

1-A

砷已被研究证实为人体致癌物之一，人体摄入砷主要来源有鱼类、其它海产食物及饮用水。根据渔业署针对台湾地区养殖用水现况调查指出，嘉义县与台南县每年抽用之地下水为1.6亿及0.9亿 m^3 ，两县各占全国地下水总抽用量17%及10%，但该地区地下水中含有高量的砷，以这样的水质条件进行养殖，可能会让鱼介类暴露于砷污染之威胁下，因此运用生物指标 (biomarker) 研究砷在鱼体内各组织之剂量是有其必要性的。本研究除了探讨养殖池水中砷含量浓度与虱目鱼之间的关联性外，同时建立及发展以生理为基础之药理动力学模式 (Physiologically-Based Pharmacokinetic, PBPK)，透过鱼体之生化参数、生理参数、及组织器官间传输及质量平衡的观念，拟合及预测出砷在鱼体内之传输及分布流，同时藉由外插文献资料，发展成为一个适合台湾水域环境之生态风险评估工具。

I-1

许多研究证实，水域环境中的污染质不仅会对水生生物造成不良影响，甚至会因食物链的串联而间接危害到人类 (1,2)。鱼贝类终日栖息于水中，一旦水域环境遭到污染，污染质常会借着生物浓缩 (bioconcentration) 及生物放大 (biomagnification) 效应而累积在生物体内，一旦人类食用这些生物时，便会把这些污染质摄入体内，对人体造成负面影响 (2,3)。当污染质浓度较高时，会引起急性毒病症；反之污染质浓度较低时，会经由生物累积作用，可能对人体细胞、组织、器官的机能造成影响，甚至导致器官衰竭或癌症(4)，例如：1960年间日本沿海居民食用遭受甲基汞污染鱼贝类所引发的水俣病 (minam-ata disease) 事件，以及 1986 年台湾铜污染的绿牡蛎事件等，都是知名的重金属污染事件。

I-2

鱼介类是人们蛋白质的重要来源之一，一旦遭到污染会对人体造成很大的伤害 (5)。台湾一向是国际知名的鱼介类养殖重镇，特别是在内陆养殖部份其产量占了330万吨，年产值更高达了27,300元；尤其在台湾西南沿海一带，养殖鱼塭及浅海养殖甚至蔚为地方特色 (6)。根据渔业署委托农业工程研究中心所进行的养殖用水现况调查分析报告显示，1997 年台湾养殖渔业的地下水使用量为 9.6亿 m^3 (7)，而嘉义县与台南县每年抽用的地下水为 1.6 亿及0.9 亿 m^3 ，两县各占全国地下水总抽用量的17% 及 10%。

I-3

但该地区地下水中含有高量的砷，以这样的水质条件进行养殖，会让鱼介类暴露于砷污染的威胁下。

I-4

在当地众多养殖鱼类中，虱目鱼是台湾非常重要之水产品。

I-5

再加上虱目鱼养殖所需的用水量非常的大 ($3.8 \times 10^4 \sim 4.9 \times 10^4 m^3$)，污染质可能因此污染了养殖池 (8)，但潜在的砷污染危害性却未有完善的探讨。

I-6

本计划拟据1983年美国国家科学院所提出的风险评估报告，来建构适合台湾水域生态环境的风险评估工具；所谓的『风险评估』系由危害之鉴别、剂量-反应评估、曝露评估及风险特性等四个部份所组成；其中以PBPK模式最适合做为风险评估中之剂量-反应评估工具(11)。因此本计划以乌脚病疫区之地下水养殖虱目鱼作为主要的研究对象，除了进行野外背景资料的建立及分析，同时进行实验室之曝露试验；探讨养殖池水中砷含量浓度与虱目鱼之间的关联性，并首尝运用PBPK模式来推估砷在虱目鱼体内的分布流，其主要目的为发展出一套适合台湾水域生态环境的风险评估工具，而所模拟出来的资料；可供管理当局作为养殖水域环境的预警系统，或为环境监测之依据。

L-2-1 水域环境及水生生物体内之砷的分布。

一般自然水体中的砷含量非常少，但在油田及热泉水中有较高的含量 (12)，故砷会透过热泉水而进入地表水及地下水体中(13)。水域环境中砷的化学型态相当复杂，在不同氧化还原状态下，砷有四种稳定的价位 (+5; +3; -3及0)，于水域环境中砷常以砷酸盐 (H_3AsO_4)、亚砷酸盐 (H_3AsO_3)、单甲基砷 (monoethylarsonic acid, MMA) 与双甲基砷 (dimethylarsonic acid, DMA) 的型式存在 (14, 12)。

