

『血管醫學臨床與研究』焦點新聞

- 100年11月5日(六) 健康列車講座-免疫風濕科邱瑩明主任與復健醫學科廖淑芬醫師主講，歡迎院內同工踴躍參加。

活動流程表(時間：14:30~16:30)

時間	主題內容	主講人
14:00~14:30	入場	
14:30~15:20	關節炎的始末 『“骨”動人生，全民“顧筋骨”』	邱瑩明醫師
15:20~15:40	健康操	
15:40~16:30	靜脈曲張復健	廖淑芬醫師
16:30~	血管健康列車講座活動結束	
地點：彰化縣文化局 1 樓演講廳		

血管健康專欄

塑化劑在人體的代謝途徑

◎文 張勤斌/腎臟科醫師

鄰苯二甲酸酯類是塑膠工業中最為常見的塑化劑，可使用在容器、食物包裝、醫療器材與化妝品原料中，一般日常生活中皆可能由呼吸、食入或經皮膚，甚至注射吸收進入人體。本文將分別由吸收、分布、代謝、排除等方面介紹此類化合物進入人體的代謝狀況。

(一)吸收分布

經口進入人體後，鄰苯二甲酸二酯(DEHP)和其第一階段代謝物“鄰苯二甲酸-單-乙基己基酯”(MEHP)和 2-辛醇(2-ethylhexanol)的吸收很快速。低劑量暴露，吸收前 DEHP 會代謝成 MEHP 和 2-辛醇。MEHP 的代謝物存在於許多組織，由內生性腸道酵素(酯酶、水解酶、胰脂肪酶)負責。由於相關代謝酵素來自胰臟，因此吸收部位主要在小腸。人類從食物吸收的 DEHP 尖峰吸收期發生於血液尖峰期前，與其它低分子量鄰苯二甲酸鹽相比，只有小部分(12-14%)的 MEHP 被吸收。而 DEHP 經皮膚吸收的資料則有限。DEHP 和 MEHP 進入人體後分布至血液，再到標的組織和器官。當食物中含少量的 DEHP (0.64 mg/kg)，人體 DEHP 吸收和分布期持續約 4-8 小時。下列為相關體液的分析結果。

人類羊水進行中分析對苯二甲酸酯與其代謝

物，MBP 是在幾乎所有的樣本檢驗中被偵測發現 (~93%)。MEP 和 MEHP 只能在 39 和 24% 的樣品中被檢測出，而其他代謝物則低於檢測限度。MBP 的濃度在人類羊水中低於血清中的二到三倍。

在最近的研究中在 21 位美國哺乳的母親的母乳樣品中 DEP，DBP 和 DEHP 分析發現，DEHP 是絕對的主要污染物，而鄰苯二甲酸鹽值在收集時期濃度則是波動情形。根據這些研究的內容發現長支鏈的鄰苯二甲酸鹽如 DBP，DEHP 和 DINP 的排泄單酯或鄰苯二甲酸鹽作為其主要在相對水平高的人乳，也許這反映了在哺乳女性替代鄰苯二甲酸鹽代謝途徑。

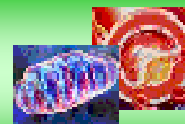
分析唾液、精液和胎糞中的鄰苯二甲酸酯代謝物的方法也已發展出來，但在驗證的過程中，發現在 14 個常見的代謝產物，在人類唾液樣本中 (N=39)，只有 7 個代謝產物；在胎糞樣本 (N=5) 只有 MECPP 和幾個少數其他 DEHP 代謝物被發現。在精液樣本中，只有 MECPP 是發現。這些檢測方法表視鄰苯二甲酸鹽經吸收而分泌到精液、胎糞和唾液的量是非常低。儘管發展的分析方法和研究了尿液中鄰苯二甲酸鹽代謝和幾個其他生物體液，在這方面的知識仍然是不足，需要更多代謝分佈和藥物動力學的研究。根據目前的研究，DEHP 的生物可利用性(bioavailability)推估值：人和兒童經血液注射為 100%，成人口服為 50%、三歲內兒童口服為 75~100%、成人吸入為 75%、兒童吸入為 100%、成人和兒童經皮膚吸收均為 5%。

