

中國醫藥大學 藥物化學研究所
博士論文

指導教授：劉正雄 教授

豬模式單劑量急性鉛中毒及動力學之研究

**Acute Intoxication and Pharmacokinetic Studies of Lead
after Single dose administration in Swine**

研究生：王耀宏

Yao-Horng Wang

中華民國九十五年六月

謝 誌

博士進修是一條漫漫長路，沒有各位親朋好友的協助與支持，鼓勵與激勵，無法成就今日的我。更感謝因進行試驗而受苦受難的豬，沒有您們的犧牲奉獻，試驗成果無法達成，感激之心無法以言語表達。

感謝台灣動物科技研究所的副所長楊平政博士的指導與支持，動物醫學組絮華、竹君、瑞錦在行政業務上的協助；王綉真姑姑、曉梅在組織切片製作之幫忙；邱慧英對於病理組織切片判讀的協助；更感謝王秀琴小姐於試驗進行中，對於試驗豬隻的細心照顧與觀察；動物資源處方文德場長與許忠成先生提供健康良好的試驗豬隻，感謝動物科技研究所的所有人員對於試驗進行的協助與幫忙。

「勇敢面對陽光，陰影永遠留在背後」，感謝中國醫藥大學藥物化學研究所指導教授劉正雄主任的收留與細心指導；黃麗嬌所長與郭盛助校長的關懷與勉勵，以及賴俊雄副校長的關心與期許，更感謝李佩端教授的寬宏大量，感謝吳錦景老師於樣品分析上無怨無悔的協助，謝謝各位學長姐與學弟妹的支持與協助。

感謝為恭醫院檢驗科陳主任的在血液及尿液生化分析大力幫忙，林瑞貞小姐的細心指導，及科內所有同仁的各項幫助與解答。

八年來，當遭受不平等待遇或挫折時，家是最大的避風港，與休息的地方，謝謝伴我一路走向前的牽手-珊瑚，沒有你的支持與適時的建議，我沒有辦法達成今日的目標，更感謝子瑄與禹心的善解人意，謝謝父母及所有家人的支持。

最後謝謝所有的親朋好友，沒有你們的支持與協助，就沒有今日的我。

目 錄

目錄.....	i
摘要.....	I
一 總論.....	1
(一) 含鉛藥物及藥理介紹.....	3
1 中藥.....	3
2 西藥.....	4
(二) 環境中的鉛污染來源.....	5
(三) 鉛的藥物動力學/毒理作用介紹.....	6
(四) 血液/尿液或組織中鉛的定量分析方法介紹.....	8
(五) 研究動機/目的.....	9
二 豬血液/尿液中鉛含量及生化的分析研究.....	11
三 豬給與硝酸鉛後 鉛的動力學研究.....	99
四 豬給與硝酸鉛後 鉛在組織含量之分佈.....	121
五 豬給與硝酸鉛後的組織病理變化分析.....	132
六 結論.....	154
七 參考文獻.....	156
附 錄.....	168
學術著作.....	i

摘 要

本研究主要以豬為模式探討給予不同濃度單劑量的硝酸鉛溶液後，探討鉛在豬隻體內的動力學的特徵與組織病理變化情形。九頭約 30-50 公斤的試驗豬，隨機分成 3 組，分別為口服給藥組（50.0 mg Pb/kg 與 25.0 mg Pb/kg 組）和試驗對照組。利用感應耦合電漿質譜儀（ICP-MS）測定血液、尿液及組織檢品中的鉛含量。結果顯示，鉛在豬隻口服後的血液中濃度經時間變化用一室開放模式表示。結果在血液中(0-28 天)的尖峰濃度時間 (T_{max}) 與半衰期 ($t_{1/2}$)：在 50.0 mg Pb/kg 組分別為 4.0 ± 2.1 小時與 259.1 ± 29.2 小時；而 25.0 mg Pb/kg 組則分別為 12.0 ± 0.0 小時與 461.2 ± 86.8 小時。血液中的最大濃度 (C_{max}) 與水平-時間曲線下面積 (AUC_{0-672})：50.0 mg Pb/kg 組分別為 958.0 ± 97.2 $\mu\text{g/L}$ 與 139464.8 ± 15102.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ ；而 25.0 mg Pb/kg 組則分別為 372.3 ± 10.5 $\mu\text{g/L}$ 與 90367.4 ± 5868.6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 。由此可知：50.0 mg Pb/kg 組血液中的尖峰濃度 (T_{max}) 時間與半衰期 ($t_{1/2}$) 分別比 25.0 mg Pb/kg 組短，且具統計上之顯著差異 ($P < 0.05$)。而 50.0 mg Pb/kg 組的血液中的最大濃度 (C_{max}) 與水平-時間曲線下面積 (AUC) 又明顯的比 25.0 mg Pb/kg 組高，亦具有統計上之顯著差異 ($P < 0.05$)。所以 50.0 mg Pb/kg 組試驗豬隻對於鉛的吸收率比 25.0 mg Pb/kg 組明顯的迅速；而鉛從血液中清除率亦顯著比 25.0 mg Pb/kg 組快。另外尿液(0-72 hr)的排除的尖峰濃度時間 (T_{max}) 與排除半衰期 ($t_{1/2}$)：在 50.0 mg Pb/kg 組分別為 2.17 ± 0.67 小時與 48.4 ± 11.4 小時；而 25.0 mg Pb/kg 組則分別為 6.83 ± 3.20 小時與 30.5 ± 3.75 小時。所以 50.0 mg Pb/kg 組尿液中的排除尖峰

濃度時間 (T_{max}) 時間比 25.0 mg Pb/kg 組短，且具統計上之顯著差異 ($P < 0.05$)。而 50.0 mg Pb/kg 組的尿液中的排除半衰期 ($t_{1/2}$) 明顯的比 25.0 mg Pb/kg 組高，亦具有統計上之顯著差異 ($P < 0.05$)。由尿液中的數據結果可知：50.0 mg Pb/kg 組的排除速率明顯地比 25.0 mg Pb/kg 組快。而 50.0 mg Pb/kg 組與 25.0 mg Pb/kg 組在各組織中的鉛含量亦無明顯差異 ($P > 0.05$)；然而卻顯著得高於對照組的各組織中的鉛含量 ($P < 0.05$)。在各組織中鉛含量最高的是肋骨；50.0 mg Pb/kg 組含量為 $24.093 \pm 3.478 \mu\text{g/g}$ 與 25.0 mg Pb/kg 組含量為 $20.495 \pm 1.679 \mu\text{g/g}$ 。試驗豬隻分別給與硝酸鉛溶液 (50.0 mg Pb/kg 與 25.0 mg Pb/kg) 後，組織鉛含量由高而低，依序為肝臟、毛髮、股骨、腎臟、脾臟、肌肉、心臟與肺臟，含量最低的是腦組織。另外由組織病理切片檢查結果顯示：不同濃度單劑量給藥組對組織器官造成一定程度的損害。本研究結果顯示在豬隻試驗中，單劑量給予硝酸鉛溶液的動力學的試驗結果與其他研究中重複餵飼鉛溶液的研究結果相似，因此鉛對動物體內的影響因素，無論是單劑量急性中毒或慢性連續暴露，所造成複雜的動力學關係，需要更進一步的研究探討。

Abstract

The objectives of this study were to establish the pharmacokinetic characteristics of different single dosage of lead ingestion and pathological change in swine. Nine hybrid pigs, weighing 30-50 kg, were divided randomly into three groups. Animals were orally dosed with $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ (50.0 mg Pb/kg and 25.0 mg Pb/kg, respectively,) as treatment groups. One group was treated without $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$ as control. The ICP-MS was used to determine the concentration of lead in blood, urine and tissues. The pharmacokinetic parameters were calculated by using WinNolin software. The unpaired-*t* test was used for statistical comparison. The T_{\max} and $t_{1/2}$ in blood (0-28 days) were 4.0 ± 2.1 hr and 259.1 ± 29.2 hr for 50.0 mg Pb/kg group, and 12.0 ± 0.0 hr and 461.2 ± 86.8 hr for 25.0 mg Pb/kg group, respectively. The C_{\max} and AUC in blood were 958.0 ± 97.2 $\mu\text{g/L}$ and 139464.8 ± 15102.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ for 50.0 mg Pb/kg group, and 372.3 ± 10.5 $\mu\text{g/L}$ and 90367.4 ± 5868.6 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ for 25.0 mg Pb/kg group, respectively. These results indicated that the 50.0 mg Pb/kg group produced shorter in the T_{\max} and $t_{1/2}$, and greater in the C_{\max} and AUC seems to infer that the lead absorption (ie. accumulated in blood) and clearance from blood was quicker than that of 25.0 mg Pb/kg group significantly ($P < 0.05$). The T_{\max} and $t_{1/2}$ in urine were 2.17 ± 0.67 hr and 48.4 ± 11.4 hr for 50.0 mg Pb/kg group, and 6.83 ± 3.20 hr and 30.5 ± 3.7 hr for 25.0 mg Pb/kg group, respectively. These results indicated that the 50.0 mg Pb/kg group in urine produced shorter in the T_{\max} , and higher in the $t_{1/2}$ seems indicated that the excretion (ie. eliminated via urine) was faster than that of 25.0 mg Pb/kg group significantly ($P < 0.05$). Also there were no significant differences in tissue lead concentration analyzed between 50.0 mg Pb/kg and 25.0 mg Pb/kg group, nonetheless there were significant differences between control group and lead ingested groups ($P < 0.05$).

The highest lead concentration among those tissues was in the rib (24.093 ± 3.478 $\mu\text{g/g}$ for 50.0 mg Pb/kg group and 20.495 ± 1.679 $\mu\text{g/g}$ for 25.0 mg Pb/kg group); followed by descending order, the liver, hair, femur, kidney, spleen, muscle, heart, lung and brain of two lead-ingested groups but not in the control. There were lots of lesions in tissues after different single dosages of lead dosed. In conclusion, this study demonstrated that a single oral administration of lead element produced a complex pharmacokinetics resemble to the orally repeated consumption of lead in swine. The possibility of the blood-compartment and the complex pharmacokinetics need further discussion.



一 總 論

自古以來，鉛鹽主要用作收斂劑，因為可以與蛋白質形成蛋白鉛（lead proteinate），但後來因內服容易造成中毒，而不再使用；外用上鉛鹽於某些洗劑中仍被使用作為外傷、挫傷的收斂劑，例如次醋酸鉛溶液。過去在各國藥典中收載的藥用鉛鹽；包括醋酸鉛（英國藥典），以及收斂用的次醋酸鉛（lead subacetate）；製劑則有溶液劑、洗劑、軟膏劑和霜劑，早期其他鉛鹽包括碳酸鉛、氧化鉛均可於外用軟膏和硬膏劑中見到，但因長期使用容易造成中毒情形，所以含鉛之藥物已不再使用。雖然為防止鉛中毒現象，而限制含鉛藥物之使用，但仍有不肖商人為達到療效，於中藥或西藥中摻入含鉛化合物，（例如冬蟲夏草服、八寶散等），服用後出現急性或慢性中毒的情形。

在工業上，因為鉛是一種灰白色，具金屬光澤及延展性與可塑性的金屬，因為廣泛運用於工業、醫藥及各種行業中，常經由呼吸或口服攝入體內，因而形成嚴重的鉛污染危害問題，所造成的健康影響一直頗受重視；隨著醫學、毒理學、公共衛生學與流行病學對鉛暴露後之健康影響評估研究[1-8]，對於鉛的危害評估研究，不論是以動物模式或以人為研究對象，與鉛污染防制的措施研究等不勝枚舉，研究成果報告亦經常集結成專書[9]。但因為鉛經吸收後，在體內與各種

不同的蛋白或組織結合，造成其藥物動力學包括吸收、分佈、代謝與排泄，及其毒理作用非常複雜[10-12]。除了工業上使用之外，在醫藥方面雖然鉛化合物具有鎮靜收斂作用，但因具有毒性，目前已禁止使用含鉛藥物。因此長期接觸鉛化合物，經口或呼吸攝入鉛化合物後，會引起不同程度的「鉛中毒」的現象。通常臨床是以血中鉛濃度大於 40 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，或二十四小時尿液的鉛總量大於 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，來做為「鉛中毒」的診斷標準。長期鉛暴露，會造成貧血、或牙齦表面出現特有的「鉛線」，以及口腔內到有金屬味；嚴重則會出現神經系統的障礙，引起失眠、幻覺、神經錯亂或痙攣等臨床症狀；亦會出現周邊神經病變，最後導致昏迷而死亡。有些鉛中毒現象開始是以消化系統的症狀呈現，例如厭食、食慾不振、嘔吐等；慢性鉛中毒會造成腎血管硬化，導致慢性腎絲球腎炎，甚至尿毒症，出現高血壓及腎衰竭；或因血液中尿酸過高，而造成鉛中毒性痛風性關節炎。目前的研究報告大都以中長期重複暴露的研究與防制方法為主[4,5]；無法確實瞭解鉛在體內的藥物動力學情形，進而有效的抑制吸收或加速排泄。且前臨床上使用EDTA與BAL治療鉛中毒，雖有效但副作用大，更不是簡單有效的方法，所以如何加速鉛中毒患者將體內的鉛排除，而不影響身體功能，將是未來研究課題。本研究利用單劑量口服吸收較佳的無機鉛化合物-硝酸鉛 $[\text{Pb}(\text{NO}_3)_2]$ 溶液，以豬隻為試驗動物，進行研究鉛之藥物

動力學的試驗，希望本研究成果對於鉛的動力學研究與中毒防治有所助益。

茲將中西醫藥中含鉛藥物之使用情形及藥理作用，環境中的鉛污染來源，鉛的動力學/毒理作用，及血液/尿液或組織中鉛的定量分析方法做一敘述。

(一) 含鉛藥物及藥理介紹：

因為含鉛藥物溶液造成鉛中毒情形，危害人體，因此世界上各國均禁止使用含鉛之藥品。茲介紹中西藥之使用情形：

1. 中藥

(1) 鉛丹（分子式為 Pb_3O_4 ）：

鉛丹可治吐逆、胃反，驚癇，癲疾等症狀[13]。常用於疏肝解鬱的柴胡加龍骨牡蠣湯中亦含有鉛丹，作為鎮驚安神去煩之作用，但因久服容易引起鉛中毒，便以鐵落代之，可減少毒性，增加療效，故去鉛丹而以減少鉛中毒的危害[14]。又古代丹灶家以鉛粉或鉛丹作為熬膏煉丹之用，可以外用解熱拔毒，做為去瘀，煉膏必用之藥[15]。鉛丹尚能墜痰去怯，治驚癲狂有奇效，亦能消積殺蟲[16]、更能治療消渴症[17]，但長期服用會引起鉛中毒的危害，有鑑於此故棄而不用，目前在各種處方中均禁止使用鉛丹當作藥物使用。

(2) 密陀僧（分子式為 PbO ）：

密陀僧具消腫、殺蟲、收斂、防腐及美白作用，曾摻於外用敷臉藥膏之中，作基劑與美白之用，但因含鉛之成分具有毒性，即便只是拿來敷臉，若使用過量，亦會造成鉛中毒[18]。而氧化鉛常用於玻璃工業（製造含鉛之水晶玻璃）、琺瑯工業、及製造火柴、顏料、乾燥劑等工業用途。

（3）含鉛之中藥或製劑：

由於中藥生長於自然環境的關係，導致多年生的中藥材容易受重金屬污染，例如杜仲、枇杷葉、肉桂、桂枝、桂皮、白芨、五加皮、冬蟲夏草及粉光參等；或複方製劑中如健胃散、八寶散和珍珠粉[19,20]等，其重金屬含量過高，有重金屬中毒之危險。因此衛生署規定中藥材之重金屬鉛含量不得超過 30 ppm，鎘及汞含量不得超過 2 ppm；而複方中藥製劑方面，重金屬總量不得超過 100 ppm，以防止服用中藥或複方製劑時造成鉛中毒現象。

2. 西藥

含鉛的化合物臨床可用於內服或外用藥中，因鉛易與蛋白質結合，形成鉛蛋白化物，具有收斂的作用，內服可當驅蟲藥用，外用乳劑中含鉛藥物用當作治療瘀傷與挫傷或扭傷基劑，同樣是當收斂劑使用，容易經皮膚吸收造成中毒現象；所以無論內服或外用易造成中毒現象，临床上已禁止使用含鉛化合物當收斂劑或其他藥用製劑

[21]。含鉛化合物[22]包含氧化鉛、氫氧化鉛、氯化鉛、碳酸鉛（作為次醋酸鉛製備或鉛藥膏之用，鉛藥膏可作為消化雞眼表面角質或當消腫藥用[23]）、矽酸鉛、硫酸鉛、鉻酸鉛、鈦酸鉛、硼酸鉛、砷酸鉛、硝酸鉛、醋酸鉛（外用為主，可作為軟膏、乳劑、溶液劑或塞劑的基劑[24,25]）及硬脂酸鉛等。

硝酸鉛主要應用於工業上，包括用於製造火柴及特別的炸藥；紡織品染色及印花或珍珠母、角染色時時作為媒染劑；染色業的氧化劑；攝影術的感光劑；鉻酸鉛的化學中間物；鉛電鍍及雕刻用的試劑；礦業用於金及銀的精製。只有在獸醫有用，可作為腐蝕劑處理馬的蹄癌；可作為生產四氧化三鉛（鉛丹）的化學中間物，或鉛中毒時作為定量的檢驗[26]。由於硝酸鉛的使用範圍廣泛，容易溶於水，口服吸收完全，所以本實驗以硝酸鉛為試驗藥品。

（二）環境中的鉛污染來源

鉛可以分為「元素鉛」、「無機鉛」和「有機鉛」[20]。日常生活中可能會接觸並經口服或呼吸方式，吸收「元素鉛」和「無機鉛」[27]。「有機鉛」（例如汽油中之四乙基鉛），主要是經由皮膚被吸收，造成鉛中毒現象。隨著工業發展與科學進步，各種鉛合金、鉛化合物廣泛應用於農、工業或醫學上，造成環境中嚴重的鉛污

染情形。而工作職業環境暴露更是嚴重：如鉛蓄電池的製造及回收業、焊接業使用含鉛焊材熔化後所產生的鉛煙，易吸入肺中存於人體、汽油中添加之含鉛抗震劑-四乙基鉛、紡織業使用之媒染劑、陶瓷工業用於瓷器、釉器及橡膠工廠染色劑用到之鉛丹[28]；其他如油漆製造業、殺蟲劑、除草劑製造業等等均使用無機鉛化物；或是家中銹蝕的鉛管、食用受鉛污染土壤所生產出的農作物或食物[29,30]，都可能造成血中鉛過高。兒童鉛中毒主要與所居住的環境有著密切關係[31]，尤其如果家中經營蓄電池回收、陶瓷、噴漆行業有關，或是兒童用品、玩具、文具中含過量的鉛，均會造成慢性鉛中毒症狀，造成智力發展之障礙[32,33]。

（三）鉛的動力學/毒理學介紹

當人類受到各種鉛暴露時，空氣中的鉛可經由肺泡之吸收進入血液中[26,34]；經由消化道的吸收是主要進入的途徑[35]，由腸胃道吸收的鉛與體內的存留時間通常與營養有關係，尤其與鐵的攝取或鈣的攝取有關[36]，或與胃腸道的持性有關，通常孩童約有30%會經由腸胃道吸收吸收，成人約有5%會吸收；有機鉛可直接由皮膚吸收進入血液[19,37,38]；或是通過胎盤由母親直接分佈至胎兒，因為新生兒血中鉛濃度約為母親血中鉛濃度的80~90%[39-43]，或由乳汁中分佈至嬰兒[44,45]。無機鉛化合物主要在胃腸道或肺部[46]吸收，經吸收

後可分佈於軟組織、血液[47-50]及骨骼中，又以存於骨骼中為最多，可達90%，半衰期約20-30年[34,51-53]。鉛主要經由腎臟代謝，由尿液中排泄[54]，經過肝臟時可能滯留肝臟；或由膽汁經膽囊排入腸道再由大便排出；或再經由腸肝循環重新被吸收，分佈於血液或儲存於組織中。另有少部份汗液排出，其他則可藉由頭髮[55-58]、指甲[59]或唾液排出。鉛主要蓄積於骨骼[50,55,60]、牙齒中，長時間暴露於鉛污染的環境中，除在骨骼與牙齒會產生「鉛線」，甚至會造成蛀牙，或是干擾牙齒的成長[61-63]。鉛對神經系統的影響，包括引起周邊神經麻痺、運動神經元病變，導致手腳酸麻、肌肉無力、感覺異常、神經傳導速率減低等症狀[64-69]。於嬰幼兒之中樞神經受影響會導致「鉛腦症」發生[70-71]，主要是因為兒童之血腦障壁未完全發育，導致鉛進入腦中所致，或造成神經及智力發展遲緩[72-75]。對於泌尿系統造成的傷害，因紅血球遭受迅速破壞，導致尿中血色素增加、蛋白尿、糖尿、氨基酸尿，初期危害近端腎小管及亨利氏環，大部份為可恢復[76]；但長期暴露則可能造成腎間質纖維化、腎血管硬化而減少尿酸分泌，可能產生高血壓、痛風[77]。長期鉛中毒患者長期會造成腎臟不可逆性破壞，其血液中尿素氮、肌酸酐會明顯增加[4,37,78-85]。在骨髓造血系統方面，鉛中毒時減少血紅素原的合成，游離血紅素原紫質增加，紅血球的脆性增加，而縮短紅血球的壽命，

造成小血球低色素性貧血[9,86]。體內鉛濃度過高時容易造成食慾不振、厭食、消化不良、便秘、慢性胃炎等胃腸不適之症狀，甚至造成肝炎、肝功能異常或黃疸等[87,88]。對於生殖系統的影響，過高的血中鉛濃度會使精蟲數量降低，活動力減弱，造成不孕[89-93]。鉛會通過胎盤分佈於胎兒，因此母親於懷孕期間過度鉛暴露或血中鉛濃度過高者，會導致不孕、流產、早產和死產[94-97]。另外對聽力系統也會有影響，中低劑量的血中鉛含量會影響聽力與腦幹中的聽神經傳導，高劑量的鉛則會增加聽神經活性，因而造成聽力減弱及退化[7,98]。對內分泌系統除會影響腎上腺與甲狀腺功能外[99-100]，尚會造成其他內分泌的問題[101]，或造成免疫功能低下[3,102,103]及致癌性[104-107]、遺傳毒性及基因變異的產生[3,108,109]或死亡之危害[110,111]。

（四）血液/尿液或組織中鉛的定量分析方法介紹：

早在1930年左右，對鉛的偵測方法才逐漸建立，當時並非直接測定樣品中的鉛含量，是分析血液中血紅素生成酵素之含量而得，其靈敏度(sensitivity)較低(偵測極限為20 $\mu\text{g}/\text{dL}$)[112]。到了1970年代，原子吸收光譜儀(Atomic Absorption Spectrometry, AAS)研發使用，加上近年來用石墨爐(graphite furnace)的發展，使鉛含量測定除了以AAS外，再加上石墨爐，成為石墨爐原子吸收光譜儀(GF-AAS)之後，

提高檢測分析的準確度和靈敏度(偵測極限可達 $0.45 \mu\text{g/L}$)[113]，且若是為血液樣品，則只需要約 $100 \mu\text{L}$ 便可進行測定，加上實驗室品質控制與自動化技術的提升[114]，使得血中鉛濃度成為鉛暴露主要指標。雖然GF-AAS比較方便與精確，但因血液中成分複雜，常會干擾測定結果，為消除血液中其他物質的干擾，通常需添加基質修飾劑(如TritonX-100或 $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$)及消化用之硝酸以去除干擾物質後，才有較佳的準確度及精密度。骨中鉛含量為長期暴露之評估指標，可以X光螢光法測定之；但若要確定各種的鉛暴露來源，則利用血中鉛穩定同位素比較法(stable isotope ratio)測定之[115]。因為骨中鉛及血中鉛穩定同位素比較法測定需要特殊儀器進行，這二種方法的使用普及性與方便性，均不如以GF-AAS測定血中鉛含量來的方便可靠[60,116]。目前血中鉛含量除以GF-AAS測定外，仍可利用感應耦合電漿質譜儀(Inductively Couple Plasma-Mass, ICP-MS)，由於ICP-MS之偵測極限可達 $0.18 \mu\text{g/L}$ ，分析靈敏度極高[117-119]，且可一次進行多種元素之分析，因此逐漸受到各檢驗實驗室採用。因此本試驗研究以ICP-MS作為對血液、尿液與組織樣品中之鉛含量的偵測儀器。

(五) 研究動機/目的

因為鉛及其化合物是環境中的高污染的危害物質，存在各環境中，經由呼吸或口服攝入後，造成身體各組織器官之永久性、不可逆

之損傷。且含鉛藥物長期使用容易造成中毒情形，所以含鉛藥物已不再使用。雖然為防止鉛中毒現象，而限制含鉛藥物之使用，但仍有不法商人為達到療效，於中藥或西藥中摻入含鉛物質（例如冬蟲夏草服、八寶散等），服用後出現急性或慢性中毒的情形。因此如何防止誤服中毒情形，或於誤食後由血液中能夠瞭解所攝入之鉛量，儘速以醫療方式降低對身體危害，已成為各種研究鉛危害之重要課題。

國內探討鉛對生物體危害與防治鉛中毒的研究報告非常豐富，但大都是長期連續暴露與亞急性之動物試驗[1,2,120]或是公共衛生學與流行病學之試驗調查研究結果[4,5,121-130]，對於單劑量鉛化合物溶液餵飼後動力學相關資料卻是付之闕如，由於豬在生理解剖結構上最接近人類，且其血液組成亦與人類相近[131]，除了野生的豬隻之外，飼養的豬隻生活環境近似於人的生活環境。本實驗利用豬隻為試驗動物模式，探討試驗豬隻經單劑量鉛化合物溶液餵飼後的動力學，希望此研究結果對於單劑量急性鉛中毒的動力學資料有更深入的瞭解，與急性鉛中毒檢驗時的參考，同時對鉛危害防治有所幫助。

二 豬血液/尿液中鉛含量與生化的分析研究

緒論

無論是環境中的樣品或生物體的樣品，目前重金屬含量測定的儀器大都以石墨爐原子吸收光譜儀（graphite furnace-Atomic Absorption Spectrometry, GF-AAS）與感應耦合電漿質譜儀(Inductively Couple Plasma-Mass, ICP-MS)為主，因為 GF-AAS 的準確度和靈敏度(偵測極限可達 0.45 $\mu\text{g/L}$)，液體樣品只需要約 100 μL 便可進行測定；而 ICP-MS 之偵測極限可達 0.18 $\mu\text{g/L}$ ，分析靈敏度極高，且可一次進行多種元素之分析，因此逐漸受到各檢驗實驗室採用 [117-119]。若欲測定生物體之骨骼中鉛含量，則可以 X 光螢光法測定之 [132]；但若要瞭解各種的鉛暴露來源，則必須利用血中鉛穩定同位素比較法（stable isotope ratio）測定之 [115]。因為骨中鉛及血中鉛穩定同位素比較法測定需要特殊儀器進行，這二種方法的使用普及性與方便性，均不如以 GF-AAS 或 ICP-MS 測定血中鉛含量來的方便可靠。加上實驗室品質控制與自動化技術的提升 [114]，使得血中鉛濃度成為鉛暴露主要指標。因此本研究以 ICP-MS 分析血液與尿液中之鉛含量，同時進行血液與尿液之生化檢驗分析。

材料與方法

購自台灣動物科技研究所之30-50公斤，健康情況良好之三品種雜交肉豬三頭，所有實驗豬於試驗前一天由尿道置入導尿管（Suprapubic Catheterization set, 5 x Ref 561016, 16ch/10 mL, Bard Limited., U.K.），禁食12小時後，試驗組

依體重分別以胃管餵飼等體重之硝酸鉛 ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$: No.31137, Riedel-de Haën, GmbH) 溶液(25.0 mg Pb /kg)。餵飼前與餵飼後依預定之採樣點時間 (0-28 天)，利用採血套管組 (Model 7226, Multiple Sampler Vacutainer/Needle Holder Combination, 21G-1.5-inch size needle No.367213, Becton and Dickinson Co., NJ., U.S.A.)，以含 K_2 -EDTA抗凝劑之3 mL無鉛真空採血管 (No. 367856, Becton and Dickinson Co., NJ., U.S.A.)與10 mL不含抗凝劑之無鉛真空採血管 (No. 367856, Becton and Dickinson Co., NJ., U.S.A.)，由頸部靜脈分別採取含抗凝劑血樣3支與不含抗凝劑血樣1支，均勻混合後，置於4 °C 冰箱備用；同時以經酸處理過之塑膠瓶於每個採樣點 (0-72小時)，經由導尿管收集尿液至膀胱無尿液存留為止，並計算記錄其體積。

血液採集後，含 K_2 -EDTA抗凝劑之血樣經均勻混合後，一支以微量分注器 (Eppendorf-1000, U.S.A.) 分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中；一支則以離心機，轉速3000 rpm，離心20分鐘後，以微量分注器分別將血漿與血球分別分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中，以上分裝後之血樣均置於-20 °C 冰箱中備用。另一支充分混合後則以血球計數儀 (Sysmex F-800, TOA Medical Electronics Co. LTD, Japan) 進行血樣之血球計數測定；不含抗凝劑之血樣則以離心機，轉速3000 rpm，離心20分鐘後，同樣以微量分注器將血清分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中，置於-20°C 冰箱中備用。分別取出全血、血球、血漿及血清樣品各之一支，以感應偶合電漿質譜儀 (Inductively Couple

Plasma-Mass, Sciex DRCII-ICP-MS, Perkin-Elmer U.S.A.)進行血液樣品之鉛濃度測定比較分析。

尿液經收集並記錄其每個時間點體積後，均勻混合後，取適量分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中，並置於-20 °C冰箱中備用；另取1-2 mL置入1.5 mL離心試管中，以離心機，轉速3000 rpm，離心20分鐘後，取上清液，以尿液分析儀（Clinitek-50, Diagnostic Division of Bayer HealthCare Co., NY., U.S.A.）進行尿液常規測定。以ICP-MS進行未離心尿液樣品之鉛含量測定分析。

(1)感應偶合電漿質譜儀測定方法：

A.樣品製備：

將血清、血漿、血球或含抗凝劑之血液樣品試管或尿液試置於混合震盪器上，使樣品混合均勻後，取出 150 μ L 樣品置於經酸處理過之 15 mL 塑膠離心管內，並加入 4350 μ L 樣品稀釋液[含 0.1% (m/v) Triton X-100 及 0.1% (v/v) HNO₃] 充分混合後，以 3000 rpm，離心 10 分鐘，取上清液以感應偶合電漿質譜儀進行分析測定鉛濃度。

B.檢量方式：

以標準鉛溶液測量所得的平均信號強度，在扣除空白值信號強度後，以最小平方法進行校正曲線之迴歸計算，求得線性係數 (r) 及其斜率 (b)，在換算濃度。並以钇(Y)當內標準品。

感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)之操分析條件

ICP-MS Condition

Instrument	Perkin-Elmer SCIEX DRCII-ICP-MS
Torch	normal "short" type
RF power	1000W
Plasma gas flow	15 L/min
Auxiliary gas flow	0.85 L/min
Nebulizer gas flow	0.75 L/min
Ion lens setting	
Bassel box plate	-60.62 V
Bassel box lens	3.98 V
Einzel lenses	9.44 V
Photon stop lens	-9.05 V
Sampler orifice diameter	Pt,1.14 mm
Skimmer orifice diameter	Pt,0.89 mm
Mass spectrometer pressure	2.0×10^{-6} Torr
Data acquisition	
dwel time	20 ms
scanning mode	peak hopping
sweeps/reading	250
reading/replicates	1
number of replicates	4
points/spectral peak	3
resolution	high
Peak monitored	m/z 204,206,207 and 208

資料分析

本研究係使用 SPSS 11.0 統計軟體進行各組間之數據分析工作，並以 $P < 0.05$ 之顯著水準表示顯著差異。

結果與討論

由表 2-1 至 2-4 與圖 2-1 至 2-4 之 25.0 mg Pb/kg 組與表 2-5 至 2-8 與圖 2-5 至 2-8 之 50.0 mg Pb/kg 組的血液中鉛含量分析結果得知：試驗前各血液成分中的鉛含量相當低，而血清中鉛含量更是低於偵測極限，因為鉛在血液中大都與蛋白質結合，血清中不含蛋白質的成分，因此含量極低，有報告指出血清中的游離鉛含量約佔血液中鉛含量的 0.32-0.35 % [149]；另外於全血、血漿與血球中則分別含有不同濃度的鉛含量。

25.0 mg Pb/kg 組試驗豬隻血液中的鉛含量於餵飼後第 12 小時達最高濃度，同時血清、血球及血漿中的含量亦達最高點；但 50.0 mg Pb/kg 組則分別於 1、3 及 8 小時達血中最高濃度。而二試驗組的血清中平均鉛含量至試驗 100 小時後都低於 20 $\mu\text{g/L}$ ；由此可知當鉛化合物經吸收進入血液後，血液中的鉛幾乎完全與血球結合，雖然會有游離鉛存在於血漿（血清）中，但 90 % 以上的鉛會與紅血球中的血紅素結合（圖 2-9 與 2-10），所以測定血中鉛含量主要以全血為主[117,133]。有研究指出鉛與紅血球中血紅素為結合態，對於身體的健康危害比血漿或血清中的游離鉛低，因為游離鉛的生化活性(biochemical availability)較強[134]，容易組織器官結合，干擾組織器官種種的功能而造成

危害，所以血液中游離鉛應該是鉛毒性危害的指標[149,150]。血液中鉛含量測定，通常藉由 ICP-MS 或 GF-AAS 儀器分析，雖然含抗凝劑之全血經離心後可分離出血漿與血球部分，而不含抗凝劑之血液經離心後可得血清部分，但如何分辨血清、血漿或血球中的鉛是結合態的鉛或是游離鉛，而不是因為血樣採集時或其他因素造成溶血情形，導致血球破裂而釋出的鉛問題，則需要更多的研究來探討[117,135]。因為血液中的鉛含量=血球鉛含量 x 血球容積比 + 血漿中的鉛含量 x (1-血球容積比)，但由血球、血漿與全血間的鉛含量結果計算後，二試驗組所得的結果均非呈現出上列計算式之關係，可能是因溶血之故所造成之誤差[149]。

一般而言，血液中鉛含量無法代表體內的鉛總蓄積量，因為鉛在血液中的半衰期大約是 25-35 天，當血中鉛濃度高時，與紅血球結合達到飽和後，血液中游離鉛則會與體內其他組織結合，或以游離態存於血漿或血清中，造成血中鉛濃度與組織器官鉛的分佈情況並不一致[116]。所以血中鉛濃度升高時，無法表示組織器官中的鉛含量亦是呈現高濃度的情形；當血液中鉛含量降低時，亦不表示組織器官是處於低的鉛含量分佈的狀態[136]。