Smedley等研究指出，大多数与空气接触的水体 (如河水、湖泊及海水等)，其砷的型态多是以五价为主；地下水为封闭水体，其砷的型态多以还原状态之三价砷为主。Chen等研究台湾乌脚病疫区地下水砷物种型态指出，溶解态的砷均为无机砷，其中三价与五价砷之化学型态分别为 H_3AsO_3 及 HAsO_3^- ，两者比值为 2.6。其中，非溶解性砷占总砷的 3%，有机砷含量则在侦测极限以下。

生物体内亦有砷的分布，主要是藉由水体为传送的途径 (16)，水生生物往往有较多的机会接触到砷。水生生物体内可能含有无机砷与有机砷，其中无机砷的量通常较少 (一般约为 $0.9-2.5 \mu\text{g g}^{-1}$ dry wt)，有机砷含量较多，通常占总砷的 65% 以上 (17)。水生生物体内已被侦测出的砷物种包括：单甲基砷酸 (Monomethylarsonic acid, MMA)、双甲基砷酸 (dimethylarsinic acid, DMA) 等 (17, 18)。

一般而言，海洋生物体内的砷含量远高于陆生生物及淡水生物，有些种类的海洋生物对砷具有较大的富集能力，其主要的因素可能是因为海藻能综合砷酸醣类 (arsenosugars)、AC 和 AB，而这些砷化合物容易被食藻性鱼类肠胃道吸收所致 (19)。

L-2-2 砷的毒理效应及危害

砷对人体的毒理现象非常复杂，其毒性依暴露时间的长短可分为慢性毒及急性毒两种型式。急性砷中毒的初期反应是嘴唇及咽喉感到异常干燥，严重者甚至出现语言障碍、脸部水肿、呼吸困难、心悸、肠胃道不适、腹部绞痛、腹泻、血尿、呕吐及神经系统受阻等病变。也可能引起食欲不振、黄疸、红斑与神经紧张；甚至会导致迅速脱水而死 (20)。长期暴露于较低浓度砷环境中时，会造成砷慢性中毒，其症状有：掉发、指甲松动、湿疹、皮下微血管丛扩展，皮肤红斑、手足部出现色素过度沉淀、表皮角化、严重脱屑及脱落性皮肤病等症，严重者会导致癌症 (20)。

根据Johns Hopkins 大学针对砷致癌途径所进行的研究报告指出，人体细胞暴露于低浓度三价砷的环境中时，细胞酵素活动力会明显降低，进而导致修护染色体的细胞死亡，使得健康细胞分裂后的粒腺体急速缩小，形成癌细胞，显示三价氧化砷具基因性毒，会破坏人体细胞内的DNA (21)。

依据美国毒物标准局疾病登记处 (Agency of Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR) 所汇整之砷和癌症相关研究资料显示，砷会对心血管、神经、免疫、内分泌、生殖等系统造成伤害，并会导致肺癌、皮肤癌、膀胱癌、肝癌、肾癌、前列腺癌及鼻咽癌。另外，砷可经由饮水途径进入人体，不但会损及健康，也会引发血管、皮肤和其它组织、系统的病变，甚至导致癌症 (21)。

1961-1985 年间台湾西南沿海地区曾发生饮用井水遭砷污染事件，大约有 140,000 居民长期暴露于砷污染环境中，并引发乌脚病的流行 (22)。根据相关研究调查发现，当地井水中所含的砷浓度为 $0.01\sim 1.82\text{ mg L}^{-1}$ ，其中大部份水井所含的砷浓度介于 $0.4\sim 0.6\text{ mg L}^{-1}$ 之间，砷物种型态多为三价的无机砷，其与五价砷的比值为 2.6 (23)。根据环保署(1998) 委托工业技术研究院化工所调查结果显示，义竹、布袋、北门及学甲这四个地区受检测之 160 座的水井当中，有 66% 的含砷量超过自来水水质标准，有的甚至超出标准值 40 倍以上。其中北门乡不合格水井的比率高达 90%。义竹乡、布袋镇和学甲镇水井不合格比率分别为 62%、60%、52%。直到政府提高自来水普及率，并强力倡导禁用井水作为饮用水后，乌脚病疫情才逐渐获得改善。

