毒理學概論練習題 (甲級)

壹、毒理學基礎原理

1. 近代環境史上有許多毒性化學物質對生態及人體健康造成負面影響之案例有哪些？

   解答：1. 「寂靜的春天」描述滴滴涕 (Dichloro-diphenyl-trichloroethane, DDT) 大量使用對生態環境危害。
   2. 日本九州熊本縣的水俣市之水俣病 (Minamata disease) 與有機汞污染有關。
   3. 米糠油事件與多氯聯苯洩漏有關。

2. 以下化學物質與其對應描述是否正確？

   解答：1. 石綿，具有耐熱防火、隔熱、吸音、絕緣、耐酸鹼等特性。
   2. 流行病學調查發現石綿和石綿肺症、肺癌以及間皮細胞瘤等疾病有關，於 1987 年被列為「確定為人體致癌物」。
   3. 鉛會損害神經系統、紅血球、腎臟，可能使血壓上升，影響四肢的協調及智力，可能影響孩童智力 (神經毒性)。

1.1 定義

3. 請說明倫敦國王學院藥學系的生化毒物學教授 John Timbrell 描述的毒理學定義，狹義及廣義？

   解答：狹義解釋，毒理學為毒物於生物體中之研究。廣義解釋則為外源毒性物質 (包含化學性、物理性、生物性) 對於生物體的有害作用及其作用機制，進而預測其對生物體的危害程度，含有害作用之條件與機制、社會經濟或法律層面考量。

4. 請說明 16 世紀毒理學之父帕拉塞爾蘇斯 (Paracelsus) 提出的毒理學至理名言？

   解答：「All substances are poisons. There is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison and a remedy.」(翻譯：所有物質皆可能具有毒性，正確的劑量區分其為毒物或良藥)。

1.2 吸收、分布、代謝及排泄

5. 請說明毒性物質進入生物體穿越細胞膜的 4 種機制？

解答：被動擴散 (Passive diffusion)、過濾 (Filtration)、載體傳送 (Carrier-mediated transport) 及細胞吞噬作用 (Engulfing by the cell)。

6. 請說明毒性物質進入生物體穿越細胞膜的被動擴散 (Passive diffusion) 機制？

解答：被動擴散作用穿過細胞膜，穿過速率和細胞膜內外濃度梯度及化學物之脂溶性成正比。許多毒物是可解離成離子 (Ionic) 型態的，但是離子型態的毒物脂溶性較低，通常無法通過細胞膜。反之，非離子 (Non-ionic) 型態之毒物具脂溶性則較易穿透細胞膜。

7. 請說明細胞吞噬作用 (Engulfing by the cell) 吞噬不同形式物體的作用名稱？

解答：當細胞吞噬的顆粒物質是固體時，這個作用稱為胞噬作用 (Phagocytosis)；當顆粒物質是液體時，則稱為胞飲作用 (Endocytosis)。

8. 毒物吸收主要途徑有胃腸道、肺和皮膚、肌肉及皮下注射亦常被使用，請說明皮膚吸收器官的主要作用機轉？

解答：皮膚組織包含表皮層 (其最外層即為角質層位置)、真皮層，並有一小部分的面積為毛囊、汗腺跟皮脂腺。毒物會先擴散通過表皮 (角質層) 而吸收，角質層由數層具有黏性之死細胞薄層組成，其具蛋白絲 (Protein filament) 可抗化學物質，僅少量極性物質可通過此層，非極性物質則在蛋白絲間脂性基質中溶解擴散。接下來毒物會擴散通過真皮層，真皮層具多孔、水溶性及不具選擇性的特性，屬於較差的障壁。因此，除去角質層將明顯增加皮膚吸收毒物的能力。人體不同部位的皮膚角質層構造及化學性質具顯著差異，毒物可輕易地穿過陰囊皮膚，但不易穿透腹部皮膚，更難穿過腳掌及手掌的皮膚。

9. 體內有些細胞障壁結構特殊，具有保護人體重要功能，請說明血腦障壁 (Blood-brain barrier, BBB) 為何？

解答：位於大腦內微血管壁。在障壁裡，微血管內皮細胞緊密彼此接合，幾乎不留下孔洞，因此毒物無法通過孔洞穿透，必須需穿過內皮細胞本身。但因這些細胞缺乏囊泡，所以傳送能力亦很低。腦部組織間液中的蛋白濃度很低，因此毒物從血液送到腦的傳送並不