由表 2-9 至 2-10 與圖 2-11 至 2-13 的血液生化檢驗分析結果中白血球(White Blood Cell Count; WBC)的數據得知，在試驗期間(0-28 天)，二試驗組的豬隻血液中白血球平均數量均高於正常值，尤其 50.0 mg Pb/kg 組於試驗 4 小時後即明顯升高至試驗結束，顯示體內出現炎症反應，與血清中的鉛含量比

較可知：血清中的高濃度的鉛含量造成較明顯的炎症反應現象，與先前研究報告結果相同[149,150]；因為白血球具有抵抗外來細菌能力，擔任防禦工作。當身體有發炎情形或白血病，組織壞死時白血球數會增加；白血球數目減少時，可能為病毒感染，惡性或再生不良性貧血或自體免疫疾病。

由表 2-11 至 2-12 與圖 2-14 至 2-16 的血液生化檢驗分析結果中紅血球(Red blood cell, RBC)的數據得知，在試驗期間(0-28 天)，二試驗組的豬隻血液中紅血球平均數量雖在正常值之間($5-7 \times 10^6/\mu\text{L}$)，但與試驗前比較，試驗後卻明顯的下降，尤其是 50.0 mg Pb/kg 組(7.05 ± 0.19 降至 $5.12 \pm 0.14 \times 10^6/\mu\text{L}$)下降的更明顯，表示當遭受急性鉛暴露時，血液中鉛含量非常高，對血液造成明顯的危害，並非只有在長期連續暴露後才会有影響。而紅血球的主要功能是在身體的組織細胞中，負責運送氧氣、排除二氧化碳行氣體交換工作，因此當紅血球的量降低後，對身體會產生相當的危害。

由表 2-13 至 2-14 與圖 2-17 至 2-19 的血液生化檢驗分析結果中血紅素(Hemoglobin; Hb)的數據得知，在試驗期間(0-28 天)，二試驗組的豬隻血液中血紅素平均質雖在正常值之間(9-13 g/dL)，但與試驗前比較，試驗後卻明顯的下降，尤其是 50.0 mg Pb/kg 組(13.4 ± 0.2 降至 10.9 ± 0.6 g/dL)，表示當急性鉛暴露時，血紅素生成明顯的受到抑制，並非只有在長期連續暴露後才会有影響。因為鉛是血紅素合成的抑制劑，因此在高血中鉛濃度狀況下，鉛明顯影響血紅素的形成，造成骨髓造血系統中血紅素原的合成減少，伴隨

代償性的紅血球數目增生，游離血紅素原紫質增加，紅血球的脆性增加，而縮短紅血球的壽命，造成小血球低色素性貧血[10,86]，這就是急性鉛暴露或長期鉛暴露導致貧血的原因。血紅素存在於紅血球中，負責攜帶運送氧氣。血紅素過高可能為紅血球增生症。血紅素減少或不正常，可能為低血紅素貧血或缺鐵性貧血。

由表 2-15 至 2-16 與圖 2-20 至 2-22 的血液生化檢驗分析結果中血球容積 (Hematocrit; HCT) 的數據，與表 2-17 至 2-18 與圖 2-23 至 2-25 的平均血球容積 (Mean Corpuscular Volume; MCV)，與表 2-19 至 2-20 與圖 2-26 至 2-28 的平均紅血球色素量 (Mean Corpuscular Hemoglobin; MCH) 與表 2-21 至 2-22 與圖 2-29 至 2-31 的平均紅血球血色素濃度 (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration; MCHC) 數據得知，在試驗期間 (0-28 天)，二試驗組的豬隻血液中 HCT、MCH 與 MCHC 平均質雖在正常值之間，但卻是成現出不穩定狀態，顯示血液中的血紅素與紅血球受到血液中高含量的鉛影響。因為血球容積 (HCT) 表示一定容積的血液中紅血球存在的比例，可瞭解是否為貧血的程度。一般而言，血球容積比例太高，可能是脫水症；太低時則可能是貧血現象。平均紅血球色素量 (MCH) 為紅血球中血紅素平均含量，其臨床意義與 MCV 相近。平均紅血球血色素濃度 (MCHC) 表示一定量之紅血球中血紅素之濃度平均值，可加強對血紅素檢驗值之佐證。但平均血球容積 (MCV) 二試驗組卻是明顯高於正常值，而 MCV 表示紅血球體積平

均值，一般說來，值高表示紅血球過大，常見於缺乏維他命 B12 和葉酸之貧血、巨紅血球症、口服避孕藥、停經婦女及老人。而值低即表示紅血球較小，見於缺鐵性貧血、地中海貧血及慢性疾病造成之貧血。

由表 2-23 至 2-24 與圖 2-32 至 2-34 的血液生化檢驗分析結果中血小板 (Platelet Count; PLT) 的數據得知：血小板數量呈現出不穩定狀態，但仍介於正常值之間。因為血小板具有止血的功能；當血小板數目減少時，體內容易出血，反之則容易發生血栓。一般而言，除了患有紅血球增多症、慢性骨髓性白血病、骨髓纖維慢性感染症，血小板數目才會增高。當急性鉛暴露時，對血液的血小板成分並不會造成明顯的危害。

由表 2-25 至 2-27 與圖 2-35 至 2-36 之 25.0 mg Pb/kg 組，與表 2-28 至 2-30 與圖 2-37 至 2-38 之 50.0 mg Pb/kg 組的尿液中鉛含量測定與排尿量的結果分析得知：尿液中鉛排除濃度與血液並不一致，呈現出不穩定狀態。二試驗的各試驗豬的 24 與 72 小時之個別排尿量與鉛累積排除量差異很大 (表 2-31 至 2-33 與圖 2-39 至 2-40)；排尿量 25.0 mg Pb/kg 組分別為 792 ± 250 mL (24 小時) 與 2375 ± 750 mL (72 小時)，50.0 mg Pb/kg 組則為 1493 ± 114 mL (24 小時) 與 4480 ± 342 mL (72 小時)；鉛累積排除量 25.0 mg Pb/kg 組分別為 242.7 ± 37.9 μ g (24 小時) 與 484.2 ± 81.0 μ g (72 小時)，50.0 mg Pb/kg 組則為 629.7 ± 57.4 μ g (24 小時) 與 1809.3 ± 223.2 μ g (72 小時)；統計學上呈顯著差異 ($P < 0.05$)。雖然當鉛進入人體後主要經腎臟代謝後，再由尿液排泄。通常持續鉛暴露後，

尿中鉛濃度開始升高，若再持續暴露一個月後，則尿液中鉛排除濃度可達到穩定狀態，當達穩定狀態時，尿液中鉛樣品採集時間，則無特別的限制。但因本實驗為單劑量急性鉛暴露，因此量中排除量並非呈現出規則現象，而是呈現不穩定狀態。有報告指出當血中鉛濃度持續維持在 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ 以上時，尿液中鉛與血液中鉛濃度方具有良好的正相關性[116]，因此尿中鉛含量通常可作為連續鉛暴露之評估指標。但常因個體排尿量的差異及尿中所含水份比例不相同，造成尿液樣品濃度之差異，當以尿液為分析樣品時，常以比重或尿液中較穩定成份(如肌酐酸)來做尿液濃度校正之標準，可是當腎臟已經受到傷害，則肌酐酸會呈現不穩定狀態，所以以尿液為長期暴露指標亦不見得可靠。尿中鉛與血中鉛濃度，無法代表體內組織器官鉛含量分佈情形。

尿液常規檢驗分析結果：由表 2-34 至 2-35 及圖 2-41 至 2-43 之尿液中尿素氮 (urine nitrogen; UN)，與表 2-36 至 2-37 及圖 2-44 至 2-46 之尿液中肌酐酸 (creatinine) 與表 2-38 至 2-39 及圖 2-47 至 2-49 之尿液中尿蛋白數據得知：二試驗組的豬隻的尿液中尿素氮、肌酐酸與尿蛋白於試驗期間 (24 小時內) 明顯增加，表示當遭受急性鉛暴露時，腎臟功能受到傷害，與其他研究報告所述，於鉛暴露初期影響近端腎小管及亨利氏環，大部份為可恢復；長期暴露則可能造成腎間質纖維化、腎血管硬化而減少尿酸分泌，造成高血壓、痛風等疾病，嚴重則會造成腎臟不可逆性破壞，其血液中尿素氮、肌酐酸會明顯增加[4,37,78-85]之結果相同。而蛋白尿可以篩檢是否有腎臟病變存在，是

最常見的腎病症候群，例如早期的腎絲球腎炎，均是以蛋白尿為主要症狀，發現有蛋白尿即可診斷為腎臟性病變。正常尿中的蛋白質總量約為每 100 毫升尿液含 10 毫克，每天排除量約為 80-100 毫克。蛋白尿的出現，可分為間歇性或持續性蛋白尿，持續性蛋白尿則多由病變所引起出現在發燒病人、激烈運動之後，或多與腎臟病相關；間歇性尿蛋白，則一般屬於良性，多與腎臟病無關。另外蛋白質的攝取量也會影響尿中尿素的含量。

另外由尿液常規檢驗分析結果表 2-40 至 2-41 及圖 2-50 至 2-52 之尿液中 Na^+ 濃度、與表 2-42 至 2-43 及圖 2-53 至 2-55 之尿液中 K^+ 濃度、與表 2-44 至 2-45 及圖 2-56 至 2-58 之尿液中 Cl^- 濃度，於試驗後 24 小時內分別顯著增加，且變異很大。但因尿液中含量最多的溶質是尿素、鈉離子和氯離子。尿中鈉、鉀和氯的排泄主要受飲食影響，因此尿中鈉、鉀或氯濃度的變異很大。

由尿液常規檢驗分析結果表 2-46 至 2-47 及圖 2-59 至 2-61 之尿液中 pH 值結果得知：pH 值則大都在正常範圍內 (5.0-8.0)。而尿液中 pH 值表示腎臟維持血漿和細胞外氫離子濃度的能力，正常值約在 5.0 - 8.0 之間。但容易受食物與藥物之影響。多吃肉類及高蛋白食物、藥物或抗生素會使尿偏向酸性；素食者或多攝取蔬菜、水果較多者會使尿偏向鹼性。所以 pH 質呈現出不穩定狀態。

另外為了瞭解 ICP-MS 與 GF-AAS 之分析準確度的關係，於試驗進行中以 25.0 mg Pb/kg 組的血樣進行比較，分析測定數據與比較結果如附錄二。

Table 2-1 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the whole blood after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	20.1	17.3	18.0	18.5	0.8
1	144.7	31.8	29.6	68.7	38.0
2	180.5	100.7	66.7	116.0	33.7
3	182.6	137.5	78.8	133.0	30.1
4	236.4	109.3	76.8	140.8	48.7
5	204.1	135.5	86.8	142.1	34.0
6	237.5	131.2	117.8	162.2	37.9
8	257.4	203.3	296.2	252.3	26.9
10	299.8	267.8	373.2	313.6	31.2
12	379.0	351.8	386.2	372.3	10.5
24	306.8	294.0	234.7	278.5	22.2
36	182.1	201.4	130.2	171.2	21.3
48	165.4	170.3	112.3	149.3	18.6
60	142.7	128.3	108.5	126.5	9.9
72	130.4	117.5	89.4	112.4	12.1
100	105.9	90.6	81.5	92.7	7.1
119	109.7	85.7	90.9	95.4	7.3
144	103.2	89.5	76.9	89.9	7.6
244	61.6	68.3	77.9	69.3	4.7
312	58.0	78.4	76.4	70.9	6.5
335	55.4	83.4	60.3	66.4	8.6
413	75.0	75.0	59.7	69.9	5.1
480	62.1	59.7	54.9	58.9	2.1
580	51.6	55.5	60.0	55.7	2.4
668	54.2	47.1	56.1	52.5	2.7

Table 2-2 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the blood cell after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	38.6	42.5	25.6	35.6	5.1
1	263.0	70.9	57.6	130.5	66.4
2	391.6	237.0	112.4	247.0	80.8
3	394.3	261.5	170.4	275.4	65.0
4	420.2	364.5	186.1	323.6	70.6
5	430.1	396.3	213.3	346.6	67.3
6	541.5	409.2	174.7	375.1	107.2
8	579.7	487.3	373.7	480.2	59.6
10	710.8	665.7	878.5	751.7	64.7
12	846.3	769.4	852.1	822.6	26.7
24	640.5	658.5	445.4	581.5	68.2
36	430.2	480.3	280.6	397.0	60.0
48	390.5	390.8	250.9	344.1	46.6
60	330.8	300.7	219.5	283.7	33.2
72	290.4	260.4	170.5	240.4	36.0
100	227.0	221.8	161.5	203.4	21.0
119	251.0	227.9	160.0	213.0	27.3
144	216.0	255.7	157.2	209.6	28.6
244	180.4	219.7	157.6	185.9	18.1
312	161.9	154.3	164.6	160.3	3.1
335	108.5	124.0	132.8	121.8	7.1
413	103.3	110.0	112.3	108.5	2.7
480	89.2	90.0	103.2	94.1	4.5
580	65.2	103.0	90.2	86.1	11.1
668	60.3	75.0	85.3	73.5	7.3

Table 2-3 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the plasma after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	12.0	4.1	9.4	8.5	2.3
1	78.8	25.9	20.5	41.7	18.6
2	64.7	52.0	27.1	47.9	11.0
3	75.6	37.4	19.6	44.2	16.5
4	50.2	35.2	19.7	35.0	8.8
5	63.3	39.0	19.2	40.5	12.8
6	67.7	31.0	21.9	40.2	14.0
8	107.0	98.9	78.4	94.8	8.5
10	139.0	142.4	223.2	168.2	27.5
12	159.5	211.4	231.7	200.9	21.5
24	104.2	152.9	102.4	119.8	16.5
36	85.3	110.8	60.2	85.4	14.6
48	76.2	80.5	50.6	69.1	9.3
60	45.2	40.6	45.8	43.9	1.6
72	28.4	28.4	25.1	27.3	1.1
100	10.5	10.1	7.1	9.2	1.1
119	6.4	22.7	9.0	12.7	5.1
144	5.2	7.2	20.9	11.1	4.9
244	10.9	20.5	21.9	17.8	3.5
312	8.9	8.1	11.6	9.5	1.1
335	4.6	17.3	10.8	10.9	3.7
413	3.8	13.5	6.3	7.9	2.9
480	2.5	12.0	4.5	6.3	2.9
580	2.2	15.6	5.3	7.7	4.1
668	2.8	12.3	4.6	6.6	2.9

Table 2-4 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the serum after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	ND	2.1	ND	2.1	ND
1	4.1	2.2	ND	3.2	0.8
2	6.1	5.0	1.2	4.1	1.5
3	7.8	12.6	1.1	7.2	3.3
4	8.0	7.0	2.4	5.8	1.7
5	6.3	6.0	10.5	7.6	1.5
6	13.3	5.0	3.7	7.3	3.0
8	11.1	6.6	6.2	8.0	1.6
10	12.2	14.0	34.0	20.1	7.0
12	27.3	24.2	32.2	27.9	2.3
24	19.2	18.3	16.0	17.8	1.0
36	16.3	15.8	10.0	14.0	2.0
48	9.4	10.4	8.0	9.3	0.7
60	5.2	9.6	8.0	7.6	1.3
72	3.8	7.8	6.0	5.9	1.2
100	1.3	3.4	3.0	2.6	0.6
119	0.3	1.4	2.0	1.2	0.5
144	0.3	1.5	0.4	0.7	0.4
244	4.8	7.9	8.9	7.2	1.2
312	4.5	6.5	6.8	5.9	0.7
335	4.2	8.3	4.5	5.7	1.3
413	3.5	2.5	2.2	2.7	0.4
480	2.4	2.9	1.8	2.4	0.3
580	1.8	3.8	2.1	2.6	0.6
668	2.6	2.8	2.8	2.7	0.1

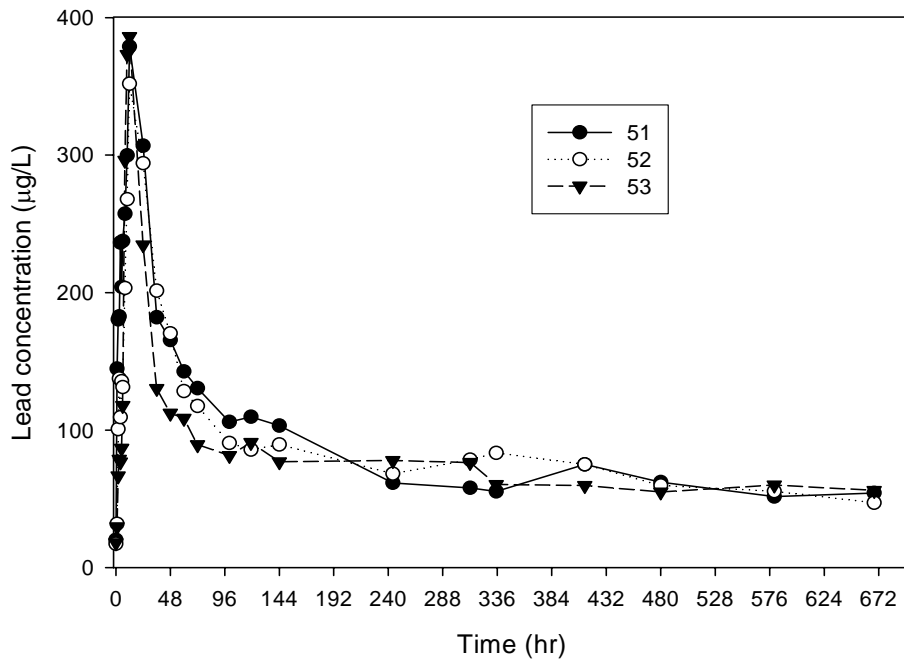


Fig. 2-1 Lead concentration (µg/L) in the whole blood after 25.0 mg Pb/Kg dosed.

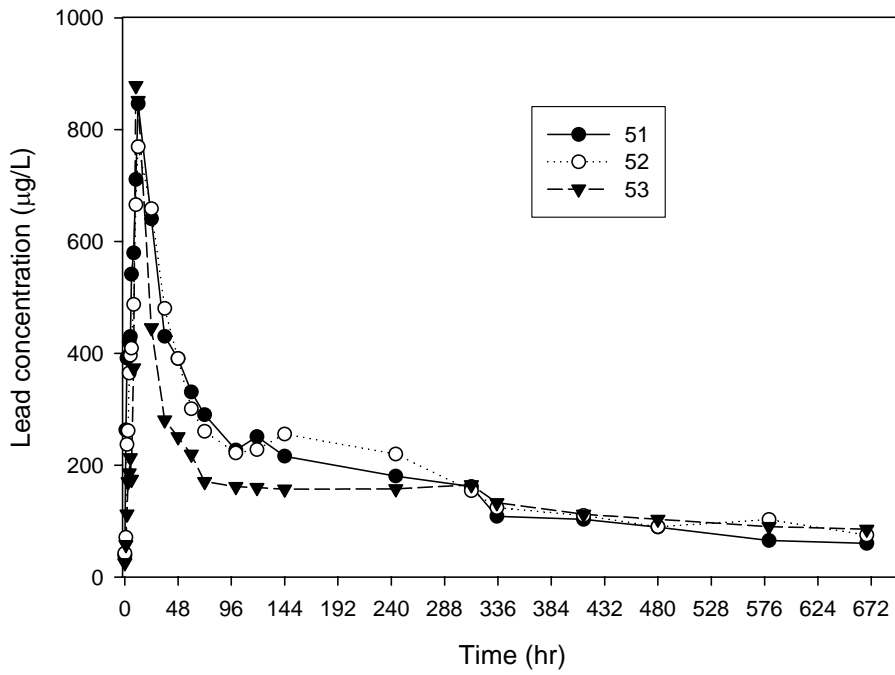


Fig. 2-2 Lead concentration (µg/L) in the blood cell after 25.0 mg Pb/Kg dosed.

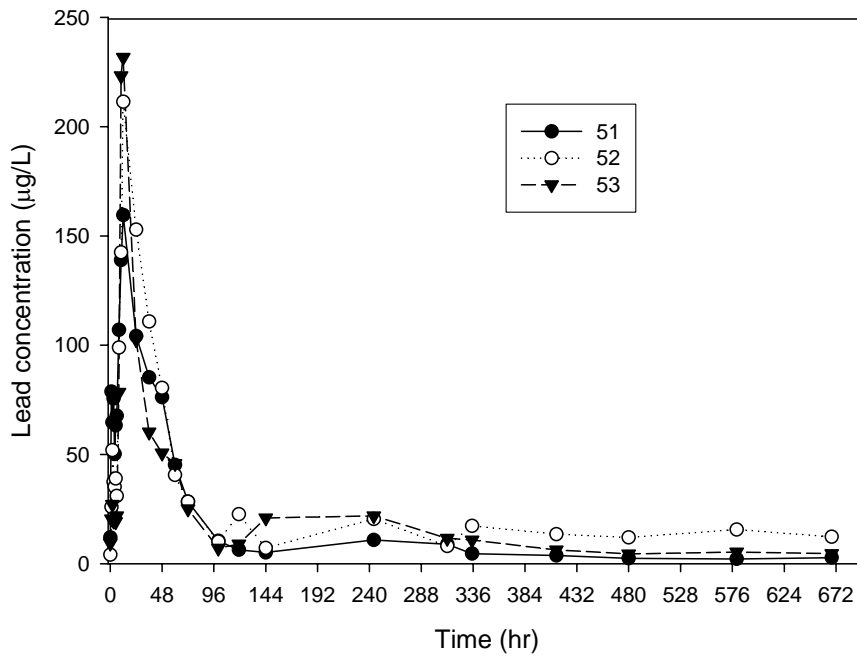


Fig. 2-3 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the plasma after 25.0 mg Pb/Kg dosed.

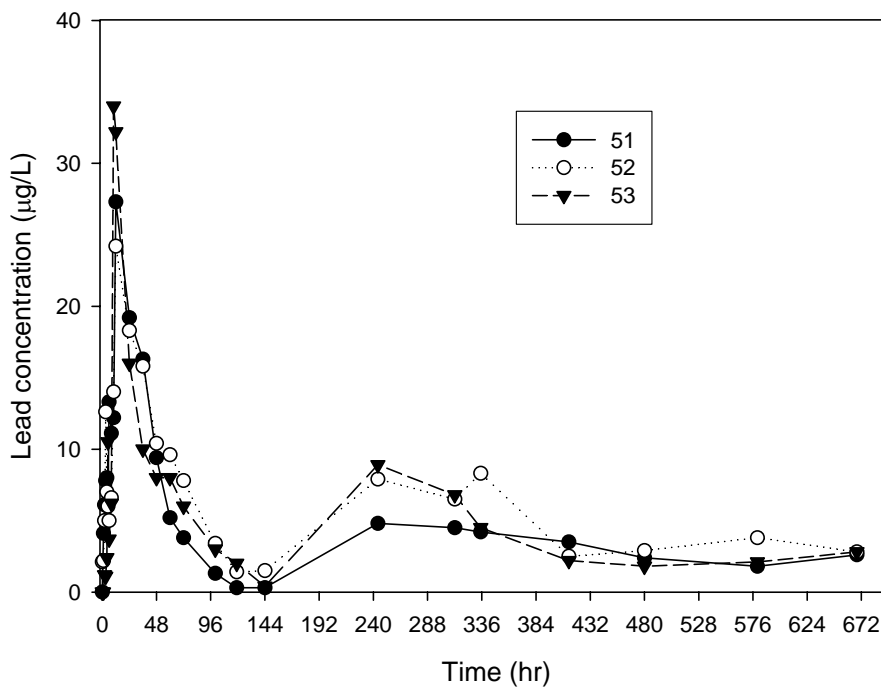


Fig. 2-4 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the serum after 25.0 mg Pb/Kg dosed.

Table 2-5 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the whole blood after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	9	18	6	11.0	3.6
1	816	1039	604	819.7	125.6
2	710	1115	479	768.0	185.9
3	673	1144	489	768.7	195.0
4	707	1048	653	802.7	123.7
5	798	995	622	805.0	107.7
6	768	1041	601	803.3	128.2
7	665	719	622	668.7	28.1
8	666	638	914	739.3	87.7
9	492	535	801	609.3	96.6
10	486	642	681	603.0	59.6
11	389	603	677	556.3	86.4
12	344	606	565	505.0	81.4
13	398	511	507	472.0	37.0
14	387	434	473	431.3	24.9
15	339	465	462	422.0	41.5
16	330	509	453	430.7	52.9
21	325	484	414	407.7	46.0
24	281	378	389	349.3	34.3
30	262	297	282	280.3	10.1
36	236	248	169	217.7	24.6
48	207	238	182	209.0	16.2
59	162	208	157	175.7	16.2
72	184	186	148	172.7	12.3
96	185	164	137	162.0	13.9
120	182	170	141	164.3	12.2
144	163	156	115	144.5	14.9
244	152	136	103	130.3	14.4
312	138	120	107	121.7	9.0
336	136	124	104	121.3	9.3
408	123	119	92	111.3	9.7
480	120	115	94	109.7	8.0
576	128	107	93	109.3	10.2
672	133	104	90	109.0	12.7

Table 2-6 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the blood cell after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	35	42	15	30.7	8.1
1	1505	1972	1087	1521.3	255.6
2	1288	2007	910	1401.7	321.7
3	1065	1305	1026	1132.0	87.2
4	1073	1568	1368.2	1336.4	143.8
5	1285	1791	1021.6	1365.9	225.8
6	1402	1925	1036	1454.3	258.0
7	1170	1288	1030	1162.7	74.6
8	1158	1286	2025	1489.7	270.2
9	893	1602	1158	1217.7	206.8
10	855	1217	1115	1062.3	107.8
11	785	1078	1086	983.0	99.0
12	832	1050	1106	996.0	83.6
13	756	984	915	885.0	67.5
14	702	882	895	826.3	62.3
15	712	867	850	809.7	49.1
16	570	875	845	763.3	97.1
21	624	859	912	798.3	88.5
24	543	921	920	794.7	125.8
30	488	549	800	612.3	95.5
36	452	447	620	506.3	56.9
48	402	442	653	499.0	77.9
59	321	385	645	450.3	99.1
72	372	368	535	425.0	55.0
96	350	355	510	405.0	52.5
120	342	350	480	390.7	44.7
144	330	345	383	352.7	15.8
244	283	338	324	315.0	16.5
312	240	322	302	288.0	24.7
336	215	304	296	271.7	28.4
408	182	283	263	242.7	30.9
480	130	264	243	212.3	41.6
576	112	186	231	176.3	34.7
672	103	162	224	163.0	34.9

Table 2-7 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the plasma after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	3	5	1	3.0	1.2
1	276	451	165	297.3	83.2
2	185	427	138	250.0	89.5
3	246	432	132	270.0	87.4
4	184	465	188	279.0	93.0
5	245	412	165	274.0	72.8
6	238	432	162	277.3	80.4
7	190	318	174	227.3	45.6
8	218	265	269	250.7	16.4
9	142	212	232	195.3	27.3
10	132	238	192	187.3	30.7
11	125	288	175	196.0	48.2
12	105	246	162	171.0	41.0
13	124	192	152	156.0	19.7
14	121	186	145	150.7	19.0
15	108	210	136	151.3	30.4
16	102	225	156	161.0	35.6
21	99	222	106	142.3	39.9
24	89	154	114	119.0	18.9
30	81	126	78	95.0	15.5
36	68	108	47	74.3	17.9
48	58	102	49	69.7	16.4
59	49	92	44	61.7	15.2
72	52	81	32	55.0	14.2
96	50	50	30	43.3	6.7
120	45	48	35	42.7	3.9
144	40	30	20	30.0	5.8
244	33	23	18	24.7	4.4
312	30	20	18	22.7	3.7
336	27	18	22	22.3	2.6
408	26	13	17	18.7	3.8
480	22	16	10	16.0	3.5
576	22	12	7	13.7	4.4
672	20	11	6	12.3	4.1

Table 2-8 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the serum after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	1.3	2.2	0	1.2	0.6
1	95	104	78	92.3	7.6
2	83	123	83	96.3	13.3
3	87	115	82	94.7	10.3
4	73	101	87	87.0	8.1
5	75	98	90	87.7	6.7
6	79	102	103	94.7	7.8
7	69	84	114	89.0	13.2
8	65	70	107	80.7	13.2
9	62	60	102	74.7	13.7
10	54	62	82	66.0	8.3
11	62	61	73	65.3	3.8
12	64	60	75	66.3	4.5
13	57	59	67	61.0	3.1
14	58	42	62	54.0	6.1
15	53	45	50	49.3	2.3
16	42	49	46	45.7	2.0
21	43	46	40	43.0	1.7
24	39	39	32	36.7	2.3
30	41	31	26	32.7	4.4
36	38	26	23	29.0	4.6
48	37	25	18	26.7	5.5
59	35	22	17	24.7	5.4
72	36	20	14	23.3	6.6
96	34	17	16	22.3	5.8
120	32	17	13	20.7	5.8
144	28	16	12	18.7	4.8
244	23	15	14	17.3	2.8
312	20	14	11	15.0	2.6
336	18	12	10	13.3	2.4
408	13	10	8	10.3	1.5
480	12	11	6	9.7	1.9
576	8	6	5	6.3	0.9
672	5	3	2	3.3	0.9

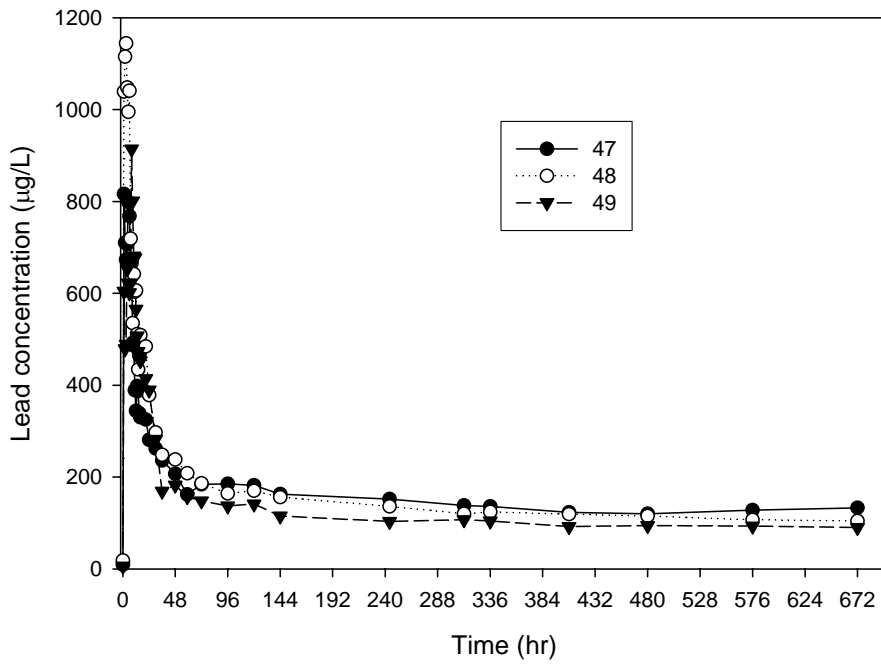


Fig. 2-5 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the whole blood after 50.0 mg Pb/kg dosed.

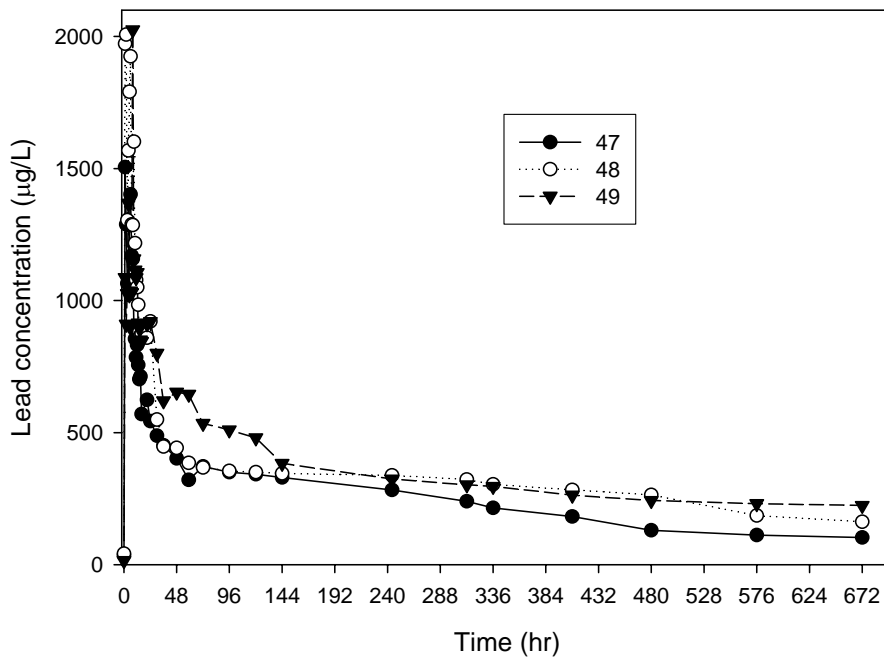


Fig. 2-6 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the blood cell after 50.0 mg Pb/kg dosed.

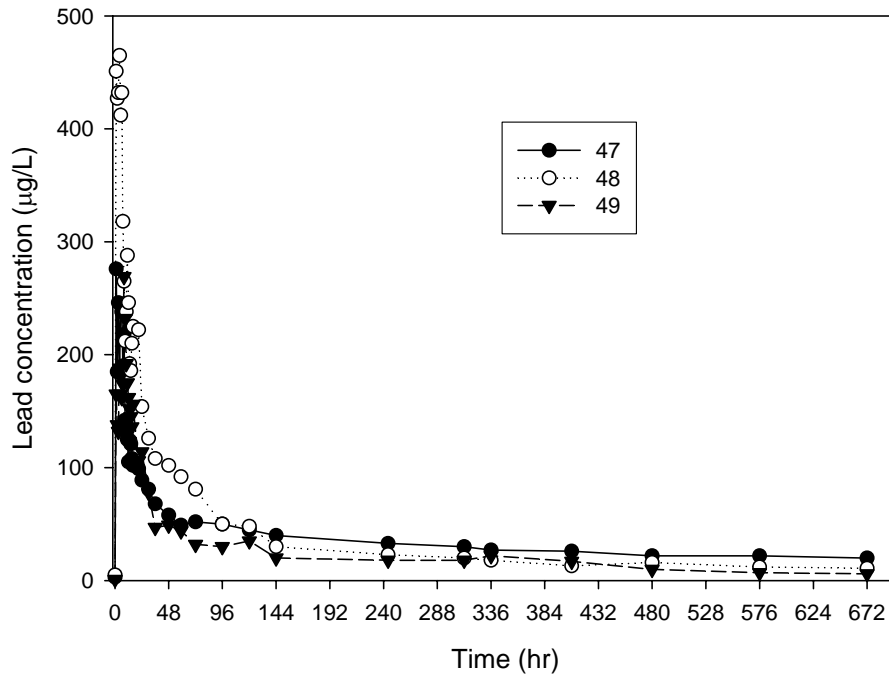


Fig. 2-7 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the plasma after 50.0 mg Pb/kg dosed.