根据世界卫生组织 2001 年所公布的资料显示，开发中国家对饮用水砷含量并没有严格限制，因此饮用水中的砷浓度往往比已开发国家高，例如：阿根廷、巴西、智利、匈牙利、墨西哥、泰国、越南和印度东部都有砷污染的问题 (12)。

L-2-3 砷的摄入途径及安全表准

根据 1993 年美国食品药品监督管理局 (US Food and Drug Administration, US FDA) 研究指出，在人类所摄入的砷当中，有 90% 的砷来自于水产食物，其它 10% 来自于其它食物，且 Tam (24) 等研究发现人体摄入砷的主要来源是鱼类及其它海产食物。早在二十世纪初，就有学者发现水产生物体内含有高浓度的砷化合物，而 arsenobetaine 砷化合物便是 Edmonds 等人在 1977 年分析龙虾体内化学成分时所发现的 (25)，其后有更多的研究在其它水产生物体内发现了大量砷化合物。因此，食用水产食物为人类摄入砷最主要的途径 (26)。其中，以鱼类、扇贝、牡蛎、贻贝、虾子及蟹等甲壳类动物所含的砷含量较高 (24, 27)。

在饮水部份，一般民众摄入的途径大部分来自于饮用水，每日的摄入量为 $< 10\text{ }\mu\text{g L}^{-1}$ (28)。根据世界卫生组织 2002 年的报告中指出，现今许多欧洲国家及台湾已将饮用水的砷含量标准浓度从 0.05 mg L^{-1} ，降为 WHO 建议的 0.01 mg L^{-1} ，而美国国会也于安全饮用水 (Safe Drinking Water Act, SDWA) 法案中，要求美国环保署修改饮用水中的砷含量标准，由原先的 0.05 mg L^{-1} 调降至 0.01 mg L^{-1} ，并于 2002 年 2 月以前开始生效。目前饮用水中砷含量标准值，维持于 0.05 mg L^{-1} 的国家尚有

孟加拉、中国及印度等国家 (29)。除了饮用水之外，我国环保署也订定有水产养殖用水的砷含量标准为 $50 \mu\text{g L}^{-1}$ 。然而，政府当局对养殖池水的水质却未有完善的监控，以这样的水质进行养殖，可能造成人们在饮食过程中，摄入过量的砷之虞。

L-2-4

水域中的污染物质常会对环境中的生物造成某程度上不良的影响，甚至间接地危害到人类 (1)。有些生物具有累积水域中化学物质之能力，使得生物体内的化学物质含量远高于水域中的浓度，产生所谓的生物累积效应。生物累积是水域生物藉由食物或周遭水体吸收并保有某种化学物质的现象，依吸收途径之不同可分为生物浓缩及生物放大两部份。生物浓缩是水域中的化学物质藉由主动的扩散作用而进入生物体的过程，此过程为生物体吸收及排除化学竞争的结果；生物放大则是随着营养阶或生物阶的升高，经由生物选择性的浓缩物质倾向，故位于食物链顶层的生物会累积相当高的物质浓度(30)，因此它们常被用来作为污染程度之指标，或为环境监测之依据。

许多文献提到水中污染物质的生物累积过程，可利用生物浓缩因子(BCF) 来描述生物所产生之累积效应(31)。所谓的生物浓缩因子系指「在稳定状态下生物体内的污染物质浓度与水域中污染质浓度的比值」，可用来推估生物体对污染物的累积能力(31)。然生物浓缩是生物体吸收及排除之间相互竞的结果，因此可根据污染物质在生物体内的吸收及排除之速率常数，求出该生物浓缩的理论值 K_1 的单位为 $\text{mg g}^{-1} \text{day}^{-1}$ ；这两个常数分别以 K_1 及 K_2 来表示，其中 K_2 的单位为 day^{-1} 。为求得此两个参数值，Lin (31) 等在文献中皆利用「一阶单区块模式」来进行研究，结果显示生物浓缩是生物累积能力之主要来源。