由蛋白質負責，這是跟其他器官的運輸機轉較不同的地方。脂溶性較高的毒物穿透腦部的可能性越高。

10. 哪一種物質可以很容易穿過血腦障壁而被大腦吸收？
解答：脂溶性的甲基汞。

11. 人體內有些細胞障壁結構特殊，具有保護人體重要功能，包含哪些？
解答：1. 血腦障壁 (Blood-brain barrier, BBB)。
2. 胎盤障壁 (Placental barrier, PB)。
3. 其他障壁：如眼睛及睪丸。

12. 生物轉化分為一期生物轉化及二期生物轉化。請簡單說明一期生物轉化 (Phase I) 及二期生物轉化 (Phase II) 反應？
解答：生物轉化分為一期生物轉化及二期生物轉化。一期生物轉化 (Phase I) 反應包含氧化、還原及水解等反應，以暴露或增加官能基 (-OH、-SH、-NH_2、-COOH 等) 於化學物上。二期生物轉化 (Phase II) 反應則是進行外來物質或其代謝產物與某些內生性分子 (如葡萄糖醛酸、硫酸、麩胱甘肽、甘胺酸等) 結合的生物化學反應，增加水解性排出體外。

13. 請簡單說明一期生物轉化中的「氧化反應」機轉，並舉一化學物質為例輔助說明。
解答：1. 混合功能單氧酶 (Mixed-function monooxygenase, MFO)，又稱為細胞色素 P450 (Cytochrome P450) 酵素系統，存在部位為內質網。當細胞均質化，內質網會碎裂成小囊泡，此即為微粒體，其含有混合功能單氧酶。MFO 系統是包含許多不同酵素的氧化系統，其最主要作用是將-OH (氫氧基) 加諸於外來物質上，並將其氧化。
2. 甲苯，在肝臟經加氧羥化生成對-苯甲酸。

14. 請簡單說明二期生物轉化中的「麩胱甘肽結合反應 (Glutathione conjugation)」機轉。
解答：由麩胺基硫 S-轉移酶 (Glutathione S-transferase, GST) 所催化及以麩胱甘肽為輔因子之重要反應。麩胱甘肽結合物在酵素作用下

進行解離並乙醯化，使毒物形成易排泄之 N-乙醯半胱胺酸 (硫醚胺酸) 衍生物。

15. 簡述毒性化學物質之交互作用種類可分為哪些？

解答：1. 加成作用 (Additive)，最終反應是各種物質單獨作用之總和。
2. 協同效應 (Synergistic)，最終反應大於各種物質單獨作用之總和。
3. 拮抗效應 (Antagonism)，最終反應小於各種物質單獨作用之總和。

16. 化學物質經吸收、分布、代謝後，可以原始樣態、代謝物、結合物的形式，經由不同途徑緩慢排出體外，請寫出至少 4 種途徑，主要的排泄途徑及重要的排泄器官？

解答：經由不同途徑 (如尿液、糞便、呼出氣體、頭髮等) 緩慢排出體外，尿液是最主要的排泄途徑，肝、腎、肺則是重要為排泄器官。

17. 何謂尿液排泄？

解答：腎臟透過腎小球過濾、腎小管擴散及分泌等機轉來排泄毒性物質及代謝終產物。腎小球微血管上有很大的孔洞 (直徑約 70 nm)；因此除了分子量非常大 (>60,000) 或緊密和血漿蛋白結合的毒化物外，大部分毒化物均在腎小球被過濾。一旦毒化物進入腎小球過濾液，如果脂/水分配係數高，很可能會在腎小管被再次吸收或留在腎小管內；如果是極性化合物，則可被排泄出體外。

18. 何謂膽汁排泄？

解答：膽汁排泄 (Biliary excretion)：肝臟也是排泄毒物的重要器官，特別是對強極性化合物 (陽離子與陰離子)、血漿蛋白結合物及分子量大於 300 的化合物。一旦毒物進入膽汁，便不會被再吸收入血液而可經糞便排泄。但也有例外，如尿甘酸結合物可被腸道細菌水解而使游離毒物被重新吸收。許多實驗證明膽道排泄的重要性，實驗顯示在膽管結紮的動物，毒物所引發的急性毒性可增加數倍，此類毒物包括毛地黃 (Digoxin)、靛氰綠(Indocyanine green)、烏本苷 (Ouabain) 及己烯雌酚 (Diethylstilbestrol, DES)，尤其是己烯雌酚，其毒性可在膽管結紮大鼠體內上升 130 倍。

