acute lung disease	•••
· * * 本 再 久 龄 丁 器 委 做 非 互 由	李泰岛 Su vin C	非致死性案例 Nonfatal cases	200,000

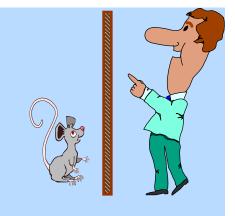
註:*有更多較不嚴重徵狀及中毒案例

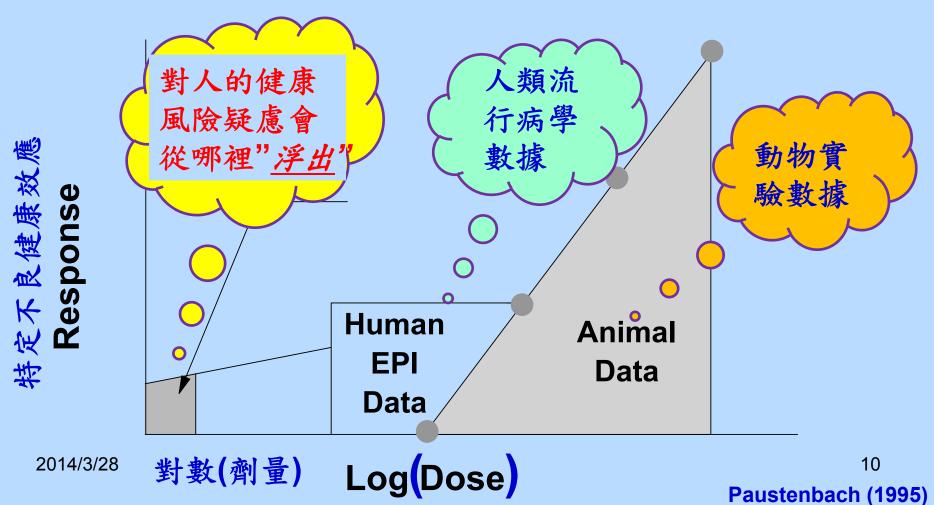
⁺有數百件案例發生在 1960 年代日本新瀉 Niigata

美國苯之空氣容許濃度之再商議

- 美國職業安全衛生總署根據許多證據(如土耳其製鞋工人因使用苯而罹患血癌等)於1978年提案將苯之空氣容許濃度(Permissible Exposure Level簡稱PEL)由10 ppm 降至1 ppm。
- 美國石油研究所 (American Petroleum Institute) 與之對簿公堂, 1980年最高 法院以缺乏足夠證據, 駁回職業安全衛生總署的提案。
- 1987年美國國家職業安全衛生研究所(NIOSH)利用俄亥俄州生產天然橡膠軟片(natural rubber film)之三個工廠1165名白種男性工人之世代研究,發現苯暴露量與血癌發生率有劑量反應關係(dose-response relationship)。
 - -- 在10 ppm 環境工作40年時,死於血癌的機率為一般人的154.5倍
 - -- 在1 ppm 環境工作40年,則死於血癌的機率降為1.7倍
 - -- 在0.1 ppm 時,其機率與一般人相同
- · 終於在1990年將苯之空氣容許濃度由10 ppm 降至1 ppm。

劑量反應評估:從動物的反應外推 (Extrapolation)到人類可能暴露量





十一、毒性資料 Benzene

急毒性: 吸入:1.長期暴露會抑制中樞神經系統,導致困倦、頭暈、頭痛、噁心、喪失協調功能、混淆和喪失 意識。2.暴露於25ppm沒有影響,50~150 ppm產生頭痛和疲倦、刺激鼻子和喉嚨,暴露20000ppm 下5到10分鐘可能導致死亡。3.一般急性暴露不會累積導致血液和免疫系統受損。

皮膚:1.經皮膚微量吸收,為慢性作用,刺激皮膚。

眼睛:1.可能刺激眼睛。

食入:1.食入後很容易吸收引起抑制中樞神經系統,其症狀如吸入所述。

LD50(測試動物、吸收途徑):930 mg/kg(大鼠、吞食)

LC50(測試動物、吸收途徑):9980 ppm/7H(大鼠、吸入)

局部效應:20 mg/24H(兔子,皮膚)造成中度刺激。

2 mg/24H(兔子,眼睛)造成嚴重刺激。

致敏感性:-

【慢毒性或長期毒性》1.苯會造成白、紅血球及血小板的形成受損,受害程度及影響何種細胞因人而異。2.可能 影響骨髓, 但與暴露時間及強度不直接相關。3.長時間低濃度暴露會損害神經系統,典 型症狀有:聽力影響、長期頭痛、暈眩、昏厥、視力受損,平衡感降低。4.重覆長期接觸 會使皮膚發炎、乾燥鱗狀及起泡。5.苯會引起白血球癌症。6.苯會穿過胎盤於胎兒血液中 出現。對女性引起月經不規則。7. 苯會使高度暴露的工作者染色體不正常。

特殊效應:50 ppm/24H(懷孕 7-14 天雌鼠,吸入)造成胚胎中毒。

IARC 將其列為 Group 1:確定人類致癌。

ACGIH 將之列為 A1:確定人類致癌

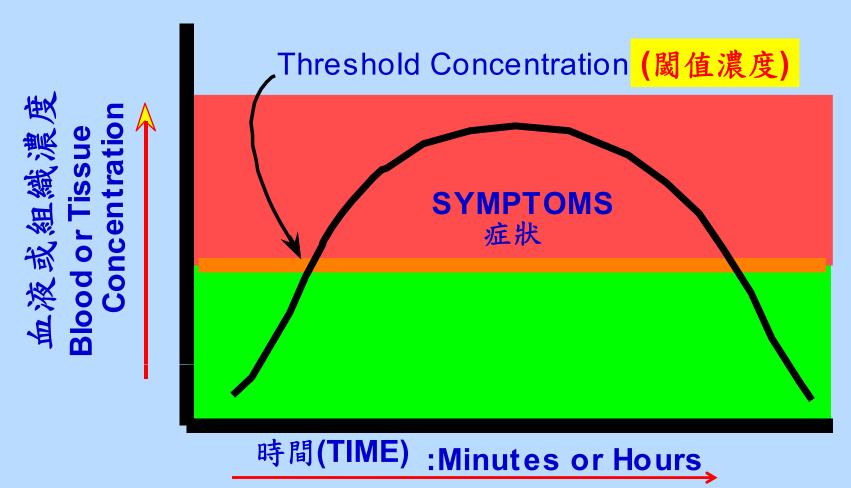
11

物質安全資料表

(Material safety

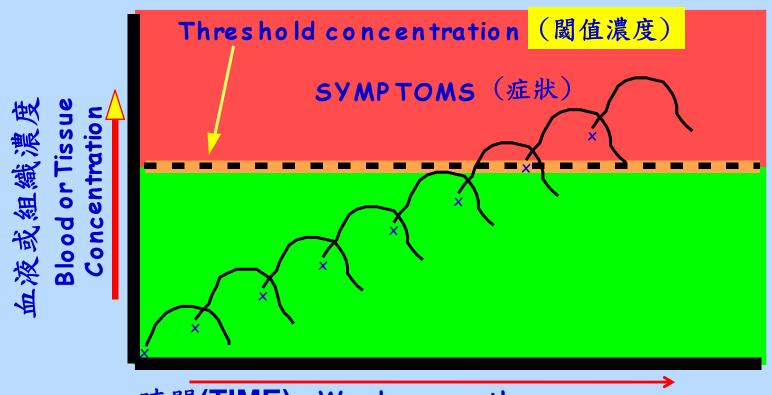
data sheet, MSDS)

急性毒性(Acute Toxicity) 短期暴露(short-term exposure)



慢性毒性(Chronic Toxicity)

重複暴露(repeated exposures)



時間(TIME): Weeks, months, years

毒質在體內的量可持續累積、再分配(redistribute)、或壓倒修復和移除機制。

人健康效應的毒性測試

(Toxicity testing for human health effects)

•皮膚腐蝕 (Skin corrosion)	體外試驗 (in vitro)
•皮膚刺激 (Skin irritation)	兔子: 14 天 (rabbit: 14 days)
•眼睛刺激 (Eye irritation)	兔子: 21 天 (rabbit: 21 days)
•皮膚過敏 (Skin sensitisation)	天竺鼠 (guinea pig)
•急性毒性 (Acute toxicity)	審齒動物:口服/皮膚/吸入 (rodents: oral/ dermal/ inhalation)
•重複劑量毒性 (Repeat ed dose toxicity)	囓齒動物:口服/皮膚/吸入; 28天 (rodents: oral/ dermal/ inhalation; 28 day)
•亞慢性毒性 (Sub-chronic toxicity)	囓齒動物 /非囓齒動物:口服/皮膚/吸入; 90夭 (rodents/ non-rodents: oral/ dermal/ inhalation; 90 day)
•致突變性 (Mutagenicity)	囓齒動物 (rodents)
•慢性毒性 (Chronic toxicity)	囓齒動物 :最少12個月 (rodent: minimum 12 months)
•發育毒性 (Developmental toxicity)	囓齒動物 /非囓齒動物 (rodents/ non-rodents)
•兩個世代生殖毒性 (Two generation reproductive-toxicity)	囓齒動物 (rodents)
•致癌性 (Carcinogenicity)	囓齒動物 :整個生命期 (rodents: life-time)
•毒理動力學 (Toxicokinetics , ADME)	醫齒動物 (rodents)

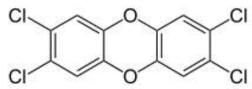


毒性測試時動物物種 (Animal Species)的選擇

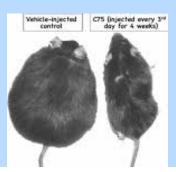


- 在毒理學研究,大鼠、小鼠、狗、豬和猴子是最常用的動物。
- 理想的情況下,選擇的物種應具有與人類相同的毒代動力學 (toxicokinetics),但是,這些資訊常常是不完整或缺乏。
- · 在這種情況下,選擇最敏感的(most sensitive)物種來評估該物質的安全性。

i.e. 戴奥辛(Dioxin), LD_{50} = 0.5~2 μ g/kg in Guinea pig LD_{50} = 22~100 μ g/kg in rat; LD_{50} = 5051 μ g/kg in hams







obese (Ob/Ob) mice







表 6-3 不同化學物之 LD₅₀ 值 LD₅₀: 50%的致死劑量

化學物	動物	LD₅ 值 (mg/kg 體重)	
酒精	鼷鼠	10,000	不同物種的動物其
氯化鈉	鼷鼠	4,000	毒理代謝動力學
硫酸亞鐵	大鼠	1,500	(Toxicokinetics)
硫酸嗎啡	大鼠	900	和毒物效應動力學
苯巴比妥鈉鹽	大鼠	150	(Toxicodynamics)
DDT	大鼠	100	的不同,造成
印度防己毒 (Picrotoxin)	大鼠	5	LD ₅₀ 值變異大
Strychnine sulfate	大鼠	2	i.e. TCDD (2,3,7,8-
尼古丁	大鼠	1	tetrachlorodibenzo-
d-筒箭毒鹼(d-tubocuarine)	大鼠	0.5	p-dioxin)
Hemicholinium-3	大鼠	0.2	
河豚毒素	大鼠	0.1	
戴奥辛 (TCDD)	天竺鼠	0.001	
肉毒桿菌毒素	大鼠	0.00001	16

來源:Loomis (1978)

毒物代謝動力學和毒物效應動力學

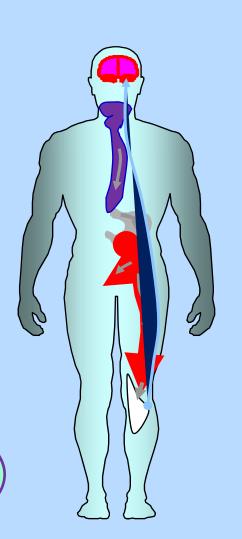
毒物代謝動力學 (toxicokinetics)



吸收、分佈、代謝、排泄

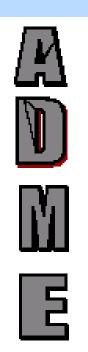
作用、作用機制

毒物效應動力學 (toxicodynamics)



哪些因素決定靶器官的毒物劑量

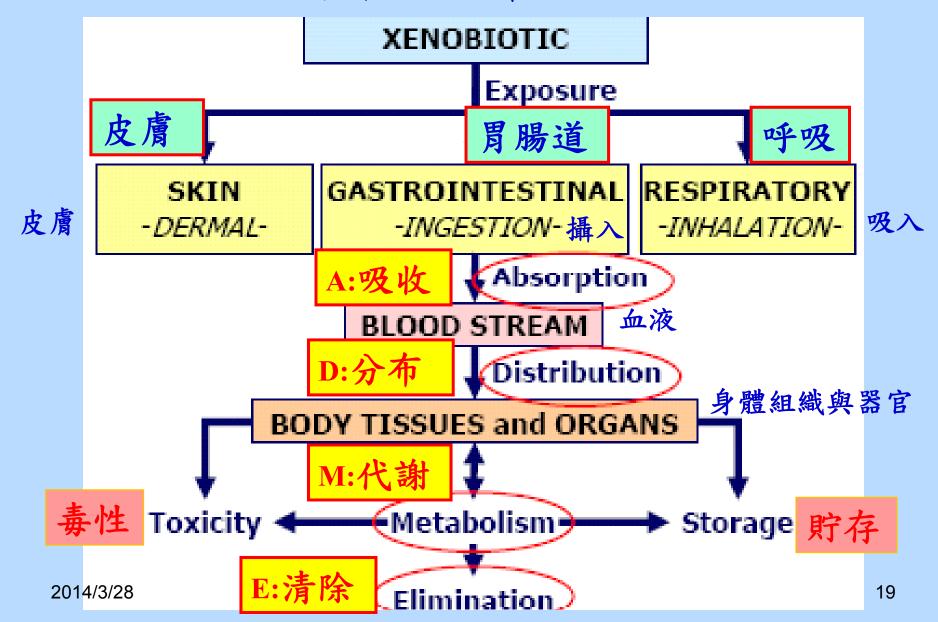
Toxicokinetics (毒物代謝動力學): 定量地描述毒物通過各種途徑進入體內的吸收、分布、代謝和消除過程的「量-時」變化或「血藥濃度-時」變化之動態規律的一門科學。



吸收 (Absorption)	毒物進入身體
分佈(Distribution)	毒物從吸收的入口移到身體的其他部位
代謝(metabolism)	身體將毒物改變或轉換成新的化學 物質或代謝物 (metabolites)
消除(elimination)	毒物或其代謝物離開身體

靶器官(target organs):毒物發揮毒性作用的器官

外來物的命運

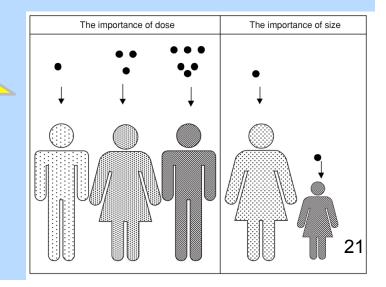


毒物的吸收 (Absorption of toxicants)

風險 =暴露X危害

- 風險(Risk) -是危害將實際發生的概率(probability) 風險 =暴露x危害
- ✓ 危害(Hazard) - 毒物本身的毒性(toxicity)
- ✓ 暴露(exposure) -劑量(dose)和時間

無論多麼危險的毒物沒有暴露就沒有風險



2014/3/28

Su-yin Chiang

吸收 (Absorption)

Q.: 化學物質如何"進入"身體?