(二)代謝

人體內 DEHP 吸收後，可產生 12-21 種尿液代謝物。血液中有五種代謝產物，MEHP 為主要的產物，其濃度約在進入人體後 2 小時達最高點，而鄰苯二甲酸 (2-羧基甲基己基) 酯(MCMHP) 為半衰期最長的二級代謝產物(≥5 hours)。這些尿液中的代謝物大部分和 β-葡萄糖苷酸形成共軛(conjugation)，生成親水性較佳的葡萄糖苷酸結合物排出體外，約佔 65~99%。一些研究發現二級代謝產物如尿液中的 MECCP 與血液中的 MCMHP 可以當作暴露後的生物指標。但嬰幼兒的代謝情形又與成人不同，需要一些系統性的研究。

(三)排除

DEHP 和代謝物的排除途徑包括尿、糞便、呼吸和汗液。人體 DEHP 代謝物的排出為多相。



代謝物的比例因時間而改變。人體口服 DEHP (3 mg/kg) 有 16% 會在 4 小時內排出, 有 11~28% 在 24 小時內排出, 20~31% 可在 47 小時內排出。排除體內濃度一半的估計時間為 12-24 小時。

總結, 在成人腸道內容物、脂肪酶和其它酯酶所將代謝進入人體的 DEHP, 已吸收的 DEHP 和代謝物會被運送至組織, 如肝、腎和脂肪。然後經氧化代謝形成約 15-20 種代謝物, 其中第一階段代謝物會被共軛代謝, 經由尿液和糞便排出。

研究室介紹

粒線體基因治療之新途徑

◎文 張瑞芝/血管基因體研究中心 研究員

隨著分子生物學之發展, 基因治療逐漸被基礎及臨床醫學研究者重視。各種細胞激素基因, 相繼被利用在基因治療的研究; 其他遺傳疾病相關粒線體基因, 也陸續被單離, 刺激基因治療之發展。

目前粒線體基因療法包含: (1). 使用寡去氧核苷酸(ODN, oligodeoxynucleotides)及縮氨酸核酸(peptide nucleic acid)修補粒線體 DNA: 寡去氧核苷酸是小段的單股 DNA 序列, 研究顯示, 細胞核和粒線體皆能以寡去氧核苷酸修補 DNA 突變, 而將寡去氧核苷酸或雙股 DNA 片段接上粒線體標的訊號, 可將其送入粒線體中; 縮氨酸核酸是類似寡去氧核苷酸的合成物, 但以胺基酸取代核糖, 將縮氨酸核酸接上粒線體標的訊號, 在能增加細胞膜通透性之物質的幫助下, 可將其運送至粒線體中。未來這可能可以提供修改粒線體 DNA 一個有效的方法, 並可能治療粒線體基因突變所造成的病變。

(2). 將環狀 DNA 送入粒線體: 將正常的粒線體 DNA 或帶有正常粒線體基因的質體(plasmid, 細菌細胞中小型的環形 DNA)送到粒線體基質(matrix, 粒線體內膜以內的區域, 粒線體 DNA 所在處), 從而降低突變的粒線體 DNA 之比例, 以此抑制粒線體病變, 這是粒線體基因治療的一個想法, 但粒線體標的序號無法運送像粒線體 DNA 這樣的大分子。

因此, 研究學者設計一連串了載體, 如 DQAsome, 一種親粒線體、陽離子性的脂質囊(mitochondriotropic cationic 'bola-lipid'-based vesicles), 可與質體形成複合體後, 進入細胞後不會被細胞分解外來物的內小體(endosome)摧毀, 且和粒線體接觸時能釋放質體, 以提高粒線體基因治療效率。試想, 如需經由一連串繁瑣過程, 才能將 DNA 送到粒線體基質內(包含將欲送入之 DNA 插入粒線體標的訊號, 包覆適當載體, 又需確認包覆載體需能專一性與原粒線體接觸進行治療), 為何不直接送入健康粒線體, 不需經由其他特殊標定, 經由與本身粒線體融合與分裂, 產生基因轉移(gene shif), 進一步進行基因治療, 此外並能刺激增加好粒線體增生, 進一步促進不好粒線體代謝? 此概念想法可行性已在本研究室利用胜肽運送技術獲得初步證實, 相信經由此研究將能開啓另一扇粒線體治療之大門。