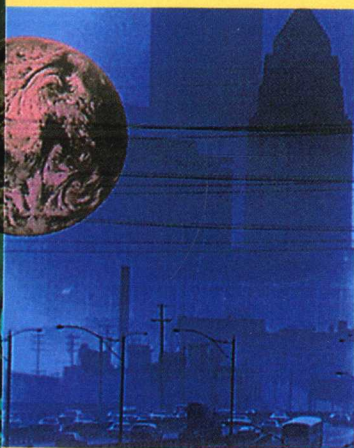


BASICS OF TOXICOLOGY

基礎毒理學



原 著 CHRIS KENT

總校閱 賴 俊 雄

譯 者 江 秀 梅 殷 蘊 雯 賴 珊 湖

侯 鈺 琪 張 月 惠 王 耀 宏



JOHN WILEY & SONS



高立圖書有限公司

R91
2014/

基礎毒理學

BASICS OF TOXICOLOGY

原著 CHRIS KENT

總校閱 賴俊雄

譯者 江秀梅・段蘊雯・賴珊湖
侯鈺琪・張月惠・王耀宏

校閱 王耀宏・江秀梅・陳德勳
邱紹一・王志明



JOHN WILEY & SONS



高立圖書有限公司

Basics of Toxicology

基礎毒理學

Copyright © 1998 by INTELLICOM Intelligent Communications and The Partnership for Environmental Technology Education

Published by John Wiley & Sons, Inc. All rights reserved.

Published simultaneously in Canada.

本書經原出版公司授權獨家翻譯，非經出版者同意，本書任何部份或全部，不得以任何方式抄錄發表或複印。

法律顧問

經緯法律事務所 張靜律師

基礎毒理學 (書號：0602A1)

中華民國 101 年 8 月六刷發行

原著者：CHRIS、KENT

總校閱：賴 俊 雄

譯 者：江 秀 梅 段 蘊 雯 賴 珊 湖

侯 鈺 琪 張 月 惠 王 耀 宏

校 閱：王 耀 宏 江 秀 梅 陳 德 勳

邱 紹 一 王 志 明

出版者：高 立 圖 書 有 限 公 司

電 話：(02)22900318 郵撥：01056147

網 址：www.gau-lih.com.tw

住 址：新北市新北產業園區五工三路116巷3號

登記證：行政院新聞局局版臺業字第1423號

有著作權・翻印必究

ISBN: 978-957-584-846-0

國家圖書館出版品預行編目資料

基礎毒理學 / Chris, Kent 原著；江秀梅等譯，— 初版，— 新北市：高立，民 90

面；公分

譯自：Basics of toxicology

ISBN 978-957-584-846-0 (平裝)

1. 毒物學

418.7

90000653

序

探討毒理科學的參考書籍種類眾多，提供一本淺顯易懂作為初學者研讀的入門書籍，為翻譯本書之目的。由於毒理學主要是研究存在於自然界的各種植物或動物體內，或由人類活動製造出來，存於周遭環境中對健康有潛在危害的因素；了解這些因素的本質及對生物體的影響，可使我們在面對環境問題時，更有判斷的依據。

本書「基礎毒理學」希望提供初次接觸環境科技的學生，使其對毒理學具有整體的概念。在第一章簡介毒理學的歷史、專有名詞及基本觀念，說明毒物暴露如何發生及如何獲得毒理學的資料；而後探討有毒物質對標的器官作用時的吸收、分佈、代謝和排泄；之後再論述人造和天然的有毒物質，並討論輻射對身體的影響。更分別於不同的章節探討誘導突變物質、致畸胎物質及致癌物質，最後討論風險評估和基本的急救護理程序。書中藉由許多實例、圖示、圖表以增進學生對各章節的瞭解，另附有近八百個重要名詞之釋義，並於文中以粗體印刷標示，可作為索引及參考資料。

雖然本書是為初學的學生所寫，由於它探討的內容涵蓋範圍廣泛，因此相信亦能成為專業圖書館中具有價值的參考書籍。而基礎解剖學、生理學和化學的相關概念亦包含於其中，提供所需的背景資料，並闡明各類有毒物質如何與標的組織產生不同的交互作用。