A.:

♪化學物質可以透過呼吸道(吸入, inhalation)、皮膚(皮膚吸收, dermal absorption)及腸胃道 (攝入, ingestion)進入體內。

■>對一個化學物質來說,進入體內的途徑可能有一個以上,並■且在同一時間點也可能有一個以上的暴露途徑。

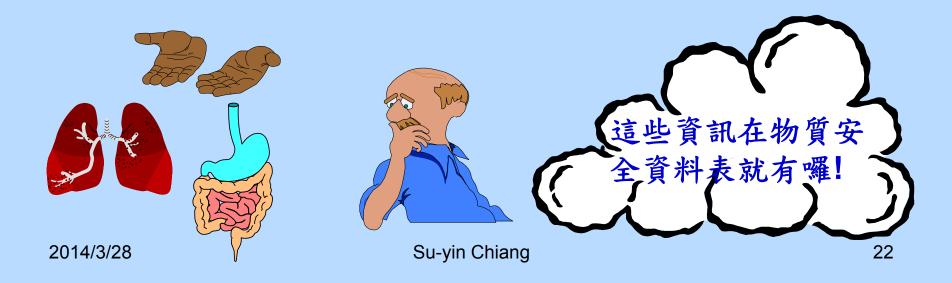


表5-12 主要暴露途徑及其相關毒化物

暴露途徑	毒化物	說明
食入	農藥 (殘留)、黃麴毒素、多氯聯苯 (Polychlorinated Biphenyls, PCB)、 Dioxins、河豚毒素、蛤蚌毒素、肉毒桿菌毒素	經食物或飲用水, 較易防制
吸入	CO、苯、甲醛、CI ₂ 、H ₂ S、多環芳香碳 氫化合物(Polycyclic aromatic hydrocarbons, PAHs)、NH ₃ 、溶劑	粉塵、氧狀或蒸 氣毒化物、快速 難防制
皮膚接觸	氯仿(Chloroform)、苯、四氯化碳(Carbon Tetrachloride)等有機溶劑、有機磷酸酯、酸鹼性溶液、CS ₂	最易於防制

Adapted from 環境與毒化物科學, 張漢昌, 2008.

毒物怎樣進入人或動物體內造成傷害?

進入途徑 (Routes of Entry)

• 食入 (Ingestion)

胃管餵食(gavage) 或飼料添加(feed)

- 吸入 (Inhalation)
- 皮膚 (Dermal)
- 注射 (Injection)

皮下注射: subcutanenous injection (SC)

腹腔注射: intraperitoneal injection (IP)

静脈注射: intravenous injection (IV)





毒物在血中濃度因暴露途徑而異

-->因不同的吸收、分佈、代謝、和排泄的速率和程度

注射 (Injection) > 吸入 (Inhalation) > 食入(Ingestion) or 皮膚 (Dermal)

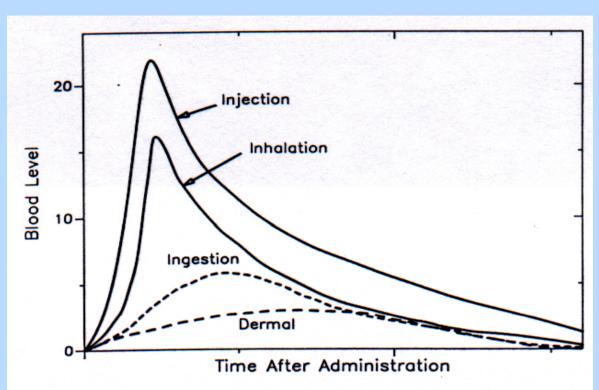


Figure 2-1 Toxic blood level concentration as a function of route of exposure. Wide variations are expected due to rate and extent of absorption, distribution, biotransformation, and excretion.

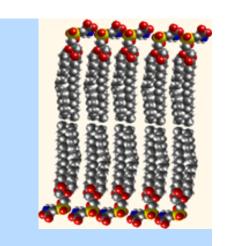
吸收 (Absorption)

- 除具腐蝕性或對黏膜有強烈刺激性的物質能在接觸位置 產生傷害外,大多數毒物須在被吸收過才會發揮毒性。
- 毒物可經皮膚、胃腸道、肺及其它較次要途徑吸收。
- 毒物對有機體作用的毒性程度取決於標的器官的化學物質濃度,此濃度除了和給予劑量有關外,與其它因素如吸收、分佈、代謝和排泄也有相關。
- 化學物質在被吸收、分佈、代謝和排泄的過程當中,必需穿過許多細胞膜。

影響毒物通過細胞膜的因子

1. 分子大小, 2. 脂質溶解度, 3. 毒物本身所帶的電荷 ✓因細胞膜含75%由磷脂分子(phospholipid)組成,另外 20%為蛋白質、與5%的碳水化合物。

✓毒物的脂質溶解度為決定其擴散速率的重要因素,也影響毒物的生物累積。一般不帶電物質比較容易擴散進入細胞。



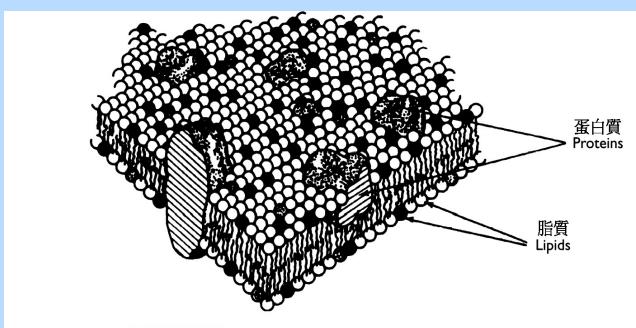
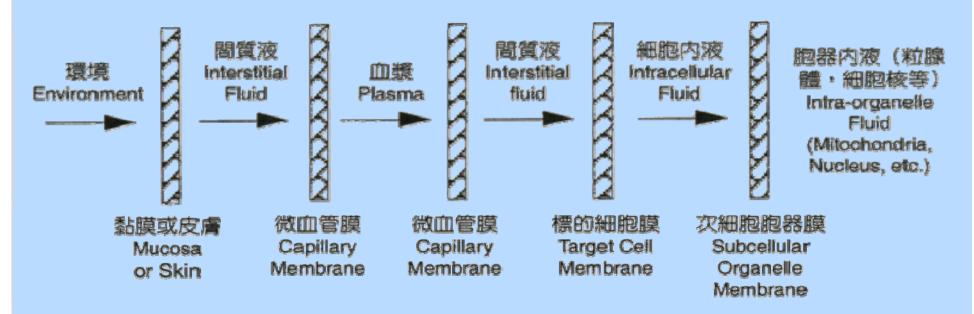


圖 2-1 生物膜之構造。球狀物和曲線分別代表脂質層的頭、尾。黑、白及點狀的球狀物分別表示不同種類之脂質。較大的顆粒則為蛋白;它們有的在膜的表面,有的則被嵌在膜中。

- ▶細胞膜與滲透性:小分子可自由進出細胞膜,但對其他分子則不一定能夠進出,因此也稱為選擇性的通透性(selective permeability)。
- >毒性物質穿越細胞膜有四個機轉:
- 1. 經由膜的被動擴散; 2. 經過膜孔的過濾;
- 3. 載體媒介的傳送; 4. 細胞吞噬作用



Hodgson, E. & Levi, P.E. A textbook of modern toxicology; 陳吉平, 最新毒理學, 2000.

圖2.1 化學藥物自環境進入作用位置時,所需通過之膜圖式。

2014/3/28

被動擴散 (Passive diffusion)

- 大多數毒性物質經由簡單,被動擴散作用 穿過細胞膜。
- 擴散受三因素的影響:細胞內外的濃度差 脂質的溶解度、與毒物本身所帶的電荷。
- 擴散現象將一直持續到達平衡時為止,而生物轉換與吸收入血液可維持細胞內外的濃度差,使得毒物持續往細胞內移動。
- 穿過速率和細胞內外濃度梯度及脂溶性成正比,如:吸收程度為戊硫代巴比妥 (thiopental) (67%) > 乙醯水楊酸(21%) > 甘露醇(2%)。
- 為離子型態的毒物脂溶性較低,因此通常 無法通過細胞膜;相反的,非離子型態之 毒物脂溶性較高而較易穿透細胞膜。

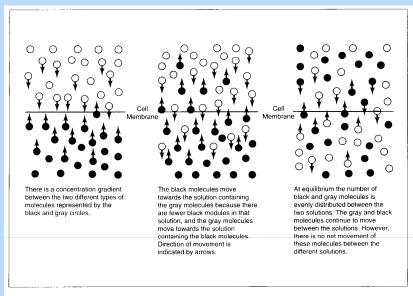


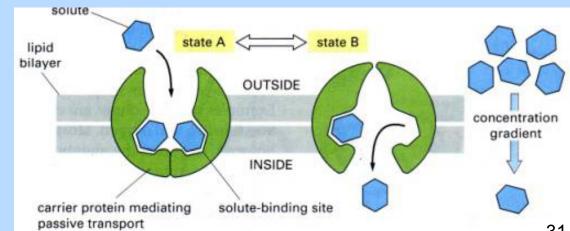
Figure 3-3: Diffusion

過濾 (Filtration)

- · 微血管及腎小球的細胞膜均有相當大的孔道(約70 nm), 分子量小於白蛋白(分子量60,000)之分子可通過這些孔道。
- 由於水壓及滲透壓的差異,大量水分進出這些孔道而成為 毒物的攜帶者。
- 大部份細胞膜上的膜孔很小(約4 nm),只能允許分子量小於100~200的化學物質穿過。
- 分子較大的化學物質由微血管進出,並可在血漿及細胞外液間達成平衡,細胞內外化學物質濃度之平衡則與過濾作用無關。

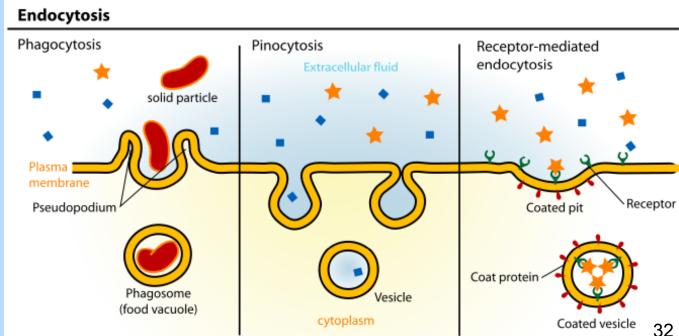
載體運輸(Carrier-mediated transport)

- > 藉毒物和一大分子載體在膜的一邊形成複合體,再擴散至膜的另一邊, 毒物被釋出後,載體又回到原來的一邊,重複進行傳送過程。
- 載體有一定的負載能力,其負載能力可達到飽和。
- 毒物的結構、型態、大小及電荷在對載體的親和力很重要,且性質相 同之化學物質間會產生競爭性之抑制作用。
- 主動傳送:載體在濃度逆差的情況下將毒物從低濃度的一邊,透過膜 向高濃度的一邊傳遞。當毒物為離子時,則在化學電位逆差環境下進 行。需消耗能量,因此會受可干擾細胞能量代謝之毒物所抑制。
- 促進擴散:與主動傳送相似,但不是在濃度逆差環境下進行,不需要 能量,所以不會受代謝毒物所抑制。
- ✓分子太大無法經由細胞膜的 孔洞擴散至細胞內
- ✓低脂質溶解度與帶電的物質



細胞吞噬作用 (Engulfing by the cell)

- 當固態分子被細胞所吞噬時,此作用稱為胞噬作用 (phagocytosis)
- 當液態分子被細胞所吞噬時,則稱為胞飲作用 (pinocytosis)。
- 為肺泡清除顆粒物、網狀內皮系統清除血中有毒物質中的一個 重要機轉。



胃腸道 (Gastrointestinal tract)

- 許多毒物可隨著食物、水或單獨以藥物或其他化學物質進入胃腸道。
- 消化道吸收主要受胃腸液的pH、有效吸收面積和內容物的量及性質的影響。
- 但如消化道充滿食物,則可影響或延緩毒物的吸收, 例如:大白鼠口服氣化鈉前禁食,其LD₅₀為3.75 g/Kg,不禁食則LD₅₀為6.14 g/Kg,胃內蛋白質食物 多也可減少毒物的吸收。

Henderson-Hasselbach equation:

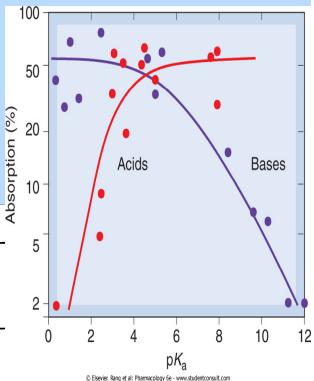
log (protonated /unprotonated form) = pKa (of a toxicant) -pH (of the medium)

松久播。山庙为阳水五八州

- * protonated form:含質子proton (即含氫離子) 狀態
 - ✓弱有機鹼(離子狀態, BH+): 脂溶性低
 - ✓弱有機酸(非離子狀態, HA): 脂溶性高

表2.1 pH對弱有機酸與弱有機鹼自鼠腸吸收之影響

		於合權PH他之吸收日分比			,
化合物	рКа	3.6-4.3	4.7-5.0	7.0-7.2	7.8-8.0
酸 (Acids)					
硝基水楊酸	2.3	40	27	•	
水楊酸	3.0	64	35	30	10
苯甲酸	4.2	62	36	35	05
鹼 (Bases)					
苯胺	4.6	40	48	58	61
胺基吡	5.0	21	35	48	52
奎寧	8.4	09	11	41	54



- ▶ 弱酸物質在胃內以可擴散、非離子及脂溶性型態存在,因此較易吸收; 弱鹼物質在胃內的酸性環境下會高度離子化而不易被吸收。
- ▶ 而胃對此兩類物質吸收差異也因血漿的循環更加顯著,弱酸在血漿中以離子狀態存在而被帶走,弱鹼則相反呈非離子狀態存在,擴散至胃。
- ▶ 1992年FDA即發現,添加或含有天然維生素 C 的果汁,如果加入苯甲酸鹽的防腐劑,即有可能產生致癌物質苯。苯甲酸鈉+維生素 C=致癌物苯?
- ▶ 1991年,法國"巴黎水"飲料因苯含量超標,不得不在全球召回上億瓶。