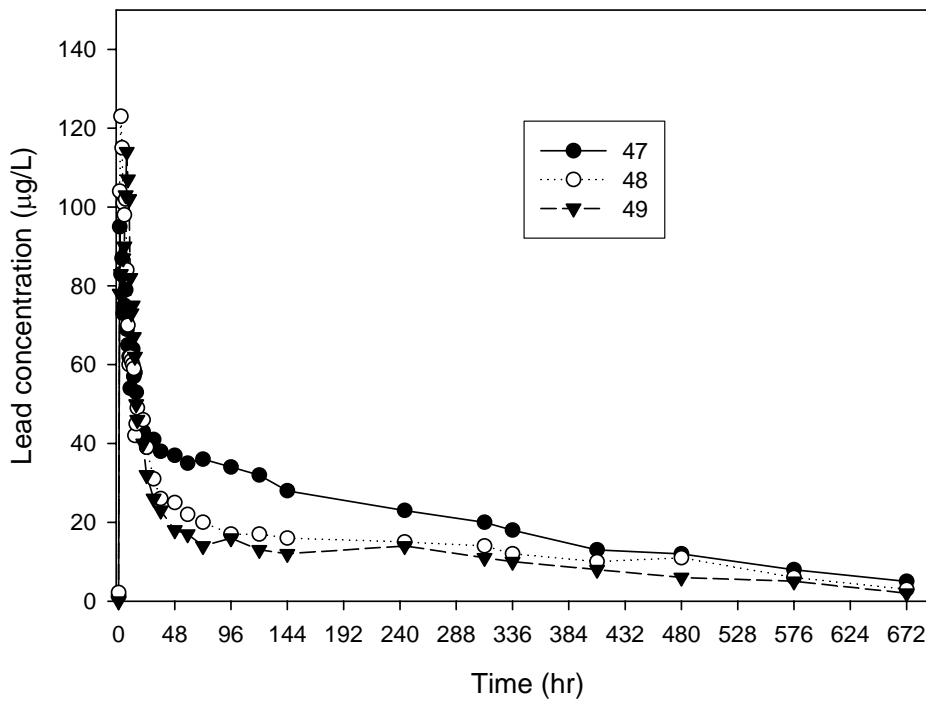


Fig. 2-8 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the serum after 50.0 mg Pb/kg dosed.

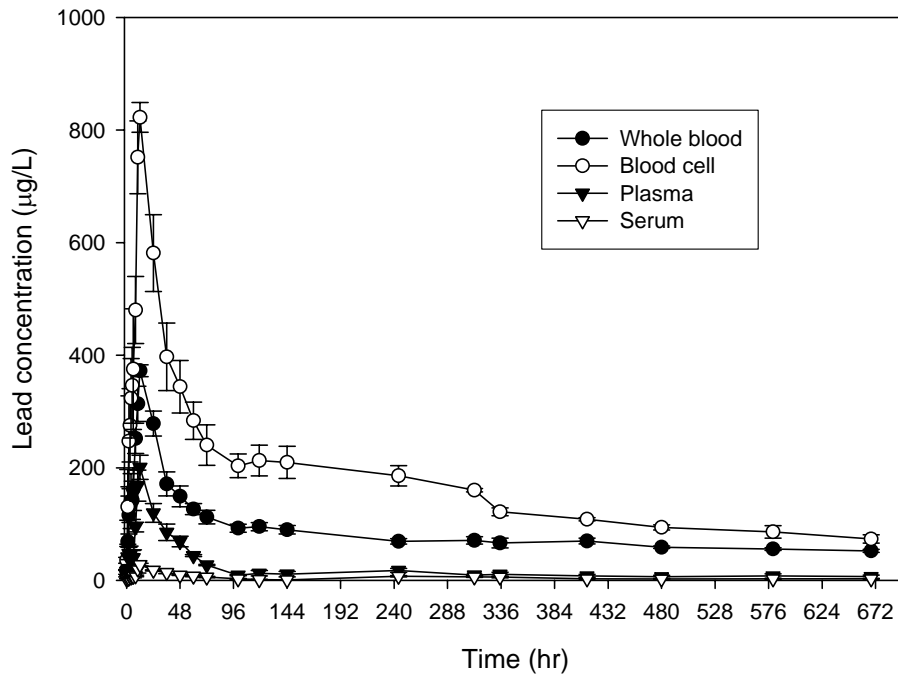


Fig. 2-9 Mean (+/-SE) lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the blood samples after 25.0 mg Pb/kg dosed.

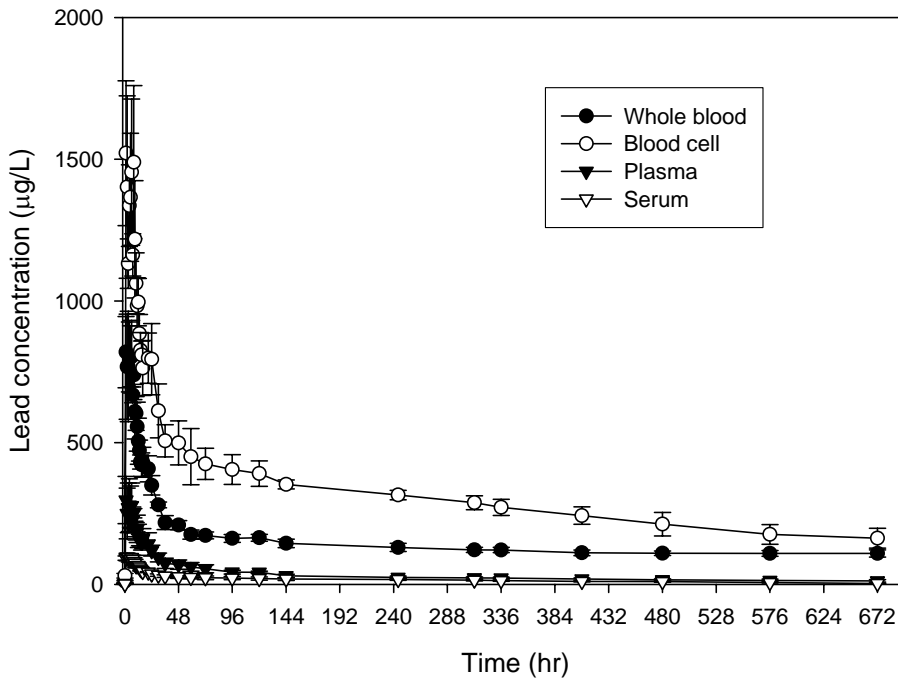


Fig. 2-10 Mean (+/-SE) lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the blood samples after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Table 2-9 Number of white blood cell (WBC; $\times 10^3/\mu\text{L}$) count after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	17.3	18.8	20.1	18.7	0.8
1	18.2	25.6	20.6	21.5	2.2
2	28.4	24.6	23.0	25.3	1.6
3	21.3	24.5	23.3	23.0	0.9
4	23.4	25.0	25.3	24.6	0.6
5	21.8	25.2	24.8	23.9	1.1
6	24.3	24.2	28.9	25.8	1.6
8	24.9	29.9	28.8	27.9	1.5
10	27.5	22.9	26.3	25.6	1.4
12	26.3	24.8	22.3	24.5	1.2
24	19.5	23.1	19.4	20.7	1.2
36	21.1	19.2	24.1	21.5	1.4
48	24.4	22.5	19.4	22.1	1.5
60	18.9	20.8	21.8	20.5	0.9
72	25.9	21.4	19.4	22.2	1.9
100	19.4	20.8	22.5	20.9	0.9
119	23.4	21.4	25.1	23.3	1.1
144	21.2	21.0	19.1	20.4	0.7
244	21.1	19.2	18.3	19.5	0.8
312	24.4	22.5	24.1	23.7	0.6
335	18.9	20.8	19.4	19.7	0.6
413	25.9	21.4	21.8	23.0	1.4
480	19.9	17.5	19.4	18.9	0.7
580	19.5	19.3	19.9	19.6	0.2
668	20.3	19.8	19.4	19.8	0.3

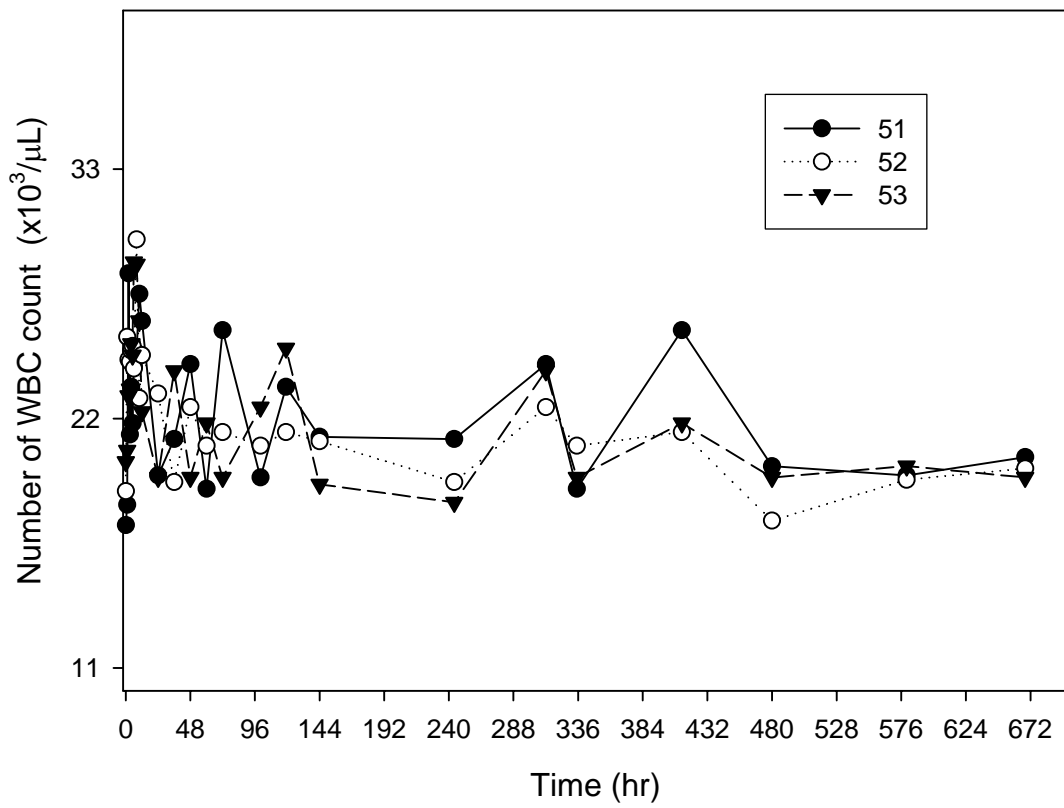


Fig. 2-11 Number of WBC count after 25.0 mg Pb/kg dosed.
(Range: 11-22 x1000/uL)



Table 2-10 Number of white blood cell (WBC; $\times 10^3/\mu\text{L}$) count after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	16.7	31.8	18.1	22.2	4.8
1	15.9	29.1	19.7	21.6	3.9
2	18.4	30.4	19.8	22.9	3.8
3	23.6	26.4	18.0	22.7	2.5
4	24.3	26.6	20.7	23.9	1.7
5	23.5	27.2	23.8	24.8	1.2
6	22.4	26.6	24.9	24.6	1.2
7	22.9	27.6	30.0	26.8	2.1
8	23.5	29.1	29.5	27.4	1.9
9	24.5	29.4	31.3	28.4	2.0
10	24.4	29.2	28.8	27.5	1.5
11	24.9	29.3	31.7	28.6	2.0
12	25.0	30.5	29.0	28.2	1.6
13	24.9	28.4	31.7	28.3	2.0
14	26.0	28.2	28.5	27.6	0.8
15	24.4	30.2	32.9	29.2	2.5
16	24.6	28.7	34.8	29.4	3.0
21	22.8	34.7	27.9	28.5	3.4
24	21.8	28.5	27.9	26.1	2.1
30	25.4	35.8	29.0	30.1	3.0
36	30.4	37.6	29.6	32.5	2.5
48	27.4	37.5	30.9	31.9	3.0
59	31.0	36.9	34.5	34.1	1.7
72	26.5	31.2	35.0	30.9	2.5
96	25.2	26.4	33.1	28.2	2.5
120	24.1	27.3	32.1	27.8	2.3
144	23.4	28.4	31.5	27.8	2.4
244	23.2	26.3	31.2	26.9	2.3
312	23.6	27.2	31.0	27.3	2.1
336	22.6	26.8	32.1	27.2	2.7
408	23.3	26.9	33.0	27.7	2.8
480	23.1	27.1	32.5	27.6	2.7
576	22.8	27.4	32.6	27.6	2.8
672	22.7	27.1	33.6	27.8	3.2

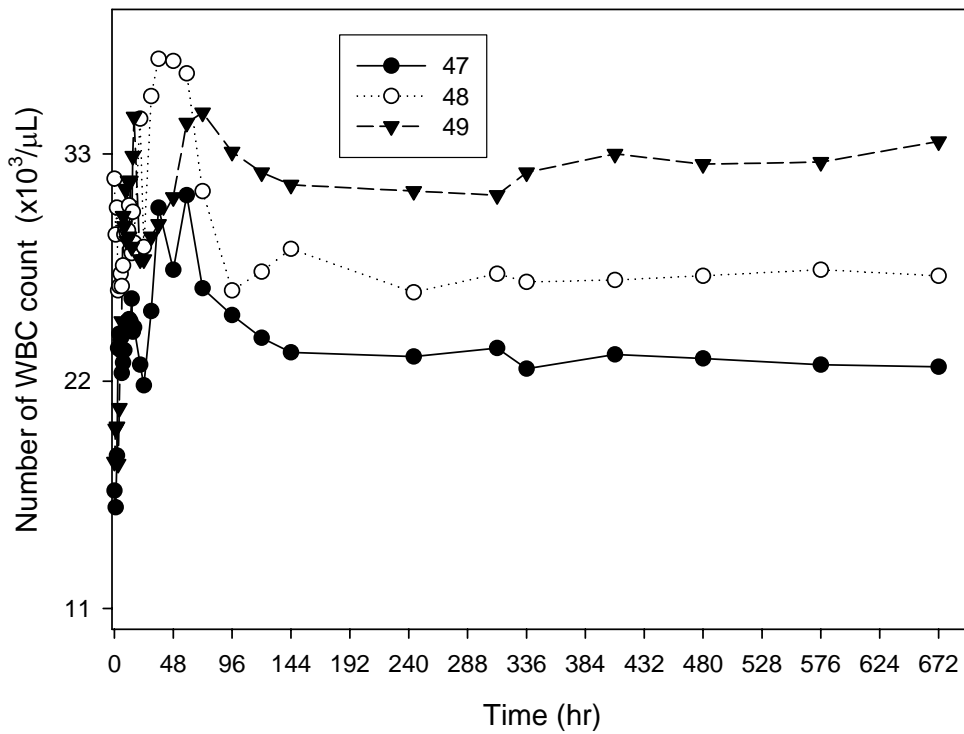


Fig. 2-12 Number of WBC count after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 11-22 x1000/uL)

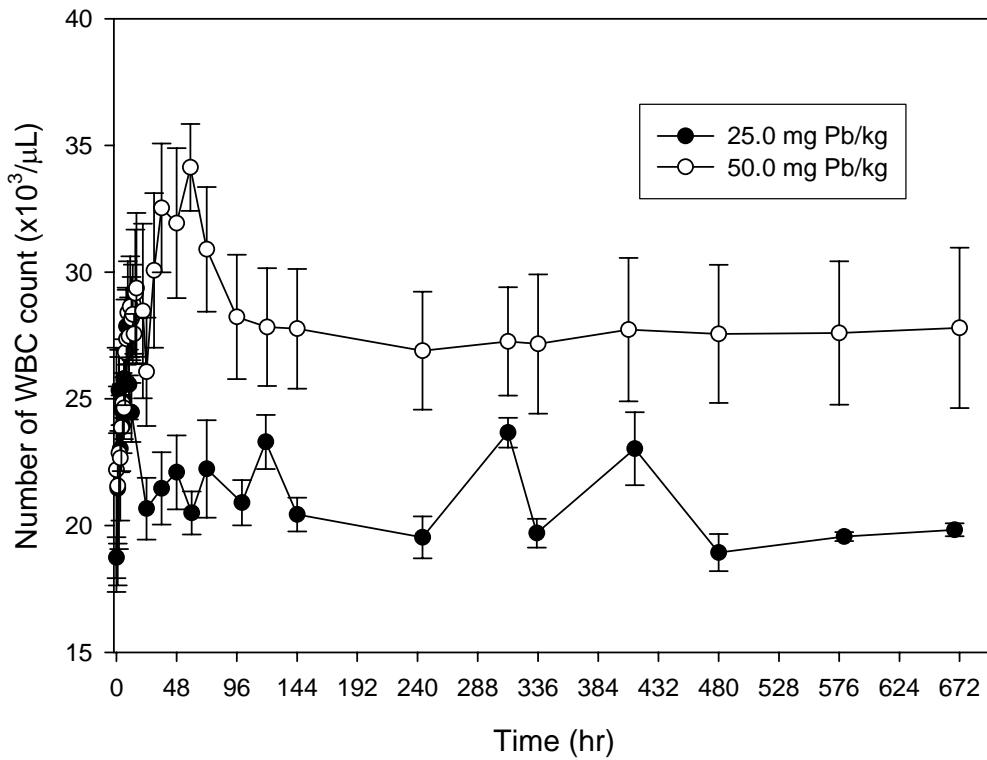


Fig. 2-13 Comparison of number of WBC count after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 11-22 x10³/μL)

Table 2-11 Number of red blood cell (RBC; $\times 10^6/\mu\text{L}$) count after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	5.84	6.91	6.11	6.29	0.32
1	5.90	6.57	5.78	6.08	0.25
2	5.88	6.62	5.91	6.14	0.24
3	6.37	6.75	5.68	6.27	0.31
4	5.88	6.39	5.67	5.98	0.21
5	5.87	6.30	5.93	6.03	0.13
6	5.93	5.84	5.42	5.73	0.16
8	5.93	5.45	5.66	5.68	0.14
10	5.63	4.95	5.27	5.28	0.20
12	5.61	5.26	4.94	5.27	0.19
24	5.95	5.60	4.64	5.40	0.39
36	6.01	6.01	5.93	5.98	0.03
48	6.03	6.02	5.78	5.94	0.08
60	5.90	6.07	5.68	5.88	0.11
72	6.04	5.94	5.80	5.93	0.07
100	5.97	5.80	5.25	5.67	0.22
119	6.03	5.28	5.69	5.67	0.22
144	6.02	5.96	5.81	5.93	0.06
244	6.01	6.01	5.93	5.98	0.03
312	6.03	5.94	5.93	5.97	0.03
335	5.90	5.92	5.96	5.93	0.02
413	6.04	6.01	5.67	5.91	0.12
480	6.05	6.08	5.80	5.98	0.09
580	5.88	5.91	5.97	5.92	0.03
668	5.97	5.94	5.79	5.90	0.06

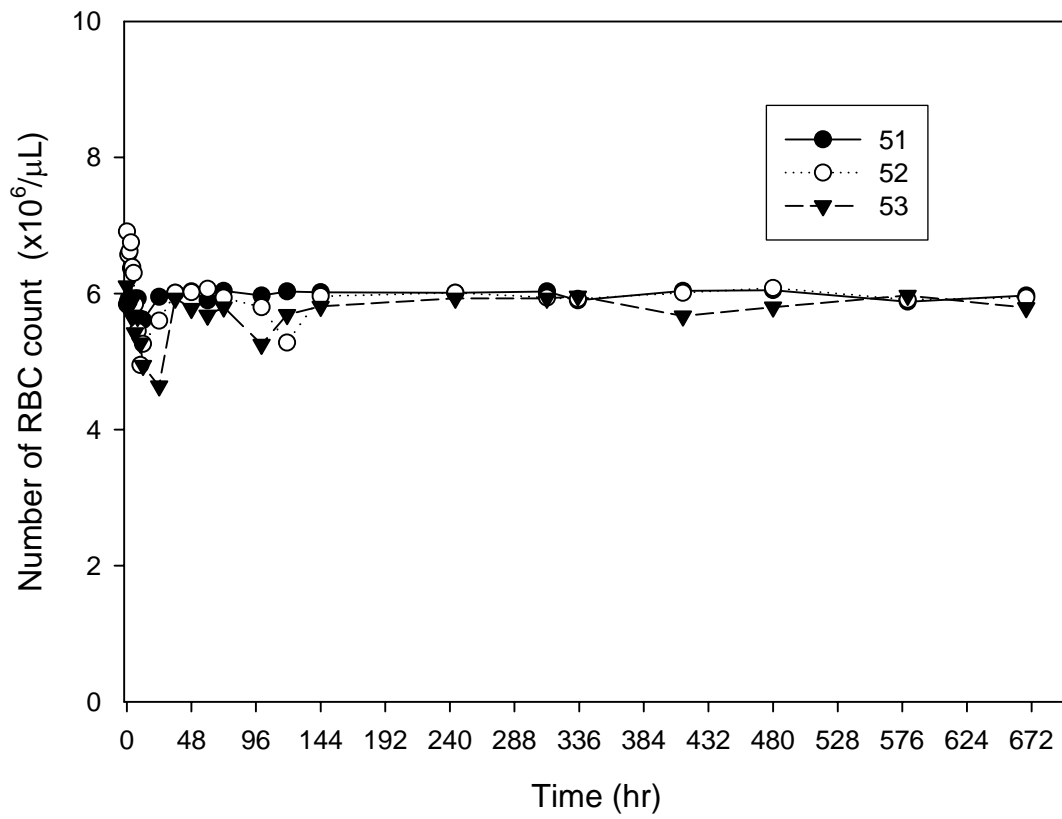


Fig. 2-14 Number of RBC count after 25.0 mg Pb/kg dosed.
(Range: 5-7 x10⁶/uL)



Table 2-12 Number of red blood cell (RBC; $\times 10^6/\mu\text{L}$) count after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	6.89	7.42	6.84	7.05	0.19
1	7.47	6.36	6.53	6.79	0.35
2	6.72	6.60	6.67	6.66	0.03
3	6.35	6.04	6.98	6.46	0.28
4	6.68	6.11	7.10	6.63	0.29
5	6.60	6.33	7.15	6.69	0.24
6	6.13	6.06	7.25	6.48	0.39
7	7.25	5.68	7.14	6.69	0.51
8	7.04	6.18	6.63	6.62	0.25
9	6.15	5.67	8.12	6.65	0.75
10	7.13	6.31	6.58	6.67	0.24
11	6.12	5.84	7.05	6.34	0.37
12	6.15	6.17	6.86	6.39	0.23
13	6.25	7.12	6.90	6.76	0.26
14	7.15	7.55	6.42	7.04	0.33
15	6.61	6.00	6.47	6.36	0.18
16	6.54	6.22	7.14	6.63	0.27
21	6.88	6.18	6.09	6.38	0.25
24	6.60	5.64	6.01	6.08	0.28
30	6.54	5.59	5.60	5.91	0.32
36	6.36	5.03	5.71	5.70	0.38
48	6.16	5.70	5.52	5.79	0.19
59	6.07	5.71	5.54	5.77	0.16
72	6.64	5.45	4.81	5.63	0.54
96	6.08	5.47	4.53	5.36	0.45
120	6.18	5.24	5.17	5.53	0.33
144	5.88	5.46	5.03	5.46	0.25
244	5.66	5.22	5.02	5.30	0.19
312	5.72	5.12	4.93	5.26	0.24
336	5.42	5.10	4.94	5.15	0.14
408	5.45	5.11	4.90	5.15	0.16
480	5.38	5.10	4.89	5.12	0.14
576	5.44	5.04	4.92	5.13	0.16
672	5.39	5.06	4.90	5.12	0.14

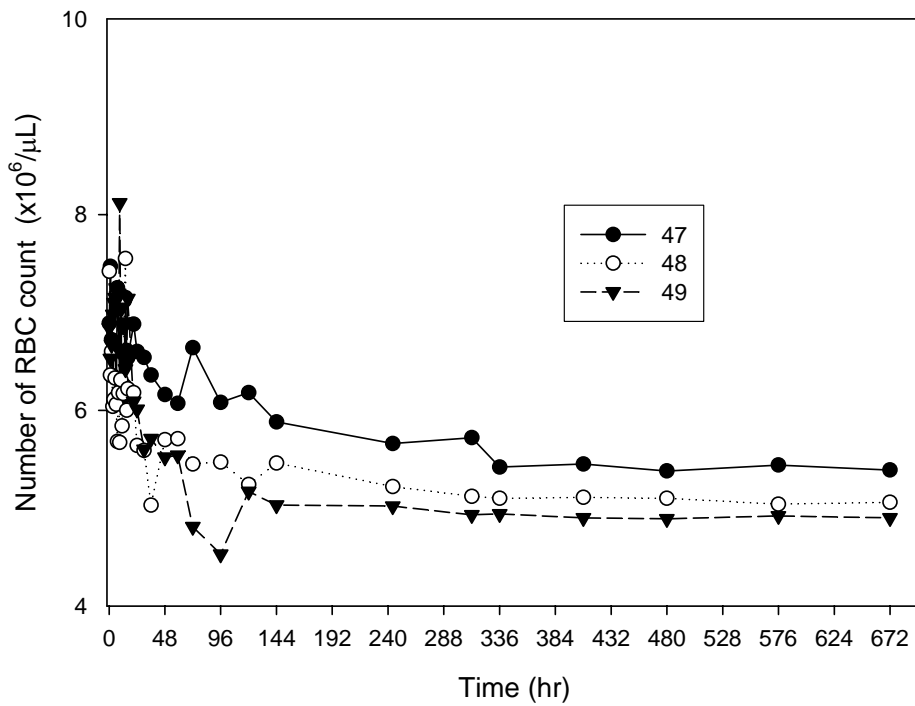


Fig. 2-15 Number of RBC count after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 5-7 x10⁶/μL)

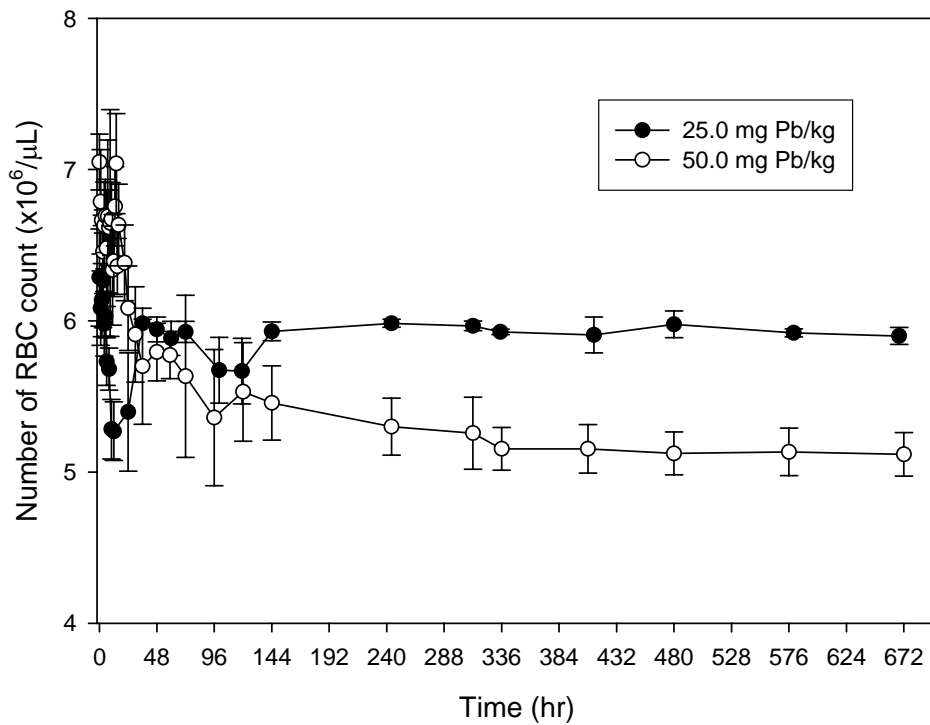


Fig. 2-16 Comparison of number of RBC count after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 5-7 x10⁶/μL)

Table 2-13 Hemoglobin data (Hb; g/dL) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	12.4	12.3	12.1	12.3	0.1
1	12.1	12.7	11.4	12.1	0.4
2	11.9	12.8	11.6	12.1	0.4
3	12.5	13.3	11.0	12.3	0.7
4	12.2	11.8	11.1	11.7	0.3
5	11.9	12.7	11.4	12.0	0.4
6	12.2	11.6	10.7	11.5	0.4
8	12.9	11.4	11.2	11.8	0.5
10	11.6	10.1	10.5	10.7	0.4
12	11.8	11.3	9.9	11.0	0.6
24	11.9	11.2	9.2	10.8	0.8
36	11.5	11.8	11.7	11.7	0.1
48	11.8	11.5	12.2	11.8	0.2
60	11.7	11.3	11.7	11.6	0.1
72	11.9	10.9	11.5	11.4	0.3
100	11.7	11.1	10.4	11.1	0.4
119	12.0	10.2	11.1	11.1	0.5
144	12.1	11.0	11.3	11.5	0.3
244	11.7	11.3	11.6	11.5	0.1
312	11.8	11.2	11.7	11.6	0.2
335	11.7	11.7	11.5	11.6	0.1
413	11.9	11.5	11.7	11.7	0.1
480	11.1	11.2	11.5	11.3	0.1
580	11.8	11.6	11.5	11.6	0.1
668	11.3	10.9	11.1	11.1	0.1

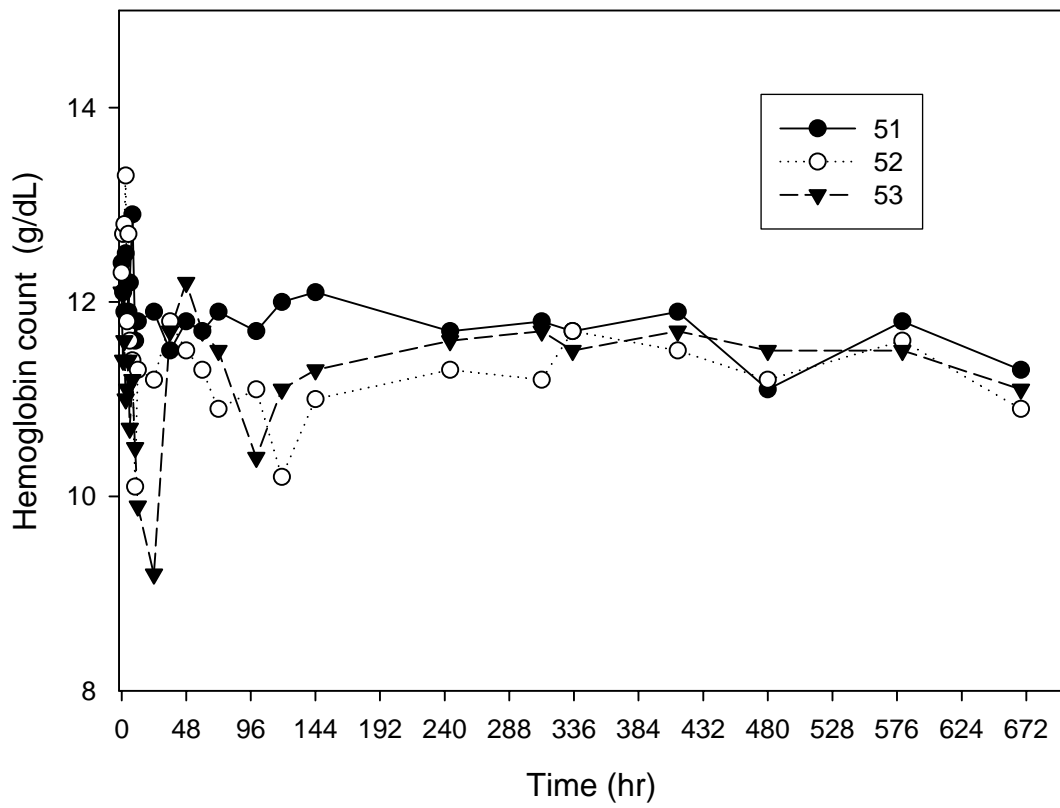


Fig. 2-17 Hemoglobin count after 25.0 mg Pb/kg dosed.
(Range: 9-13 g/dL)



Table 2-14 Hemoglobin data (Hb; g/dL) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	13.7	13.2	13.3	13.4	0.2
1	12.6	11.8	12.4	12.3	0.2
2	12.2	12.2	12.3	12.2	0.0
3	12.7	11.9	12.3	12.3	0.2
4	12.9	11.1	13.5	12.5	0.7
5	12.9	11.9	13.4	12.7	0.4
6	12.3	11.8	12.9	12.3	0.3
7	12.1	10.7	13.6	12.1	0.8
8	12.1	12.2	12.8	12.4	0.2
9	12.5	10.7	13.2	12.1	0.7
10	11.9	11.8	12.6	12.1	0.3
11	12.4	10.9	12.9	12.1	0.6
12	12.1	11.9	13.1	12.4	0.4
13	13.2	12.6	13.7	13.2	0.3
14	13.1	12.0	12.8	12.6	0.3
15	13.5	12.2	12.4	12.7	0.4
16	13.6	11.5	11.9	12.3	0.6
21	13.5	11.2	11.5	12.1	0.7
24	13.1	10.6	11.3	11.7	0.7
30	12.3	10.6	10.8	11.2	0.5
36	12.0	9.7	10.5	10.7	0.7
48	12.0	10.9	10.7	11.2	0.4
59	12.5	11.1	10.4	11.3	0.6
72	12.4	10.8	9.6	10.9	0.8
96	12.3	10.3	9.5	10.7	0.8
120	12.9	10.8	10.0	11.2	0.9
144	12.0	11.0	10.2	11.1	0.5
244	12.1	10.9	10.1	11.0	0.6
312	12.0	11.1	10.3	11.1	0.5
336	12.3	10.2	11.0	11.2	0.6
408	12.1	10.4	10.6	11.0	0.5
480	12.4	11.2	10.7	11.4	0.5
576	12.2	10.4	10.4	11.0	0.6
672	12.0	10.7	10.1	10.9	0.6