1.3 生物活化、生物濃縮、生物蓄積

19. 請簡述生物活化、生物濃縮、生物蓄積之差異？

解答：1. 生物活化：在生物轉化過程中，將外來物質轉化為化學反應強之代謝物。

2. 生物濃縮：通常專指物質經由與水體 (或其他環境介質，如土壤或水中底泥) 的直接接觸而被動性地進入生物體內。

3. 生物蓄積：泛指物質經由任何的暴露途徑 (含飲食) 進人生物體而累積於其中，在生物體內之濃度隨時間而增加的現象。

1.4 危害特性及作用機轉

20. 請簡述毒性物質的作用機轉分類中的局部及全身性作用 (Local and systemic effects) 差異？

解答：局部作用：化學物質在與生物體接觸時便能對接觸部位造成傷害，包括腐蝕性物質對胃腸道及皮膚的傷害，及刺激性氣體及蒸器對呼吸道的傷害，這些物質對活細胞的傷害屬於非特異性破壞。全身性作用：毒物被吸收並分布到身體的其他部位後才會發生傷害，毒物會在一個或數個器官上表現它們的主要毒性。

21. 請簡述毒性物質的作用機轉分類中的可逆及不可逆作用 (Reversible and irreversible effects) 差異。

解答：可逆作用係指在停止暴露於毒物之後，毒性會消失。不可逆作用是即使在暴露終止後，傷害仍然持續著。

貳、毒性標的組織及系統

2.1 病理及生理作用

22. 請寫出毒性標的組織中次細胞層級的標的物？

解答：1. 蛋白質 (Proteins)

(1) 受體 (Receptor)。

(2) 酵素 (Enzymes)。

(3) 載體 (Carrier)。

(4) 結構蛋白 (Structural proteins)。

2. 輔酶 (Coenzymes)。

3. 脂質 (Lipids)。

4. 核酸 (Nucleic acids)。

2.2 致癌作用、致突變作用、致畸胎作用及器官組織毒性

23. 請簡述毒性物質的致癌過程階段？

解答：1. 起始作用 (Initiation)：終極致癌物 (Ultimate carcinogen) 與 DNA 反應結合在其上，DNA 變異細胞進行有絲分裂，躲過體內細胞運作檢核機制並隱身於組織中，此為起始細胞。此過程為不可逆反應，不屬於劑量反應關係，屬於量子型效應。

2. 促進作用 (Promotion)：初始細胞休眠直到接受到促癌劑 (Promoter) 之後開始增殖形成腫瘤。此過程為可逆反應，形成腫瘤過程中需要一直接受促癌劑，是一個緩慢且漸進的過程，耗費數年。此過程呈現劑量反應關係。

3. 改變和蔓延 (Conversion & progression)：腫瘤由良性轉為具侵襲或轉移能力的惡性腫瘤。此過程為不可逆反應，可觀察外觀變化，可分辨良性或惡性。

24. 請描述 IARC 致癌性分類。

解答：確認為人類致癌物 (Group 1: Carcinogenic to humans)，可能人類致癌物 (Group 2A: Probably carcinogenic to humans)，疑似人類致癌物 (Group 2B: Possibly carcinogenic to humans)，尚未確定是否為人類致癌物 (Group 3: Not classifiable as to human carcinogenicity)。

25. 毒性物質可能引起的不良的免疫反應，包括免疫抑制及免疫缺失 (Immunosuppression and immunodeficiencies)、過敏反應及過敏 (Hypersensitivity and allergy) 反應以及自體免疫 (Autoimmunity)，請以化學物質為案例說明免疫抑制及免疫缺失反應。

解答：免疫抑制及免疫缺失反應：典型之案例為戴奧辛 (TCDD)，TCDD 可以抑制所有測試之特定性免疫功能，其免疫毒性與其淋巴細胞芳香烴受體 (Aryl hydrocarbon receptor, AhR) 結合有關。