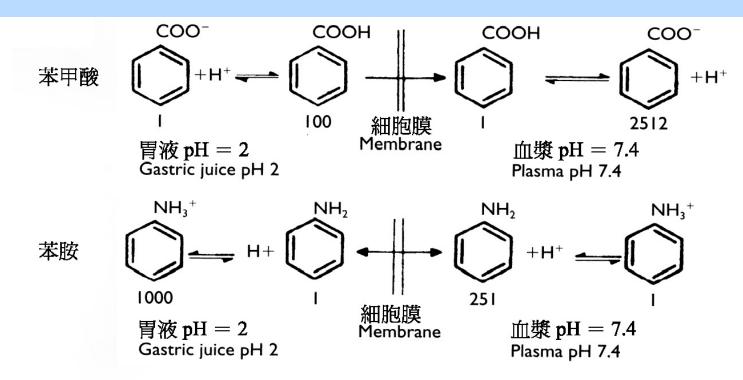
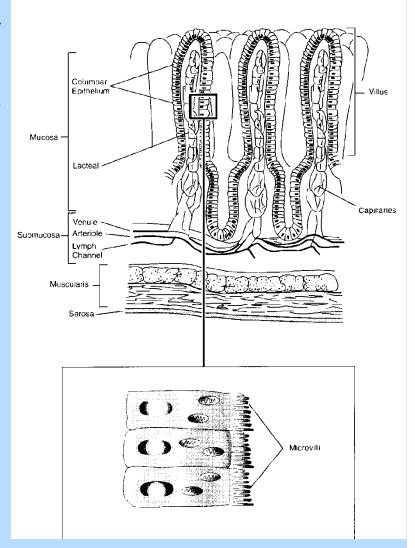


圖 2-2 苯甲酸與苯胺在胃液及血漿中的解離分配情形。構造式下的數字表示離子與非離子的比例(載自: Timbrell, 1991, p44)。

小腸

- 毒性物質之吸收主要在小腸,因接觸時間較長及小腸壁上的絨毛和微絨毛提供極大的接觸面積,所以在小腸內解離度不高的化學物,也可能有相當量吸收。
- · 有特殊載體媒介運輸系統來負責吸收營 養素如單醣、胺基酸及鐵、鈣、鈉等。
- · 某些毒物如5-氟尿嘧啶、銨及鉛的吸收也可靠小腸的主動運輸來完成。如鉛可透過鈣的轉運系統被吸收。
- · 腸道粘膜上皮可由吞噬作用吸收鎘、鉛 汞等。



2014/3/28

Su-yin Chiang

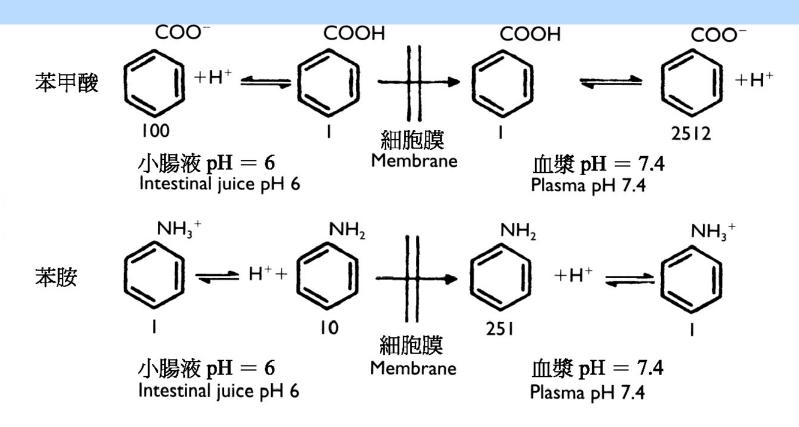


圖 2-3 苯甲酸與苯胺在小腸液及血漿中的解離分配情形(載自: Timbrell, 1991, p.45)。

- ▶ 在小腸中,弱酸物質常以離子狀態存在而不易被吸收,進入血液中後,弱酸仍會以離子狀態存在,因此不易再擴散回小腸。
- > 反之,弱鹼則以非離子狀態存在而易被吸收。

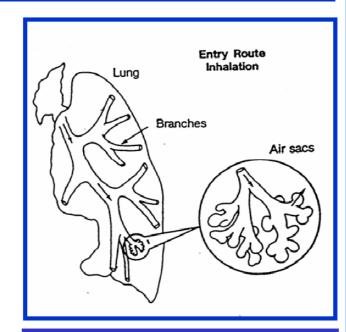
鈣離子在小腸的吸收

- 鈣離子與鈣離子結合蛋白(Calcium-binding protein; CaBP)結合後, 經主動運輸才能通過細胞膜,進入細胞內再將鈣離子放出來,。
- 然而毒性物質像Pb²⁺、Cd²⁺、Sr²⁺與鈣離子帶的電荷相同,物理 化學性質與鈣雷同,會與鈣離子競爭和CaBP結合而被吸收。
- 因此這些毒物的吸收量受到鈣離子在小腸濃度的影響,人如攝取低鈣的食物,鈣離子在小腸濃度低,為了多吸收鈣離子,人體會自行合成CaBP,而提高CaBP的濃度,結果增加對Pb²⁺、Cd²⁺、Sr²⁺等離子的吸收。
- 相反如攝取高蛋白食物則可降低鉛與鎘的毒性,因為由蛋白質來的胺基酸會與CaBP競爭而和這些離子結合,進而降低這些離子的吸收。

- ✓ 氣體毒物容易被吸收與肺泡面積大、血流量高及血液接近肺泡內的氣體有關。
- ✓ 例如一氧化碳、氮氧化物、二氧化硫等氣體及揮發性液體 如苯、四氯化碳的蒸氣易被吸收。

What can happen to a chemical when you breath it in?

- Stays in lungs 留在肺部
- Carried into bloodstream 被帶往至血液中
- Exhaled 呼出
- Coughed out 咳出



The air sacs absorb oxygen and chemicals into the bloodstream.

肺泡是呼吸系統中最初與毒物進行交換之場所

- · 從鼻腔到肺泡(alveolus)整個呼吸道, 因各部分結構不同,對毒物的吸收 情形也不同,愈深部的面積愈大, 停留時間愈長,吸收量愈大。因此 毒物經呼吸道吸收以肺泡吸收為主。
- 肺泡為呼吸道的功能單元,每一肺 泡由單一薄又扁平的細胞,外受結 締組織(connective tissue)包圍。
- 每一個人約有3~4億肺泡組成,每一 肺泡都有無數的微血管緊鄰(約1.5 µm),便於在此進行氣液交換。

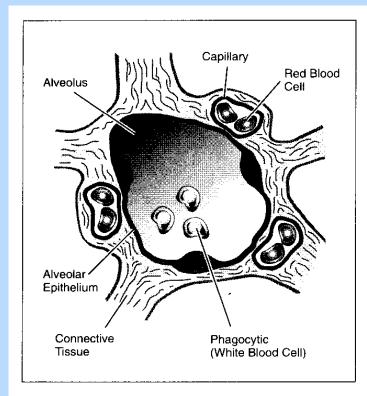


Figure 3-10: The alveolus is composed of a single layer of cells and is surrounded by an extensive network of capillaries. The close association facilitates the absorption of materials to and from the lungs.

影響毒物在呼吸道吸收的因子

- 氣態毒物越易在血中的溶解,越快被吸收。
- (1)血/氣分配係數(blood /gas partition coefficient):
- ✓ 氣態毒物到達肺泡主要經簡單擴散透過細胞膜進入血液,主要受肺泡和血液中毒物的濃度(分壓)差,分壓差愈大,吸收愈快。
- ✓ 當分壓達到動態平衡時,此時毒物在血液的濃度(飽和濃度) 與在肺泡空氣中的濃度之比稱為該氣體的血/氣分配係數。
- ✓ 此係數愈大,氣體愈易被吸收,例如:乙醇為1300,乙醚為 12,二硫化碳為5,說明乙醇較易吸收。

影響毒物在呼吸道吸收的因子

(2)水溶性:

- ✓ 水溶性愈大的化學物,往往經過氣道的過程中被氣管與氣管等表皮上水性粘液所溶解,從而引起局部刺激和損傷,只有化學物質濃度很高時,才能達到肺泡,例如:光氣、氣氣等。
- ✓ 在血液中溶解度高的物質,其吸收速度主要取決於呼吸率,溶解度低的物質主要取決於血流量。

(3)肺通氣量和肺血流量:

✓ 肺通氣量決定於呼吸頻率和呼吸深度,此兩因素與勞動強度, 勞動環境和生活環境中的氣象條件有關。

呼吸道個區域發生吸收之固體顆粒大小

(4)固體顆粒的大小:

- ✓ 直徑>10 µm者,因重力沉降吸入後大部分粘附在 上呼吸道。在鼻內沉積並可藉著擦拭、擤鼻或噴嚏 方式清除
- ✓ 5~10 µm者,在鼻咽沉積,被該部位的上皮細胞吸收,或隨著黏液吞下而被胃腸道吸收。
- ✓ 1~5 µm者,在氣管、支氣管、微支氣管沉積。被黏液纖毛往上推送,被咳出或再被吞下。或被吞噬細胞所吞噬的顆粒會被淋巴系統吸收,而可溶性顆粒則可經由上皮細胞的吸收進入血液。
- ✓ <0.1 µm則由於布朗運動又隨呼氣呼出。
- ✓ 通常0.5~1 µm的粒徑進入肺泡內擴散沈積在上呼吸道、氣管、支氣管沈積之顆粒,借咳痰及纖毛運動被清除可達90%。



圖2.6 呼吸道各區域發生吸收之

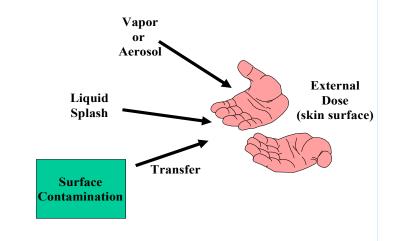
表5-7 常見肺部的毒化物

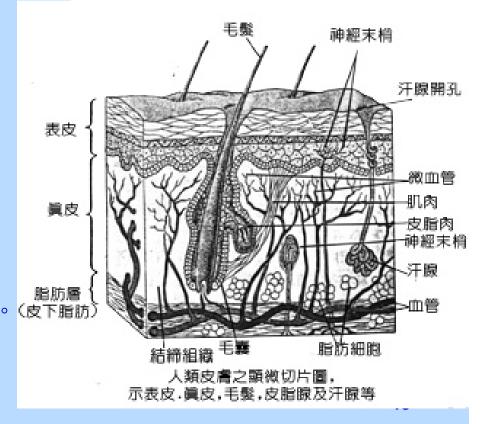
毒物	作用部位	急性作用	慢性作用
鋁塵、滑 石	肺泡	肺泡水腫	肺泡壁纖維性增厚、間 質纖維化、肺氣腫
石棉	肺部		肺癌、胸膜間皮瘤
鉻(VI)	鼻咽、氣道上部	鼻腔刺激作用、支氣管 炎	慢性腫瘤及肺癌
鎳	肺部 (NiCd, 鎳鎘)、 鼻粒膜 (NiS ₂)	肺水腫、潛伏期2天 (NiCd)	鼻腔及肺部畸形細胞癌
氰化氫	氣道上部	刺激作用,出血性肺水腫,可能致死(急毒性)	
氮氧化物	呼吸性末端支氣管 及肺泡	肺充血及水腫	肺氣腫
四氯乙烯		肺水腫	支氣管炎
二氧化硫		支氣管收縮、咳嗽、胸 部壓迫感	

2014/3/28

皮膚吸收

- 皮膚分為角質層(stratum corneum)、
 表皮層(epidermis)、真皮層(dermis)、
 與皮下組織(subcutaneous tissue)。
- 因皮膚滲透性差,表皮層為最重要的 障壁,可有效阻礙某些毒物之吸收。 但少數化學物質如CCl₄仍可被皮膚吸 收而傷害肝臟。
- 真皮供應表皮氧氣和營養的來源,是 一層多孔、水溶性且不具選擇性的介質,為較差的障壁。
- 化學物質經皮膚吸收主要藉由表皮和 真皮構成的皮膚組織,次要吸收途徑 為經由毛囊、汗腺或皮脂腺細胞吸收。(皮下脂肪



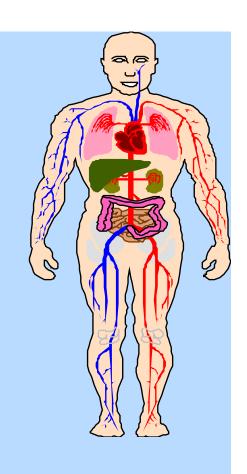


皮膚

- 吸收速率受毒物本身渗透過皮膚之角質層之速率而定,一般氣體容易穿透、液體次之、固體不易為皮膚吸收。
- 脂溶性的有機溶劑容易被吸收,外皮受傷會提昇皮膚吸收,另外皮膚附近的血流也會影響吸收。
- 溶劑如二甲基亞楓(dimethylsulfoxide, DMSO)會增加皮膚滲透性。
- > 毒物經皮膚吸收有兩階段:
- ✓ 第一階段:毒物先擴散通過表皮(角質層),此同時為最重要的障壁。
- ✓ 第二階段:擴散通過真皮。真皮為一層多孔、水溶性且不具選擇性介質,因此跟角質層比較後,為較差的障壁。



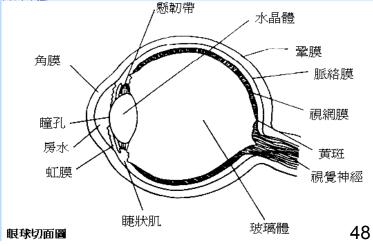
解剖學位學	穿入比值
足(蹠) (Foot (plantar)	0.14
踝(外側) (Ankle (lateral)	0.42
掌 (Palm)	0.83
前臂 (Forearm)	1.0
背 (Back)	1.7
頭皮 (Scalp)	3.5
額 (Forehead)	6.0
陰囊 (Scrotum)	42.0



Hodgson, E. & Levi, P.E. A textbook of modern toxicology; 陳吉平, 最新毒理學, 2000.