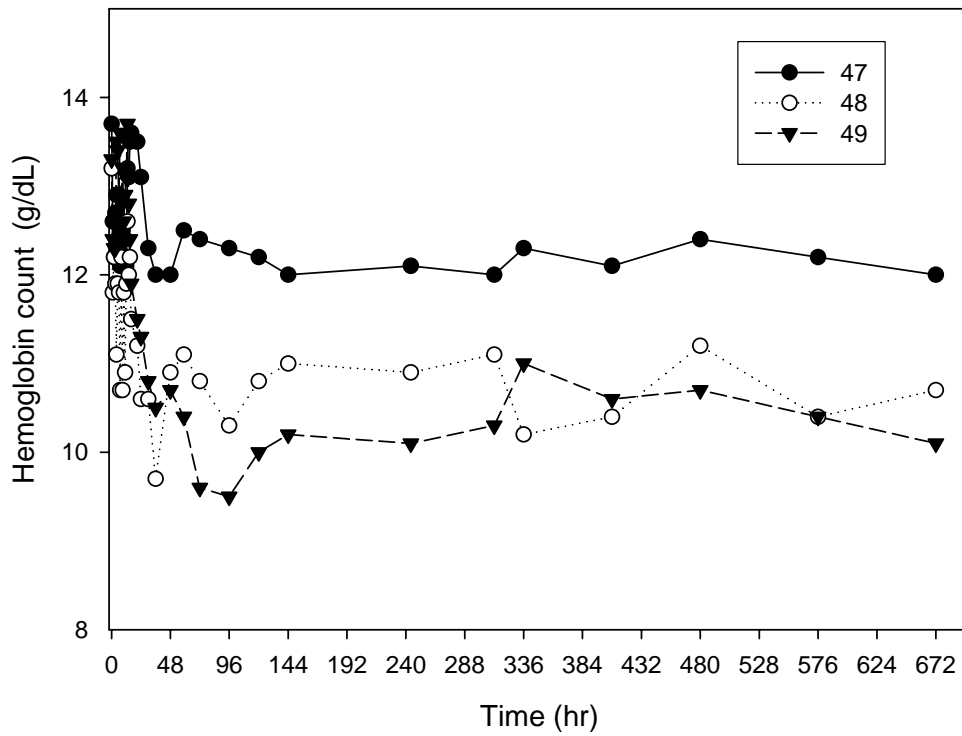


Fig. 2-18 Hemoglobin count after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 9-13 g/dL)

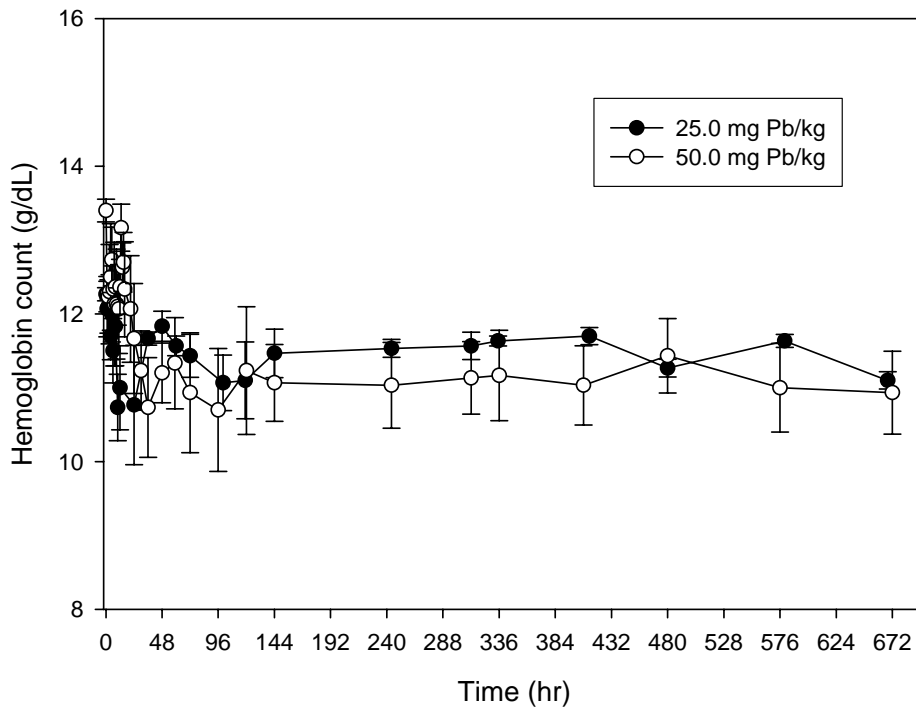


Fig. 2-19 Comparison of hemoglobin count after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 9-13 g/dL)

Table 2-15 Hemotocrit data (Hct; %) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	38.7	49.9	39.8	42.8	3.6
1	38.9	48.7	37.3	41.6	3.6
2	38.4	43.4	38.1	40.0	1.7
3	43.9	43.1	36.1	41.0	2.5
4	38.3	34.1	35.1	35.8	1.3
5	38.8	40.2	36.3	38.4	1.1
6	38.6	38.7	34.1	37.1	1.5
8	38.0	34.3	35.6	36.0	1.1
10	36.5	31.9	32.4	33.6	1.5
12	35.9	35.5	32.9	34.8	0.9
24	38.7	38.5	33.5	36.9	1.7
36	40.8	39.6	37.4	39.3	1.0
48	39.2	43.1	45.5	42.6	1.8
60	37.6	41.6	40.7	40.0	1.2
72	38.7	48.3	37.5	41.5	3.4
100	37.7	37.4	33.5	36.2	1.4
119	39.1	33.5	37.0	36.5	1.6
144	41.4	43.2	42.6	42.4	0.5
244	40.8	39.6	37.6	39.3	0.9
312	39.2	43.1	37.4	39.9	1.7
335	37.6	41.6	45.5	41.6	2.3
413	38.7	48.3	40.7	42.6	2.9
480	40.2	39.4	37.5	39.0	0.8
580	39.0	44.2	42.5	41.9	1.5
668	39.2	42.5	38.9	40.2	1.2

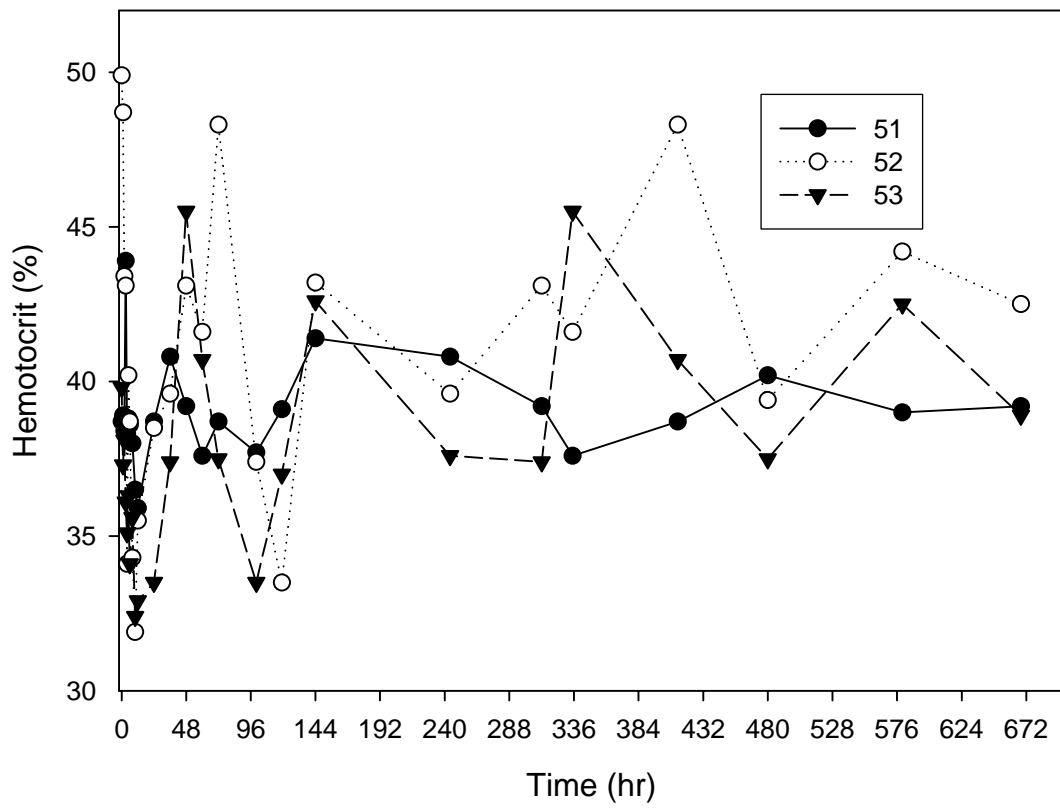


Fig. 2-20 Hemotocrit data after 25.0 mg Pb/kg dosed.
(Range: 36-43 %)



Table 2-16 Hemotocrit data (Hct; %) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	47.2	46.8	48.5	47.5	0.5
1	54.0	38.9	46.9	46.6	4.4
2	47.0	44.4	46.4	45.9	0.8
3	41.6	36.1	48.4	42.0	3.6
4	45.7	35.8	48.5	43.3	3.9
5	42.4	38.6	45.5	42.2	2.0
6	44.1	35.2	47.4	42.2	3.6
7	52.2	35.1	55.3	47.5	6.3
8	43.5	37.9	43.4	41.6	1.9
9	42.8	34.6	52.1	43.2	5.1
10	46.6	39.6	40.0	42.1	2.3
11	37.0	38.6	48.0	41.2	3.4
12	38.1	36.1	41.5	38.6	1.6
13	45.0	50.7	51.8	49.2	2.1
14	44.9	52.3	49.2	48.8	2.1
15	50.8	35.9	47.7	44.8	4.5
16	50.2	42.1	47.2	46.5	2.4
21	49.0	39.3	42.7	43.7	2.8
24	45.9	38.2	37.6	40.6	2.7
30	45.5	36.5	34.2	38.7	3.4
36	44.2	32.6	38.7	38.5	3.4
48	37.2	32.2	34.1	34.5	1.5
59	36.6	32.4	39.2	36.1	2.0
72	45.4	31.9	32.8	36.7	4.4
96	45.7	32.3	35.5	37.8	4.0
120	45.3	34.4	45.9	41.9	3.7
144	35.8	38.4	36.4	36.9	0.8
244	38.2	34.6	38.6	37.1	1.3
312	39.3	36.5	38.9	38.2	0.9
336	40.2	37.3	36.9	38.1	1.0
408	41.0	36.1	40.1	39.1	1.5
480	39.3	35.2	42.3	38.9	2.1
576	39.4	35.8	41.2	38.8	1.6
672	40.6	35.9	43.1	39.9	2.1

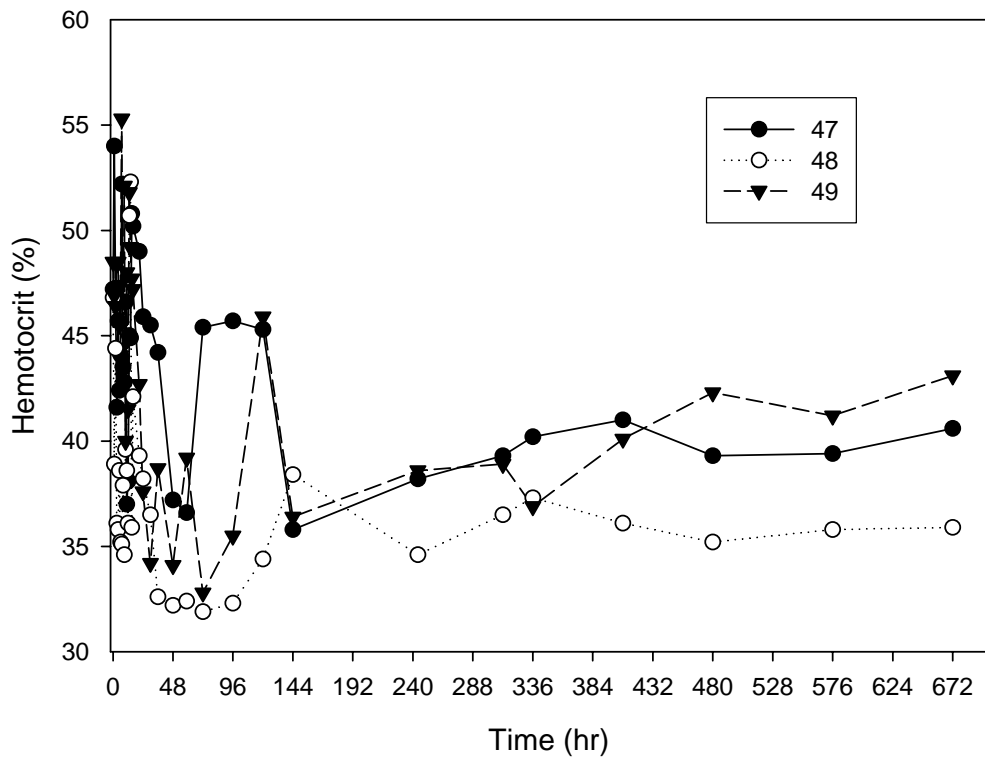


Fig. 2-21 Hemotocrit data after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 36-43 %)

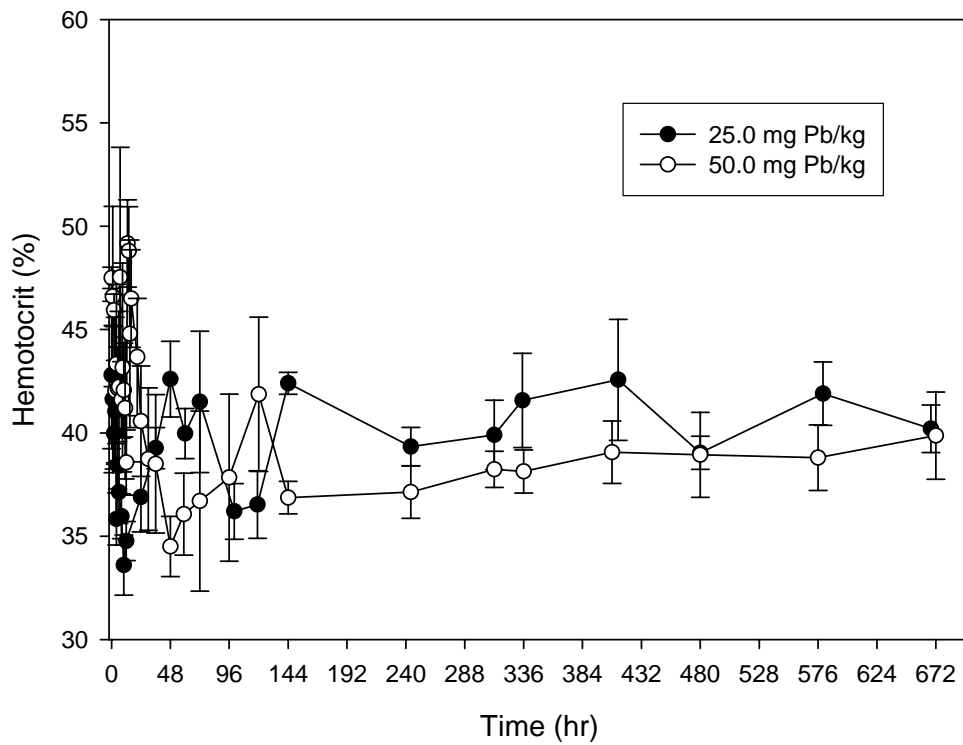


Fig. 2-22 Comparison of hemotocrit after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 36-43%)

Table 2-17 Data of mean corpuscular volume (MCV; fL) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	66.3	72.2	65.1	67.9	2.2
1	65.9	74.1	64.5	68.2	3.0
2	65.3	65.6	64.5	65.1	0.3
3	68.9	63.9	63.6	65.5	1.7
4	65.1	63.3	61.9	63.4	0.9
5	66.1	63.8	61.2	63.7	1.4
6	65.1	65.9	62.9	64.6	0.9
8	64.1	62.9	62.9	63.3	0.4
10	64.8	64.4	61.5	63.6	1.0
12	64.0	66.9	66.6	65.8	0.9
24	65.0	68.8	72.2	68.7	2.1
36	67.9	65.0	63.1	65.3	1.4
48	65.0	64.7	64.8	64.8	0.1
60	63.7	64.6	67.4	65.2	1.1
72	64.1	70.6	64.7	66.5	2.1
100	63.1	64.5	63.8	63.8	0.4
119	64.8	63.4	65.0	64.4	0.5
144	65.8	72.5	73.3	70.5	2.4
244	67.9	65.0	63.4	65.4	1.3
312	65.0	64.7	63.1	64.3	0.6
335	63.7	64.6	64.8	64.4	0.3
413	64.1	70.6	67.4	67.4	1.9
480	64.7	64.8	64.7	64.7	0.0
580	66.3	65.8	69.2	67.1	1.1
668	65.7	66.7	67.2	66.5	0.4

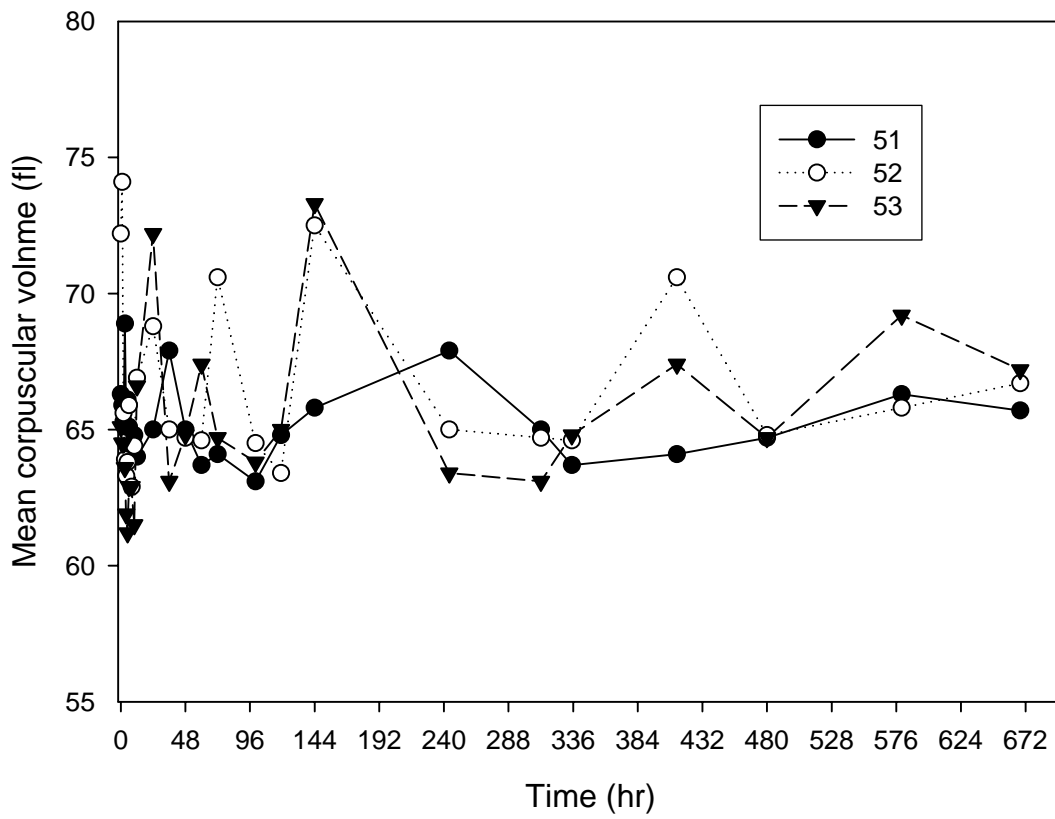


Fig. 2-23 Mean corpuscular volume (MCV) after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 52-62 fl)



Table 2-18 Data of mean corpuscular volume (MCV; fL) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	68.5	63.1	70.9	67.5	2.3
1	72.3	61.2	71.8	68.4	3.6
2	69.9	67.3	69.4	68.9	0.8
3	65.5	59.8	69.3	64.9	2.8
4	68.4	58.6	68.3	65.1	3.3
5	64.2	61.0	63.6	62.9	1.0
6	71.9	58.1	65.4	65.1	4.0
7	72.0	61.8	77.5	70.4	4.6
8	61.8	61.3	65.5	62.9	1.3
9	69.6	61.0	64.2	64.9	2.5
10	65.4	62.8	60.8	63.0	1.3
11	60.5	66.1	68.1	64.9	2.3
12	62.0	58.5	60.5	60.3	1.0
13	72.0	71.2	75.1	72.8	1.2
14	62.8	69.3	76.6	69.6	4.0
15	76.9	59.8	73.7	70.1	5.2
16	76.8	67.7	66.1	70.2	3.3
21	71.2	63.6	70.1	68.3	2.4
24	69.5	67.7	62.6	66.6	2.1
30	69.4	65.3	61.1	65.3	2.4
36	69.5	64.8	67.8	67.4	1.4
48	60.4	56.5	61.8	59.6	1.6
59	59.8	60.7	70.8	63.8	3.5
72	68.4	58.5	68.2	65.0	3.3
96	75.2	59.0	62.9	65.7	4.9
120	73.3	65.6	71.1	70.0	2.3
144	60.9	70.3	70.2	67.1	3.1
244	65.3	64.2	70.3	66.6	1.9
312	64.2	63.5	71.2	66.3	2.5
336	60.4	66.0	70.4	65.6	2.9
408	63.1	60.7	69.2	64.3	2.5
480	62.5	61.2	64.5	62.7	1.0
576	62.8	60.3	65.8	63.0	1.6
672	63.1	59.9	66.7	63.2	2.0

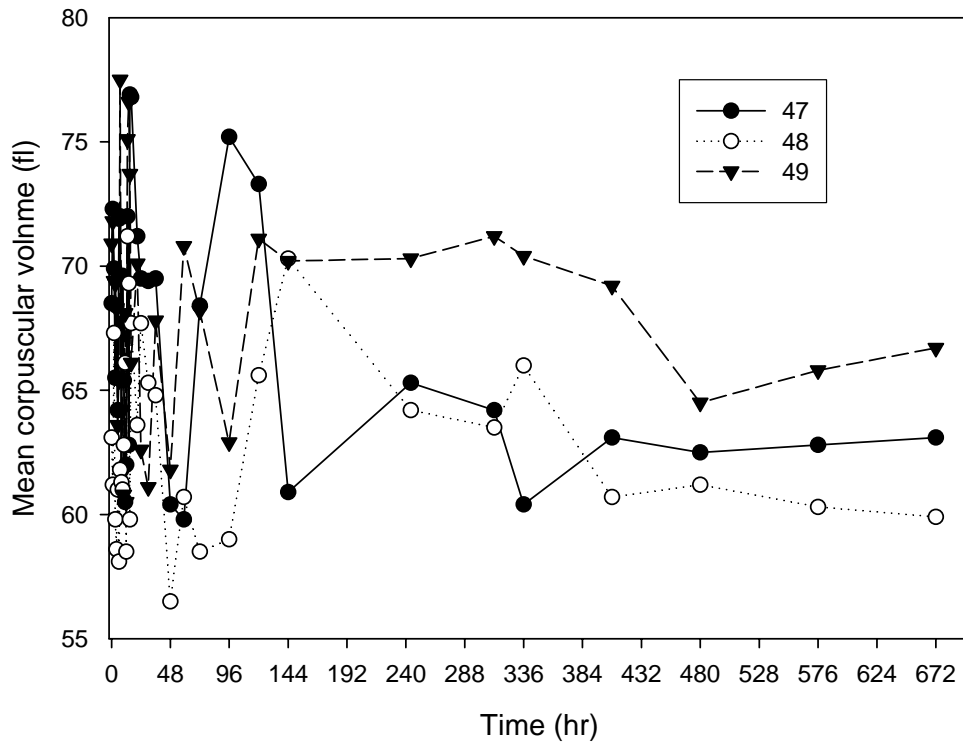


Fig. 2-24 Mean corpuscular volume (MCV) after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 52-62 fL)

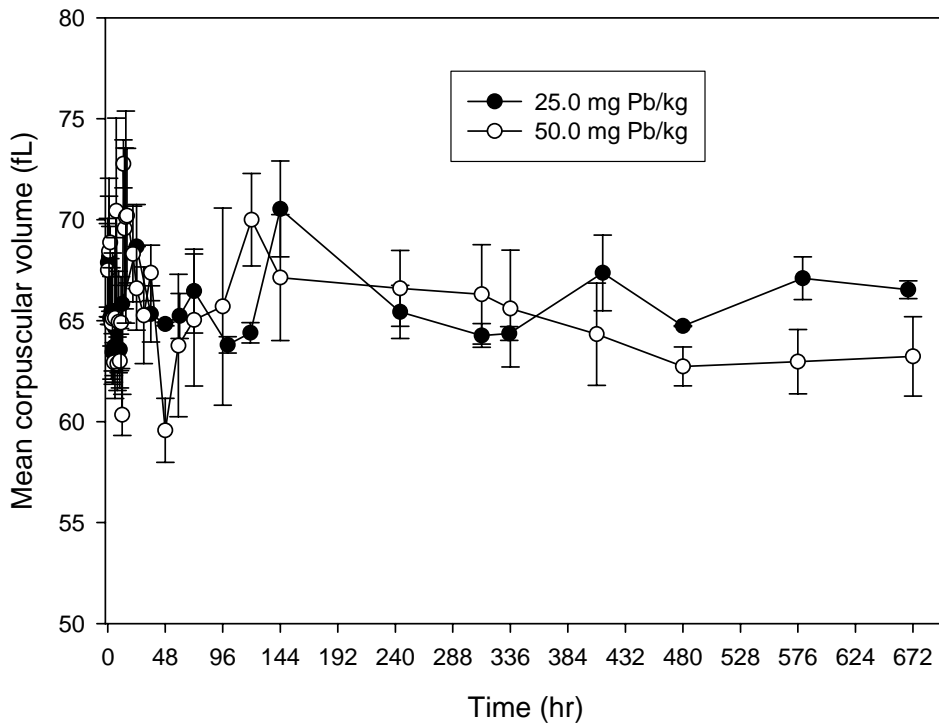


Fig. 2-25 Comparison of mean corpuscular volume (MCV) after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 52-62 fL)

Table 2-19 Data of mean corpuscular hemoglobin (MCH; pg) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	19.5	17.8	19.8	19.0	0.6
1	20.5	19.3	19.7	19.8	0.4
2	20.2	19.3	19.6	19.7	0.3
3	19.6	19.7	19.4	19.6	0.1
4	20.7	21.9	19.6	20.7	0.7
5	20.3	20.2	19.2	19.9	0.4
6	20.6	19.8	19.7	20.0	0.3
8	21.8	20.9	19.8	20.8	0.6
10	20.6	20.4	19.9	20.3	0.2
12	21.0	21.5	20.0	20.8	0.4
24	20.0	20.0	19.8	19.9	0.1
36	20.8	20.5	19.7	20.3	0.3
48	19.6	19.2	17.4	18.7	0.7
60	19.8	20.3	19.4	19.8	0.3
72	19.7	19.9	19.8	19.8	0.1
100	19.6	20.0	19.8	19.8	0.1
119	19.9	19.3	19.5	19.6	0.2
144	20.2	19.6	19.4	19.7	0.2
244	20.8	20.5	19.6	20.3	0.4
312	19.6	19.2	19.7	19.5	0.2
335	19.8	20.3	17.4	19.2	0.9
413	19.7	19.9	19.4	19.7	0.1
480	19.8	19.9	19.8	19.8	0.0
580	20.1	19.3	18.7	19.4	0.4
668	20.6	21.0	19.2	20.3	0.5

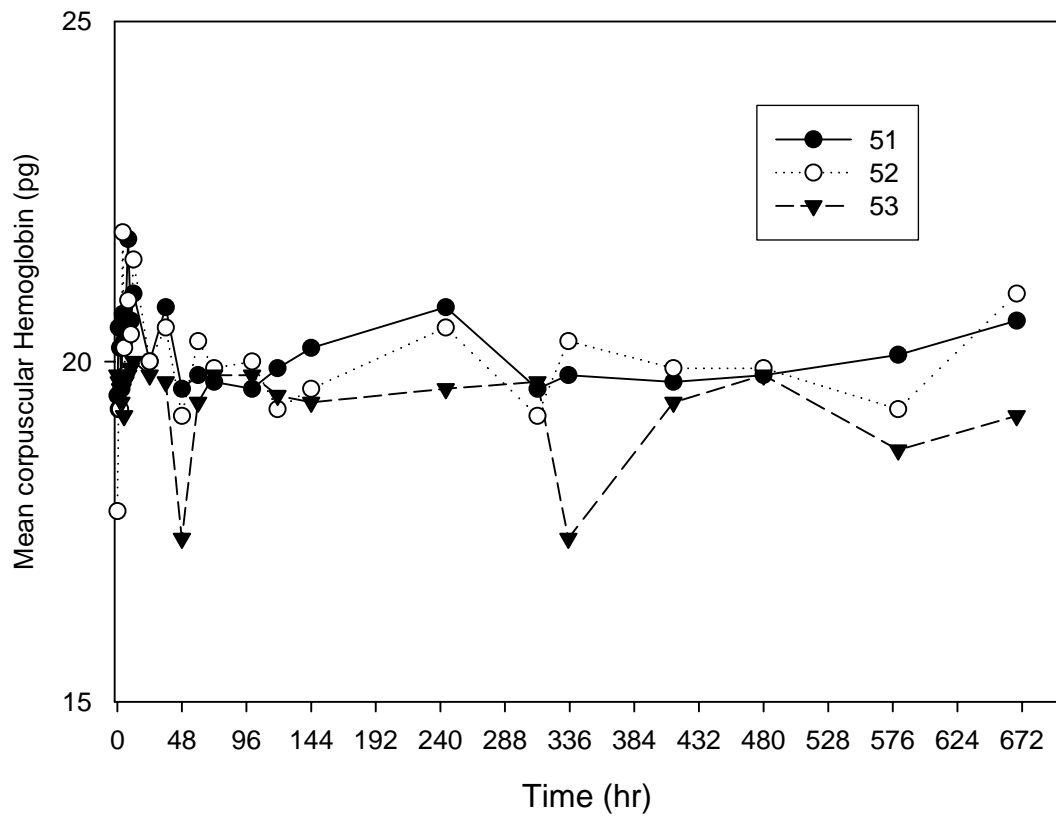


Fig. 2-26 Mean corpuscular hemoglobin (MCH) after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 17-24 pg)



Table 2-20 Data of mean corpuscular hemoglobin (MCH; pg) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	19.9	17.8	19.4	19.0	0.6
1	19.5	18.6	19.0	19.0	0.3
2	19.9	18.5	20.1	19.5	0.5
3	20.0	19.7	17.6	19.1	0.8
4	19.3	18.2	19.0	18.8	0.3
5	19.5	18.8	18.7	19.0	0.3
6	20.1	19.5	17.8	19.1	0.7
7	16.7	18.8	19.0	18.2	0.7
8	19.5	19.7	19.3	19.5	0.1
9	20.3	18.9	16.3	18.5	1.2
10	19.2	18.7	19.1	19.0	0.2
11	20.3	18.7	18.3	19.1	0.6
12	19.7	19.3	19.1	19.4	0.2
13	21.1	17.7	19.9	19.6	1.0
14	19.6	15.9	19.9	18.5	1.3
15	20.4	20.3	20.1	20.3	0.1
16	20.8	18.5	19.1	19.5	0.7
21	19.6	18.1	18.9	18.9	0.4
24	19.8	18.8	18.8	19.1	0.3
30	18.8	19.0	19.3	19.0	0.1
36	18.0	19.3	18.4	18.6	0.4
48	19.5	19.1	19.4	19.3	0.1
59	20.6	19.4	18.8	19.6	0.5
72	20.6	19.8	20.0	20.1	0.2
96	21.4	18.8	21.0	20.4	0.8
120	20.9	20.6	21.6	21.0	0.3
144	20.4	20.1	20.1	20.2	0.1
244	20.3	20.0	21.0	20.4	0.3
312	20.6	20.3	20.4	20.4	0.1
336	20.8	19.9	19.9	20.2	0.3
408	20.9	19.4	20.8	20.4	0.5
480	20.4	19.5	21.0	20.3	0.4
576	20.9	18.9	20.5	20.1	0.6
672	21.0	19.6	19.4	20.0	0.5

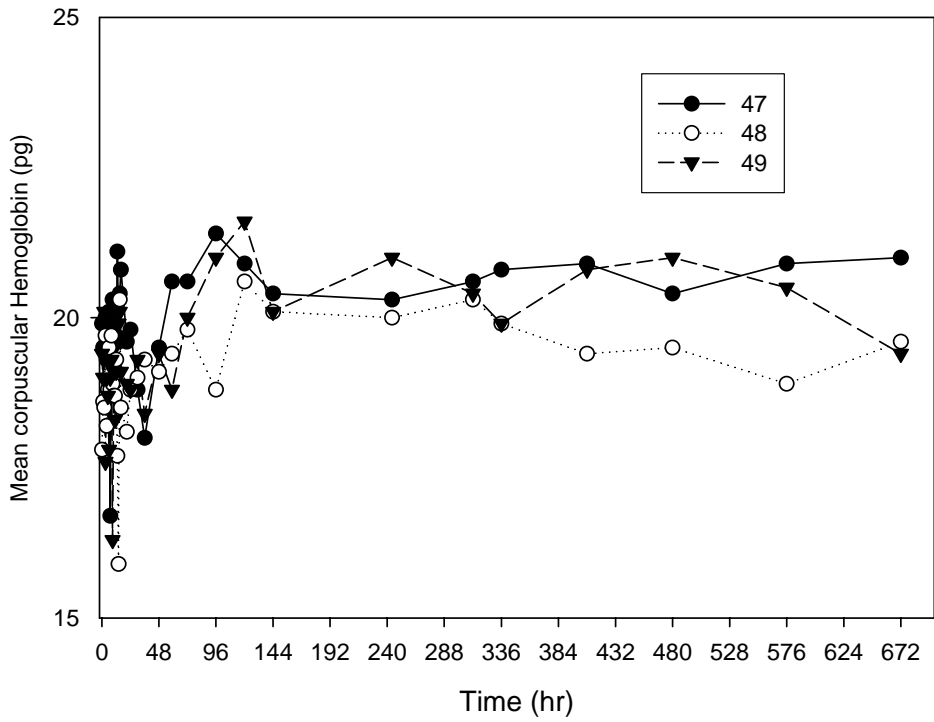


Fig. 2-27 Mean corpuscular hemoglobin (MCH) after 50.0 mg Pb/kg dosed (Range: 17-24 pg)