26. 請簡單舉例說明肝損傷的類型及引發的毒性物質。

解答：1. 四氯化碳 (及相關的化學物如氯仿)、黃麴黴毒素和磷可引起脂肪肝、肝壞死和肝硬化。

2. 黃麴黴素和戴奧辛能誘發肝壞死、肝硬化和腫瘤。

3. 暴露乙醇可致脂肪肝和肝硬化。

4. 暴露溴化苯可誘發肝壞死和肝硬化。

5. 膽汁鬱滯主要由某些膽鹽、萘基異氰化物，某些促進蛋白合成和避孕之類固醇、錳等化學物引起。

參、毒性化學物質的暴露途徑及作用機轉

3.1 暴露途徑及作用機轉

27. 化學物質在人體暴露途徑上可簡單分為 4 類，請簡要說明。

解答：1. 呼吸吸入：經由空氣進入體內。
2. 飲食：隨飲水、食物 (藥物) 等進入體內。
3. 皮膚接觸：穿透表皮結構進入體內。
4. 注射：經由穿刺等動作進入體內，較少討論，但仍可能發生。

3.2 劑量與效應關係

28. 請說明化學物質自環境介質傳輸至體內的「潛在劑量」(Potential dose)、「應予劑量」(Applied dose)、「內部劑量」(Internal dose) 及「生物有效劑量」(Biologically effective dose, BED) 定義

解答：1. 「潛在劑量」(Potential dose) 指的是進入暴露途徑 (如：口、鼻) 時環境介質中化學物質的劑量。
2. 「應予劑量」(Applied dose) 是指進入生物體邊界 (如：呼吸道、腸胃道) 的劑量。
3. 「內部劑量」(Internal dose) 是指化學物質通過邊界，進入血液循環的劑量，並可作用於器官及組織上產生生物效應。
4. 「生物有效劑量」(Biologically effective dose, BED) 是指作用於標的器官或組織的劑量。

29. 請簡要說明有效劑量 (Effective dose, ED) 及致死劑量 (Lethal dose, LD) 定義。

解答：1. 有效劑量 (Effective dose)：適用於所有反應，較常用於非毒害或有益之作用。
2. 半致死劑量 (Lethal dose fifty, LD_{50})：指給予實驗動物組群一定劑量 (mg/kg) 的化學物質，觀察 14 天，結果能造成半數 (50 %) 動物死亡的劑量。

30. 風險評估中劑量反應關係主要有兩種模組：閾限值模組 (Threshold model) 和無閾限值模組 (Non-threshold model)，請簡要說明 2 模組危害形式。

解答：1. 閾限值模組常應用於系統性、器官組織之危害，若個案暴露低於閾限值，則預期人體有修復功能，不會造成危害，即安全值。

2. 無閾限值模組常用於致癌模式，游離輻射之致癌效應是基本提供無閥限值之主要參考，除了零暴露零風險之外，無閾限值模組基本上只有可接受風險區塊，與安全值仍有差距。

31. 請說明單一劑量毒性試驗目的及重複劑量毒性試驗目的。

解答：1. 單一劑量毒性試驗目的為測試試驗物質經單一劑量給藥後(包含 24 小時內完成的多次給藥)，對哺乳類動物之急性毒性影響，包括檢測其在體內中毒理特性之量與質的任何改變，此試驗結果有助於定義出一個最大耐受劑量，與重覆劑量毒性試驗時劑量範圍之選擇，同時可顯示該試驗物質的標靶器官與遲發之毒性。

2. 重複劑量毒性試驗之目的是測試試驗物質經重覆給藥後對哺乳類動物可能產生之毒性影響，瞭解毒性變化之產生，同時測定無觀察到不良反應之最高劑量 (Non-observable-adverse-effect level, NOAEL)。

肆、毒理測試及評估

4.1 毒理測試方法的分類及操作

32. 動物研究中一般毒性研究期程包括急性 (Acute)、亞急性 (Subacute)、亞慢性 (Subchronic) 及慢性 (Chronic)，請簡要說明各項毒性測試期程。

解答：1. 急毒性乃指物質經由口腔或皮膚服用單一劑量，或在 24 小時內服用多劑量，或經呼吸暴露 4 小時後，所出現的危害反應。

2. 亞急性 (Subacute) 毒性試驗為測試期 1 個月以下 (含 1 個月；28 天)。

3. 亞慢性 (Subchronic) 毒性試驗為期 1~3 個月 (含 3 個月；90 天)。

4. 慢性 (Chronic) 毒性試驗則持續 3 個月以上。