眼部

- 眼睛是毒性物質最常見之接觸部位,眼睛很容易受傷,且痊癒很慢, 甚至不會恢復。
- 眼部主要由三層肌肉組成:最外層結締組織,又稱為鞏膜(sclera), 形成透明的角膜(cornea),如眼角膜接觸到有害物質,則容易受傷 害。
- 中層為脈絡膜有微血管供給眼睛組織的養分與氧氣,在眼睛正前方 形成睫狀體(ciliary bodies),與色彩的虹膜(iris)。
- 最內層為視網膜,由視覺組織組成,主要產生我們所看到的影像。 在這些組織裡面含有像流體的水溶性體液,與透明的膠質狀的物質 稱為玻璃體液,在這兩層體液之間為水晶體。
- 眼睛最可能接觸有害物質的為眼角膜。



毒物的分佈 (Distribution of toxicants)

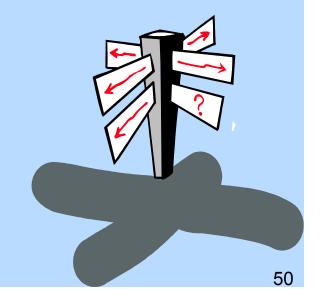
Q.:化學物質進入身體後會往哪裡"去"?

:A.:

■ 产在化學物質進入體內後,其會進入血液 ■ (bloodstream),會迅速分佈到整個人體。

▶分佈到各個器官的速率和通過器官的血流量化學物穿過局部為血管及細胞膜的難易程度及器官組成化學物的親和力有關。

▶此外,化學物質在你的身體裡可能會到達到計多的重要器官系統(如:肝臟、神經系統、腎臟、生殖器官等)。



結合與貯存 (Binding and storage)

- > 結合主要分兩種:
- 1).共價結合:為不可逆而且常與較強的毒性作用有關。
- 2).非共價結合:大部分的結合屬於此結合,並且是可逆的, 此結合在毒物於各器官與組織之分佈上扮演重要角色。
- ▶ 肝與腎:此兩器官對化學物質都有較大的結合能力,此特點可能與其代謝及排泄功能有關,此兩個器官的某些蛋白已被證實對化學物質的結合具特異性,如:金屬硫蛋白 (metallothionein)對編在肝、腎的吸收,而且結合會使化合物在器官中的濃度迅速增加。

結合與貯存

1. 血漿蛋白(plasma proteins)

- 血漿之結合容量相當大,其可與正常生理組成物結合,亦可與外來化合物結合。
- · 血漿蛋白不僅對生理物質,且可結合許多外來化合物,尤以佔血清蛋白約50%的白蛋白(albumin)為主。
- · 與Albumin結合之外來化合物不能移行組織細胞,亦不能由腎臟過濾,但此結合是可逆的,被結合的化學物質可再從蛋白脫離來補充未結合化學物質的濃度,進而穿透微血管網狀內皮細胞。

結合與貯存

2. 脂肪組織

- 高脂溶性有機化合物藉著其在中性脂肪中的溶解而滯留在脂肪組織。中性脂肪約為瘦的人體重的20%,肥胖人的50%。
- 高脂溶性藥物首先對血流量多之腦、肝、腎增加至高濃度,逐次對血流量少之脂肪組織再分佈(Redistribution)蓄積,所以對這種藥物追加投與時,容易引起中毒。
- 滴滴涕(DDT)、地特靈(Dildrin)和多氯聯苯(PCB)等脂溶性有機氯易長期蓄積於脂肪,且不易被分解。可能在飢餓時,脂肪的快速流通(脂肪組織釋放至血漿)而造成血漿化學物質濃度迅速增加,可引起神經或其他中毒之危險。

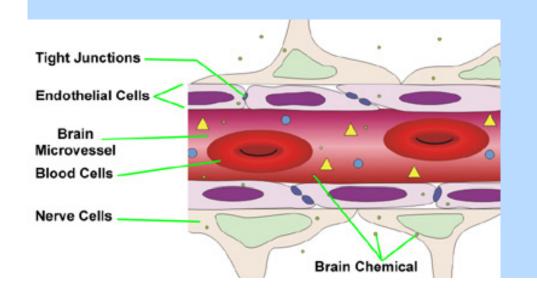
結合與貯存

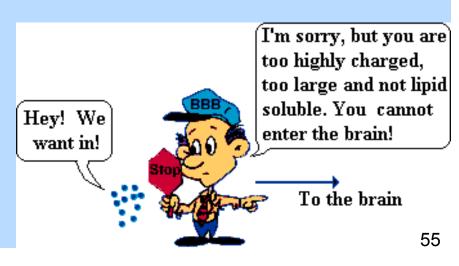
3. 骨骼(bone)

- 組織間液中的氟化物、鉛、鍶在與骨礦物質中磷灰石結晶進行 交換吸附作用後,主要被貯積於骨骼中,所貯存之物質可經離 子交換及骨蝕作用骨晶體解離而釋出。
- 由於大小及電荷互相類似,氟離子可輕易地取代氫氧離子;而 鉛和鍶則可取代鈣。所貯存之物質還可經骨蝕作用一離子交換 及骨晶體解離而釋出。
- 鉛於授與後局部存在於紅白血球、肝、腎,於一個月之後再分佈時90% 貯積於骨。
- 四環素系抗生素對於骨及牙齒之親和性高,多量攝取時可被濃縮使其變為橙色。

血腦障壁(blood-brain barrier)

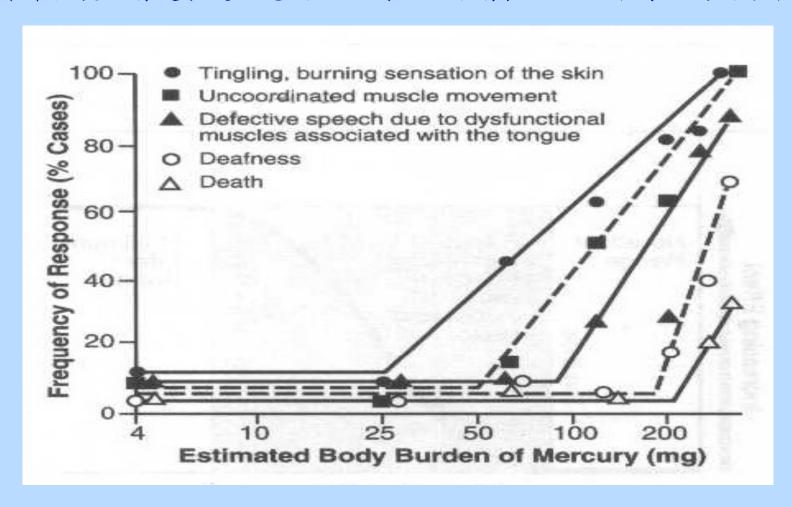
- 在血腦障壁裡,因微血管內皮細胞彼此緊密接合,幾乎不留下孔洞,因此毒物需穿過內皮細胞到腦。
- 微血管內皮細胞缺乏囊泡,更降低其傳送能力,而造成腦部組織間液中蛋白濃度很低,因此毒物從血液到腦部的傳送不由蛋白質負責,這和其他器官對毒物的運輸機轉有所不同。
- 大分子無法輕易的通過,帶有高電荷的分子通過速率緩慢。
- 毒物對腦的穿透與其脂溶性有關,低脂溶性分子無法穿透腦部。脂溶性 分子如巴比妥鹽類藥物則可以快速通過進入腦部。甲基汞(脂溶性)很容易 直接進入腦部對中樞神經造成傷害。





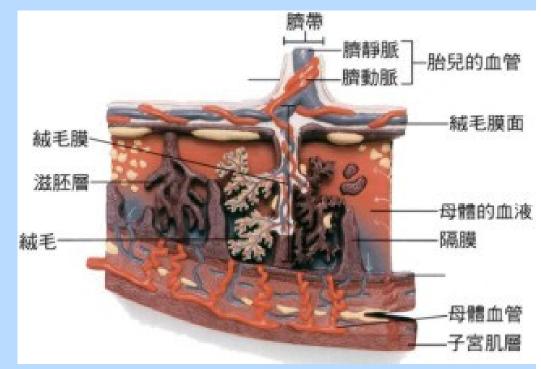
✓伊拉克在1972年,製作麵包的小麥受到含汞殺蟲劑汙染,造成將近6500人 感到不適,有459人死亡。

✓科學家在研究過龐大的中毒人口後,終於能夠明確定義出有機汞中毒的癥狀,包括手指和腳趾有刺痛感(感覺異常)、肌肉缺乏協調(運動失調)、耳擊和喪失清楚表達語意的能力(口齒不清)以及血中有很高的汞含量。



胎盤障壁(placental barrier)

- 其解剖會因不同物種而有差異,動物胎兒和母體血液間有 1到6層細胞,其會隨妊娠時間而變化。
- 胎盤障壁的確可阻止毒物傳送至胎兒而具某些程度的保護 作用。
- · 但其對某些毒物障壁作用較差,高濃度的甲基汞卻可能累積在胎兒的腦transplacental exposure),因為胎兒的血腦障壁作用效果較差。



人類器官發育(Development)的順序

abnormalities)

death)

- 最敏感的 - 較不敏感的 ✓沙利多邁 中樞神經系統 (Thalidomide) 心臟 安眠藥之海豹症 沙(肢端缺損) 耳朵 眼睛 四肢 腭 外生殖器 3 5 6 8 12 16 20 38 胎兒期 著床 胚胎期 (Fetal period) (implantation) (embryonic period) 主要型態異常 生理功能缺陷 胎死 (major morphological (prenatal (physiological and 58

functional defects)

毒物的代謝 (Metabolism of toxicants)

Q.:身體如何"捍衛"自己免於受化學物質的影響?

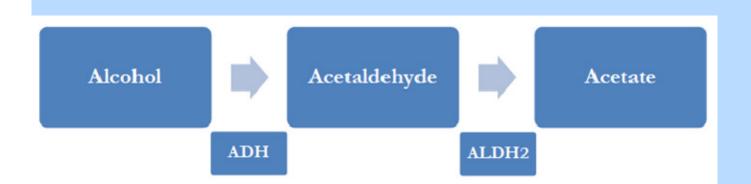
A.:

- ▶一般來說,身體會嘗試將一個比較毒且親脂性的●化學物質"改變"成較不毒且親水性的化學物質。
- ┣此改變過程通常被稱為代謝(metabolism)或生物 轉化(biotransformation)。
- ▶其中肝臟是協助此"改變"的重要器官,並且因這 樣而產生代謝物(metabolite)呢!

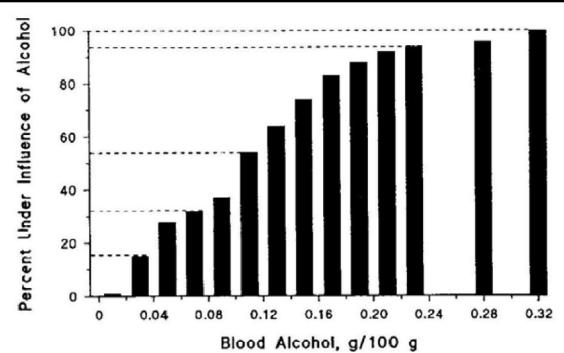


代謝酒精缺陷 男子幫老闆擋酒險死 2011/01/10 17:20:03

- 陳姓男子在餐宴中為老闆擋酒,連喝3杯酒精濃度43%的洋酒後,抽搐倒地、呼吸困難、全身劇烈抖動,送急診昏迷指數只剩3分,嘔吐物還嗆到肺部,造成吸入性肺炎。醫師診斷他有代謝酒精基因ALDH2有缺陷。
- 全世界約有8%的人有這樣的基因,喝點酒就容易面紅耳赤,甚至頭暈嘔吐、心跳加速。若大量飲酒,身體無法正常代謝掉這些酒精。
- 陳姓男子到醫院時,血液裡酒精濃度值比正常人高出40多倍(正常小於10 mg/dL,陳男卻高達414 mg/dL)。
- 以濃度18%的紹興酒為例,有代謝酒精基因缺陷體質的人喝2瓶就會不醒人事(血液濃度值200至400 mg/dL),喝3瓶就需要急救(血液濃度值300至400 mg/dL),喝4瓶則可能會致死(血液濃度值高於400 mg/dL)。
- 酒精首先經<u>乙醇</u>脫氫酶(ADH)代謝得到乙醛。乙醛會進一步在乙醛脫氫酶2(ALDH2)的作用下轉化為乙酸。



呼氣酒精濃度/血液中酒	行為表現或狀態	肇事率
精濃度		
$0.25 \mathrm{mg/L}(50 \mathrm{mg/dL})$	從事複雜動作有障礙、駕駛能力變差	二倍
0.40 mg/L(80 mg/dL)	話多、感覺能力有障礙	六倍
0.50 mg/L (100 mg/dL)	說話含糊不清、腳步不穩	七倍
0.55 mg/L (110 mg/dL)	平衡感與判斷力障礙度升高	十倍
0.75mg/L $(150$ mg/dL $)$	明顯酒醉狀態、步履蹒跚	廿五倍
0.85 mg/L (170 mg/dL)	噁心、嘔吐	五十倍
$1.50 \mathrm{mg/L} (300 \mathrm{mg/dL})$	呆滯木僵、昏睡迷醉	逃醉
2.00 mg/L (4000 mg/dL)	呼吸中樞麻痺、接近死亡	無法開車
2.50mg/L(500mg/dL)	死亡	



資料來源: 西文參考文獻[2]

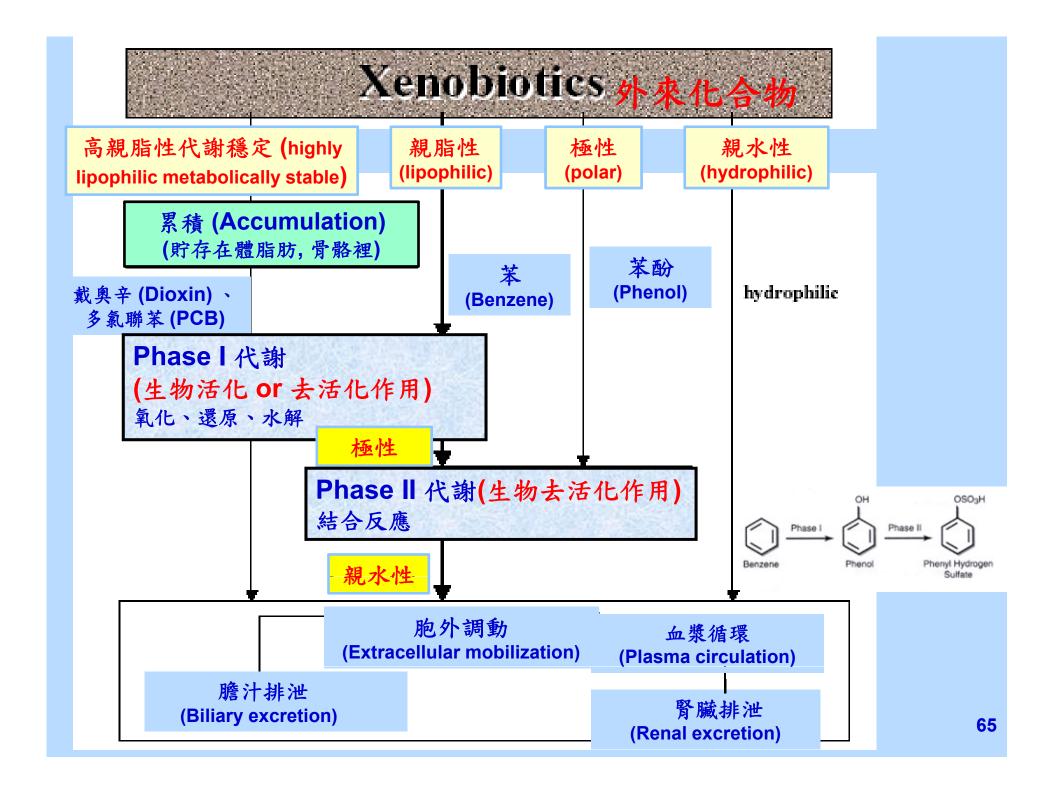
Why 生物轉化(biotransformation)? 促進lipophilic毒物的排泄