L-2-5

近年来许多研究广泛地运用生理为基础的药理动力学模式(PBPK model)，来描述化学物质在生物体内的吸收、分布、代谢及排除等生理机制之过程 (32)。且它最大的特色是藉由真实生物体的生理 (组织体积、血液量、呼吸量)、生化 (最大代谢能力常数等) 数据与曝露环境资料 (时间、浓度)，作为模式所需的运算参数 (11)，并划分具生理、生化特性之区块，藉由血液之流动将环境中曝露的污染质带至全身，于各组织区块中进行分布、代谢或累积等之时间-浓度预测 (33, 34)。此外，PBPK模式具有下列优点：(1) 可运用在动物体曝露于不同剂量之化学物质时，推估出其吸收、代谢的分布流；(2) 针对各种暴露途径与时间，来描述化学物质的传输及分布；(3) 能作为不同物种间，曝露在化学物质剂量之差异性评估，因此能将动物试验之数据加以应用及模拟，并作为不同环境中生物/人曝露于化学物质状态之风险评估工具 (35)。

M-3-0

本论文的研究方法与步骤拟分成两大阶段。第一阶段可分为两部份，一是「野外调查」部份，藉以了解养殖池中养殖水、鱼体的实际砷含量及其互动关系；另外

是「实验室模拟」部份，藉以了解不同砷浓度下鱼体吸收/排除砷的速率，进而推估出生物浓缩因子及吸收/排除速率常数；第二阶段则利用「生理为基础的药理动力学模式」，求出砷在生物区块中与时间变異条件下，对水域生态环境及生物所造成之危害性，冀能发展出一套适用于水域环境生态之风险评估工具，其研究方法分述如下：

第一阶段：

(一) 野外调查

- (1) 于台湾西南部嘉南平原四区分别选择养殖池，长期监测养殖水和鱼体的砷含量，以建立养殖环境的背景资料。
- (2) 每月前往养殖池采集样本，其中水样存放于 500 ml 的细口瓶中，并以 HNO_3 固定；鱼体经池水漂洗后，分别置入封口袋，冷冻后携回研究室处理。
- (3) 鱼体经冷冻干燥处理后，分别秤其干重后备用。

(二) 实验室模拟

- (1) 首先设置水族缸（含过滤系统、恒温器），加入未被砷污染的养殖水及实验鱼类，用来模拟养殖池中的环境条件。驯养期间，水温控制在 25℃，并以无污染的饵料喂食，驯养时间订为一周。
- (2) 进行初步的毒性实验，根据半致死浓度，了解鱼体对砷浓度的耐受极限。
- (3) 选择生物所能承受的砷浓度，进行生物体对砷的吸收/排除实验：
 - A、实验组（鱼体所含的砷，包括自体的原本含量，以及累积自养殖水的新加入量）
 - a、吸收实验（包括养殖水和鱼类）
设置上述条件的水族缸，将鱼类至入水族缸中，在养殖水中加入砷，并定时喂以无污染之饵料。于第 0、1、2、4、7 天进行采样。
 - b、排除实验（包括养殖水和鱼类）
移入无污染之水族缸，并喂以无污染之饵料，以相同的时间区隔进行采样。
 - B、空白组（实验期间生物体无砷的新加入量，所测得含量作为上述两步骤的校正值）
重复上述步骤 a、b，但不加入砷。

- (4) 将生物体冷冻干燥、磨成细粉后，连同固定好的水样进行砷含量分析。

(三) 砷含量分析

取上述粉末及水样，以原子吸收光谱仪（Atomic Absorption Spectroscopy, AAS）分析其砷含量。

(四) 生物浓缩因子及吸收/排除速率常数计算

根据 A、B 组间的差值，可求得鱼类从水中吸收的砷含量，以动力学的理

論计算出生物体对砷的吸收/排除速率及生物浓缩因子。

第二阶段：

(一) 吸收/排除动力学分析

- (1) 利用一阶单区块模式 (1st-order one-compartmental model) 描述吸收及排除动力之方程式，可以下式表示：

$$\frac{dC_f}{dt} = k_1 C_w - k_2 C_f \quad (1)$$

其中 k_1 表示吸收速率常数 ($\text{mg g}^{-1} \text{d}^{-1}$)； k_2 表示排除速率常数 (d^{-1})； C_w 表示化学物质在水中浓度 (ng ml^{-1})； C_f 表示化学物质在生物体内浓度 (ng g^{-1})。若 C_w 为常数，(1)式可写为：