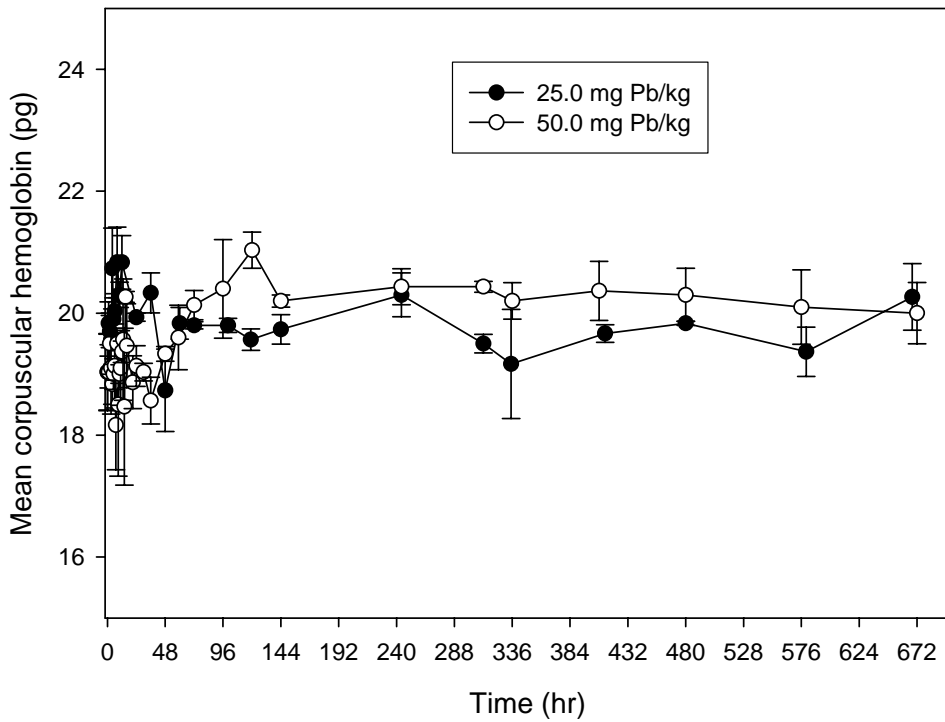


Fig. 2-28 Comparison of mean corpuscular hemoglobin (MCH) after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 17-24 pg)

Table 2-21 Data of mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC; g/dL) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	29.5	24.6	30.4	28.2	1.8
1	31.1	26.1	30.6	29.3	1.6
2	31.0	29.5	30.4	30.3	0.4
3	28.5	30.9	30.5	30.0	0.7
4	31.9	34.6	31.6	32.7	1.0
5	30.7	31.6	31.4	31.2	0.3
6	31.6	30.0	31.4	31.0	0.5
8	33.9	33.2	31.5	32.9	0.7
10	31.8	31.7	32.4	32.0	0.2
12	32.9	32.1	30.1	31.7	0.8
24	30.7	29.1	27.5	29.1	0.9
36	30.6	31.6	31.3	31.2	0.3
48	30.1	29.7	26.8	28.9	1.0
60	31.1	31.5	28.7	30.4	0.9
72	30.7	28.2	30.7	29.9	0.8
100	31.0	31.0	31.0	31.0	0.0
119	30.7	30.4	30.0	30.4	0.2
144	30.7	27.1	26.5	28.1	1.3
244	30.6	31.6	30.9	31.0	0.3
312	30.1	29.7	31.3	30.4	0.5
335	31.1	31.5	26.8	29.8	1.5
413	30.7	28.2	28.7	29.2	0.8
480	30.6	30.7	30.7	30.7	0.0
580	30.3	29.4	27.1	28.9	1.0
668	31.4	31.5	28.5	30.5	1.0

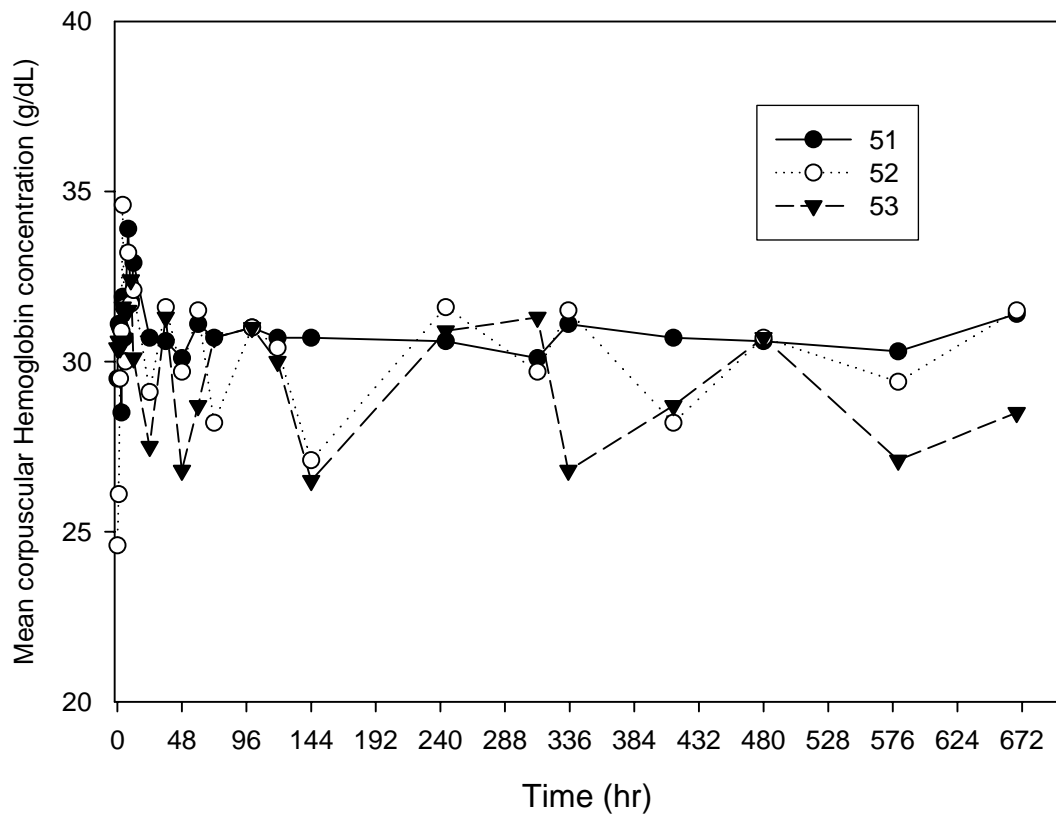


Fig. 2-29 Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 29-34 g/dL)



Table 2-22 Data of mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC; g/dL) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	29.0	28.2	27.4	28.2	0.5
1	27.0	30.3	26.4	27.9	1.2
2	28.5	27.5	29.0	28.3	0.4
3	30.5	33.0	25.4	29.6	2.2
4	28.2	31.0	27.8	29.0	1.0
5	30.4	30.8	29.5	30.2	0.4
6	27.9	33.5	27.2	29.5	2.0
7	23.2	30.5	24.6	26.1	2.2
8	31.5	32.2	29.5	31.1	0.8
9	29.2	30.9	25.3	28.5	1.7
10	29.4	29.8	31.5	30.2	0.6
11	33.5	28.2	26.9	29.5	2.0
12	31.8	33.0	31.6	32.1	0.4
13	29.3	24.9	26.4	26.9	1.3
14	31.2	22.9	26.0	26.7	2.4
15	26.6	34.0	27.3	29.3	2.4
16	27.1	27.3	30.1	28.2	1.0
21	27.6	28.5	26.9	27.7	0.5
24	28.5	27.7	30.1	28.8	0.7
30	27.1	29.0	31.6	29.2	1.3
36	27.1	29.8	27.1	28.0	0.9
48	32.3	33.9	31.4	32.5	0.7
59	34.4	33.7	26.5	31.5	2.5
72	30.2	33.6	29.3	31.0	1.3
96	28.4	31.9	30.1	30.1	1.0
120	28.5	31.4	29.0	29.6	0.9
144	33.5	28.6	31.9	31.3	1.4
244	32.1	29.3	29.8	30.4	0.9
312	30.2	29.6	30.2	30.0	0.2
336	31.2	30.1	30.4	30.6	0.3
408	30.3	29.4	31.6	30.4	0.6
480	30.4	29.8	31.0	30.4	0.3
576	29.8	31.2	30.9	30.6	0.4
672	29.5	32.0	30.4	30.6	0.7

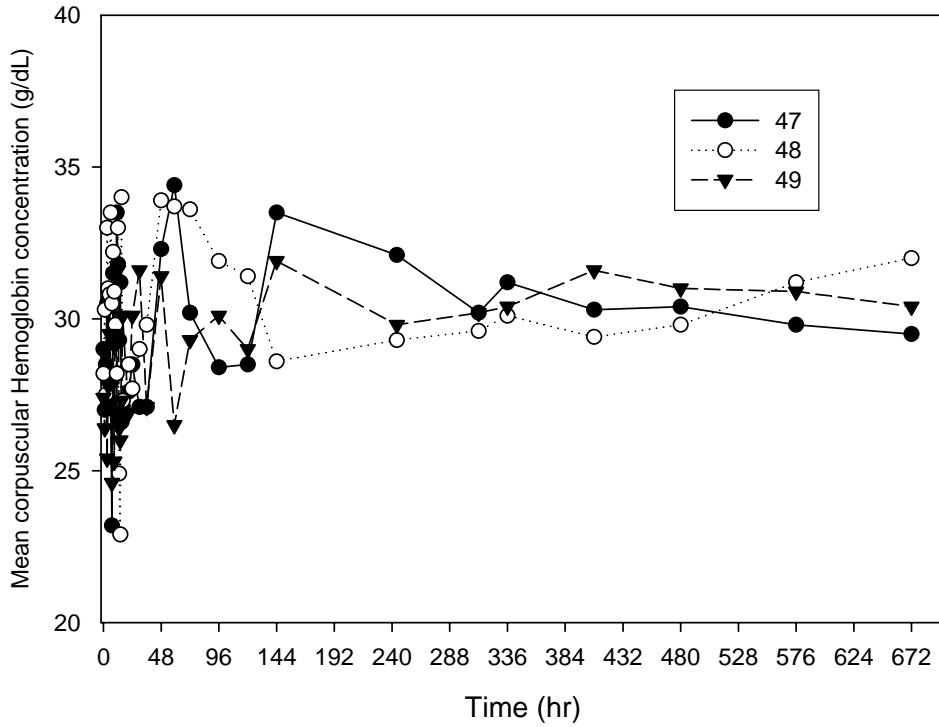


Fig. 2-30 Mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 29-34 g/dL)

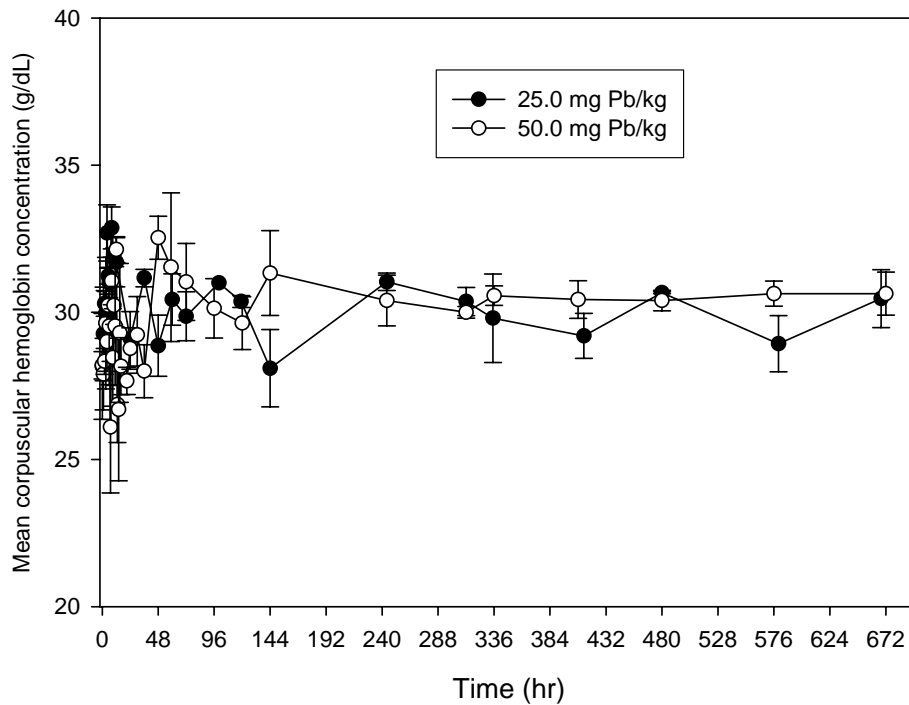


Fig. 2-31 Comparison of mean corpuscular hemoglobin concentration (MCHC) after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 29-34 g/dL)

Table 2-23 Number of platelet count (PLT; $\times 10^3/\mu\text{L}$) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	306	513	359	393	62
1	318	341	352	337	10
2	393	300	334	342	27
3	420	303	320	348	36
4	353	231	324	303	37
5	354	312	395	354	24
6	427	326	339	364	32
8	293	212	203	236	29
10	363	234	232	276	43
12	341	389	369	366	14
24	453	303	389	382	43
36	436	329	377	381	31
48	541	503	431	492	32
60	435	429	330	398	34
72	518	431	358	436	46
100	420	339	399	386	24
119	522	404	426	451	36
144	470	381	430	427	26
244	436	329	385	383	31
312	541	503	377	474	50
335	435	429	431	432	2
413	518	431	330	426	54
480	447	445	358	417	29
580	355	360	447	387	30
668	380	323	287	330	27

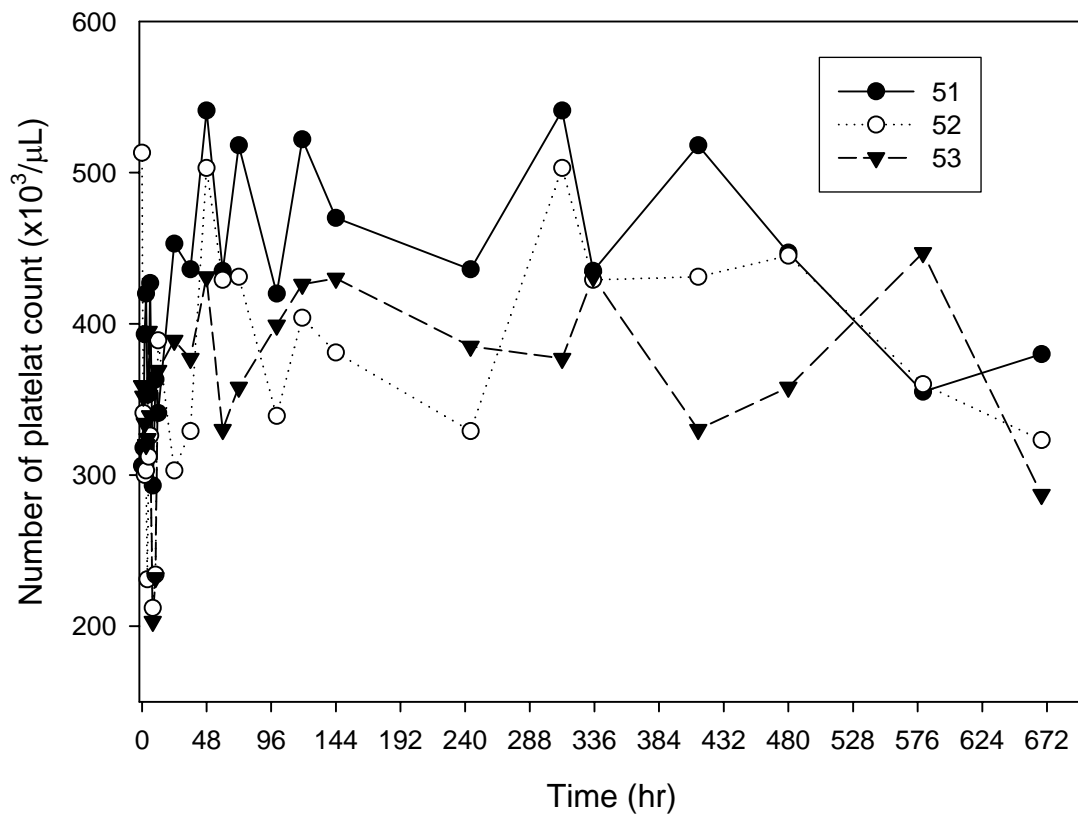


Fig. 2-32 Number of platelet count after 25.0 mg Pb/kg dosed.
(Range: 200-500 x10³/μL)



Table 2-24 Number of platelet count (PLT; $\times 10^3/\mu\text{L}$) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	350	505	464	440	46
1	361	356	451	389	31
2	377	464	326	389	40
3	344	356	478	393	43
4	442	353	477	424	37
5	330	315	199	281	41
6	298	288	373	320	27
7	443	359	498	433	40
8	360	395	454	403	27
9	309	344	611	421	95
10	376	397	398	390	7
11	253	453	474	393	70
12	273	363	316	317	26
13	272	507	433	404	69
14	316	460	427	401	44
15	368	280	457	368	51
16	327	392	380	366	20
21	476	462	438	459	11
24	240	448	366	351	60
30	361	356	284	334	25
36	399	409	393	400	5
48	292	261	417	323	48
59	261	265	567	364	101
72	308	257	467	344	63
96	482	461	331	425	47
120	481	306	418	402	51
144	392	407	430	410	11
244	412	385	393	397	8
312	399	376	482	419	32
336	420	368	430	406	19
408	430	406	410	415	7
480	435	390	451	425	18
576	442	361	462	422	31
672	398	334	398	377	21

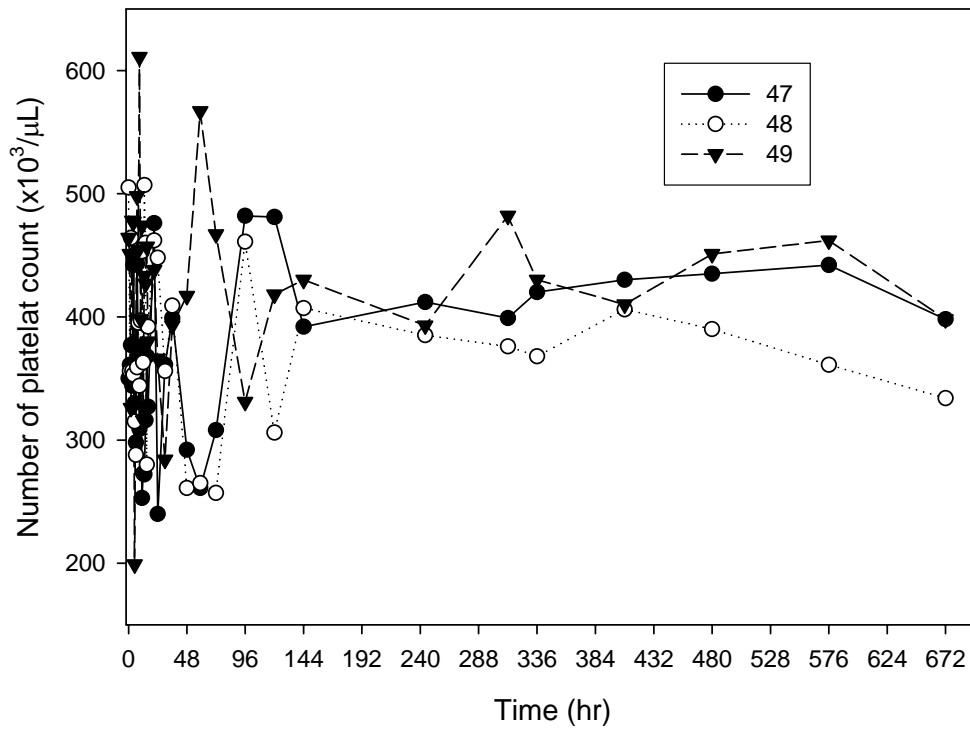


Fig. 2-33 Number of platelet count after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 200-500 $\times 10^3/\mu\text{L}$)

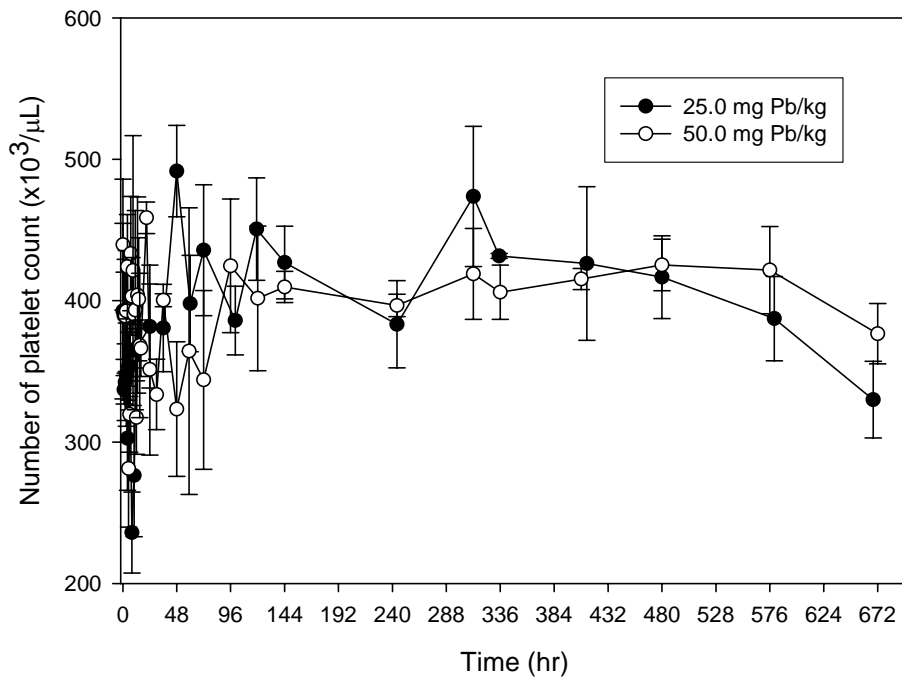


Fig. 2-34 Comparison of platelet count after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 200-500 $\times 10^3/\text{mL}$)

Table 2-25 Urinary lead concentration ($\mu\text{g/L}$) and volume of urine (mL) in pig No. 51 after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time interval	Lead conc. ($\mu\text{g/L}$)	Urine volume (mL)	Amount (μg)	dAc/dt ($\mu\text{g/hr}$)	Cumulative lead conc. (μg)
0	*	*	*	*	*
0-1	*	*	*	*	0.0
1-2	208.9	0.09	18.8	18.8	18.8
2-3	313.5	0.075	23.5	23.5	42.3
3-4	99.7	0.085	8.5	8.5	50.8
4-5	229	0.082	18.8	18.8	69.6
5-6	142.7	0.182	26.0	26.0	95.5
6-8	167.6	0.040	6.7	3.4	102.2
8-10	231.4	0.157	36.3	18.2	138.6
10-12	357.1	0.147	52.5	26.2	191.1
12-24	212.2	0.420	89.1	7.4	280.2
24-36	163.2	0.639	104.3	8.7	384.5
36-48	121.3	0.639	77.5	6.5	462.0
48-60	85.6	0.639	54.7	4.6	516.7
60-72	65.8	0.639	42.0	3.5	558.7

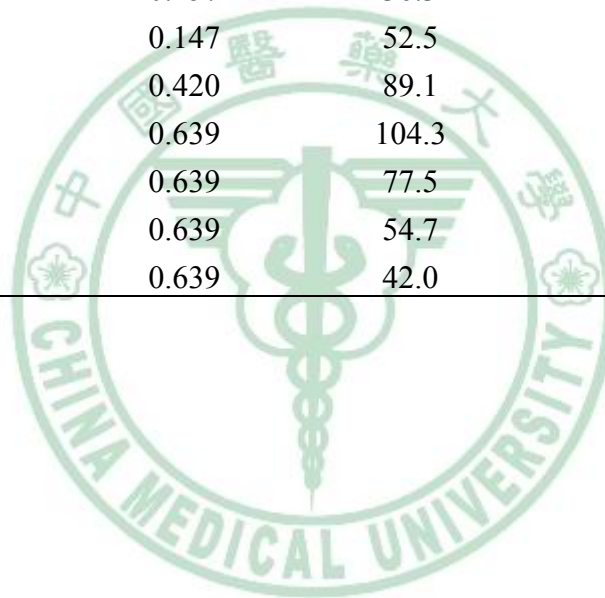


Table 2-26 Urinary lead concentration ($\mu\text{g/L}$) and volume of urine (mL) in pig No. 52 after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time interval	Lead conc. ($\mu\text{g/L}$)	Urine volume (mL)	Amount (μg)	dAc/dt ($\mu\text{g/hr}$)	Cumulative lead conc. (μg)
0	16.9	*	*	*	*
0-1	189	0.069	13.0	13.0	13.0
1-2	405.2	0.025	10.1	10.1	23.2
2-3	436.9	0.057	24.9	24.9	48.1
3-4	375.6	0.005	1.9	1.9	50.0
4-5	360.7	0.048	17.3	17.3	67.3
5-6	283	0.049	13.9	13.9	81.1
6-8	419.4	0.028	11.7	5.9	92.9
8-10	538.9	0.157	84.6	42.3	177.5
10-12	523.2	0.150	78.5	39.2	256.0
12-24	403.7	0.062	25.0	2.1	281.0
24-36	350.2	0.325	113.8	9.5	394.8
36-48	230.8	0.325	75.0	6.3	469.8
48-60	185.6	0.325	60.3	5.0	530.1
60-72	130.5	0.325	42.4	3.5	572.6

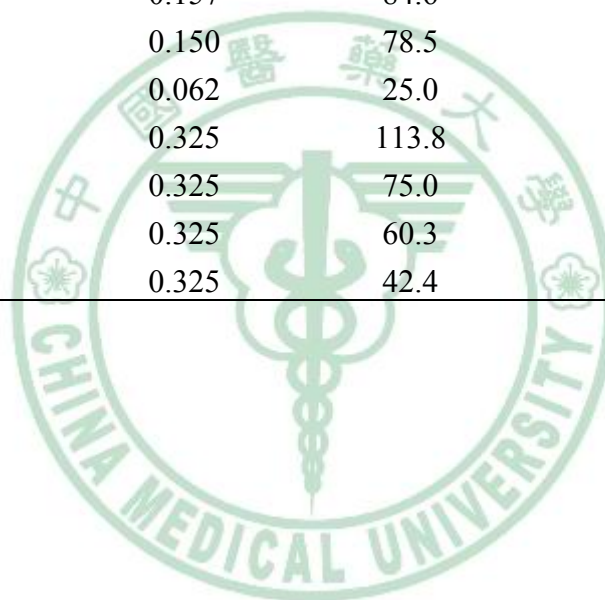
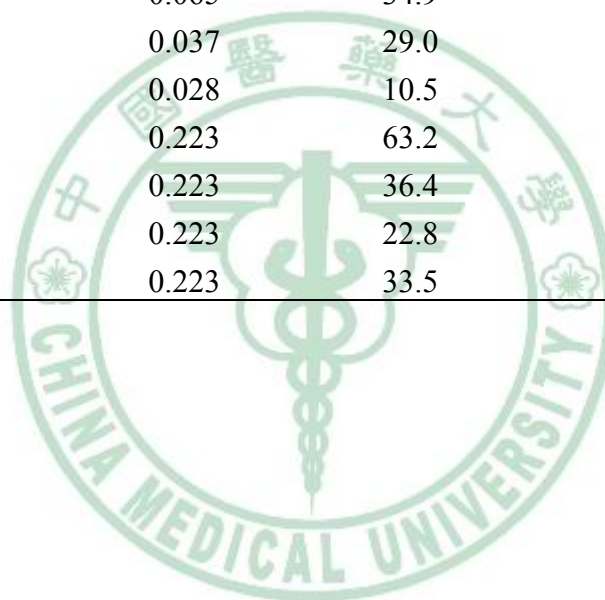


Table 2-27 Urinary lead concentration ($\mu\text{g/L}$) and volume of urine (mL) in pig No. 53 after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time interval	Lead conc. ($\mu\text{g/L}$)	Urine volume (mL)	Amount (μg)	dAc/dt ($\mu\text{g/hr}$)	Cumulative lead conc. (μg)
0	7.9	*	*	*	*
0-1	215.3	0.090	19.4	19.4	19.4
1-2	300.2	0.013	3.9	3.9	23.3
2-3	347.5	0.046	16.0	16.0	39.3
3-4	314.7	0.018	5.7	5.7	44.9
4-5	261.6	0.036	9.4	9.4	54.3
5-6	271.7	0.065	17.7	17.7	72.0
6-8	429	0.048	20.6	10.3	92.6
8-10	537.3	0.065	34.9	17.5	127.5
10-12	783.5	0.037	29.0	14.5	156.5
12-24	373.4	0.028	10.5	0.9	167.0
24-36	283.2	0.223	63.2	5.3	230.1
36-48	163.3	0.223	36.4	3.0	266.5
48-60	102.4	0.223	22.8	1.9	289.4
60-72	150.2	0.223	33.5	2.8	322.9



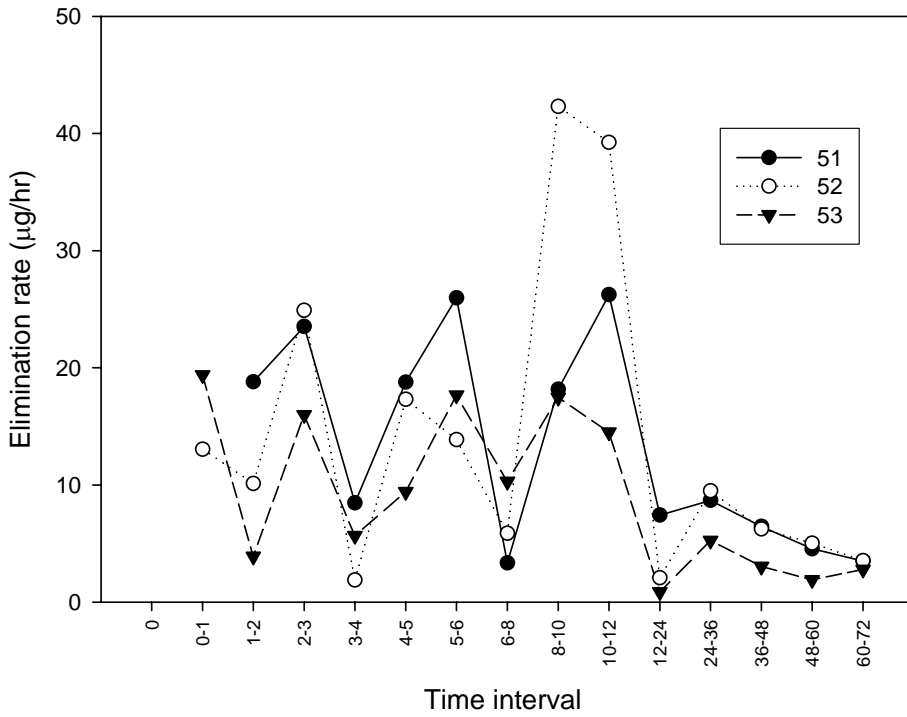


Fig. 2-35 Urinary lead elimination rate (µg/hr) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

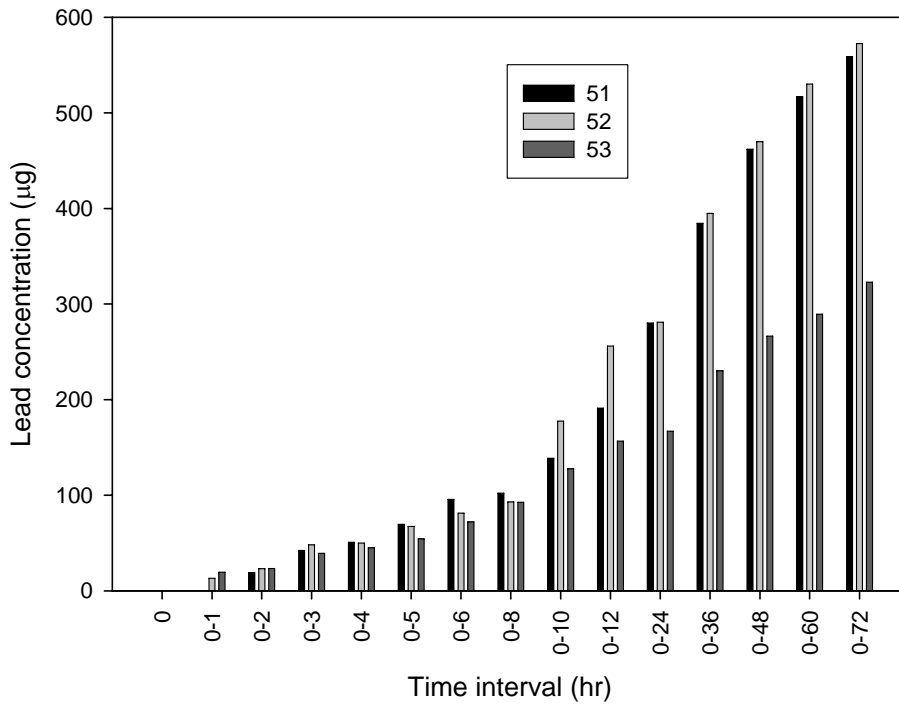


Fig. 2-36 Cumulative lead elimination concentration (µg) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Table 2-28 Urinary lead concentration ($\mu\text{g/L}$) and volume of urine (mL) in pig No. 47 after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time interval	Lead conc. ($\mu\text{g/L}$)	Urine volume (mL)	Amount (μg)	dAc/dt ($\mu\text{g/hr}$)	Cumulative lead conc. (μg)
0	11	*	*	*	*
0-1	154	75	11.6	11.6	11.6
1-2	219	128	28.0	28.0	39.6
2-3	191	75	14.3	14.3	53.9
3-4	184	178	32.8	32.8	86.7
4-5	164	110	18.0	18.0	104.7
5-6	139	174	24.2	24.2	128.9
6-7	187	88	16.5	16.5	145.3
7-8	511	80	40.9	40.9	186.2
8-9	403	57	23.0	23.0	209.2
9-10	979	68	66.6	66.6	275.8
10-11	544	74	40.3	40.3	316.0
11-12	364	90	32.8	32.8	348.8
12-13	289	65	18.8	18.8	367.6
13-14	467	43	20.1	20.1	387.6
14-16	532	160	85.1	42.6	472.8
16-21	154	510	78.5	15.7	551.3
21-24	480	172	82.6	27.5	633.9
24-30	166	553	91.8	15.3	725.7
30-36	612	553	338.4	56.4	1064.1
36-48	198	1106	219.0	18.2	1283.1
48-60	316	1106	349.5	29.1	1632.6
60-72	252	1106	278.7	23.2	1911.3