- 毒物經不同途徑進入生物體,被吸收分佈到身體的各部位後,然後被排泄。
- 許多化學物質在器官、組織中都會經過生物轉化(即代謝轉化),將原始 化合物轉變成代謝物後再形成結合物,然後被排泄。
- 生物轉化可說是宿主生物體解除毒物毒性的機轉,因為代謝物和結合物的極性及水溶性通常較大,更容易被排泄。
- 肝臟是最重要的生物轉化場所,其餘如:肺、胃、小腸、皮膚、腎臟。
- 生物活化作用(bioactivation, metabolic activation):在某些情況下, 代謝物或結合物反而此原始化合物更具毒性。例如: benzene, styrene, vinyl chloride
- 影響生物轉化之因素:動物品系、品種、年齡、性別、對化學物質暴露的程度。

Biotransformation (生物轉化)

- 生物轉化機轉分為兩大類:
 - 1. 一相(降解) *Phase I (degradation)*反應: oxidation, reduction, and hydrolysis (氧化、還原及水解)反應。
 - 2. 二相(結合) Phase II (conjugation)反應: 指毒物或其代謝物與一種內生性代謝物的生物結合反應。

Phase 1	Phase 2	
Oxidation	Sulphation	
Reduction	Glucuronidation	
Hydrolysis	Glutathione conjugation	
Hydration	Acetylation	
Dehalogenation	Amino acid conjugation Methylation	

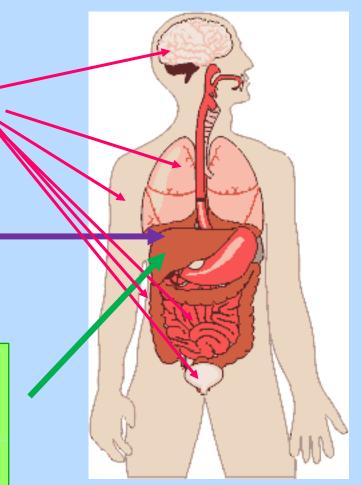


Xenobiotic metabolism (異物代謝) or Biotransformation (生物轉化)

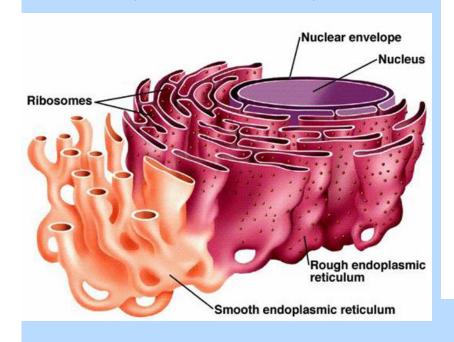
肝外微粒體酶 (Extrahepatic microsomal enzymes) (氧化,結合)

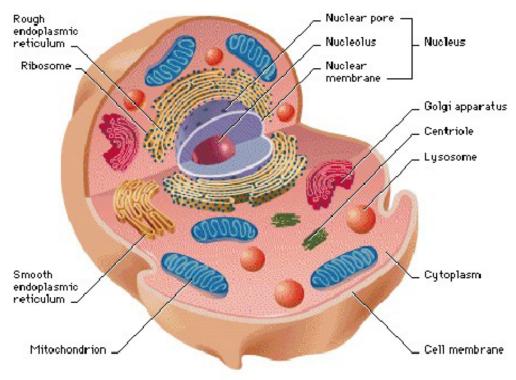
肝微粒體酶 (Hepatic microsomal enzymes) (氧化, 結合)

肝臟的非微粒體酶 (Hepatic non-microsomal enzymes) (乙醯化、硫酸化、GSH、醇/醛脱 氫酶、水解、氧化還原反應)

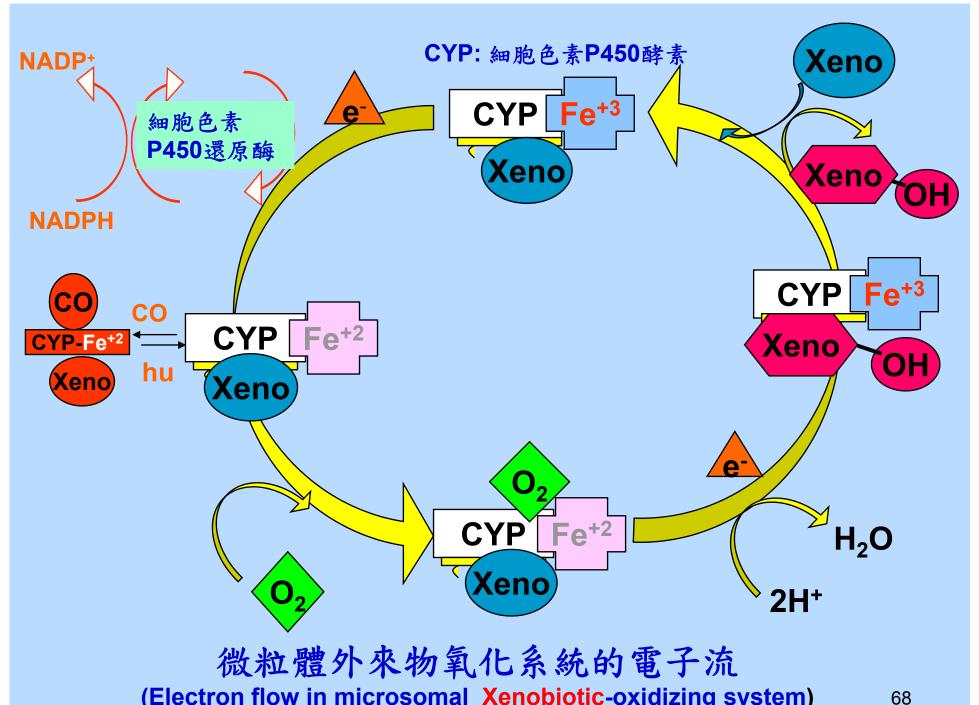


Biotransformation (生物轉化)





- · 微粒體多功能氧化酵素 (mixed-function oxidase, MFO):由於這些酵素所催化之化學物質種類繁多而得名,而且所產生之代謝產物往往不祇一種。
- · 微粒體 (microsome): 細胞色素單氧酵素(cytochrome P450 氧化酵素)位於 平滑內質網(smooth endoplasmic reticulum),當liver 組織均質化後,內質網碎裂成之小囊泡,稱之。



(Electron flow in microsomal Xenobiotic-oxidizing system)

表3.2 人類部分重要細胞色素 P450 異構酶與摘選受質

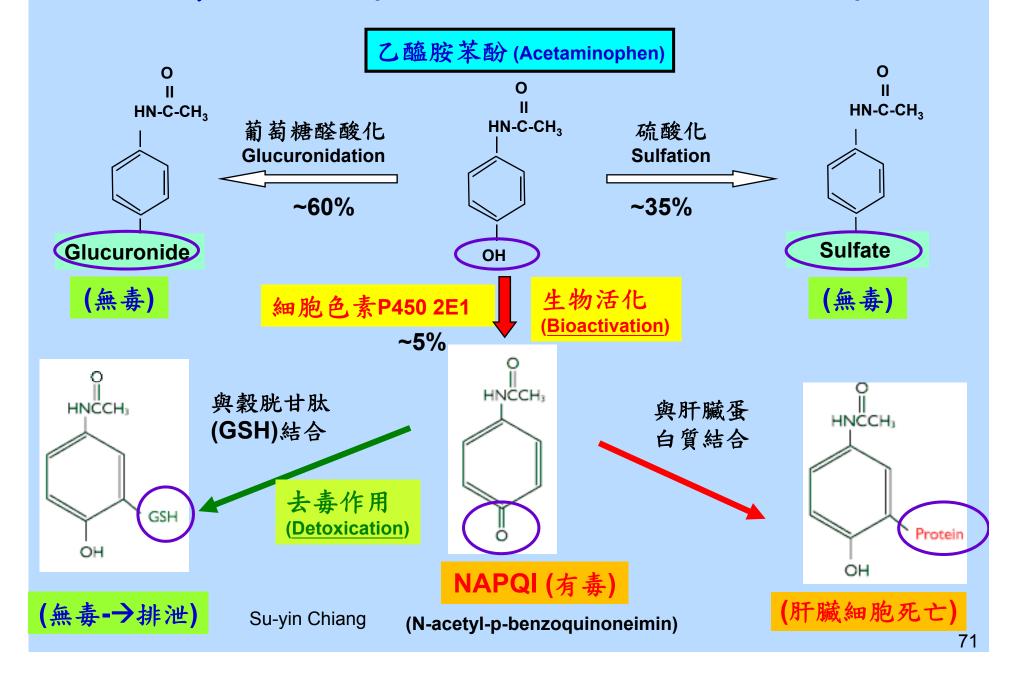
P450	藥物	致癌劑/毒物/ 内生性受質	診斷受質/活體内 [試管内]
1A1 1A2	verlukast(罕見藥物) 非安酊、茶鹼、對乙醯 胺基酚、新雙香豆素、 咖啡因、西米替丁	苯吡、二甲基苯蒽 芳香胺類、芳香碳氫化合物 NNK、黄麴毒素、唯二醇	[Ethoxyresarufin、苯吡] 咖啡因[乙醯苯胺、methoxy- resoruqin ethoxyresoruqin]
2A6	香豆素、尼古丁	黃趜毒素、二乙基亞硝胺、 NNK	香豆素
2B6	環磷醯胺、異環磷醯胺 、尼古丁	6-胺基荱、黃麴毒素、NNK	[7-乙氧-4-二氟-甲基香豆素]
2C8	紫杉酚、甲苯磺丁脲 醯胺咪嗪	_	[氯甲基螢光素乙醚]
2C9	替尼酸、甲苯磺丁脲 新雙香豆素、苯妥英、 THC、環己巴比妥、雙 氯芬	<u> </u>	[雙氯芬(4'-OH)]
2C19	S-美芬妥英、二氮平、 苯妥英、米帕明、propan- olol、氯胍	_	[S-美芬妥英(4'OH)]
2D6	異喹胍、司巴丁、bufuralol、京propanolol、硫利達嗪、苯妥英、氟西汀、其他數類藥物	NKK	右美沙芬、 [bufuralol(4'-OH)]
2E1	氣唑沙宗、異菸胼、對乙 <u>蘸胺基酚、</u> 氟烷、恩氟烷 、甲氧氟烷		氯唑沙烷(6-OH) [P-硝基酚]
3A4	稍苯地平、乙基嗎啡、新雙香豆素、奎尼丁、紫杉酚、酮康唑、維拉帕米、紅黴素、二氮平、其他數種藥物	黃麴毒素、1-硝基底、苯吡、7-8三醇、6-胺基d 、雌三醇、黄體酮、睪酮、其他類固醇、膽汁酸	紅黴素、硝苯地平、 [睪酮(6-β)]
4A9/11	(罕見藥物)	脂肪酸、前列腺素、血栓素 、前列環素	[月桂酸]

CYP2E1的活性, 可因長時間飲用 酒精的誘導而使 得酵素蛋白的含 量增加。

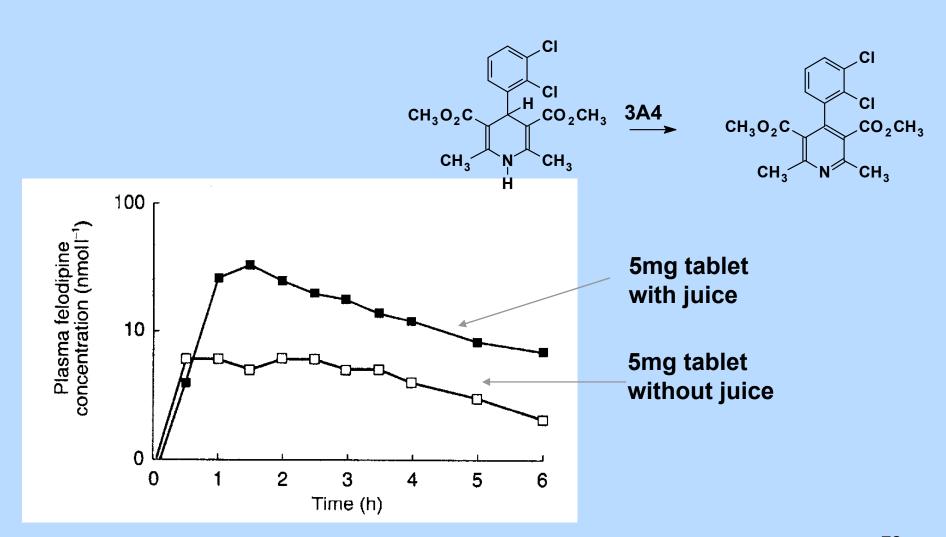
普拿疼(acetaminophen)

- 普拿疼(原文panadol,在美國稱為tylenol,處方用藥有scanol,成份為acetaminophen)是屬於「非類固醇系抗發炎藥」NSAID解熱鎮痛劑。
- 在臨床上是第一線的用藥,且不需要醫生處方箋形式在藥局販賣,是銷售量很高的解熱鎮痛劑,無論嬰兒、兒童或成人都可以服用。
- 服用普拿疼約有4%經由肝臟cytochrome P450氧化酵素代謝為毒性物, 在肝臟功能正常情況下,會優先與glutathione結合並經由尿液排出。
- 長期或突然服用大量普拿疼時,肝臟的解毒酵素輔助因子glutathione存量耗盡,毒性代謝物可能造成肝臟壞死,即acetaminophen一次劑量假使超過10 gm,會引起致命性的急性肝細胞壞死,每日劑量超過3gm,長期服用會導致輕微、良性、可恢復的肝損害。
- 如果普拿疼又與另外一種肝臟毒性物質如酒精合在一起服用,也會對肝造成傷害,因此使用普拿疼需要特別小心,尤其是長期大量服用,可能損害肝臟、腎臟、血液系統,以致引起心律不整。