希望以此書做為敲門磚，引導初學者進入毒理學之領域，並能引發他們的興趣和好奇心，繼續研究這引人入勝的主題。本書雖經多次校閱，但匆促付梓，疏漏之處，尚祈指正。

賴 俊 雄

謹誌於中國醫藥學院

職業安全衛生學系

目 錄

第 1 章 毒理學概論

■ 殷 蒞 雯 譯 / ■ 江 秀 梅 校

1-1	歷史背景.....	3
1-2	化學資料的來源.....	5
	美國環保署 (U.S. EPA).....	5
	美國職業安全衛生署 (OSHA).....	6
	美國職業安全衛生研究所 (NIOSH).....	6
	疾病管制及預防中心 (CDC).....	6
	核能管制委員會 (NRC).....	7
	毒性物質及疾病管制局 (ATSDR).....	7
	美國政府工業衛生師協會 (ACGIH).....	7
	電子資料庫.....	8
1-3	毒理學家扮演之角色.....	11
	描述毒理學.....	12
	機轉毒理學.....	12
	法醫毒理學.....	12
	環境毒理學.....	12
	法規毒理學.....	13
	食品毒理學.....	13
	臨床毒理學.....	16
	摘 要.....	16
	應用及思考活動.....	17

第 2 章 流行病學和毒理學研究

■ 殷 蕓 雯 譯 / ■ 江 秀 梅 校

2-1 緒 論 20

2-2 流行病學研究 20

 回溯性和前瞻性流行病學研究 22

 危險性 27

 誤 差 28

2-3 毒理學研究 29

2-4 流行病學研究與毒理學研究 30

 建立因果關係 30

 控制研究與非控制研究 31

 暴露：途徑、濃度、時間及頻率 31

 暴露之個體 31

 外插法 31

摘 要 32

應用及思考活動 32

第 3 章 暴露途徑

■ 殷 蕓 雯 譯 / ■ 邱 紹 一 校

3-1 緒 論 36

3-2 細胞基本構造和功能 37

 細胞膜的通透性 38

 內質網 38

 粒線體 38

 被動和主動運輸機轉 39

3-3 暴露途徑 43

 皮膚吸收 43

 吸 入 45

 攝 入 47

 眼 睛 52

 其他暴露途徑 53

3-4 局部和全身性作用	54
摘 要	55
應用及思考活動	56

第 4 章 劑量效應關係

■ 江 秀 梅 譯 / ■ 邱 紹 一 校

4-1 緒 論	58
4-2 急性及慢性毒理學研究	58
急性毒性研究	58
慢性毒性研究	61
4-3 劑量效應曲線	64
相對毒性	69
4-4 影響毒性之因素	71
劑量時間關係	72
暴露途徑及物理化學因素	73
品種及個體間之變異	77
摘 要	83
應用及思考活動	84

第 5 章 毒性物質的吸收、分佈、代謝及排泄作用

■ 侯 鈺 琪 譯 / ■ 王 耀 宏 校

5-1 緒 論	88
5-2 毒性物質的吸收	88
吸收作用的機轉	89
經皮吸收	91
肺臟吸收	92
胃腸道吸收	92
5-3 毒性物質的分佈	93
循環系統的解剖學	93
血漿蛋白的結合作用	96
毒性物質的儲存	97
特異化的屏障 —— 血腦屏障	104

毒性物質的重分佈	106
5-4 代謝 (生物轉化)	106
第 I 相反應	108
第 II 相反應	113
去活化反應與生物活化反應	116
影響代謝的因素	118
5-5 排泄作用	121
肝臟的排泄作用	121
腎臟的排泄作用	123
肺臟的排泄作用	123
摘 要	123
應用及思考活動	124

第 6 章 標的器官之效應

■ 王耀宏譯 / ■ 江秀梅校

6-1 緒 論	126
6-2 神經毒性	127
神經系統之基本構造	127
神經系統的細胞	127
神經系統之生理功能	130
神經毒性	132
6-3 血液毒性	138
造 血	140
血液毒性	140
化學性缺氧	142
6-4 免疫毒性	143
免疫系統之構造及功能	143
免疫毒性之症狀	146
6-5 心臟毒性	149
心臟之構造與功能	149
心臟毒性作用	152
6-6 肺臟毒性	153