Table 2-29 Urinary lead concentration ($\mu\text{g/L}$) and volume of urine (mL) in pig No. 48 after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time interval	Lead conc. ($\mu\text{g/L}$)	Urine volume (mL)	Amount (μg)	dAc/dt ($\mu\text{g/hr}$)	Cumulative lead conc. (μg)
0	15	*	*	*	*
0-1	428	60	25.7	25.7	25.7
1-2	562	105	59.0	59.0	84.7
2-3	231	86	19.9	19.9	104.6
3-4	221	165	36.5	36.5	141.0
4-5	256	92	23.6	23.6	164.6
5-6	210	79	16.6	16.6	181.2
6-7	345	68	23.5	23.5	204.6
7-8	658	60	39.5	39.5	244.1
8-9	559	55	30.7	30.7	274.8
9-10	539	65	35.0	35.0	309.9
10-11	398	70	27.9	27.9	337.7
11-12	422	68	28.7	28.7	366.4
12-13	321	75	24.1	24.1	390.5
13-14	234	50	11.7	11.7	402.2
14-16	420	116	48.7	24.4	450.9
16-21	168	380	63.8	12.8	514.8
21-24	243	56	13.6	4.5	528.4
24-30	342	427	146.0	24.3	674.4
30-36	193	427	82.4	13.7	756.8
36-48	202	854	172.5	14.4	929.3
48-60	282	854	240.8	20.1	1170.2
60-72	248	854	211.8	17.6	1382.0

Table 2-30 Urinary lead concentration ($\mu\text{g/L}$) and volume of urine (mL) in pig No. 49 after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time interval	Lead conc. ($\mu\text{g/L}$)	Urine volume (mL)	Amount (μg)	dAc/dt ($\mu\text{g/hr}$)	Cumulative lead conc. (μg)
0	16	*	*	*	*
0-1	382	80	30.6	30.6	30.6
1-2	348	66	23.0	23.0	53.5
2-3	421	160	67.4	67.4	120.9
3-4	512	150	76.8	76.8	197.7
4-5	545	70	38.2	38.2	235.8
5-6	411	60	24.7	24.7	260.5
6-7	620	46	28.5	28.5	289.0
7-8	511	28	14.3	14.3	303.3
8-9	1041.2	26	27.1	27.1	330.4
9-10	910	59	53.7	53.7	384.1
10-11	625	45	28.1	28.1	412.2
11-12	565	65	36.7	36.7	448.9
12-13	347	80	27.8	27.8	476.7
13-14	563	65	36.6	36.6	513.3
14-16	512	54	27.6	13.8	540.9
16-21	525	334	175.4	35.1	716.3
21-24	532	20	10.6	3.5	726.9
24-30	1004	364	365.5	60.9	1092.4
30-36	364	364	132.5	22.1	1224.9
36-48	712	729	519.0	43.3	1743.9
48-60	312	729	227.4	19.0	1971.4
60-72	224	729	163.3	13.6	2134.7

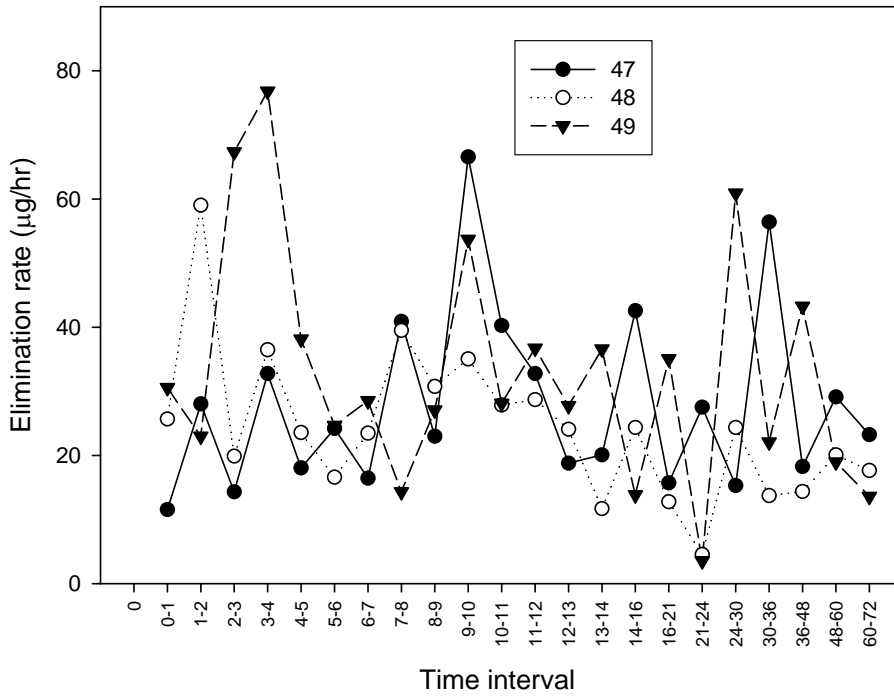


Fig.2-37 Urinary lead elimination rate (µg/hr) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

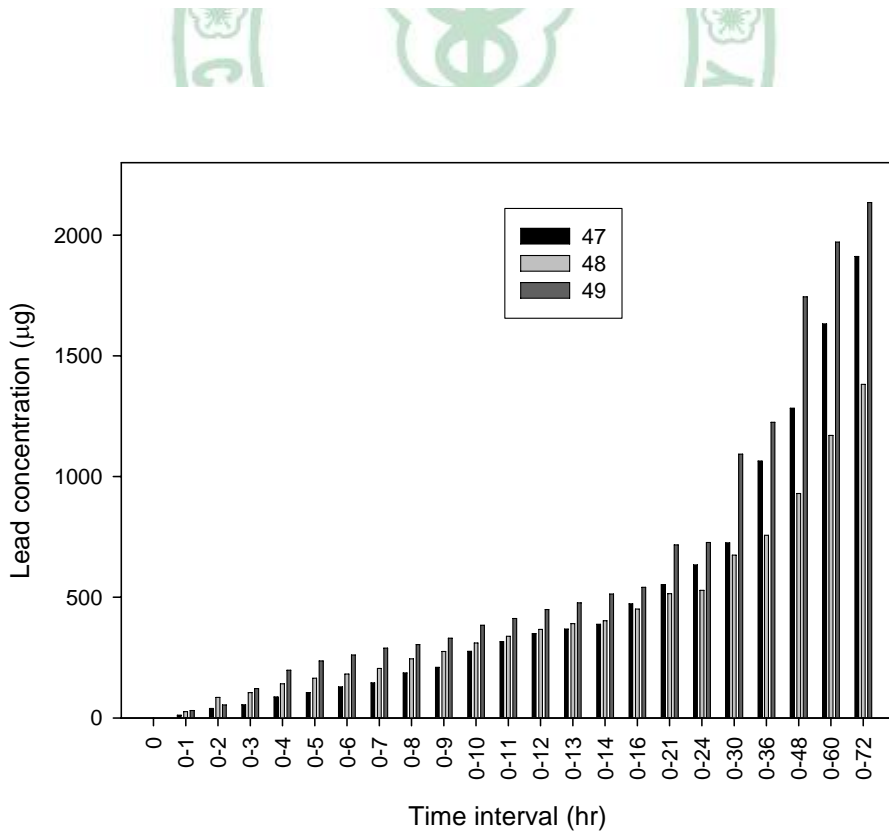


Fig. 2-38 Cumulative lead elimination concentration (µg) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Table 2-31 Comparison of urinary lead elimination rate ($\mu\text{g/hr}$) in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

	25.0 mg Pb/kg		50.0 mg Pb/kg	
	Mean	SE	Mean	SE
0	*	*	*	*
0-1	16.2	3.2	22.6	5.7
1-2	10.9	4.3	36.7	11.3
2-3	21.5	2.8	33.9	16.8
3-4	5.3	1.9	48.7	14.1
4-5	15.2	2.9	26.6	6.0
5-6	19.2	3.6	21.8	2.6
6-8	6.5	2.0	27.2	3.0
8-10	26.0	8.2	39.3	3.5
10-12	26.7	7.1	32.4	2.4
12-24	3.5	2.0	20.1	3.3
24-36	7.8	1.3	32.1	6.7
36-48	5.2	1.1	25.3	9.0
48-60	3.8	1.0	22.7	3.2
60-72	3.3	0.2	18.2	2.8

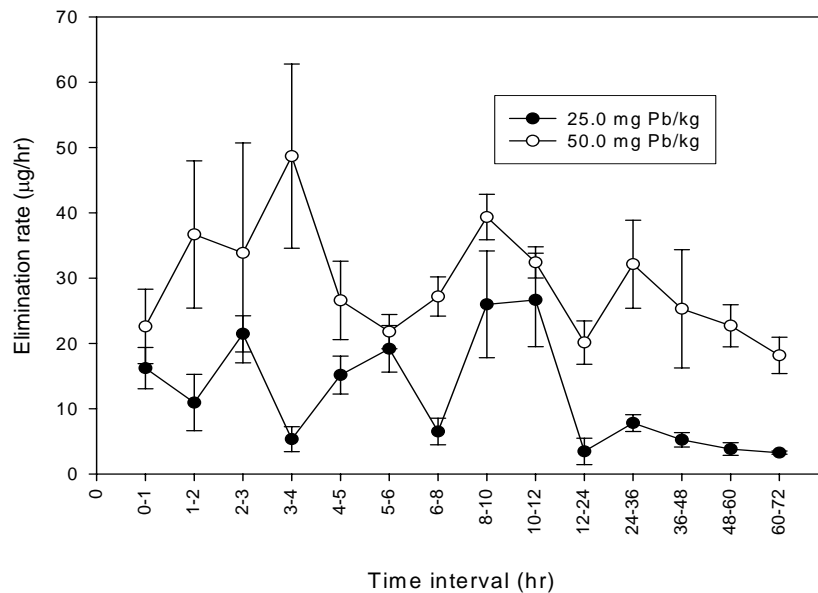


Fig. 2-39 Comparison of urinary lead elimination rate ($\mu\text{g/hr}$) after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

Table 2-32 Cumulative lead elimination concentration (μg) in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

	25.0 mg Pb/kg		50.0 mg Pb/kg	
	Mean	SE	Mean	SE
0	*	*	*	*
0-1	10.8	5.7	22.6	5.7
0-2	21.8	1.5	59.3	13.3
0-3	43.2	2.6	93.1	20.2
0-4	48.6	1.8	141.8	32.1
0-5	63.7	4.7	168.4	37.9
0-6	82.9	6.8	190.2	38.3
0-8	95.9	3.2	244.6	33.8
0-10	147.9	15.2	323.2	32.0
0-12	201.2	29.2	388.1	30.9
0-24	242.7	37.9	629.7	57.4
0-36	336.5	53.3	1015.3	137.3
0-48	399.4	66.5	1318.8	235.8
0-60	445.4	78.1	1591.4	232.2
0-72	484.7	81.0	1809.3	223.2

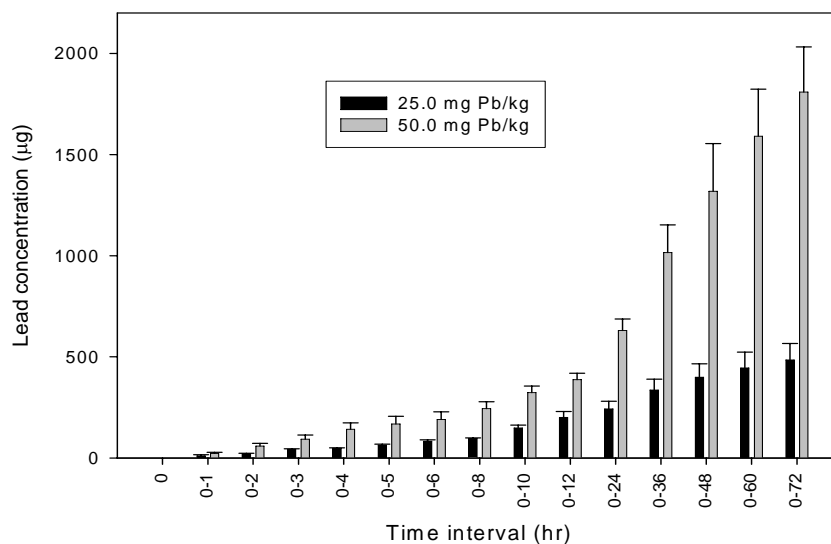


Fig. 2-40 Cumulative lead elimination concentration (μg) in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

Table 2-33 Cumulative lead elimination concentration (μg) in urine and volume of urine (mL) after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

	25.0 mg Pb/kg	50.0 mg Pb/kg
Cumulative lead elimination concentration (μg) (0-24 hr)	242.7* \pm 37.9	629.7* \pm 57.4
Cumulative lead elimination concentration (μg) (0-72 hr)	484.7* \pm 81.0	1809.3* \pm 223.2
Cumulative volume of urine (mL) (0-24 hr)	792* \pm 250	1493* \pm 114
Cumulative volume of urine (mL) (0-72 hr)	2375* \pm 750	4480* \pm 342

a. Data expressed as Mean \pm SE

b. “*”: $P < 0.05$



Table 2-34 Concentration of urine nitrogen (UN; mg/dL) in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	197	215	206.0	7.3
1	*	804	913	858.5	44.5
2	488	576	741	601.7	74.2
3	688	659	732	693.0	21.2
4	204	789	719	570.7	184.4
5	300	821	680	600.3	155.6
6	384	782	669	611.7	118.4
8	430	445	895	590.0	152.6
10	489	569	887	648.3	121.5
12	867	922	866	885.0	18.5
23	294	642	421	452.3	101.7
36	202	209	522	311.0	105.5
48	197	316	231	248.0	35.4
60	176	324	189	229.7	47.3
72	40	39	181	86.7	47.2
100	22	42	269	111.0	79.2
119	36	33	55	41.3	6.9
144	32	30	43	35.0	4.0

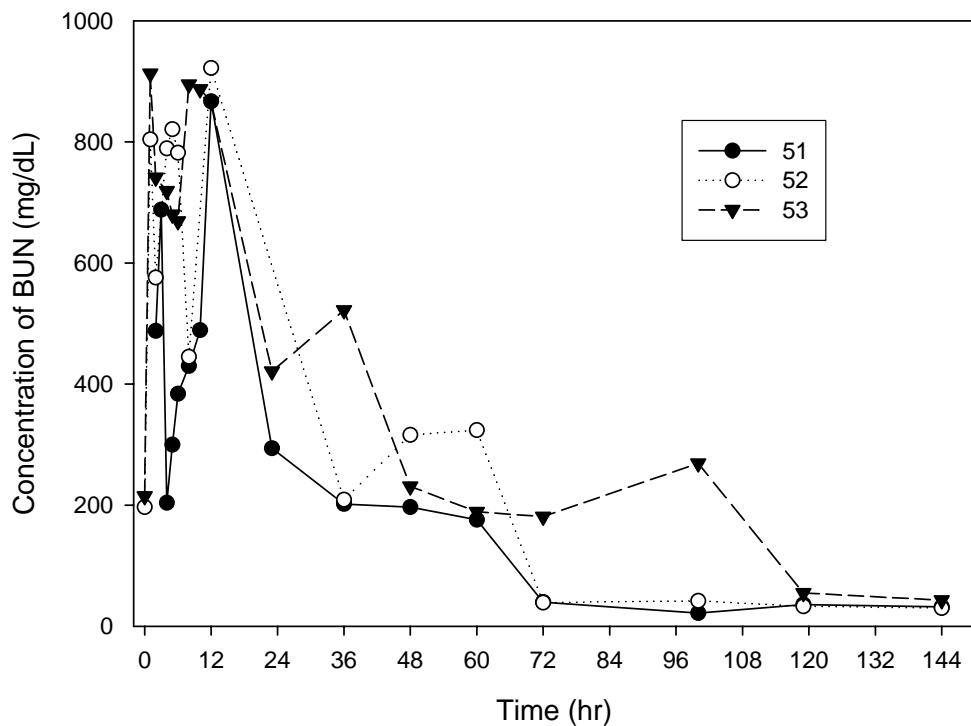


Fig. 2-41 Concentration of urine nitrogen in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 350-1000 mg/dL)

Table 2-35 Concentration of urine nitrogen (UN; mg/dL) in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	176	40	82	99.3	40.2
1	311	204	230	248.3	32.2
2	386	300	261	315.7	36.9
3	315	384	300	333.0	25.9
4	319	430	450	399.7	40.7
5	282	489	552	441.0	81.6
6	120	488	583	397.0	141.2
7	266	688	555	503.0	124.6
8	455	867	605	642.3	120.4
9	656	334	912	634.0	167.2
10	531	316	1314	720.3	303.3
11	705	303	847	618.3	162.9
12	635	356	816	602.3	133.8
13	703	260	1090	684.3	239.8
14	946	294	935	725.0	215.5
15	929	202	895	675.3	236.9
16	777	197	972	648.7	232.7
21	494	176	777	482.3	173.6
24	287	189	714	396.7	161.2
30	291	181	721	397.7	164.8
36	441	197	415	351.0	77.4
48	184	215	978	459.0	259.7
59	165	204	440	269.7	85.9
72	151	231	886	422.7	232.8

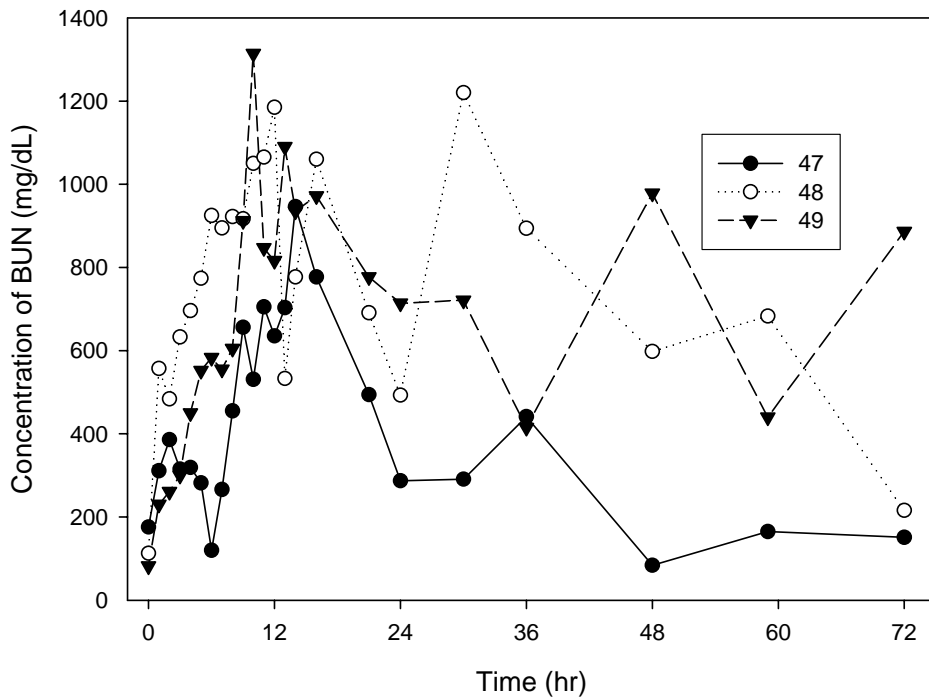


Fig. 2-42 Concentration of urine nitrogen in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 350-1000 mg/dL)

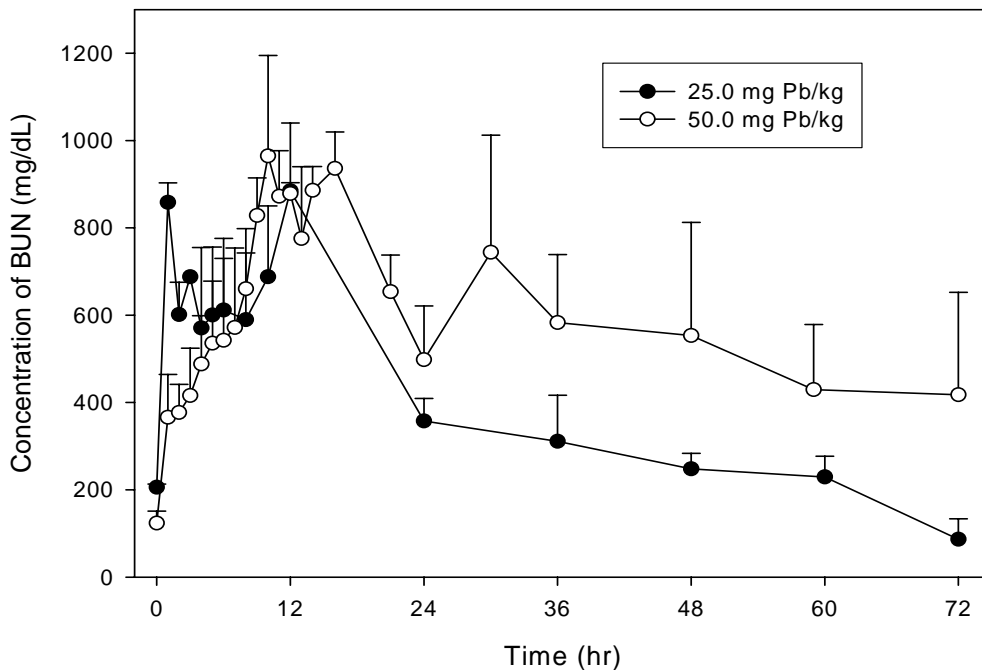


Fig. 2-43 Comparison of concentration of urine nitrogen in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 350-1000 mg/dL)

Table 2-36 Concentration of creatinine (Cr; mg/dL) in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	43.8	42.3	43.1	0.6
1	*	255.7	283.3	269.5	11.3
2	103.1	137.1	190.0	143.4	25.3
3	142.5	145.0	178.0	155.2	11.4
4	27.4	156.0	151.3	111.6	42.1
5	41.7	159.7	131.9	111.1	35.6
6	55.1	137.7	131.1	108.0	26.5
8	62.3	163.5	158.1	128.0	32.9
10	77.3	186.0	172.3	145.2	34.2
12	178.7	201.1	181.5	187.1	7.0
23	62.7	150.6	143.3	118.9	28.2
36	46.5	122.1	120.0	96.2	24.9
48	41.7	72.1	78.5	64.1	11.4
60	26.4	73.1	64.3	54.6	14.3
72	5.7	14.6	56.0	25.4	15.5
100	9.4	18.8	42.3	23.5	9.8
119	9.0	10.9	13.7	11.2	1.4
144	8.9	9.5	12.1	10.2	1.0

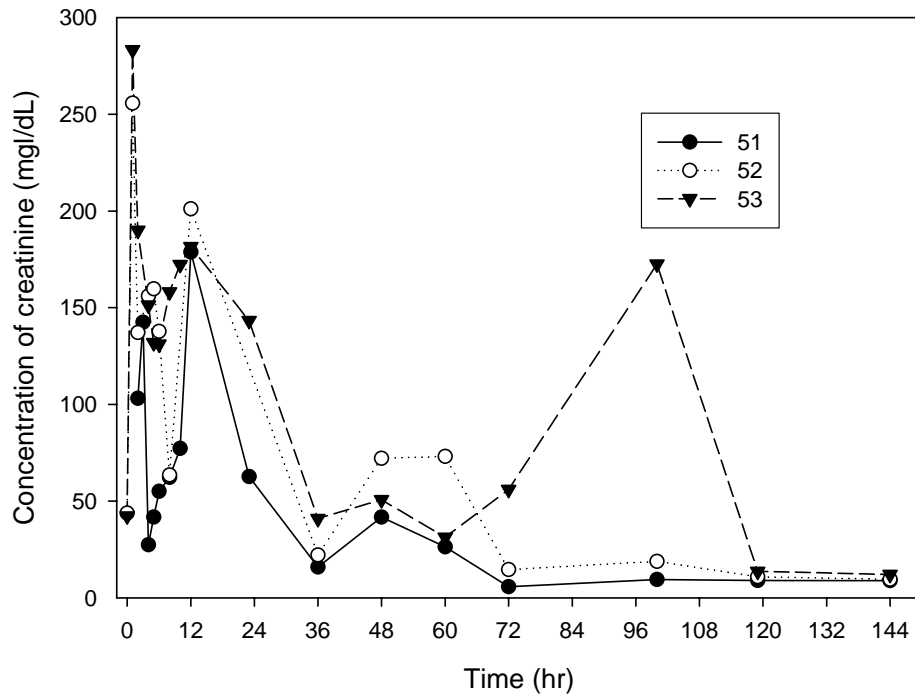


Fig. 2-44 Concentration of creatinine in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 30-125 mg/dL)

Table 2-37 Concentration of creatinine (Cr; mg/dL) in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	35.6	5.7	22.7	21.3	8.7
1	66.4	27.4	79.7	57.8	15.7
2	70.7	41.7	78.5	63.6	11.2
3	50.1	55.1	82.4	62.5	10.0
4	53.1	62.3	120.2	78.5	21.0
5	50.1	77.3	155.3	94.2	31.5
6	22.6	103.1	147.8	91.2	36.6
6	55.6	142.5	146.5	114.9	29.7
8	105.4	178.7	191.9	158.7	26.9
9	141.5	142.8	284.3	189.5	47.4
10	96.8	121.9	397.1	205.3	96.2
11	124.1	71.3	214	136.5	41.7
12	101.5	97.3	172.5	123.8	24.4
13	113.3	104.2	185.2	134.2	25.6
14	202.6	62.7	213.5	159.6	48.6
15	146.5	16.0	208.6	123.7	56.8
16	115.3	41.7	251.8	136.3	61.5
21	76.8	26.4	181.9	95.0	45.8
24	52.9	31.3	118.9	67.7	26.3
30	45.8	56.0	121	74.3	23.6
36	85.5	43.8	156.8	95.4	33.0
48	23.8	42.3	229.7	98.6	65.8
59	34	27.4	108.5	56.6	26.0
72	55.3	50.7	225.7	110.6	57.6

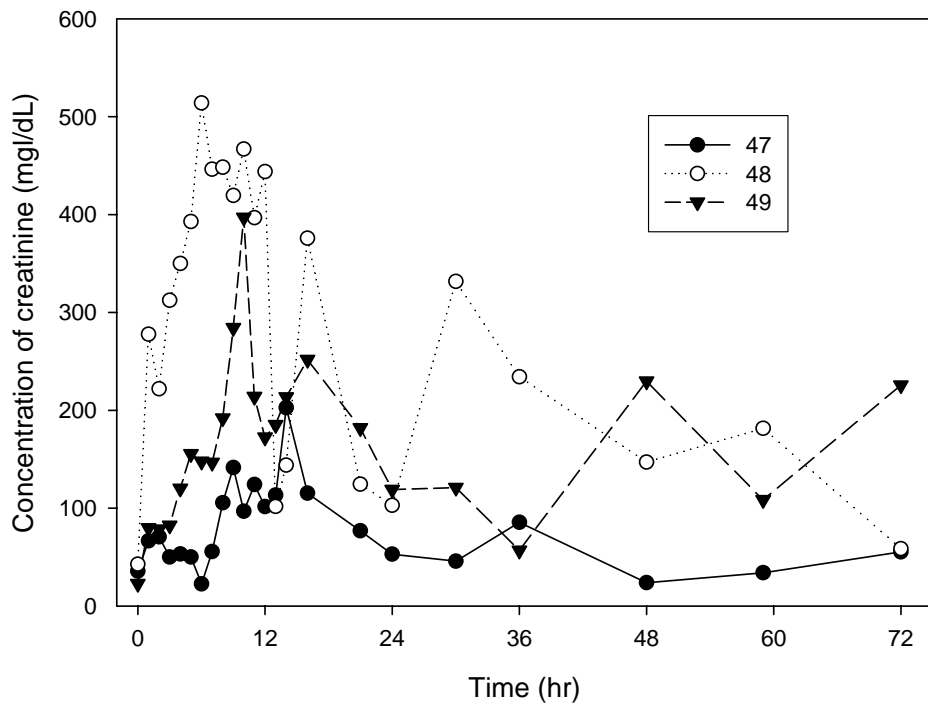


Fig. 2-45 Concentration of creatinine in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 30-125 mg/dL)

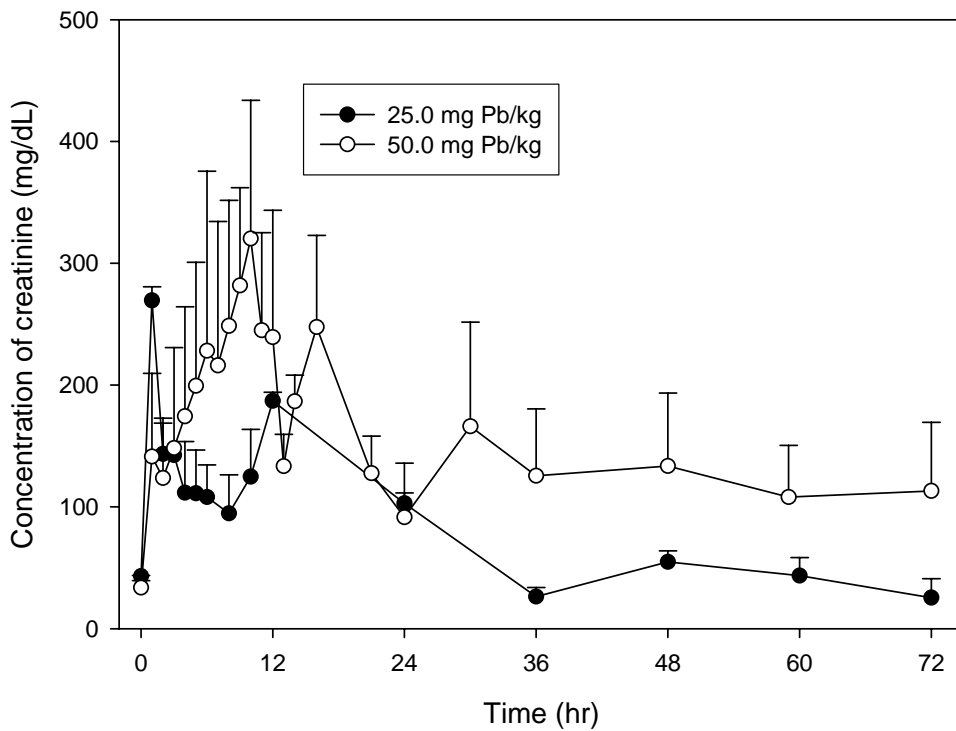


Fig. 2-46 Comparison of concentration of creatinine in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 30-125 mg/dL)

Table 2-38 Concentration of protein (mg/dL) in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	10.8	7.4	9.1	1.4
1	*	102.8	73.2	88.0	12.1
2	27.2	33.3	44.9	35.1	5.2
3	34.9	32.7	38.5	35.4	1.7
4	5.5	31.6	27.9	21.7	8.2
5	8.4	35.7	27.7	23.9	8.1
6	11.9	32.3	30.7	25.0	6.5
8	13.1	11.9	31.0	18.7	6.2
10	13.7	40.3	39.6	31.2	8.8
12	27.6	43.4	39.2	36.7	4.7
23	22.5	35.4	94.7	50.9	22.2
36	6.7	24.9	19.5	17.0	5.4
48	9.7	28.8	15.4	18.0	5.7
60	14.0	23.7	7.6	15.1	4.7
72	<0.5	15.8	8.3	12.1	3.1
100	<0.5	<0.5	9.8	9.8	0
119	<0.5	<0.5	7.8	7.8	0
144	<0.5	<0.5	6.2	6.2	0

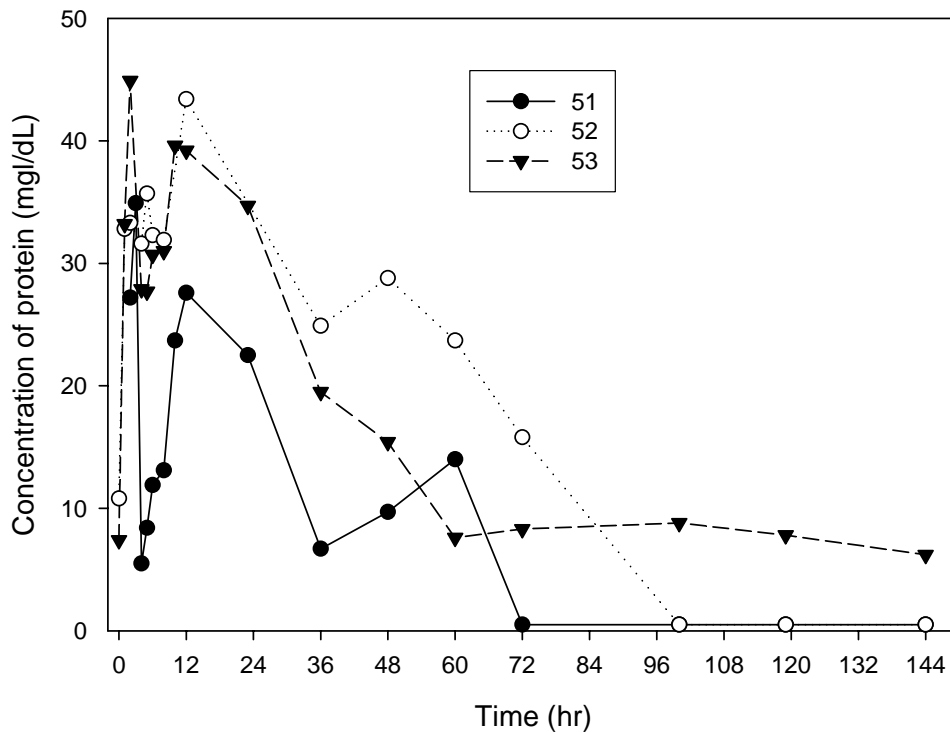


Fig. 2-47 Concentration of protein in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: <0.5 mg/dL)

Table 2-39 Concentration of protein (mg/dL) in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	5.4	<0.5	4.3	4.9	0.4
1	11.1	5.5	32.3	16.3	8.2
2	10.6	8.4	17.2	12.1	2.6
3	6.5	11.9	14.2	10.9	2.3
4	6.4	13.1	17.9	12.5	3.3
5	5.3	3.7	24.1	11.0	6.5
6	2.3	27.2	25.8	18.4	8.1
7	6.3	34.9	23.7	21.6	8.3
8	18.1	27.6	54	33.2	10.7
9	27.9	1.4	80.9	36.7	23.4
10	20.9	27.0	90.7	46.2	22.3
11	29.7	17.9	59	35.5	12.2
12	41	15.9	47.5	34.8	9.6
13	81.9	15.4	123	73.4	31.3
14	65.4	22.5	66	51.3	14.4
15	113.1	6.7	54.6	58.1	30.8
16	39.6	9.7	73.3	40.9	18.4
21	13.8	14.0	39	22.3	8.4
24	10.9	7.6	20	12.8	3.7
30	9.7	8.3	20.4	12.8	3.8
36	52.3	10.8	14.1	25.7	13.3
48	8.3	7.4	61.7	25.8	18.0
59	15.6	5.5	27.1	16.1	6.2
72	15	5.4	90.2	36.9	26.8