普拿疼過量(Acetaminophen Overdose)



葡萄柚汁抑制CYP450 3A4酵素,使得代謝途徑 受阻擾,造成此類藥品在體內血中濃度高。



Review- D.G. Bailey, et al.; Br J Clin Pharmacol 1998, 46:101-110

表 5-14 phase I 代謝反應

氮-脫烴反應 (N-dealkylation)	$R - N \stackrel{CH_3}{\longleftrightarrow} R - N \stackrel{H}{\longleftrightarrow} CH_2O$
氧一脫烴反應 (O-dealkylation)	$R - O - CH_3 \rightarrow R - OH + CH_2O$
硫一脫烴反應 (S-dealkylatlion)	$R - S - CH_3 \rightarrow R - SH + CH_2O$
氮-氧化反應 (N-oxidation)	$R \to R \to R \to N = O + H^+$
氮-羥化反應 (N-hydroxylation)	$\begin{array}{cccccccccccccccccccccccccccccccccccc$

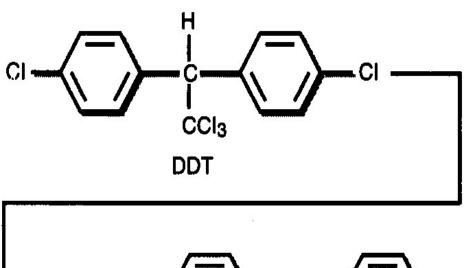
脱硫反應(Desulfuration)	$\begin{bmatrix} R \\ R \end{bmatrix} C = S \longrightarrow \begin{bmatrix} R \\ R \end{bmatrix} C = O$
脱鹵反應(Dehalogenation)	F OH
脂肪族氧化反應 (Aliphatic oxidation)	$RCH_3 \rightarrow RCH_2OH$
芳香族氧化反應 (Aromatic hydroxylation)	OH → OH
環氧化反應(Epoxidation)	$R - CH_2 - CH_2 - R \longrightarrow R - CH - CH - R$

表 5-14 phase I 代謝反應 (續)

單胺與二胺氧化反應 (Monoamine and diamine oxidation)	$RCH_2NH_2 \xrightarrow{O_2} RCH = NH \xrightarrow{H_2O} RCHO + NH_3$	
硝基還原反應 (Nitro reduction)	$RNO_2 \rightarrow RNO \rightarrow RNHOH \rightarrow RNH_2$	
偶氮還原反應 (Azo reduction)	$RN = NRRNHNRH \rightarrow RNH_2 + RNH_2$	
酯類水解反應 (Ester hydrolysis)	$R - CO - O - R_1 \rightarrow R - COOH + R_1 - OH$	
醯胺水解反應 (Amide hydrolysis)	$R - CO - NH_2 \rightarrow COOH + NH_3$	

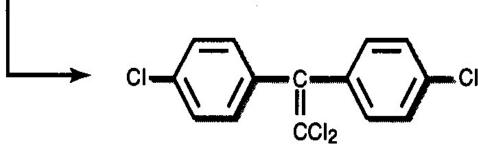
Science of Toxic Materials and Environment

1948年諾貝爾生理學或藥學獎





DDT-dehydrochlorinase



DDE

✓DDT透過脫氯化氫(dehydrochlorination) 解毒成DDE,DDE再透過尿液排出體外。 ✓家蠅可將DDT轉變成DDE。在家蠅體內 DDT-dehydrochlorinase的活性與其對DDT 的抗藥性有很好的相關性。 + HCI

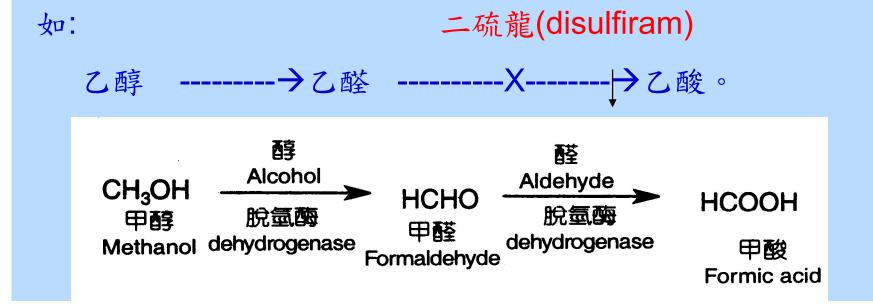
Modern mechanism-based toxicology developed from increased public awareness of environmental toxicology (DDT)



© 2006 Society of Toxicology L

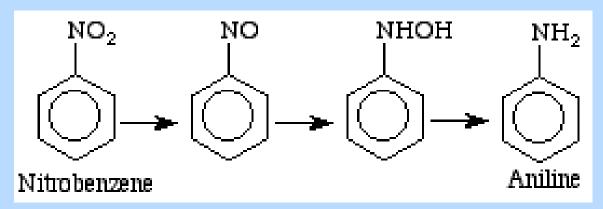
非微粒體氧化

- > B.非微粒體氧化由存在於粒線體、細胞質和細胞核的酵素所催化
 - 1. 胺類氧化反應:單胺氧化酶 (monoamine oxidase)存在於粒線體而二胺氧化酶則為溶性酶。兩者皆參加與一級、二級與三級胺。
 - 2. 醇及醛之去氧作用分別由乙醇去氫酶及醛去氫酶所催化,醇及醛之脫氫作用分別由乙醇脫氫酵素(Alcohol dehydrogenase)及醛脱氫酵素(Aldehyde dehydrogenase)所催化。



還原 (Reduction)

- 毒物在還原酶 (reductases)的作用下可進行還原反應。此反應 在哺乳動物組織中較不顯著,但在腸內菌中卻有較高的活性。
- A. 微粒體還原
 - 1. 硝基 (nitro)還原反應:如硝基苯(nitro)→亞硝基苯 (nitroso)→苯胲(hydroxylamine)→苯胺(amine)。



- 2. 偶氮 (azo)還原反應:偶氮苯 (azobenzene)→苯胺。
- B. 非微粒體還原可經由乙醇去氫酶作用之逆反應而發生。

吃路邊攤炸雞 北京女童竟中毒身亡

發佈日期: 2011.04.24

- 大陸北京一名1歲多女童吃了路邊攤賣的炸雞後,竟然嘴唇發紫、全身顫抖,送醫不治。院方表示,女童攝取過量的亞硝酸鹽,因此中毒身亡。
- 21日下午,徐姓女童父親在豐台區一間路邊攤買了炸雞,帶回家給家人中。未料女童吃了炸雞半小時後,竟然開始口吐白沫,送往醫院急救1小時死亡。而女童另外兩名同樣吃了炸雞的家人,也出現嘔吐症狀。
- 醫師懷疑,炸雞中疑似添加過多的亞硝酸鹽,才會釀禍。目前警方已經逮捕涉案的炸雞攤販,展開調查。據了解,亞硝酸鹽添加在肉品中,可使肉品口感鮮嫩、色澤鮮紅,但如果過量進食,將導致血液缺氧,嚴重者還會致命。 NaNO₂ + Hemoglobin= Methemoglobin (變性血紅素)

變性血紅素 (%)	毒害作用 (反應)		
1~2 %	無明顯作用		
10 %	發紺(皮膚變青、變紫)、遲鈍、呼吸急促		
20 %	心悸、呼吸困難、腦部缺氧		
50~60 %	昏迷、死亡		

2014/3/28

硝酸鹽與亞硝酸鹽

- 硝酸鹽和亞硝酸鹽可抑制臘腸梭形桿菌(Clostridium botulinum)的成長而具有抗菌性,可用為防腐劑;同時,又可提供一氧化氮與肉類中的肌紅蛋白(myoglobin)結合,而顯現鮮紅色,是良好的食品添加劑。
- 硝酸鹽在人體腸胃區可以被還原成亞硝酸鹽氮(Nitrite),致變性血紅素(Methemoglobin)產生,其中六個月以下嬰兒是高危險群,因為當MetHb高達10%時會導致藍嬰症(Cyanosis,blue-tinged blood)。
- 亞硝酸鹽會和食物中的二級胺形成亞硝基化合物(Nitroso,例如亞硝胺(Nitrosamines)藉由氧化酵素活化後會成為致癌物質。在動物實驗中,亞硝胺有強肝毒性會引起肝炎、肝硬化、且會引起肝癌。
- 當含有硝酸鹽的食品與優酪乳中的乳酸合併食用,還是可能產生亞硝胺, ,雖然劑量可能不大,但基於健康安全考量,他還是建議民眾不要如此 搭配食物。

$$H_3C --- NH + HNO_2 --- \rightarrow H_3C --- N - N = O + H_2O$$

| Nitrite |

 CH_3 CH_3

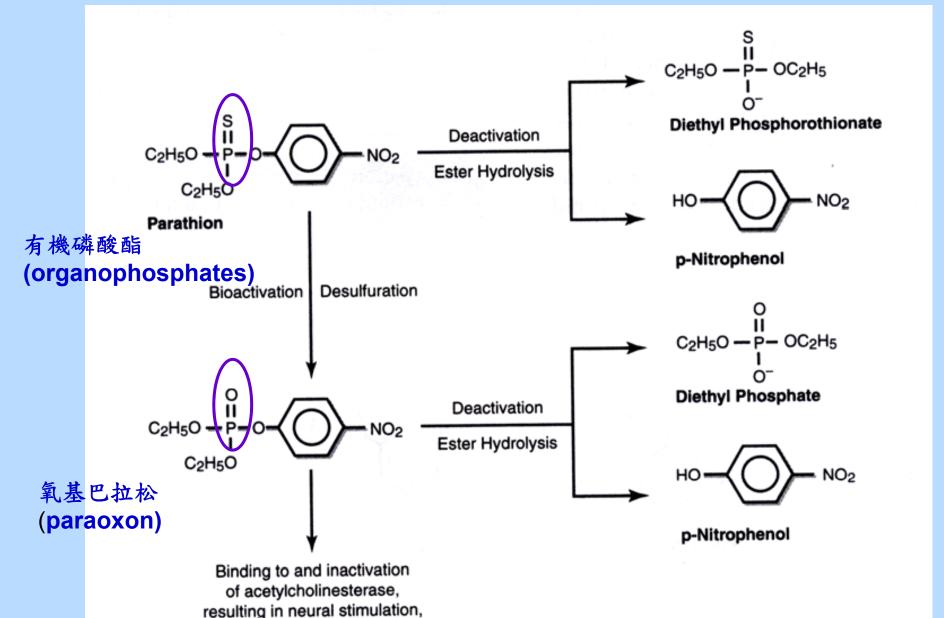
Dimethyl amine Dimethyl nitrosamine

(Carcinogenic)

水解(Hydrolysis)

- 許多毒物含有酯鍵而易水解,其包括酯類、醯胺及磷酸鹽化 合物。
- · 哺乳動物組織中,包括血漿、含有大量不具特異性之酯酶 (esterases)及醯胺酶 (amidases)。

The biotransformation of parathion (巴拉松)



convulsions, and death

第二階段代謝反應

- · 結合反應 (conjugation) 是結合二個化合物而形成單一分子。
- 多種內生代謝物產物與毒物或其代謝物形成結合物,這個新分子之毒性一般較低,通常水溶性較大而較易被排泄。
- 毒性物質或其代謝物在進行第二階段反應是與一化合物結合包含葡萄糖醛酸結合 (glucuronidation)、硫酸化 (sulfation)、乙醯化 (acetylation)、甲基化 (methylation)、穀胱甘肽 (glutathione) 結合、胺基酸 (如 glycine、taruine 及 glutamic acid) 結合反應。
- 穀胱甘肽可以與毒物的活性代謝中間產物結合,形成較低毒性的代謝物。
- 某些毒物的活性代謝中間產物 (i.e. epoxide代謝物) 會與DNA結合而引起細胞的傷害及基因突變 (mutation),進而可能致癌。

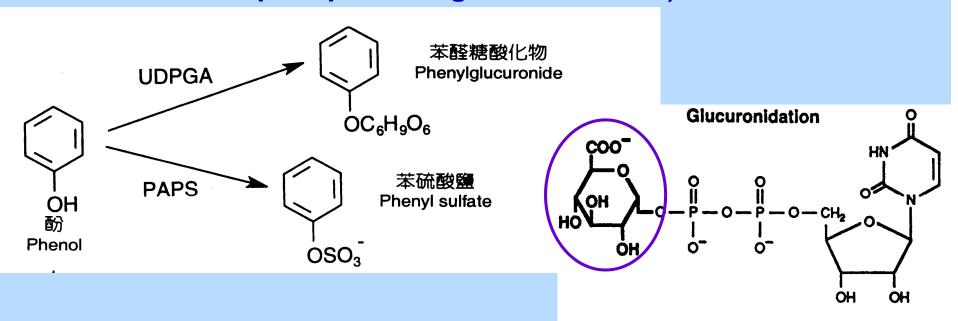
一些特定的官能團的結合反應為種類

Types of conjugation reactions for a number of specific functional groups

Conjugation reaction	Functional group		
glucuronic acid conjugation	-OH; -COOH; -NH2; NH; -SH; -CH		
sulfate conjugation	aromatic -OH; aromatic -NH2; alcohols		
glycine conjugation	aromatic -NH ₂ ; -COOH		
acetylation	aromatic -NH2; aliphatic -NH2; hydrazines; -SO2NH2		
methylation	aromatic -OH; -NH2; NH; -SH		
glutathione conjugation	epoxide, organic halides		

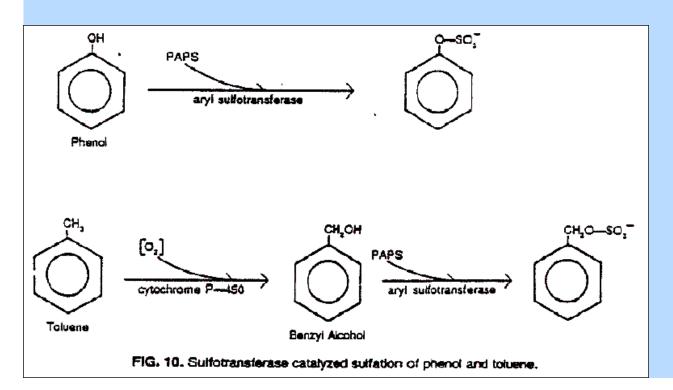
葡萄糖醛酸 (glucuronidation)結合反應

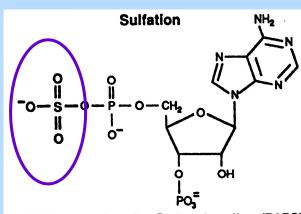
- 最常見也是最重要的結合反應。
- 催化酵素為尿甘二磷酸葡糖醛酸基轉移酵素[uridine diphosphate (UDP) glucuronyl transferase], 位於內質網。
- 酵素輔助因子(cofactor)為尿甘二磷酸葡糖醛酸(UDPGA, uridine-5'-diphospho-α-D-glucuronic acid)。