呼吸系統之功能	153
肺臟毒性作用	155
6-7 肝臟毒性	158
肝臟之功能	158
肝臟毒性作用	159
6-8 腎臟毒性	160
腎臟之功能	160
腎臟毒性作用	161
6-9 生殖系統毒性	162
男性生殖器官之解剖生理	162
毒性物質對男性生殖系統之作用	164
女性生殖器官之解剖生理	165
毒性物質對女性生殖系統之作用	167
6-10 眼睛毒性	168
眼睛毒性	168
摘 要	171
應用及思考活動	173

第 7 章 毒性物質之概述

■ 張 月 惠 譯 / ■ 王 志 明 校

7-1 緒 論	176
7-2 室內與室外空氣污染	182
室外空氣污染	183
室內空氣污染	188
7-3 石油分餾物	189
鹵化碳氫化合物	190
芳香碳氫化合物	192
其他石油分餾物	194
7-4 金屬與兩性金屬	195
7-5 其他重要的化合物	206
7-6 農 藥	214
有機磷與氨基甲酸鹽殺蟲劑	214

有機氯殺蟲劑	217
除草劑	220
殺菌劑	222
燻煙劑	223
滅鼠劑	224
摘 要	225
應用及思考活動	227

第 8 章 放射線、病原及天然毒物

■ 江 秀 梅 譯 / ■ 王 耀 宏 校

8-1 緒 論	230
8-2 放射線、放射性物質與混合性廢棄物	230
8-3 化學與生物武器製劑	235
化學武器製劑	236
生物武器製劑	242
8-4 經血液傳播之病原	243
8-5 感染性與醫療廢棄物	248
8-6 天然毒物	249
細菌性毒素	250
病毒引起之疾病	251
動物毒素	252
植物毒素	252
摘 要	253
應用及思考活動	254

第 9 章 致突變物、致畸胎物及致癌物

■ 賴 珊 湖 譯 / ■ 陳 德 勳 校

9-1 緒 論	256
9-2 染色體的結構與功能	256
9-3 致突變物	260
突變的種類	260
DNA 修復及突變	264

9-4	致畸胎物	267
	作用機轉	267
	致畸胎物質	271
9-5	致癌物	273
	定 義	273
	作用機轉	274
	致癌物來源	277
9-6	輻射線	280
	游離輻射	280
	非游離輻射	284
	摘 要	286
	應用及思考活動	287

第 10 章 風險評估與急性暴露處理

■ 江 秀 梅 譯 / ■ 王 耀 宏 校

10-1	緒 論	290
10-2	風險評估	293
	危害鑑定	293
	危害評估：劑量效應評估	295
	暴露評估	298
	風險特性描述	305
	風險管理	306
10-3	急救管理	307
	評估情境之特性與嚴重性	307
	基本的急救步驟	311
10-4	毒性物質暴露、症狀與處理	314
	摘 要	339
	應用及思考活動	339

重要名詞釋義

■ 江 秀 梅 譯 / ■ 王 耀 宏 校

參考文獻

毒理學概論

■殷 蒨 雯 譯
■江 秀 梅 校

本章目標

完成本章課程，讀者能夠：

1. 定義毒理學的專有名詞。
2. 認識化學物質資料來源。
3. 定義毒理學之原理。
4. 認識不同的毒理學科。

目 錄

- 1-1 歷史背景
- 1-2 化學資料的來源
- 1-3 毒理學家扮演之角色

Box 1-1 ■ 化學意外：波帕市，印度



1984 年 12 月 3 日，異氰酸甲酯 (methyl isocyanate) 排放至印度波帕市附近一個人口八十萬的社區；水漏至含有異氰酸甲酯的容器槽，該次洩漏主要是因人為疏失及安全設備無法運作所致。當水和異氰酸甲酯混合後，會產生熱且使槽內壓力增加；最後導致約 20 至 30 噸的異氰酸甲酯排放至大氣中，排放出的氣體比空氣重，並形成接近地面的致死雲層。警報在發生洩漏後一個小時才開始作用，但大多數人已產生毒性效應，估計至少 2500 人立即死亡及高達 300,000 人受傷，而後又有 8000 人死亡，報告指出高達 4000 人在暴露後三個月仍有呼吸方面的問題。