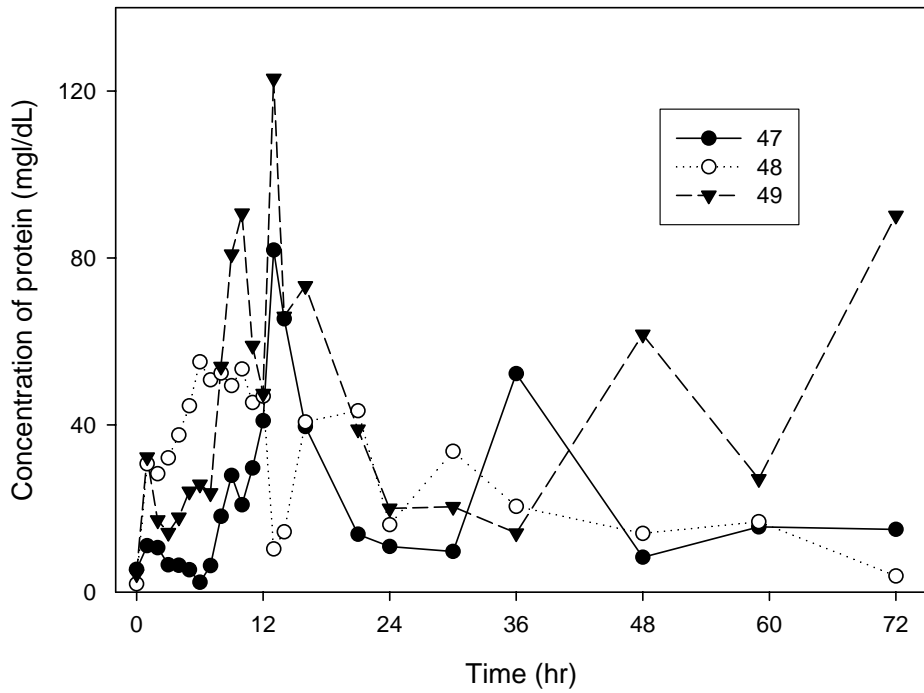


Fig. 2-48 Concentration of protein in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: <0.5 mg/dL)

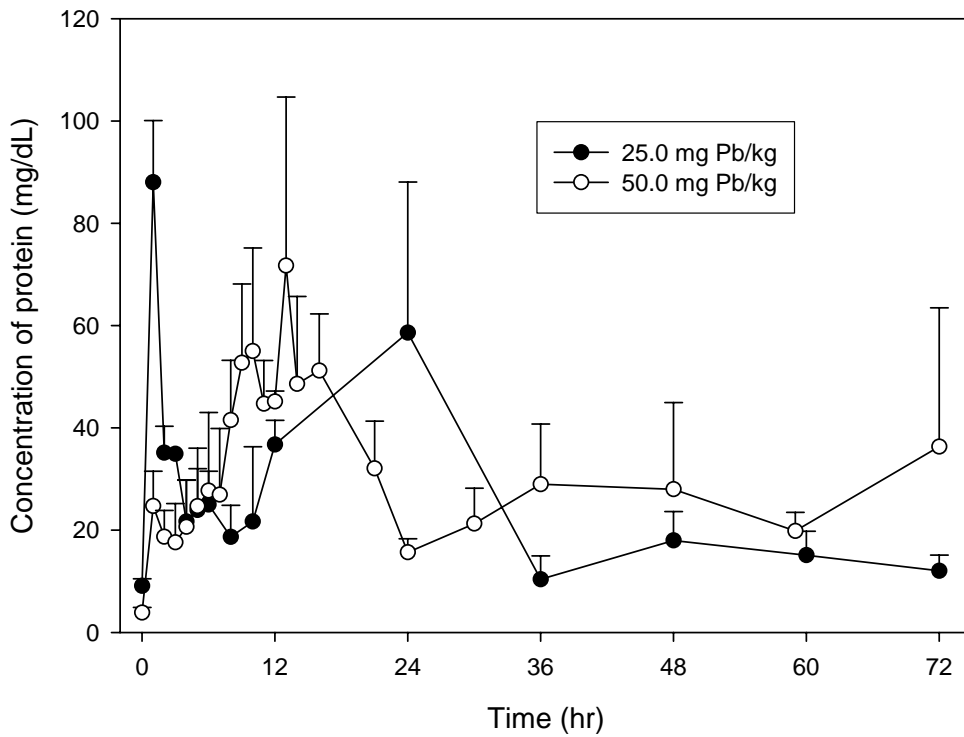


Fig. 2-49 Comparison of concentration of protein in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: <0.5 mg/dL)

Table 2-40 Concentration of Na⁺ (mmol/L) in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	7	7	7.0	0.0
1	*	14	18	16.0	1.6
2	11	9	15	11.7	1.8
3	10	8	13	10.3	1.5
4	7	8	10	8.3	0.9
5	7	8	16	10.3	2.8
6	7	8	20	11.7	4.2
8	7	8	23	12.7	5.2
10	9	8	26	14.3	5.8
12	11	7	25	14.3	5.5
23	10	16	25	17.0	4.4
36	9	19	23	17.0	4.2
48	56	50	58	54.7	2.4
60	23	36	36	31.7	4.3
72	13	78	18	36.3	20.9
100	10	10	47	22.3	12.3
119	42	30	18	30.0	6.9
144	35	26	12	24.3	6.7

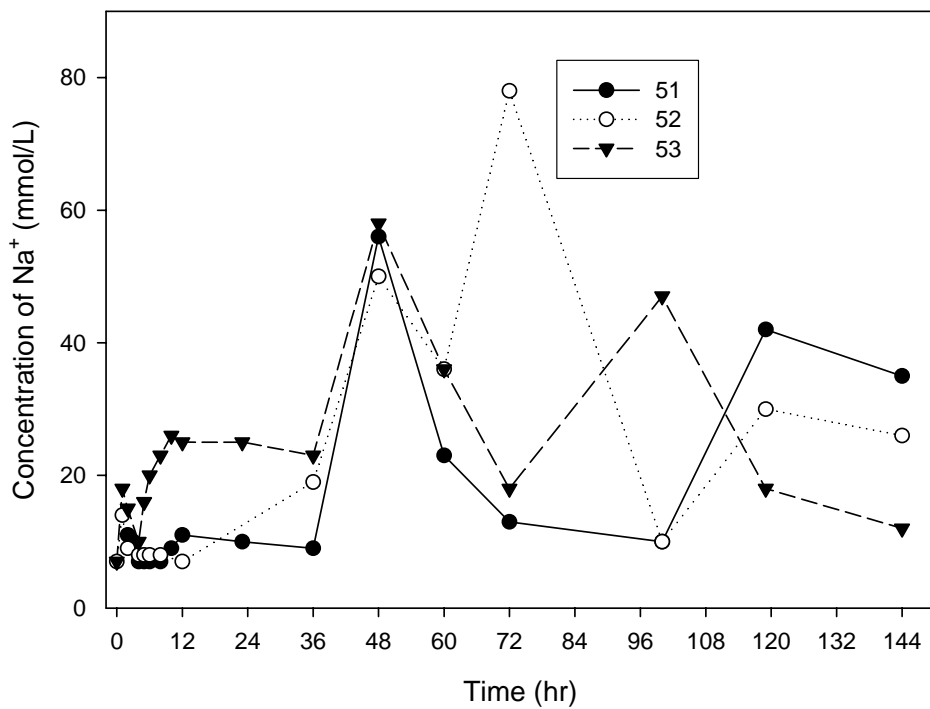


Fig. 2-50 Concentration of Na⁺ in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 20-110 mmol/L)

Table 2-41 Concentration of Na⁺ (mmol/L) in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	16	13	10	13.0	1.7
1	27	7	39	24.3	9.3
2	20	7	41	22.7	9.9
3	23	7	50	26.7	12.5
4	25	7	53	28.3	13.4
5	34	9	53	32.0	12.7
6	17	11	68	32.0	18.1
7	22	10	53	28.3	12.8
8	21	11	28	20.0	4.9
9	15	12	18	15.0	1.7
10	9	9	18	12.0	3.0
11	8	28	17	17.7	5.8
12	8	11	15	11.3	2.0
13	12	17	12	13.7	1.7
14	20	10	27	19.0	4.9
15	11	9	21	13.7	3.7
16	9	56	20	28.3	14.2
21	12	23	13	16.0	3.5
24	14	36	29	26.3	6.5
30	9	18	7	11.3	3.4
36	19	7	7	11.0	4.0
48	11	7	31	16.3	7.4
59	18	7	31	18.7	6.9
72	19	7	12	12.7	3.5

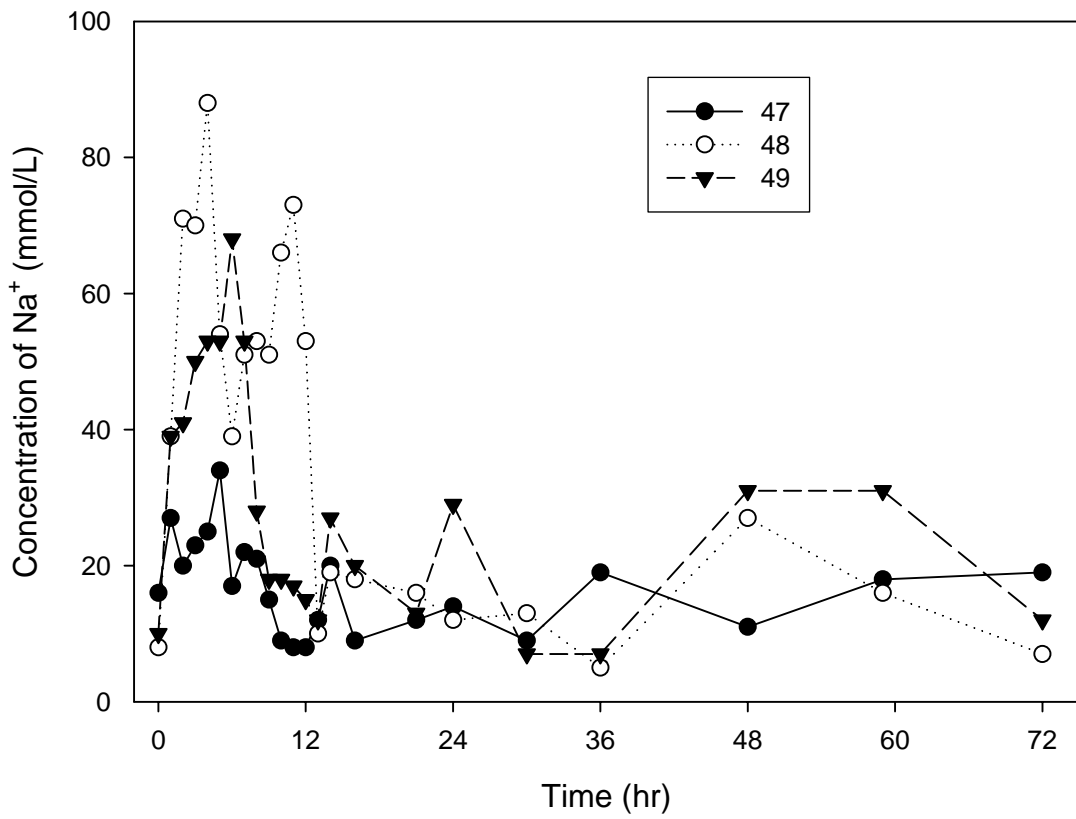


Fig. 2-51 Concentration of Na^+ in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 20-110 mmol/L)

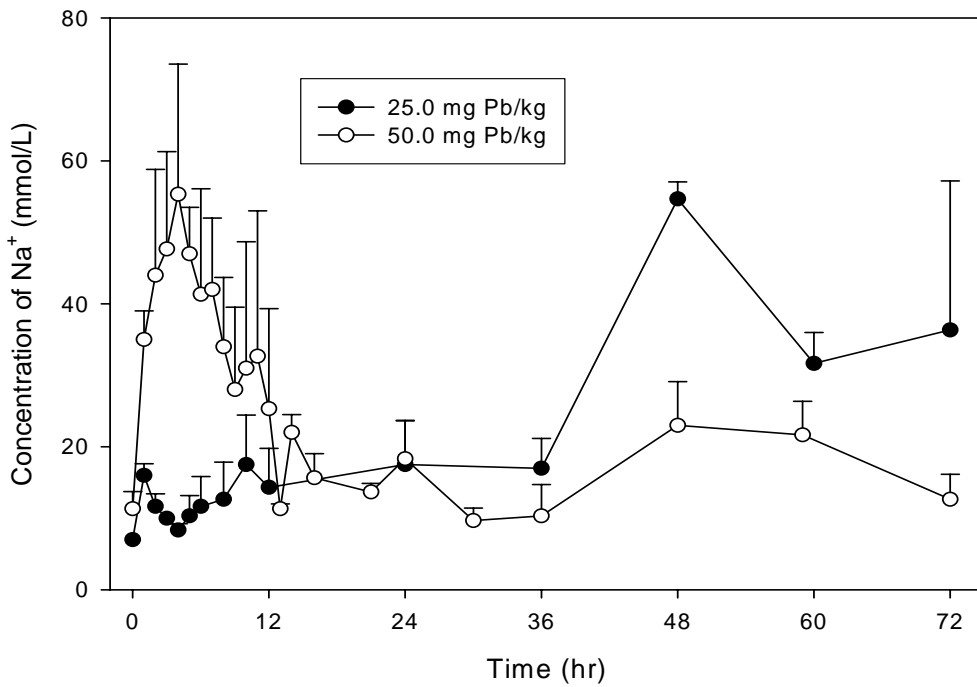


Fig. 2-52 Comparison of concentration of Na^+ in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 20-110 mmol/L)

Table 2-42 Concentration of K^+ (mmol/L) in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	30.7	38	34.4	3.0
1	*	60.4	41	50.9	7.8
2	71.1	121.6	87	93.1	14.9
3	105.7	120.0	98	107.9	6.4
4	30.5	113.5	135	93.1	31.9
5	36.6	107.3	142	95.4	31.1
6	47.5	104.5	136	95.8	25.8
8	39.4	89.5	99	76.0	18.5
10	44.4	90.3	86	73.4	14.6
12	58.5	93.8	84	78.9	10.5
23	42.0	78.2	110	76.8	19.7
36	48.2	49.5	105	67.7	18.9
48	30.0	78.9	47	52.0	14.3
60	18.9	51.6	21	30.6	10.5
72	3.5	2.6	30	11.9	8.9
100	4.1	8.5	60	24.3	18.1
119	5.2	6.2	9	6.7	1.1
144	4.9	5.6	8	6.2	0.9

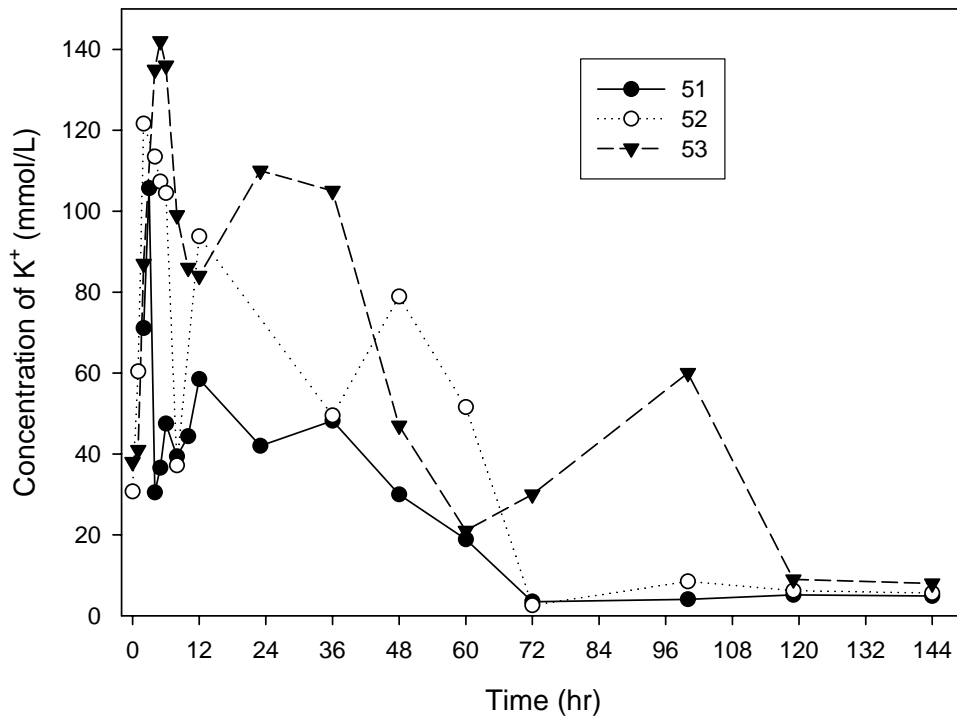


Fig. 2-53 Concentration of K^+ in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 55-125 mmol/L)

Table 2-43 Concentration of K⁺ (mmol/L) in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	27.4	3.5	12.8	14.6	7.0
1	56.9	30.5	35.6	41.0	8.1
2	78.9	36.6	73.8	63.1	13.3
3	52.4	47.5	70.2	56.7	6.9
4	49.1	39.4	83.6	57.4	13.4
5	36	44.4	84.1	54.8	14.8
6	15.4	71.1	75.6	54.0	19.4
7	32.6	105.7	71.4	69.9	21.1
8	40.2	58.5	84	60.9	12.7
9	50	23.5	68.1	47.2	13.0
10	79.1	51.0	115.6	81.9	18.7
11	96	56.7	110.3	87.7	16.0
12	116	46.1	114.1	92.1	23.0
13	121.1	29.8	140.2	97.0	34.1
14	93.8	42.0	104.7	80.2	19.3
15	113.7	48.2	117.1	93.0	22.4
16	104.1	30.0	141.5	91.9	32.8
21	63.4	18.9	168.7	83.7	44.4
24	35.8	21	140.7	65.9	37.6
30	53.8	30	100.6	61.3	20.8
36	8.7	30.7	71.2	36.9	18.3
48	12.8	38	64.2	38.3	14.8
59	6.6	30.5	64.6	33.9	16.8
72	11.8	47	104.7	54.6	27.1

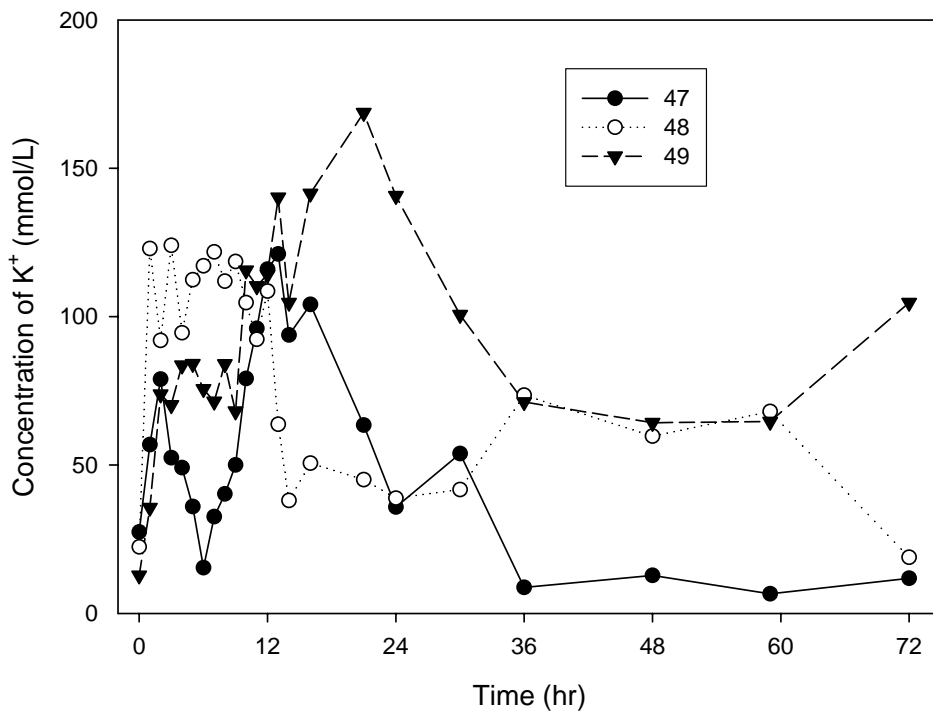


Fig. 2-54 Concentration of K^+ in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 55-125 mmol/L)

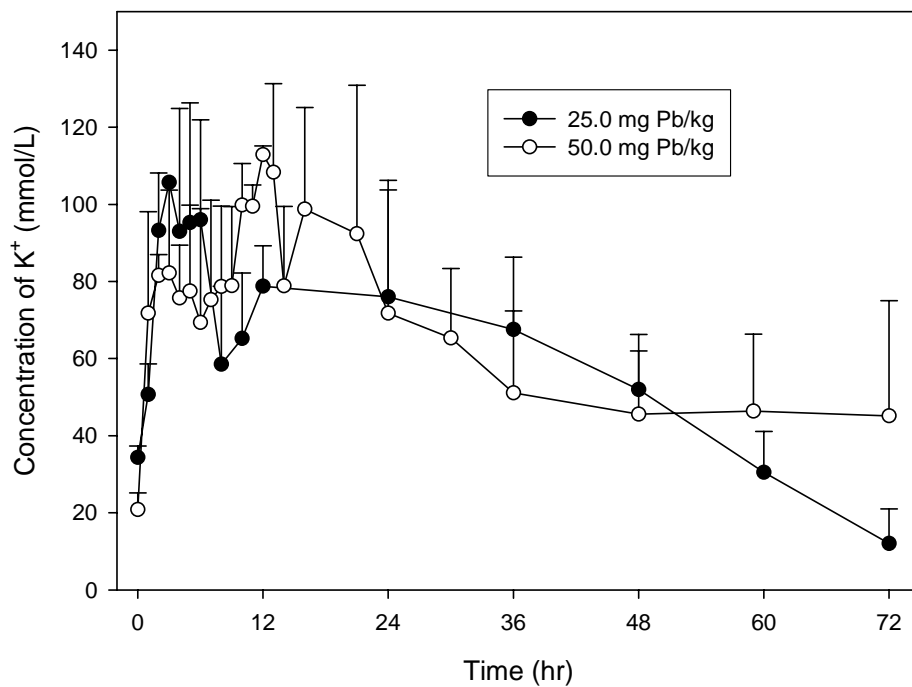


Fig. 2-55 Comparison of concentration of K^+ in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 55-125 mmol/L)

Table 2-44 Concentration of Cl^+ (mmol/L) in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	18	23	20.5	2.0
1	*	19	38	28.5	7.8
2	40	33	61	44.7	8.4
3	57	35	72	54.7	10.7
4	23	42	84	49.7	18.0
5	28	44	82	51.3	16.0
6	34	45	74	51.0	11.9
8	34	34	71	46.3	12.3
10	38	46	64	49.3	7.7
12	57	60	66	61.0	2.6
23	46	58	78	60.7	9.3
36	33	52	128	71.0	29.0
48	69	78	71	72.7	2.7
60	30	57	36	41.0	8.2
72	11	96	24	43.7	26.4
100	13	11	93	39.0	27.0
119	99	104	13	72.0	29.5
144	65	55	20	46.7	13.6

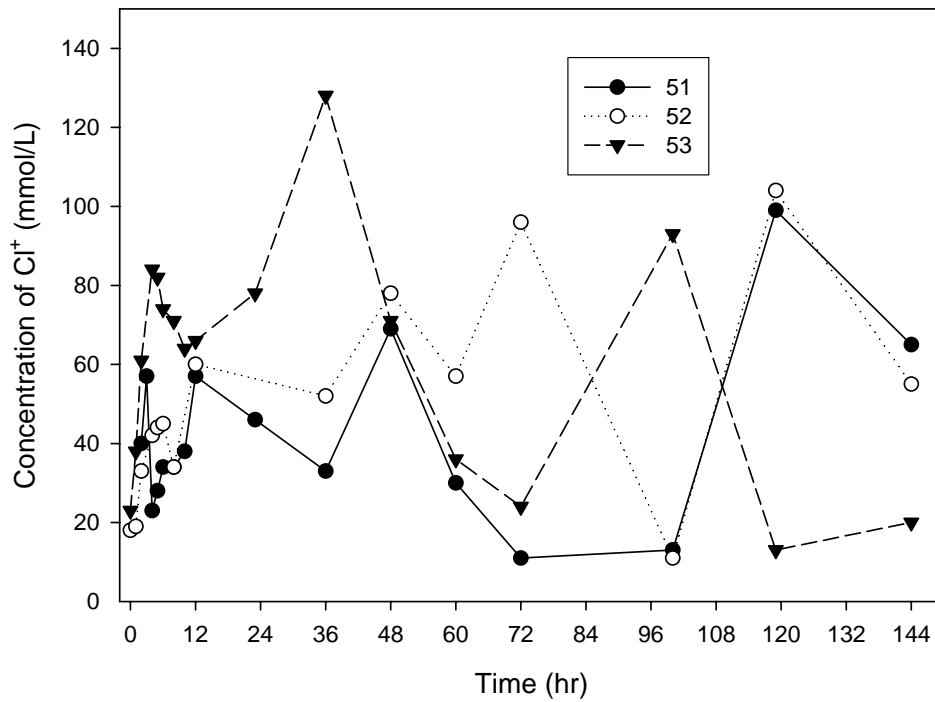


Fig. 2-56 Concentration of Cl^+ in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 55-125 mmol/L)

Table 2-45 Concentration of Cl^+ (mmol/L) in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	36	11	19	22.0	7.4
1	67	23	42	44.0	12.7
2	77	28	90	65.0	18.9
3	72	34	99	68.3	18.9
4	72	34	123	76.3	25.8
5	72	38	126	78.7	25.6
6	30	40	147	72.3	37.4
7	48	57	123	76.0	23.6
8	56	57	72	61.7	5.2
9	45	49	77	57.0	10.1
10	51	31	104	62.0	21.8
11	54	53	69	58.7	5.2
12	63	29	77	56.3	14.3
13	68	36	55	53.0	9.3
14	85	46	98	76.3	15.6
15	47	33	102	60.7	21.1
16	49	69	113	77.0	18.9
21	45	30	113	62.7	25.5
24	29	36	91	52.0	19.6
30	31	24	34	29.7	3.0
36	18	18	41	25.7	7.7
48	17	23	56	32.0	12.1
59	18	23	48	29.7	9.3
72	28	22	77	42.3	17.4

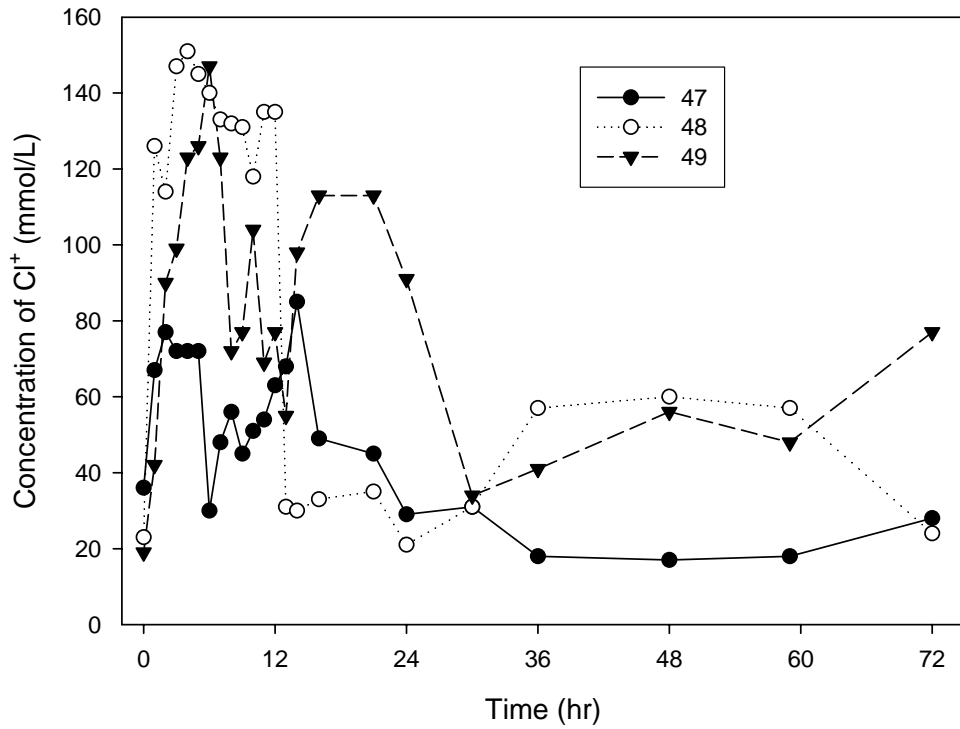


Fig. 2-57 Concentration of Cl^- in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 55-125 mmol/L)

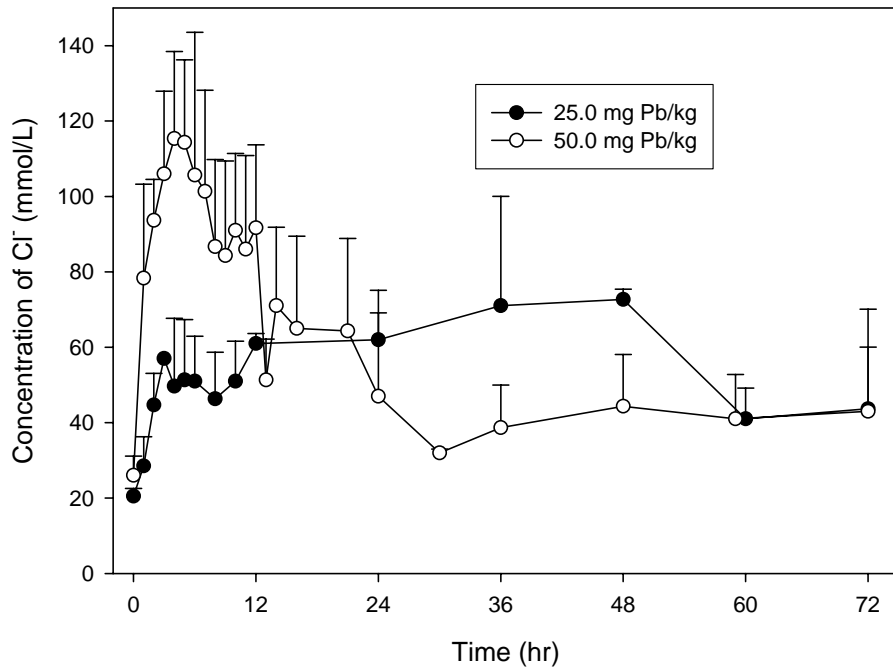


Fig. 2-58 Comparison of concentration of Cl^- in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 55-125 mmol/L)

Table 2-46 Value of pH in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	*	8.0	8.0	8.0	0.0
1	*	5.5	6.0	5.8	0.2
2	7.5	8.5	6.0	7.3	0.7
3	8.5	8.5	7.0	8.0	0.5
4	7.0	8.5	7.5	7.7	0.4
5	7.0	8.5	8.0	7.8	0.4
6	7.5	8.5	8.5	8.2	0.3
8	7.0	6.5	8.0	7.2	0.4
10	7.0	7.0	7.5	7.2	0.2
12	6.5	7.0	7.0	6.8	0.2
23	6.5	7.0	9.0	7.5	0.8
36	7.0	6.5	5.5	6.3	0.4
48	7.5	8.0	8.0	7.8	0.2
60	7.5	6.5	7.0	7.0	0.3
72	7.0	5.5	6.5	6.3	0.4
100	5.0	6.5	6.0	5.8	0.4
119	5.0	5.0	7.5	5.8	0.8
144	5.5	5	7	5.8	0.6

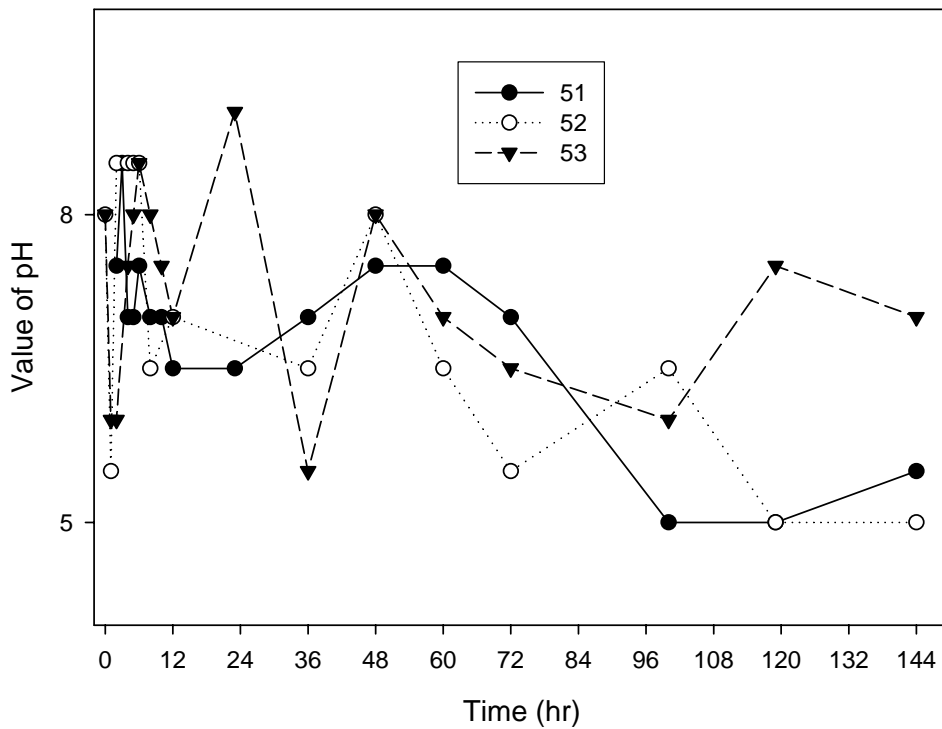


Fig. 2-59 Value of pH in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 5-8)

Table 2-47 Value of pH in urine after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	6	7.0	6.5	6.5	0.3
1	6	7.0	6	6.3	0.3
2	6	7.0	7	6.7	0.3
3	6	7.5	7	6.8	0.4
4	6	7.0	6	6.3	0.3
5	6	7.0	6	6.3	0.3
6	6	7.5	6	6.5	0.5
7	6.5	7.0	6	6.5	0.3
8	6	6.5	6	6.2	0.2
9	6	7.0	6	6.3	0.3
10	6.5	7.5	6	6.7	0.4
11	6.5	7.5	6	6.7	0.4
12	7	7.5	6	6.8	0.4
13	6.5	6.5	6.5	6.5	0.0
14	6	6.5	6	6.2	0.2
15	6	7.0	6	6.3	0.3
16	6.5	7.5	6	6.7	0.4
21	6.5	7.5	6	6.7	0.4
24	7	7.0	7	7.0	0.0
30	6.5	6.5	7	6.7	0.2
36	6	7.0	8	7.0	0.6
48	6.5	7.0	6.5	6.7	0.2
59	6.5	7.0	7	6.8	0.2
72	7	7.0	6.5	6.8	0.2