硫酸化(sulfation)結合反應

- 催化酵素為為亞硫酸基轉移酵素 (sulfotransferase)
- 酵素輔助因子為3'-磷酸腺甘-5'-磷糖硫酸(PAPS, 3'-phosphoadenosine-5'-phosphosulfate)。
- 外來化合物可進行此反應的功能基有酚、脂肪族醇及芳香族胺。

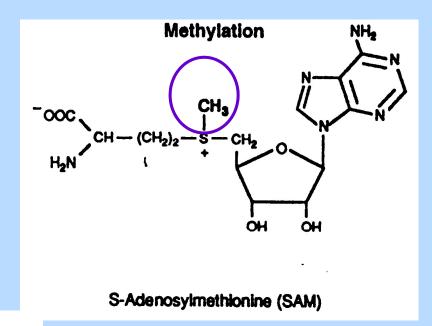


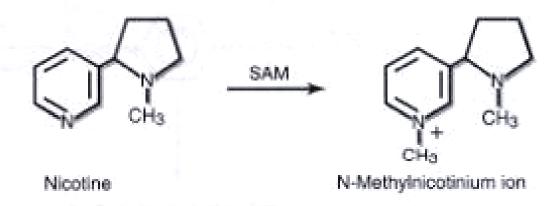


3'-Phosphoadenosine-5'-phosphosulfate (PAPS)

甲基化(methylation)結合反應

- 催化酵素為甲基轉移酵素(methyl tranferase)。
- 酵素輔助因子為S-腺甘甲硫胺酸 (SAM, S-adenosylmethionine)。
- 甲基化並非毒物生物轉化之主要 途徑,甲基化產物也不一定具較 高的水溶性。





乙醯化(acetylation)結合反應

- 催化酵素為N-乙醯基轉移酵 素(N-acetyltransferases)。
- 酵素輔助因子為乙醯輔酶A (acetyl coenzyme A) •
- 乙醯基被轉移至一級芳香族 胺、hydrazines、 hydrazides、磺醯胺及部份 一級脂肪族胺類。
- 在某些狀況下之乙醯化, 而降低化合物水溶性而使 毒性增加。

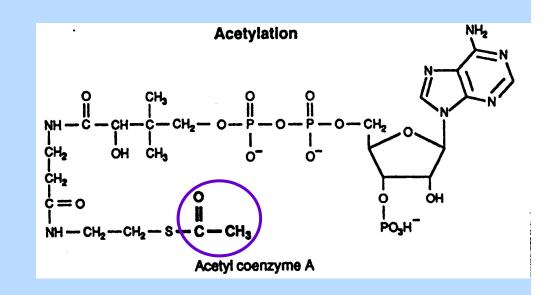


Table 5.16. Acetylator phenotype distribution in various ethnic groups (INH, Isoniazid; SMZ, Sulphamethazine).

Ethnic Group	Rapid acetylators (%)	Drug
Eskimos	95–100	INH
Japanese	88	INH
Latin Americans	70	INH
Black Americans	52	INH
White Americans	48	INH
Africans	43	SMZ
South Indians	39	INH
Britons	38	SMZ
Egyptians	18	INH

Data from Lunde et al. (1977) Clin. Pharmacokin., 2, 182.

✓大多數亞洲人是屬於快速乙 醯化者,其代謝速率可能為乙 醯化慢者的5-6 倍。

✓慢速乙醯化者較易因 isoniazid及其活性代謝物之血 中濃度較高,增加藥物中毒反 應的機率。

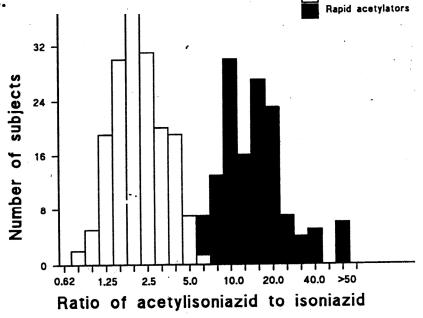


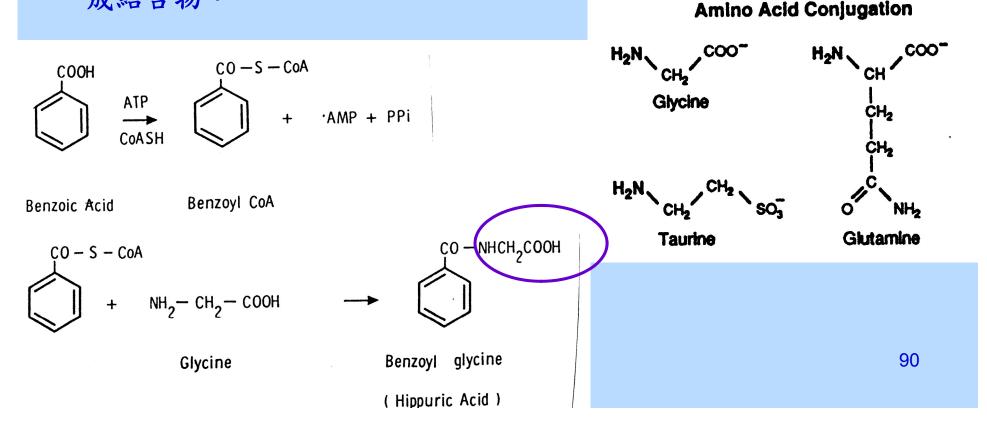
FIGURE 5.17. Frequency distribution for isoniazid acetylation. The acetylated metabolite (acetylisoniazid) and total isoniazid (acid-labile isoniazid) were measured in the urine. Data from Ellard et al., (1975) Tubercle, 56, 203.

89

Slow acetylators

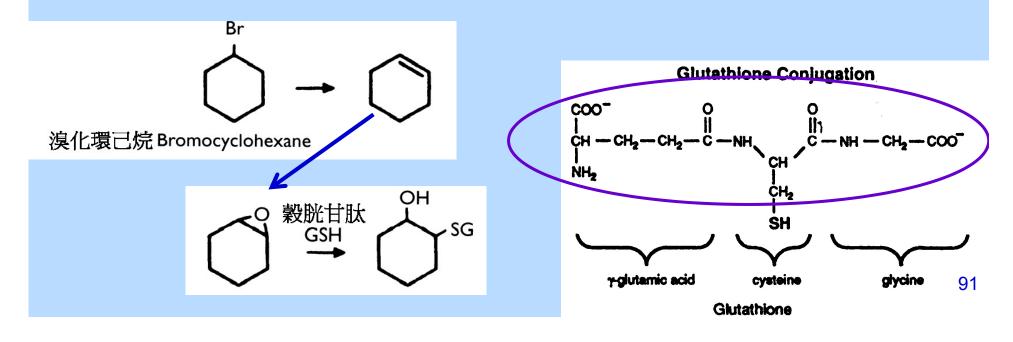
胺基酸(amino acid)之結合反應

- 催化酵素為胺基酸轉移酵素,酵素輔助因子為輔酶A。
- 所結合的胺基酸主要是甘胺酸(glycine)、穀胺醯(glutamine),
 在鳥類中可與鳥胺酸 (ornithine)結合。
- · 芳香羧酸、芳基乙酸及丙烯酸之芳基取代物均可與α-胺基酸形成結合物。

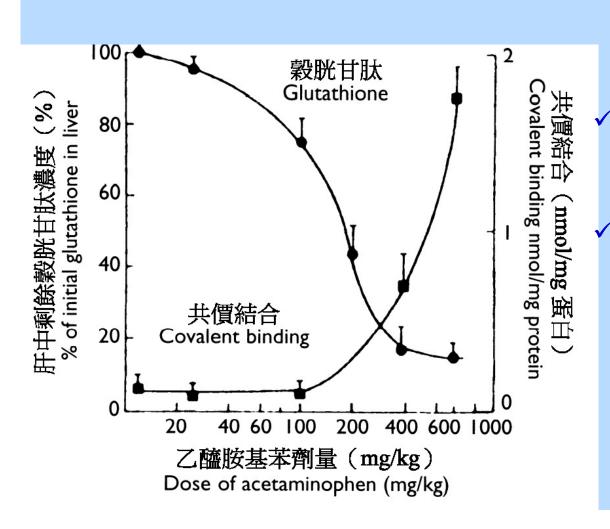


穀胱甘肽(Glutathione)結合反應

- 催化酵素為Glutathione S-transferase (GST, 穀胱甘肽S-轉移酶)。
- 酵素輔助因子為穀胱甘肽(Glutathione, GSH)。
- Glutathione與毒物轉化過程中產生的高度活化親電子代謝物 (electrophile)結合,以阻止其對細胞的危害。如穀胱甘肽與大量活性物質接觸後,會被耗盡而導致嚴重的毒性作用
- 榖胱甘肽結合物會進一步進行解離並乙醯化,形成易排泄之N-乙醯半胱胺酸(硫醚胺酸) N-acetylcysteine (mercapturic acid)衍生物。



穀胱甘肽阻止普拿疼與肝臟蛋白 共價結合而起保護作用



- ✓ 乙醯氨基苯(普拿疼, Acetaminophen)的活性代 謝物與肝臟中的胜肽蛋白結 合,會造成細胞壞死。
 - Glutathione 能與普拿疼的活性代謝物結合,阻止其與肝蛋白結合,而起保護作用。
 - 普拿疼的暴露劑量愈來愈高時,肝中剩餘的glutathione量會慢減少,當glutathione的量只剩下約為原有的20%時,普拿疼的活性代謝物與肝蛋白的結合量會大量增加,即肝毒性會急劇上升。

生物活化作用

- 某些化學性質穩定的毒物可在體內因生物活化作用轉變成化學 反應性強的代謝物。
- 通常由肝臟細胞色素P450單氧酵素來催化,所產生的反應性代謝物(親電子代謝物, electrophile)藉者與組織大分子(protein or DNA 上面的N or O的未配對電子)共價鍵結合,而引發包括壞死及致癌等毒性。
- 其他代謝物如自由基則會使脂質過氧化而造成組織傷害。
- · 毒物的分子標的(molecular target)
- ✓ 去氧核糖核酸 (DNA) —黃麴毒素 (Aflatoxin)
- ✓ 蛋白質芳香烴受體 (Proteins Arylhydrocarbon receptor, AhR) 戴奥辛 (Dioxin)
- ✓ 脂質 (Lipids) —四氯化碳 (Carbon tetrachloride)

生物活化作用 Bioactivation

Compound	Formula	Proposed RI	Type of toxicity
bromobenzene	Br—	Br—	liver necrosis
vinyl chloride	H C = C CI	H C C CI	liver cancer Hepatic angiosacroma 肝臟血管肉瘤
aniline	$H_2N-\langle \bigcirc \rangle$	но-ин-	methemoglobinemia
dimethylnitrosamine	H ₃ C N - N = O	H₃C⁺	carcinogenesis
carbon tetrachloride	н₃с cci₄ —	•CCI ₃	Liver necrosis and liver necrosis
chloroform	снсі₃⊸		renal necrosis

環氧化物

- 許多芳香族化合物均可被微粒體的多功能氧化酵素轉化成環氧化物 (epoxide),例如:氯化乙烯單元(vinyl chloride monomer)、苯乙烯 單元(styrene monomer)、黃麴毒素(aflatoxin B1)、苯(benzene)、丁二烯(butadiene)、三氯乙烯(trichloroethylene)、四氯乙烯 (tetrachloroethylene)及苯並芘(benzo(a)pyrene, (B(a)P)。
- 環氧化物會與組織之大分子共價結合,進而造成細胞壞死或突變,而 Glutathione與環氧化物的結合反應,可預防或減輕傷害。
- p.s.苯乙烯存在於發泡聚苯乙烯polystyrene(俗稱保麗龍)或 奇美塑料原料產品ABS樹脂(Acrylonitrile-butadiene-styrene, 丙烯 腈-丁二烯-苯乙烯)。

聚丙烯(PP)

聚苯乙烯(PS)







ABS樹脂

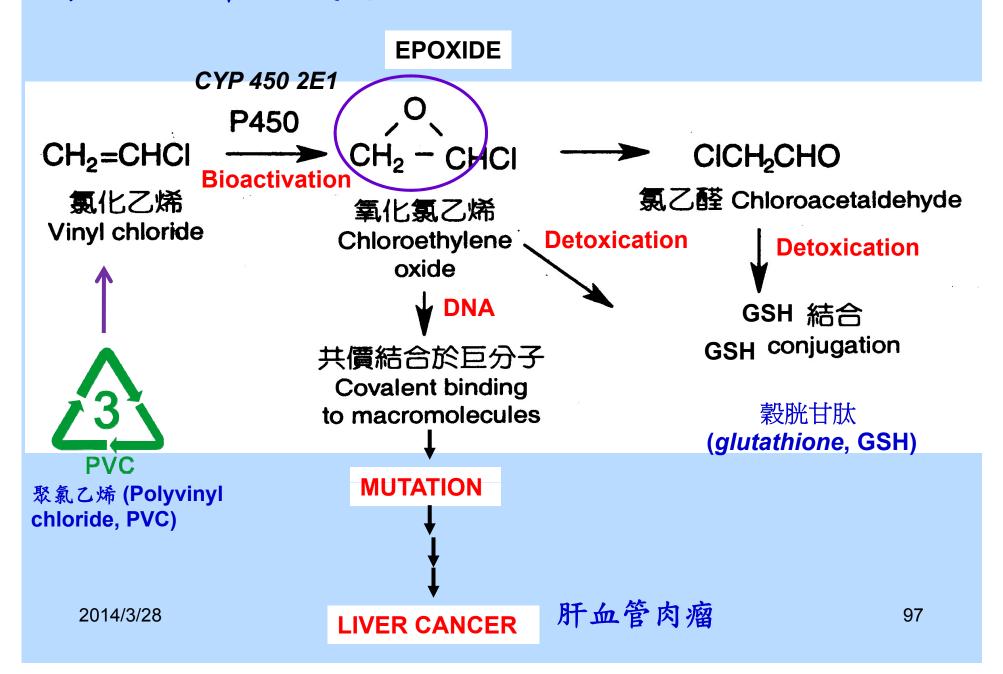


美國塑膠工業協會(Society Of Plastic Industry, SPI)制定一套由三個順時針方向循環箭頭構成的三角形號碼標誌,分別編上1到7號,代表七類不同的塑膠材質。

Numbering system for plastic recycling

Recycling No.	Abbreviation	Polymer Name	
PETE	PETE or PET	Polyethylene Terephthalate	
HDPE	HDPE	High-Density Polyethylene	
<u>ئ</u>	PVC or V	Polyvinyl Chloride	
£\$	LDPE	Low-Density Polyethylene	
<u>چ</u> ک	<u>PP</u>	Polypropylene	
٩	<u>PS</u>	Polystyrene	
OTHER	OTHER	Other plastics, including <u>acrylic</u> , <u>polycarbonate</u> , <u>polylactic acid</u> , <u>nylon</u> and <u>fiberglass</u> .	