異氰酸甲酯用於製造商品名為 Sevin 之氨基甲酸鹽類殺蟲劑，Sevin 用來控制狗蚤及貓蚤，並用於蚊蟲防治計畫。Sevin 對黏膜具極強刺激性，吸入引起急性毒暴露後，導致咳嗽、唾液增加及類似暴露於催

淚瓦斯的效應（刺激眼睛的黏膜及產生大量的眼淚），而角膜的損傷亦會產生。在高濃度時，由於胸壓及胸痛的感覺導致呼吸困難，嚴重的暴露會引起致死的肺水腫。

最初印度政府試圖以三億美元來負起責任，但最後決定為四億七千萬美元，而且同意不承認任何未來市民的索賠案。在 1996 年 12 月發表報告指出，至少 50,000 人持續受到波帕意外事件之影響。這些人

遭受到生理及心理雙重問題，生理疾病，包括記憶、語言及細微運動技巧的喪失；心理疾病，包括創傷後的壓力症候群（類似參加越戰後之狀況）。此外，報告也指出另有超過 250,000 個的索賠案，期望能引起印度政府對此次化學物質外洩的重視。



1-1 歷史背景

人類歷史發展中，對毒性物質的認知及使用，最早之記載約在西元前 1500 年，包含有關鐵杉、草烏及鴉片等有毒植物與銻、銅及鉛之有毒金屬物質。大約在西元 50 至 90 年，一位希臘醫生 Dioscorides 首次嘗試將毒物分類，經由描繪及筆述，將毒物分成植物毒、動物毒及礦物毒三大類，並成為十六世紀之毒物分類標準。

早在十五世紀即了解某些特定職業易暴露於某些毒性物質。在此時，並應用更有組織架構的方法去確認暴露於不同毒性物質所引起之身體不適及疾病，如從事金飾、採礦、印刷及製陶業之工作者，易暴露於汞及鉛的毒性物質，而這些訊息發表於兩本重要之刊物：1567 年 Paracelsus 所著之「關於礦工疾病及礦工其他疾病」及 1700 年 Ramazzini 所著之「工人的疾病之論述」。被稱為「毒理學之父」的 Paracelsus 發現了許多包括今日仍在使用之重要毒理學原理的想法，他相信毒素 (toxicin) 是毒性物質中之單一化學物質，為了瞭解毒素的影響，Paracelsus 提出：

- (1) 利用實驗來證明及瞭解化學物質的反應；
- (2) 化學物質的毒性及治療作用間具有差異性；
- (3) 區別化學物質治療作用及毒害作用間的劑量差異非常重要；
- (4) 必須認識化學特異性。這些想法後來成為毒理學必要之部分，即化學物質在生物體內產生作用之不可逆影響的研究。

十八世紀工業革命導致化學物質之發

展及使用顯著的增加，1880 年製造出氯仿、四氯化碳及碳酸等一萬多種有機化合物。而在第一次世界大戰期間使用之毒氣，則於十九世紀初合成。在二十世紀，DDT 之有機氯殺蟲劑及馬拉松 (Malathion) 之有機磷殺蟲劑被製造來消除許多討厭的昆蟲；磺胺藥則用來對抗細菌的感染；奎寧 (Quinine) 之衍生物則用來制止瘧疾之症狀。現今每天發展出許多新的化學物質，大部分為用來發展塑膠之石油產物。新的抗菌及抗病毒藥物正發展用來促進全世界醫療照護，如用以對抗愛滋病毒的藥物。

雖然工業化及化學物質的使用，帶來許多好處，但也導致職業疾病及不適的個案增加。1775 年 Percival Pott 觀察到掃煙囪工人陰囊癌的比例增加，這是多環芳香烴化合物誘導之癌症的首次報告。許多毒性物質明顯而直接的效應則在第一次世界大戰中展現出來，主要是因化學武器的使用，如光氣 (phosgene) 及芥子氣 (mustard gas) 被用來殺死及傷害無數的士兵。直到 1960 年代，殺蟲劑的長期效應才被發表於 Rachel Carson 的書「寂靜的春天」。而且在第二次世界大戰期間所投下的原子彈，則昭示全世界，輻射急性暴露 (acute exposure) 之致死效應。