$$C_f = \frac{k_1}{k_2} C_w - (1 - e^{-k_2 t}) \quad (2)$$

当接近稳定状态 ($t \rightarrow \infty$)，方程式 (2) 可写成：

$$C_f = \frac{k_1}{k_2} C_w \quad (3)$$

由BCF之定义：

$$\text{BCF} = \frac{C_f}{C_w} = \frac{k_1}{k_2} \quad (4)$$

当生物移至清水中，排除常数 k_2 可由下式斜率得之：

$$\ln C_f(t) = \ln C_f(0) - k_2 t \quad (5)$$

由排除试验所得之“时间- $\log C_f$ ”图形可求得暂时的 k_2 。接着由生物体中

量测到最大浓度时之 $\frac{C_f}{C_w}$ 求得暂时的BCF值。再将 k_2 及BCF值代入(4)

式 $\text{BCF} = \frac{k_1}{k_2}$ 中，得一暂时的 k_1 。

- (2) 假设水体中 C_w 值在每一段量测期间皆保持常数，则可将上述求得之 k_1 、

k_2 及 C_w 代入 $\frac{dC_f}{dt} = k_1 C_w - k_2 C_f$ (方程式(1))，并应用数学软件程序 (6th-order Runge-Kutta method) 可求得自量测开始至结束之 C_f 值。

- (3) 接着计算此估计 C_f 值与实际 C_f 值之误差。最后改变 k_1 及 k_2 值，并重复上述步骤，以使误差尽可能最小。

(二) PBPK模式之建构

本研究所建构之砷-PBPK模式，主要是应用动态线性系统来描述水域生物（虱目鱼）暴露于遭砷污染环境，污染质的浓度-时间对生物造成之危害进行探讨；因此本模式必须先做假设简化砷累积于虱目鱼体内的传输、分布、代谢与排除等之物理及生化特性。此外，本模式参考及修改Wintermyer (34, 36, 37, 38)等学者所发展出来之PBPK模式，并根据PBPK模式之两项基本要点，建构出砷在虱目鱼体的PBPK模式，其要点如下：(1) 选定能充份代表生物体构造之标的组织（鳃、血液、心脏/肾脏、肺、肠、肌肉、皮等）；(2) 藉由微分方程式来描述污染质在水域环境与生物体之分布、排除等情况。

(1). 模式之基本假设

1. 生物体内之生理参数/生化参数于模式中皆为固定值，并不会随这时间而有所变动。
2. 鳃传输系统：假设鳃是一个连续搅拌的反应器，对流入及流出的水体而言，为一个均匀混和区，使得化学物质及氧气可藉由扩散方式传输到虱目鱼体内，而水流在水道中是均匀的分布。
3. 血液传输系统：血液由I区块流到j区块之流率为 Q_{ij} ，且区块间之传输皆由血液流动而产生，而个区块的相互响作用皆可被忽略，血液在血管中之流动是均匀稳定的。
4. 化学质量平衡：对每个区块而言，进与出之化学物质的量会达成平衡，且化学物质在区块内的量会达到一个稳定的状态。

(2)模式之建构

模式之建构主要依据砷在虱目鱼体之PBPK流程图(图一)，来描述及撰写鱼体各组织的统御方程式，而各组织间的生理参数及生化参数推算均是以质量平衡 (mass balance equations) 的概念来表示，其鱼体各组织器官之方程式描述如下(符号参照表一)：

R-A--1

- (1). 建立完整的野外背景资料及了解当地鱼类养殖之污染现况。
- (2). 依据实验室之试验结果，来推测当环境发生重金属污染时，鱼体对污染物的累积能力，同时也可依据试验所得之理论模式，将生物体视为污染指针，推估水域中的重金属浓度。
- (3). 根据「水域/鱼体组织」、「鱼体/鱼体组织」的重金属含量比值，亦可直接利用鱼体内某一组织作为污染指针。
- (4). 透过PBPK模式之建构，了解鱼体内各组织的重金属含量与分布流，并提醒消费者减少特殊部位之摄食。
- (5). PBPK模式所得之数据，可以提供管理当局作为养殖环境；或为水域环境监测之依据。
- (6). PBPK模式所得之数据，亦能提供作为人体暴露与风险模式之用，进而推估或计

算出人体最大可允许的重金属摄入量 ,将潜在可能对人体健康之伤害降到最低。

一祥翻译公司 样本
Elegant Translation Service Sample
请勿复制
Do not copy