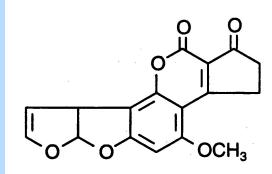
氯化乙烯的代謝



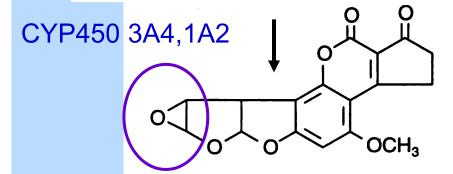
Aflatoxin B_1 (CAS 1162-65-8)

SMILES, InChI and Structure are below.

黄麴毒素的代謝



黃麴毒素 B₁ (AFB1) Aflatoxin B₁ (AFB1)



黃麴毒素 B₁ Aflatoxin B₁ 環氧化物 epoxide

Glutathioine 解毒
Detoxication

共價結合於巨分子 Covalent binding to macromolecules

Rats and Mice: Cancer Test Summary

Rat Target Sites		Mouse Target Sites			TD ₅₀ (mg	g/kg/day)
Male	Female	Male	Femal		Rat	Mouse
kid lgi liv	lgi liv	no positive	no posit	ive	0.0032 ^{m,P,v}	no positive

✓台灣氣候高溫潮濕,花生、玉 米、豆類等雜糧類穀物容易因 保存不當、產生有害的黃麴毒 素(aflatoxin)。

✓花生製品的黃麴毒素殘留標準 15ppb ,各種花生製品中,檢 出比率最高的是花生醬(53%); 其次是花生粉(44%)。

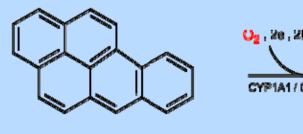
✓長期慢性暴露大鼠1 ppb的黄麴毒素會致肝癌。

苯並芘的代謝

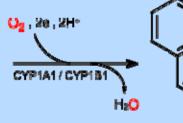
✓苯並芘即Benzo[a]pyrene (B(a)P ,是一種多環芳香族碳氫化合物,出現在煤焦油、火山爆發、香煙,還有煙燻、炭烤、焦黑的食物中。

✓韓國暢銷辛拉麵檢出致癌物質苯並芘,可能是調味 粉中含柴魚,柴魚在高溫煙燻過程中產生的。

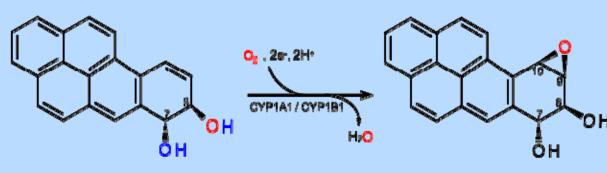




benzo[a]pyrene



(+)benzo[a]pyrene-7,8-epoxide



(-)benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol

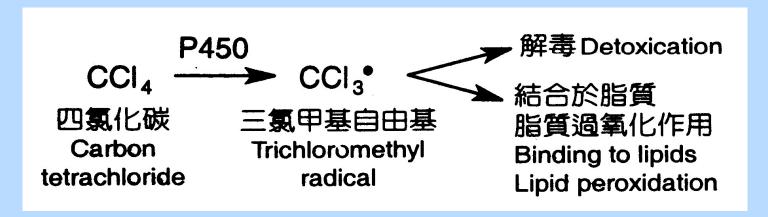
(+)benzo[a]pyrene-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxide

(BPDE)

自由基與超氧化物之形成

(Free radical and superoxide formation)

- 自由基物含一個單獨不成對電子的原子、分子、或離子。
- 這些較活潑、帶有不成對電子的自由基物,具更高的自由能,其性質不穩定,具有搶奪其他物質的電子,使自己原本不成對的電子變得成對(較穩定)的特性。
- 而被搶走電子的物質也可能變得不穩定,可能再去搶奪其他物質的電子,於是產生一連串的連鎖反應。
- 四氯化碳可形成三氯甲基自由基,此自由基可與蛋白質及末飽和脂質成共價結合,使脂質過氧化而造成組織傷害。



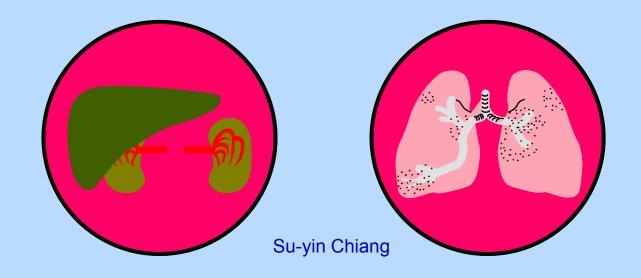
毒物的排泄 (Excretion of toxicants)

Q.:身體如何"除掉"體內的化學物質?

A.:

2014/3/28

身體一般會透過尿液(腎臟參與)、糞便(肝臟參與)以及呼出的氣體(肺臟參與)去試著排除化學物質的本身或其代謝產物。 此一過程常被稱為排泄(excretion)或消除(elimination)。



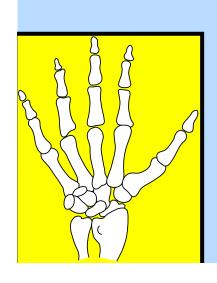
102

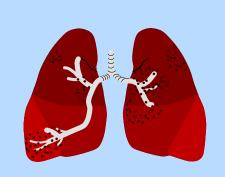
Q.: 如果身體無法"除掉"體內的化學物質,可能會發生什麼事?

A.:

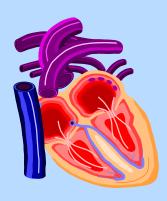
✓如果身體無法"排除"化學物質的本身或其代謝產物,貯存就會 出現。例如:鉛(lead, Pb)可以儲存在骨骼中。

✓如果身體無法"排除"化學物質的本身或其代謝產物,負面健康 数應(adverse health effects)可能會出現在一個或更多的部位。 這些受影響的部位被稱為標的器官(target organs)。



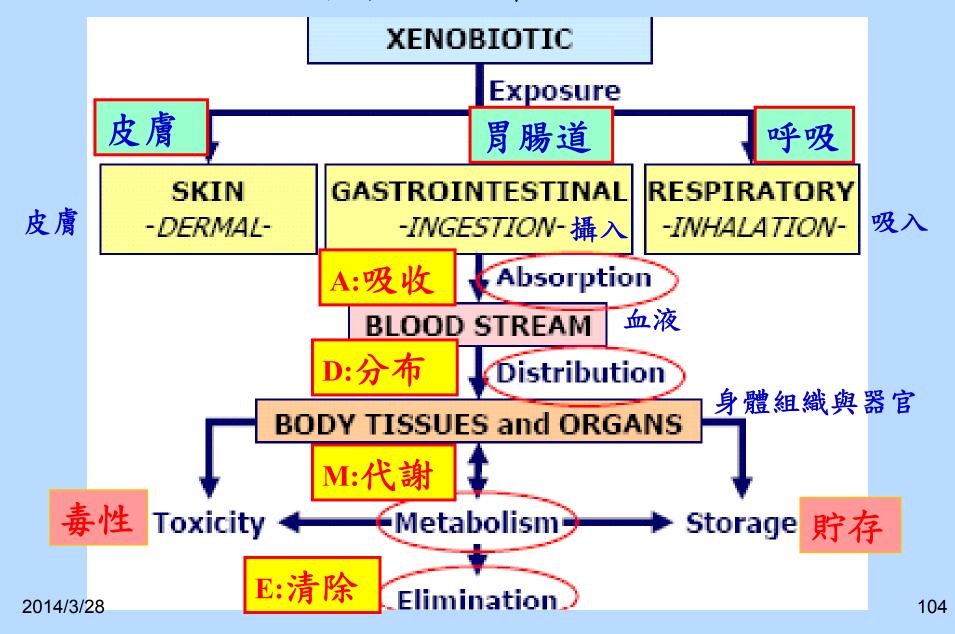








外來物的命運



劑量: 毒理學的核心概念



現代毒理學之父 PARACELSUS (1493~1541)

是瑞士文藝復興時期的醫生,植物學家,煉金師,占星家

"所有的物質都是有毒的,沒有一種物質不 是毒物;而毒物與藥物的區別在於正確 的劑量."(劑量決定毒性)

	有益的劑量 (Beneficial Dose)	有毒劑量 (Toxic Dose)
阿斯匹林 (Aspirin)	300 – 1,000 mg	1,000 – 30,000 mg
維他命 A (Vitamin A)	5000 units/day	50,000 units/day
氧氣 (Oxygen)	20% (Air)	50 – 80% (Air)

香港首宗服食過量魚肝油女童要換肝

- · 香港一名母親為了讓女兒的哮喘病好起來,每天向四名年幼女兒狂餵魚 肝油,導致其中兩名女兒維他命A中毒,甚至嚴重到肝硬化須等候換肝。
- · 十年前她遵照中醫師建議,讓女兒服用魚肝油,希望可以改善女兒的哮喘病情。於是她一次就買了一箱二十瓶,每瓶二百粒的魚肝油,讓當時四歲的大女兒和三歲的二女兒服用,她心想「魚肝油丸又不是甚麼藥物,多服用點,應該會快點康復吧」,其後就連沒有喘或病情較輕的兩名小女兒都一起服用大量魚肝油。
- · 兩至三年,大女兒與二女兒在小學期間出現頻尿、面黃、身體瘦弱等病徵,輾轉數年才查出是濫用魚肝油觸發肝中毒。
- 魚肝油是從魚的肝臟提煉出來的物質,主要成份是維他命A及維他命D。 過量服用維他命A會傷害肝臟,導致肝臟細胞壞死,外國更曾發生進食 過量紅蘿蔔導致維他命A中毒的個案。
- 脂溶性維生素攝取過多,則會蓄積在肝臟中,可能會造成中毒,例如維生素A攝取過多會使顱內血壓升高、肝硬化;維生素D攝取過多則可能導致心律不整。另外,維生素E補充太多,血壓會升高;維生素C太多,則會產生溶血性貧血

毒理的奥秘(ToxMystery)網站

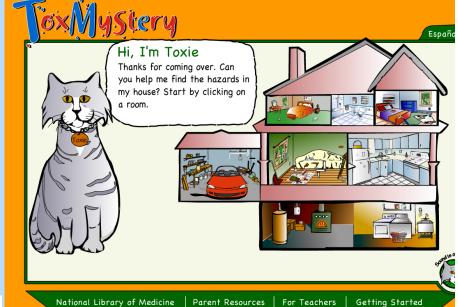
✓an interactive game developed by the United States National Library of Medicine to help children from 7-11 years old (grade K to grade 6) learn about household chemical hazards.

✓ Activity: Word scramble (字詞重組), Match game, Fill in blank, Word Search, Toxie maze









National Library of Medicine | About ToxMystery | National Institutes of Health | Department of Health & H | Freedom of Information Act | Accessibility | Text Version of ToxMystery | Email: tehip@teh.nlm.nih.gov | L

ToxMystery Fact Sheet







Where can I learn about health effects of products I might use at home?



Copyright, Privacy, Accessibility, Freedom of Information Act U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894 National Institutes of Health, Health & Human Services Customer Service: tehip@teh.nlm.nih.qov Last updated: September, 2008

化學藥品毒理資料庫

國內毒理資料庫:

- 環保署毒管處的毒理資料庫(www.epa.gov.tw)
- · 勞委會勞工安全衛生研究所提供之MSDS資料(www.iosh.gov.tw)

國外毒理資料庫:

- · 國際癌症研究機構 (International Agency for Research on Cancer, IARC)
- · 美國國家醫學圖書館毒性物質資料庫 (TOXicology Data NETwork, TOXNET)
- · 美國環保署(US Environmental Protection Agency, EPA)
- · 美國食品藥物管理局 (Food and drug administration, FDA)
- · 毒性物質及疾病登記署 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR)
- ** CAS (Chemical Abstracts Service)登錄號: 是美國化學文摘服務社 (Chemical Abstracts Service, CAS)為化學物質制訂的登記號

下列圖形對安全容許量的解釋有何錯誤??



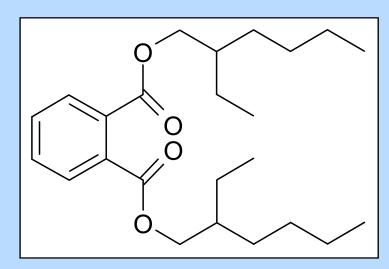
√長庚醫院毒物科主任林杰樑 表示,常喝含有塑化劑的飲料 恐會引響生殖方面的問題。

✓每日容許攝取量 (Acceptable Daily Intake, ADI)"或參考劑量 (Reference dose, RfD) 為20 µg/kg.day

For water, 1 ppm = approximately 1 μ g/ml (also as 1 mg/L) of contaminant in water, and 1 ppb = 1 μ g/L

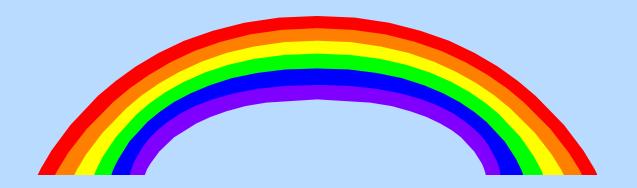
For soil or solid materials , 1 ppm = 1 μ g/g (also as 1 mg/kg) of contaminant in soil, and 1 ppb = 1 μ g/kg

- Q: 臺灣成偉公司的 "盛香珍蒟蒻椰果(香芋口味)"果凍樣本(25 g/個),被驗出含有鄰苯二甲酸二(2-乙基己基)酯(縮寫為BEHP或DEHP)的塑化劑20 ppm, DEHP的ADI (Acceptable Daily Intake,每日容許的攝取量)為 2 x10-2 mg/kg/day
- a. 1歲半的10 kg小孩每日可接受的DEHP量為多少(mg)?
- b. 每個的盛香珍蒟蒻椰果含DEHP的量為多少(mg)?
- c. 請求出1歲半的10 kg小孩吃1個的盛香珍蒟蒻椰果是否會超過每日可接 受的量?



Bis(2-ethylhexyl)phthalate或 Di(2-ethylhexyl)phthalate, 縮寫分別為BEHP或DEHP

"Thank you for your attention!



Questions?

sychiang@mail.cmu.edu.tw