急性暴露 (acute exposure) 乃指短時間內暴露於某物質中，通常為 24 小時。

乙醚、氯仿、沙利竇邁 (Thalidomide) 及磺胺藥被應用於醫療上，但其副作用有時會造成災難，乙醚及氯仿用來作為麻醉劑，但在懷孕時使用，會導致許多胎兒死亡，沙利竇邁在懷孕早期用來減少早晨不舒服之症狀，但該藥引起好幾百個嬰兒出生時，帶有嚴重的缺陷，如手和腳的發育問題；磺胺藥用來對抗細菌感染，可溶解於 ethylene glycol (現今用於抗凍劑的成分)；因為 ethylene glycol 影響腎臟功能，因而許多病人死於腎臟機能障礙。

隨著對化學物質可能損害個體及環境的認知增加，而訂立不同的法律及成立政府機構以控制化學物質的製造及使用。使用磺胺藥之有害效應，促使藥物食品檢驗局 (Food and Drug Administration; FDA) 於 1938 年成立。今天，藥物食品檢驗局規範使用於大眾之食品添加物、化妝品、醫療器材及藥物。1947 年聯邦殺蟲劑、殺黴菌劑和殺鼠劑法案通過，該法案要求殺蟲劑製造商提供殺蟲劑可以安全的製造及使用的證明。

1970 年代末期及 1980 年代早期之愛渠事件 (Events at Love Canal)，特別集中焦點在毒性物質的毒害效應。從 1942 年至 1952 年有 21,000 噸不同類型的化學廢棄物被掩埋於愛渠掩埋場。該場址被覆蓋，且後來賣給尼加拉大瀑布美金一元。直到 1970 年代末期當地居民抱怨不舒服的人數增加，且在庭園及家中出現化學物質的症狀，而發現大量問題。結果，居民搬離愛渠地區並且清理及移除最初被掩埋

的化學物質。

1970 及 1980 年代可見到法律更顯著的增加及政府機構的增多，來處理化學物質的製造、使用及處置。在此時成立了美國環保署 (Environmental Protection Agency; EPA)，職業安全衛生署 (Occupational Safety and Health Administration; OSHA)、核子管制委員會 (Nuclear Regulatory Commission; NRC) 及毒性物質及疾病管制局 (Agency for Toxic Substances and Disease Registry; ATSDR)。1946 年疾病管制及預防中心 (Centers for Disease Control and Protection; CDC) 於傳統疾病中心成立，主要是來避免如天花、小兒麻痺及瘧疾等疾病的擴散。而疾病管制及預防中心的角色擴張至化學性暴露導致的危害，現在仍在處理現代的疾病如愛滋病，退伍軍人症 (Legionnaire's Disease) 及萊姆病 (Lyme Disease)。所有的機構皆進行化學資料的收集及評估。並評估暴露的風險 (risk) 以便建立公共政策來保護人類及環境。

課後活動

1. 何謂物質具有毒性？
2. 誰是 Paracelsus？他對毒理學的貢獻為何？
3. 毒理學與毒物這兩個專有名詞間的關係？
4. 何謂劑量？
5. 何謂風險？

1-2 化學資料的來源

美國環保署 (U.S. EPA)

美國環保署於 1970 年成立，其職責為規劃並實施計畫及強制訂定保護人類及環境之聯邦法案。全美有十個地區辦公室，

美國環保署總部位於華盛頓特區。為了符合成立宗旨，美國環保署發展及頒布實施於廣泛環境法規需要之法案，見表 1-1。這些法案及法規規範數以千計的毒性化學物質製

表 1-1 規範環境中化學物質的美國環保署法案

名 稱	簡稱	成立日期	目 的	聯邦法規代碼
清淨空氣法案 (Clean Air Act)	CAA	1970	規定控制及減少固定污染源及移動性污染源的排放。	40 CFR 50-93
清淨水法案 (Clean Water Act)	CWA	1972	規定污染物進入地面水之排放。	40 CFR 100-149
安全飲用水法案 (Safe Drinking Water Act)	SDWA	1974	建立飲用水中污染物的標準；規定排至地下水層，單一水源及公共飲用水系統。	40 CFR 141-143
環境損害賠償責任法案（超級基金） (Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act (Superfund))	CERCLA	1980	清除危害廢棄物之廠址及確認有害廢棄物溢出的責任歸屬。	40 CFR 300-306
資源保育暨回收法案 (Resource Conservation and Recovery Act)	RCRA	1976	確認及規定有害廢棄物的處理，儲存及處置。	40 CFR 260-266, 268, 270-272, 279, 280-282, 148
聯邦殺蟲劑，殺黴菌劑及殺鼠劑法案 (Federal Insecticide, Fungicide, and Rodenticide Act)	FIFRA	1948	殺蟲劑的登記及測試；規定其銷售，分佈及使用。	40 CFR 152-180
毒性物質管制法案 (Toxic Substances Control Act)	TSCA	1976	要求測試及報告優先於製造，分佈及使用的化學物質；限制具威脅人類健康及環境化學物質的使用。	40 CFR 701-720, 761
緊急計畫及社區認知權利法案 (Emergency Planning and Community Right to Know Act)	EPCRA	1986	要求公司報告毒性化學物質及毒性排放的清單；要求州及地方政府制定緊急釋放處置計畫。	40 CFR 355, 370, 372

造、使用、清理的標準及需求。美國環保署管制之特定化學物質及相關標準收錄於聯邦法規代碼 (Code of Federal Regulation; CFR) (表 1-1)，其包含對於所有通過的聯邦法案提供語言及法規需求。在聯邦法規代碼分幾個不同的部分，稱為標題，而與美國環保署有關的為標題 40。

在許多情況下，環境法規需大量評估不同毒性物質之資料，大部分資料由兩個主要來源獲得：毒理學研究（動物實驗）及流行病學研究。這些研究之資料用以找出與暴露有關之潛在性危害，進而用來建立可接受之暴露標準。這些標準可直接與環境法規結合在一起，或是可用來建立使用毒性物質之規定命令，以減少危害性暴露的機會。美國環保署之研究及發展辦公室 (Office of Research and Development; ORD)，研究調查人類及環境毒性暴露之影響。

流行病學 (Epidemiology) 是關於特定族群疾病或不適的發生及分布之致病因素的研究。

美國職業安全衛生署 (OSHA)

由美國職業安全衛生署強制執行 1970 年通過之職業安全和衛生法案，其職責為保護生命、預防傷害及保護美國勞工健康。OSHA 主要感興趣的地方之一為工作環境中暴露於毒性物質的區域。如同美國環保署，OSHA 專心於毒性化學物質資料之累積及評估，以便建立在工作場所發現

之化學物質可接受的暴露水準。建立許多危害性及毒性化學物質的標準之 OSHA 法令可見於 29 CFR 1910，而許多用來建立工作環境可接受標準，乃來自美國職業安全衛生研究所完成的研究及調查。

美國職業安全衛生研究所 (NIOSH)

美國職業安全衛生研究所 (National Institute for Occupational Safety and Health) 為 1970 年職業安全和衛生法案成立之聯邦機構。其為美國疾病管制及預防中心下的機構，功能為調查潛在性危險工作狀況、評估工作環境化學危害及指導化學物質之研究。經由這些努力所得到之資料，可用來幫助減少在工作場所造成的疾病、傷害及殘障。這些資料並收錄於標準文件中，以供給美國職業安全衛生署建立標準，同時亦提供毒性物質管制法案，環境損害賠償責任法案及清淨空氣法案訂立標準所須之資料。

疾病管制及預防中心 (CDC)

疾病管制及預防中心是美國公共衛生部門之政府機構，編制於衛生及人類福祉部門下，其職責為經由預防及控制疾病、傷害及殘障，而促進生命的健康及品質。CDC 由十一個不同之組織組成（表 1-2）。由過去歷史得知，CDC 致力於瘧疾及天花等傳染性疾病之研究及預防。然而，現今其職責已擴張至包含環境及職業