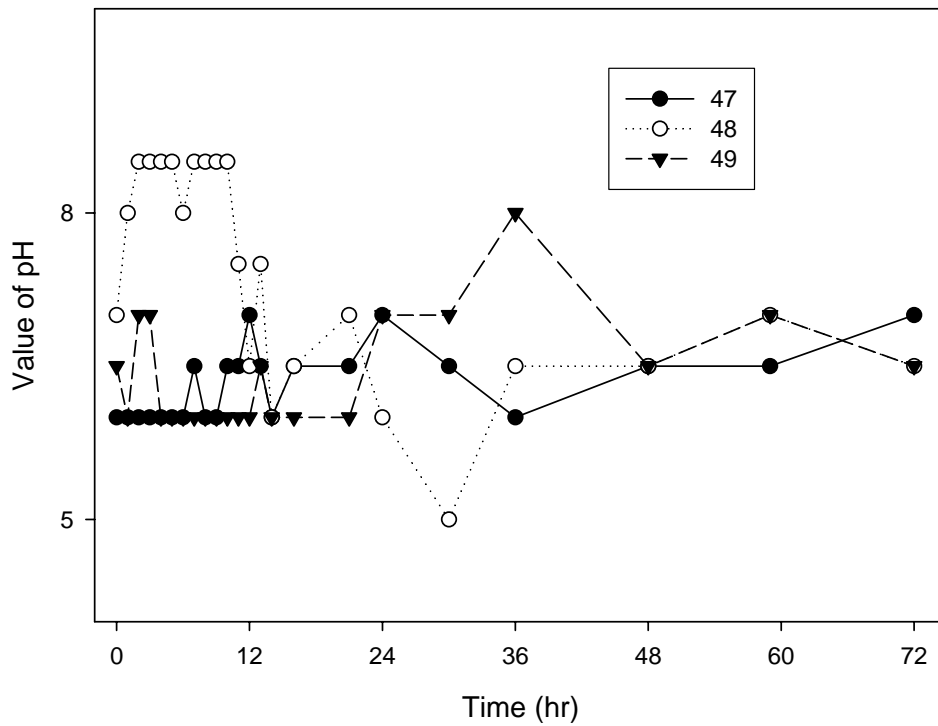


Fig. 2-60 Value of pH in urine after 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 5-8)

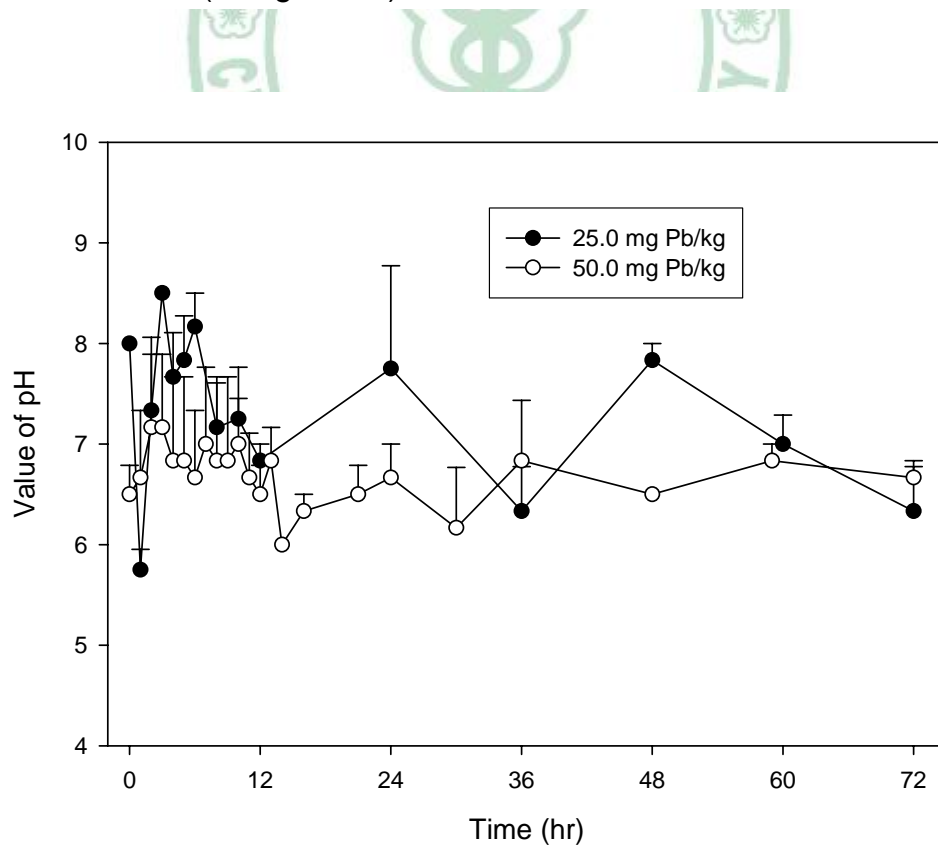


Fig. 2-61 Comparison of value of pH in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (Range: 5-8)

三 豬給與硝酸鉛後 鉛的動力學研究

緒論

當人類受到環境中的鉛暴露時，各種鉛化合物會經由肺泡[26,34]、消化道[35]、皮膚吸收進入血液中[19,37,38]；或於胎兒時經由母親的胎盤直接分佈，因為新生兒血中鉛濃度約為母親血中鉛濃度的 80~90 % [39-43]。鉛經吸收後會分佈於軟組織、血液[47-50]及骨骼中，以骨骼[50,55,60]中為分佈最多，可達 90%，半衰期約 20-30 年[34,51-53]；血液中的半衰期則為 25-35 天[66]。鉛主要經腎臟代謝後，由尿液中排泄[54]；或經過肝臟時可能滯留肝臟；或由膽汁中排至腸道再由大便排出；或再由腸肝循環重新被吸收，分佈於血液或儲存於組織中。鉛除了由尿液、大便排出外，其他可經由汗液、頭髮[55-58]、指甲[59]或唾液排出。長期的鉛暴露對體內的神經系統[64-69]、泌尿系統[37,78-85]、骨髓造血系統[9,86]、心血管系統[77]、胃腸系統[87,88]或生殖系統[89-93]與內分泌系統[99-101]，均會造成危害，甚至導致死亡[110,111]。

國內探討鉛對生物體危害與防治鉛中毒的研究報告非常豐富，但大都是長期連續暴露或是慢性與亞急性之動物試驗[1,2,120]，或是公共衛生學與流行病學之試驗調查研究結果[4,5,121-130]，對於單劑量鉛化合物溶液餵飼後動力學相關資料卻是付之闕如，由於豬在生理解剖結構上最相近人類，且其血液組成亦與人類相近[131]，本實驗利用豬隻為試驗動物模式，探討試驗豬隻經餵飼單劑量鉛化合物溶液後的動力學研究，希望此研究結果對於單劑量急性鉛

中毒的動力學資料有更深入的了解，同時提供急性鉛中毒檢驗時的參考，希望對鉛暴露之危害防治有所幫助。

材料與方法

購自台灣動物科技研究所之30-50公斤，健康情況良好之三品種雜交肉豬9頭（母），隨機分成三組，每組各三頭，所有實驗豬隻在試驗前一天由尿道置入導尿管（Suprapubic Catheterization set, 5 x Ref 561016, 16ch/10 mL, Bard Limited., U.K.），禁食12小時區間後，試驗組依體重分別以胃管餵飼等體重不同濃度之硝酸鉛（ $\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$: No.31137, Riedel-de Haën, GmbH）溶液（25.0 及 50.0 mg Pb /kg）。餵飼前與餵飼後依預定之採樣點時間（0-28天區間），利用採血套管組（Model 7226, Multiple Sampler Vacutainer/Needle Holder Combination, 21G-1.5-inch size needle No.367213, Becton and Dickinson Co., NJ., U.S.A.），以含 K_2 -EDTA抗凝劑之3 mL無鉛真空採血管（No. 367856, Becton and Dickinson Co., NJ., U.S.A.）與10 mL不含抗凝劑之無鉛真空採血管（Becton and Dickinson Co., NJ., U.S.A.），由頸部靜脈分別採取含抗凝劑血樣3支與不含抗凝劑血樣1支，均勻混合後，置於4 °C冰箱備用；同時以經酸處理過之塑膠瓶於每個採樣點（0-72小時區間），經由導尿管收集尿液至膀胱無尿液存留為止，並計算記錄其體積。

血液採集後，含 K_2 -EDTA抗凝劑之血樣經均勻混合後，一支以微量分注器（Eppendorf-1000, U.S.A.）分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中；一支則以

離心機，轉速3000 rpm，離心20分鐘後，以微量分注器將血漿與血球分別分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中，以上分裝後之血樣均置於-20 °C 冰箱中備用。另一支充分混合後則以血球計數儀（Sysmex F-800, TOA Medical Electronics Co. LTD, Japan）進行血樣之血球計數測定；不含抗凝劑之血樣則以離心機，轉速3000 rpm，離心20分鐘後，同樣以微量分注器將血清分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中，置於-20°C 冰箱中備用。分別取出各時間點之全血樣品各之一支，以ICP-MS進行血液樣品之鉛濃度測定分析。

尿液經收集並記錄其每個時間點體積後，均勻混合後，取適量分裝於經酸處理過之1.5 mL微量試管中，並置於-20 °C 冰箱中備用；另取1-2 mL置入1.5 mL離心試管中，以離心機，轉速3000 rpm，離心20分鐘後，取上清液，以尿液分析儀（Clinitek-50, Diagnostic Division of Bayer HealthCare Co., NY., U.S.A.）進行尿液常規測定。以ICP-Mass進行未離心尿液樣品之鉛濃度測定分析。

試驗豬隻於動力學研究試驗採集血樣結束後三週時，以注射氯化鉀（KCl）安樂死方式犧牲豬隻，進行組織採樣，分別採取肝、心、脾、肺、腎、大腦、大腿骨（中間硬骨部分）、肋骨（近胸骨端）組織與毛髮各 5-10 公克，及 5 mL 含K₂-EDTA抗凝劑之血液樣品，分別置於經酸處理過之保存盒中，存於-20 °C 冰箱中，待以感應耦合電漿質譜儀(Inductively Couple Plasma-Mass, Sciex DRCII-ICP-MS, Perkin-Elmer U.S.A.)進行組織鉛含量分佈測定。

資料分析

本研究係使用 WinNolin software (Version 1.1, SCI Software, Statistical Consulting, Inc., NC, U.S.A.)之非室性模式計算所有動力學參數，並以 SPSS 11.0 統計軟體進行各組間之數據分析工作，以 $P < 0.05$ 之顯著水準表示顯著差異。

結果與討論

由表 3-1 至 3-3 與圖 3-1 血液鉛含量測定與表 3-4 至 3-12 血液中鉛的各動力學參數分析及表 3-13 之比較結果顯示，在 T_{max} (達到最高血中鉛濃度之時間：達峰時間) 的比較上，50 mg Pb/kg 組比 25 mg Pb/kg 組短，具有顯著差異 ($P < 0.05$, 4.0 ± 2.1 hr vs 12.0 ± 0.0 hr)。而在 $t_{1/2}$ (半衰期) 方面：50 mg Pb/kg 組亦比 25 mg Pb/kg 組短，具有顯著差異 ($P < 0.05$, 259.1 ± 29.2 hr vs 461.2 ± 86.8 hr)。於 C_{max} (鉛在血中之最高濃度；血峰濃度) 比較方面：50 mg Pb/kg 組比 25 mg Pb/kg 組高，具有顯著差異 ($P < 0.05$, 958.0 ± 97.2 $\mu\text{g/L}$ vs 372.3 ± 10.5)。另外 AUC (血中鉛濃度對時間之曲線下面積；血鉛面積) 50 mg Pb/kg 組比 25 mg Pb/kg 組大，具有顯著差異 ($P < 0.05$, 97747.3 ± 6914.8 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ vs 55368.2 ± 1590.5 $\mu\text{g} \cdot \text{hr/mL}$)。而 MRT (鉛之平均滯留時間：平均滯留時間) 二試驗組間並無顯著差異 ($P > 0.05$, 270.8 ± 7.6 hr vs 260.3 ± 6.4 hr)。

由以上動力學參數比較結果得知：鉛在血液中的平均滯留時間相同，可代表鉛在血液中與蛋白質結合會有飽和的情形，不會因暴露劑量的不同而有

所差異；當飽和時血液中的游離鉛較易由血液中消失，造成其血液中的半衰期相對縮短，因此由 50.0 mg Pb/kg組的血清中的鉛含量比 25.0 mg Pb/kg組大；而半衰期卻比較短可以證明。但其他如 T_{max} 、 $t_{1/2}$ (半衰期)與AUC則會因為劑量的不同而呈現顯著差異。

根據研究，鉛在人體的血液中的半衰期，大約為 25~35 天[66]，本研究之結果顯示：在 $t_{1/2}$ (半衰期)方面，當以 0-28 天區間計算時 50 mg Pb/kg組與 25 mg Pb/kg 組分別為 259.1 ± 29.2 hr(約為 11 天)與 461.2 ± 86.8 hr(約為 19 天)，雖然二組之間有顯著差異($P < 0.05$)，但 25 mg Pb/kg組與前人之研究結果相近，但 50 mg Pb/kg組的半衰期平均只有 11 天，推測可能是其血清中的游離鉛過多迅速由血液中消失，分布至其他組織器官中，所以造成血液中的半衰期經計算分析後只有 11 天。可是經重新以血液排除半衰期分別計算自鉛暴露後 48 小時至 28 天、72 小時至 28 天、或 144 小時至 28 天區間之結果顯示(表 3-13)：50.0 mg Pb/kg組無論以 48 小時至 28 天、72 小時至 28 天、或 144 小時至 28 天區間計算後之排除半衰期均大 25.0 mg Pb/kg組，且約為 1.5 倍之多，與 0-28 天區間之計算結果截然不同。再根據尿液中之排除半衰期以 0-72 小時區間計算結果，50.0 mg Pb/kg組為 25.0 mg Pb/kg組的 1.5 倍，與血液中的排出半衰期相當；若以 0-24 小時區間計算結果則尿液排除半衰期二試驗組間並無明顯差異 ($P < 0.05$, 14.92 ± 3.74 hr vs 14.08 ± 2.13 hr)。由於動力學包括吸收、分佈、代謝與排泄四部分，因此計算動力學參數時各部分之半衰期應個別考慮，而

非直接以非室性、一室性或二室性之模式套用計算而得，尤其如鉛一類的物質或藥物，與體內的結合率大，排除率慢，所以關於計算動力學中之血中半衰期時必須考慮以血液中的真正排除半衰期區間計算之，而非以全部之試驗區間計算，才可得到較正確之結果。

由尿中鉛的排除速率（表 3-14 與圖 3-2）及累積排除量分析比較結果（表 3-15 與圖 3-3）顯示：50 mg Pb/kg 組的排除速率顯著的比 25 mg Pb/kg 組快；且累積排除量 50 mg Pb/kg 組顯著的比 25 mg Pb/kg 組大（ 1089.3 ± 223.2 vs $484.7 \pm 81.4 \mu\text{g}$ ），具顯著差異（ $P < 0.05$ ）。

由表 3-16 至 3-18 尿液排除動力學（0-72 小時）結果得知：50 mg Pb/kg 組的 T_{\max} （達最大排除速率的時間）顯著的比 25 mg Pb/kg 組短，具顯著差異（ $P < 0.05$ ， 2.17 ± 0.67 hr 與 6.83 ± 3.22 hr）。但 $t_{1/2}$ （排除半衰期）則是 50 mg Pb/kg 組顯著的比 25 mg Pb/kg 組長，具顯著差異（ $P < 0.05$ ， 48.4 ± 11.4 hr 與 30.5 ± 3.7 hr）。最大排除速率方面，50 mg Pb/kg 組亦顯著的比 25 mg Pb/kg 組大，且具顯著差異（ $P < 0.05$ ， $67675 \pm 5140 \mu\text{g/hr}$ 與 $29309 \pm 6793 \mu\text{g/hr}$ ）。在 AURC_{0-72} （血尿中濃度對時間之曲線下面積）比較方面，50 mg Pb/kg 組 AURC 明顯的比 25 mg Pb/kg 組大，具顯著差異（ $P < 0.05$ ， $1610560 \pm 195797 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ 與 $523753 \pm 94547 \mu\text{g} \cdot \text{hr/L}$ ）。50 mg Pb/kg 組的平均尿量亦大於 25 mg Pb/kg 組，具顯著差異（ $P < 0.05$ ， 4480 ± 342 mL vs 2375 ± 750 mL）。由以上結果（0-72 小時區間）得知 50 mg Pb/kg 組於尿液中比 25 mg Pb/kg 組顯著具有較短的 T_{\max} ，及較大

的最大排除速率、 $AURC_{0-72}$ 與 $t_{1/2}$ ；表示 50 mg Pb/kg 組由尿中排除的鉛比 25 mg Pb/kg組顯著具有較快的排除速率($P<0.05$)。

以 0-24 小時區間計算尿中的各項排除動力學參數結果 (表 3-19 至 3-21) 得知：大部分參數結果與 0-72 小時之計算結果相似，即 50 mg Pb /kg 組於尿液中比 25 mg Pb/kg組顯著具有較短的 T_{max} ，及較大的最大排除速率、 $AURC_{0-72}$ ；只有 $t_{1/2}$ 與 0-72 小時區間不同，二試驗組之 $t_{1/2}$ 幾乎相同，分別 25.0 mg Pb/kg組為 14.29 ± 3.47 hr與 50.0 mg Pb/kg 組為 14.08 ± 2.13 hr，統計學上無顯著差異。

由表 3-22 得知：在 T_{max} 的比較上，血液與尿液中的 T_{max} 具有正相關性，亦即血液中的 T_{max} 短時，則尿液中的 T_{max} 亦相對縮短，可解釋為吸收快相對的排除亦快。

當鉛經吸收後，由血液循環分佈至各組織中，本研究採集各組織器官進行鉛含量測定結果比較得知：由表 4-2 至 4-4 圖 4-1 至 4-3 的結果顯示，在所有組織的鉛含量分析測定上，二試驗組中以肋骨骨髓中最高(50 mg Pb/kg 組為 24.093 ± 3.478 $\mu\text{g/g}$ ；25 mg Pb/kg 組為 20.495 ± 1.679 $\mu\text{g/g}$)；其他組織鉛含量結果，由高至低含量排列分別為：肝臟、毛髮、大腿骨、腎臟、脾臟、肌肉、心臟、肺臟、大腦及血液。雖然二試驗組間各組織的鉛含量，與統計上並無顯著差異($P >0.05$)；但卻顯著的高於對照組($P <0.05$)。(詳如第四章所述)

雖然只有肋骨骨髓中的鉛含量最高，因本研究為急性暴露，所以於組織病理變化分析研究方面，發現二試驗組各組織呈現出程度不等之病理變化情形。(詳如第五章所述)。

由於鉛主要經由腎臟代謝，由尿液排除，雖然二試驗組間的尿液動力學數據分析比較得知，50 mg Pb/kg 組由尿中排除的鉛比 25 mg Pb/kg 組顯著具有較快的排除速率($P < 0.05$)；但於組織鉛含量分析上卻無差異，而在組織病理變化分析上，則觀察到腎臟組織則有輕度、亞急性之局部淋巴球性間質腎炎，或伴有輕度腎小管再生與輕度間質性纖維化現象；同時於尿液常規檢查結果上發現尿液中 BUN、肌酐酸與尿蛋白於急性期明顯增加(如第二章所述)。前人研究報告顯示，急性鉛暴露時，對腎臟初期影響為近端腎小管及亨利氏環損傷，但大部份為可恢復；長期暴露則造成腎間質纖維化、腎血管硬化而減少尿酸分泌，導致高血壓、痛風，甚至造成腎臟不可逆性破壞，尿素氮、肌酐酸會明顯增加，這與本試驗結果中的尿液中 BUN、肌酐酸與尿蛋白於急性期明顯增加的結果相同。

Table 3-1 Blood lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the control group.

Time	43	44	46	Mean	SE
0	6.7	8.7	9.8	8.40	0.91
1	6.6	8.6	9.8	8.33	0.93
2	6.7	8.8	9.7	8.40	0.89
3	6.8	8.8	9.7	8.43	0.86
4	6.9	8.6	10.0	8.50	0.90
5	6.7	8.7	10.0	8.47	0.96
6	6.8	8.6	9.8	8.40	0.87
7	6.9	8.6	9.7	8.40	0.81
8	6.8	8.6	9.8	8.40	0.87
9	6.9	8.7	9.8	8.47	0.85
10	6.8	8.9	9.9	8.53	0.91
11	6.8	8.9	10.0	8.57	0.94
12	6.7	8.8	9.9	8.47	0.94
13	6.8	8.8	9.8	8.47	0.88
14	6.9	8.7	9.8	8.47	0.85
15	6.8	8.7	9.9	8.47	0.90
16	6.9	8.8	9.9	8.53	0.88
21	6.9	8.7	10.0	8.53	0.90
24	6.8	8.6	10.0	8.47	0.93
30	6.9	8.8	9.8	8.50	0.85
36	6.9	8.7	10.1	8.57	0.93
48	6.7	8.7	9.9	8.43	0.93
60	6.7	8.8	9.8	8.43	0.91
72	6.8	8.7	9.8	8.43	0.88
96	6.8	8.8	9.9	8.50	0.91
120	6.8	8.7	9.8	8.43	0.88
144	6.8	8.7	9.9	8.47	0.90
244	6.9	8.7	10.1	8.57	0.93
312	6.7	8.7	9.9	8.43	0.93
336	6.7	8.8	9.8	8.43	0.91
408	6.8	8.7	9.8	8.43	0.88
480	6.8	8.8	9.9	8.50	0.91
576	6.8	8.7	9.8	8.43	0.88
672	6.8	8.7	9.9	8.47	0.90

Table 3-2 Blood lead concentration ($\mu\text{g/L}$) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Time	51	52	53	Mean	SE
0	20.1	17.3	18.0	18.5	0.8
1	144.7	31.8	29.6	68.7	38.0
2	180.5	100.7	66.7	116.0	33.7
3	182.6	137.5	78.8	133.0	30.1
4	236.4	109.3	76.8	140.8	48.7
5	204.1	135.5	86.8	142.1	34.0
6	237.5	131.2	117.8	162.2	37.9
8	257.4	203.3	296.2	252.3	26.9
10	299.8	267.8	373.2	313.6	31.2
12	379.0	351.8	386.2	372.3	10.5
24	306.8	294.0	234.7	278.5	22.2
36	182.1	201.4	130.2	171.2	21.3
48	165.4	170.3	112.3	149.3	18.6
60	142.7	128.3	108.5	126.5	9.9
72	130.4	117.5	89.4	112.4	12.1
100	105.9	90.6	81.5	92.7	7.1
119	109.7	85.7	90.9	95.4	7.3
144	103.2	89.5	76.9	89.9	7.6
244	61.6	68.3	77.9	69.3	4.7
312	58.0	78.4	76.4	70.9	6.5
335	55.4	83.4	60.3	66.4	8.6
413	75.0	75.0	59.7	69.9	5.1
480	62.1	59.7	54.9	58.9	2.1
580	51.6	55.5	60.0	55.7	2.4
668	54.2	47.1	56.1	52.5	2.7

Table 3-3 Blood lead concentration ($\mu\text{g/L}$) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time	47	48	49	Mean	SE
0	9	18	6	11.0	3.6
3	816	1039	604	819.7	125.6
6	710	1115	479	768.0	185.9
9	673	1144	489	768.7	195.0
10	707	1048	653	802.7	123.7
11	798	995	622	805.0	107.7
12	768	1041	601	803.3	128.2
13	665	719	622	668.7	28.1
14	666	638	914	739.3	87.7
15	492	535	801	609.3	96.6
18	486	642	681	603.0	59.6
21	389	603	677	556.3	86.4
24	344	606	565	505.0	81.4
30	398	511	507	472.0	37.0
36	387	434	473	431.3	24.9
48	339	465	462	422.0	41.5
60	330	509	453	430.7	52.9
72	325	484	414	407.7	46.0
96	281	378	389	349.3	34.3
120	262	297	282	280.3	10.1
144	236	248	169	217.7	24.6
244	152	136	103	130.3	14.4
312	138	120	107	121.7	9.0
336	136	124	104	121.3	9.3
408	123	119	92	111.3	9.7
480	120	115	94	109.7	8.0
576	128	107	93	109.3	10.2
672	133	104	90	109.0	12.7

Table 3-4 Pharmacokinetic parameters of blood lead (0 hr-28 days)after 25.0 mg Pb/kg dosed

0-668 hr	51	52	53	Mean	SE
T _{max} (hr)	12	12	12	12.0	0.0
C _{max} (μg · L ⁻¹)	379.0	351.8	386.2	372.3	10.5
AUC ₀₋₆₆₈ (μg · hr · L ⁻¹)	57075.2	56839.3	52190.1	55368.2	1590.5
K	0.0023	0.0015	0.0011	0.0016	0.0004
t _{1/2} (hr)	304.8	474.4	604.5	461.2	86.8
AUC _{0-∞} (μg · hr · L ⁻¹)	80912.4	89072.2	101117.6	90367.4	5868.6
MRT (hr)	249.3	260.2	271.6	260.3	6.4

Table 3-5 Pharmacokinetic parameters of blood lead (48 hr-28 days) after 25.0 mg Pb/kg dosed

48-668 hr	51	52	53	Mean	SE
T _{max} (hr)	12	12	12	12.0	0.0
C _{max} (μg · L ⁻¹)	379.0	351.8	386.2	372.3	10.5
AUC ₄₈₋₆₆₈ (μg · hr · L ⁻¹)	57075	56839	52190	55368	1591
K	0.0017	0.0015	0.001	0.0014	0.0002
t _{1/2} (hr)	407.7	466.9	667.6	514.0	78.7
AUC _{48-∞} (μg · hr · L ⁻¹)	88951.9	88563.5	106220.7	94578.7	5822.1
MRT (hr)	249.3	260.2	271.6	260.3	6.4

Table 3-6 Pharmacokinetic parameters of blood lead (72 hr-28 days) after 25.0 mg Pb/kg dosed

72-668 hr	51	52	53	Mean	SE
T _{max} (hr)	12	12	12	12.0	0.0
C _{max} (μg · L ⁻¹)	379.0	351.8	386.2	372.3	10.5
AUC ₇₂₋₆₆₈ (μg · hr · L ⁻¹)	57075.2	56839.3	52190.1	55368.2	1590.5
K	0.0014	0.0012	0.0008	0.0011	0.0002
t _{1/2} (hr)	495.2	593.2	823.9	637.5	97.4
AUC _{72-∞} (μg · hr · L ⁻¹)	95800.4	97149.2	118876.0	103941.9	7477.2
MRT (hr)	249.3	260.2	271.6	260.3	6.4

Table 3-7 Pharmacokinetic parameters of blood lead (144 hr-28 days) after 25.0 mg Pb/kg dosed

144-668 hr	51	52	53	Mean	SE
T_{\max} (hr)	12	12	12	12.0	0.0
C_{\max} ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	379.0	351.8	386.2	372.3	10.5
$\text{AUC}_{144-668}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	57075.2	56839.3	52190.1	55368.2	1590.5
K	0.0009	0.0011	0.0007	0.0009	0.0001
$t_{1/2}$ (hr)	808.9	611.7	987.2	802.6	108.4
$\text{AUC}_{144-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	120330.3	98405.0	132090.1	116941.8	9870.5
MRT (hr)	249.3	260.2	271.6	260.3	6.4

Table 3-8 Pharmacokinetic parameters of blood lead (0 hr-28 days) after 50.0 mg Pb/kg dosed

0-672 hr	47	48	49	Mean	SE
T_{\max} (hr)	1	3	8	4.0	2.1
C_{\max} ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	816	1144	914	958.0	97.2
AUC_{0-672} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	105787.5	103472.0	83982.5	97747.3	6914.8
K	0.0022	0.0031	0.0029	0.0027	0.0003
$t_{1/2}$ (hr)	317.3	225.0	235.0	259.1	29.2
$\text{AUC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	166668.9	137230.0	114495.6	139464.8	15102.5
MRT (hr)	285.9	261.1	265.5	270.8	7.6

Table 3-9 Pharmacokinetic parameters of blood lead (48 hr-28 days) after 50.0 mg Pb/kg dosed

48-672 hr	47	48	49	Mean	SE
T_{\max} (hr)	1	3	8	4.0	2.1
C_{\max} ($\mu\text{g} \cdot \text{L}^{-1}$)	816	1144	914	958.0	97.2
AUC_{48-672} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	105787.5	103472	83982.5	97747.3	6914.8
K	0.0007	0.0012	0.001	0.0010	0.0001
$t_{1/2}$ (hr)	944.2	599.3	697.8	747.1	102.6
$\text{AUC}_{48-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	286957.8	193394.4	174588.0	218313.4	34748.9
MRT (hr)	285.9	261.1	265.5	270.8	7.6

Table 3-10 Pharmacokinetic parameters of blood lead (72 hr-28 days) after 50.0 mg Pb/kg dosed

72-672 hr	47	48	49	Mean	SE
T _{max} (hr)	1	3	8	4.0	2.1
C _{max} (μg · L ⁻¹)	816	1144	914	958.0	97.2
AUC ₇₂₋₆₇₂ (μg · hr · L ⁻¹)	105787.5	103472	83982.5	97747.3	6914.8
K	0.0007	0.0009	0.0008	0.0008	0.0001
t _{1/2} (hr)	983.1	742.0	862.0	862.4	69.6
AUC _{72-∞} (μg · hr · L ⁻¹)	294418.4	214796.8	195910.0	235041.7	30184.8
MRT (hr)	285.9	261.1	265.5	270.8	7.6

Table 3-11 Pharmacokinetic parameters of blood lead (144 hr-28 days) after 50.0 mg Pb/kg dosed

144-672 hr	47	48	49	Mean	SE
T _{max} (hr)	1	3	8	4.0	2.1
C _{max} (μg · L ⁻¹)	816	1144	914	958.0	97.2
AUC ₁₄₄₋₆₇₂ (μg · hr · L ⁻¹)	105787.5	103472	83982.5	97747.3	6914.8
K	0.0004	0.0007	0.0005	0.0005	0.0001
t _{1/2} (hr)	1595.4	978.1	1537.1	1370.2	196.8
AUC _{144-∞} (μg · hr · L ⁻¹)	411916.4	250225.1	283567.7	315236.4	49288.9
MRT (hr)	285.9	261.1	265.5	270.8	7.6

Table 3-12 Comparison of pharmacokinetic parameters of blood lead after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.(0 hr-28 days)

Parameters	25.0 mg Pb/kg	50.0 mg Pb/kg
T _{max} (hr)	12.0* ± 0.0	4.0* ± 2.1
C _{max} (μg · L ⁻¹)	372.3* ± 10.5	958.0* ± 97.2
AUC ₀₋₆₇₂ (μg · hr · L ⁻¹)	55368.2* ± 1590.5	97747.3* ± 6914.8
t _{1/2} (hr)	461.2* ± 86.8	259.1* ± 29.2
AUC _{0-∞} (μg · hr · L ⁻¹)	90367.4* ± 5868.6	139464.8* ± 15102.5
MRT (hr)	260.3 ± 6.4	270.8 ± 7.6

a. Data expressed as mean ± SE.

b. *: P < 0.05

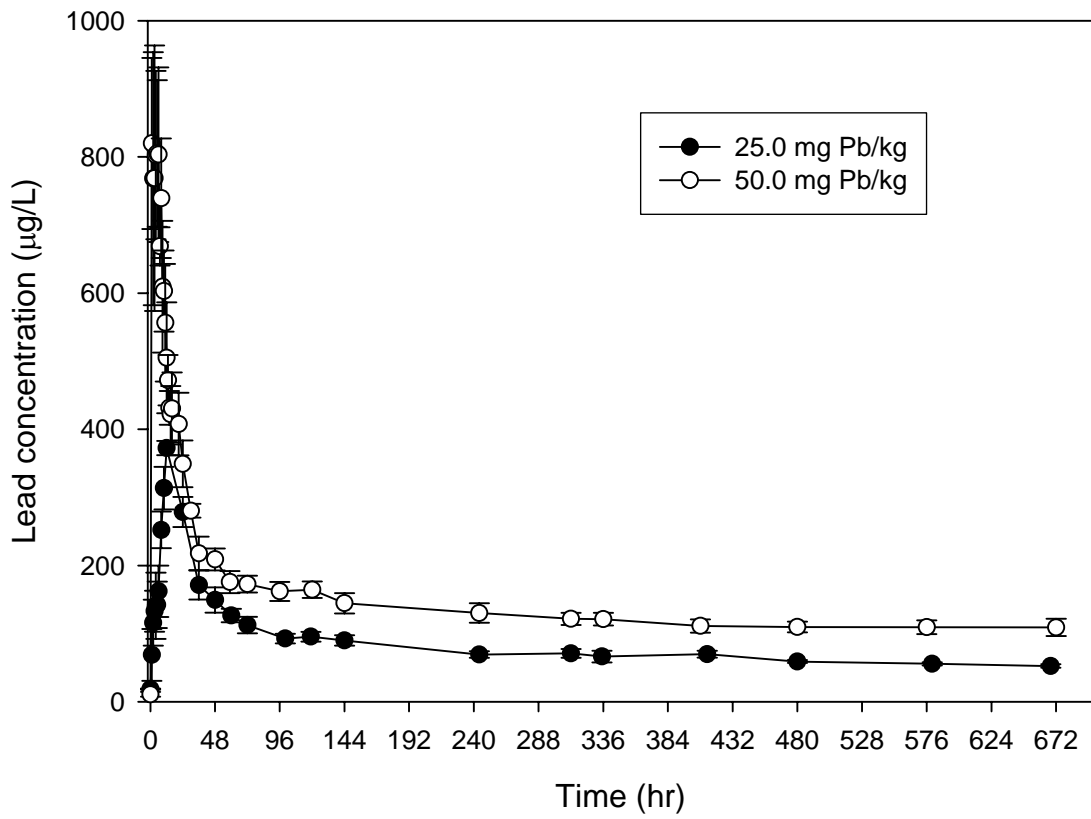


Fig. 3-1 Mean (+/- SE) lead concentration in whole blood after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.



Table 3-13 Comparison of half life of lead in blood and urine during different time period after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

Time period (hr)	25.0 mg Pb/kg	50.0 mg Pb/kg
0-672 (blood)	461.2* ± 86.8	259.1* ± 29.2
48-672 (blood)	514.0* ± 78.7	747.1* ± 102.6
72-672 (blood)	637.5* ± 97.4	862.4* ± 69.6
144-672 (blood)	802.6* ± 108.4	1370.2* ± 196.8
0-72 (urine)	30.5 ± 3.75	48.4 ± 11.4
0-24 (urine)	14.29 ± 3.74	14.08 ± 2.13

a. Data expressed as mean ± SE.

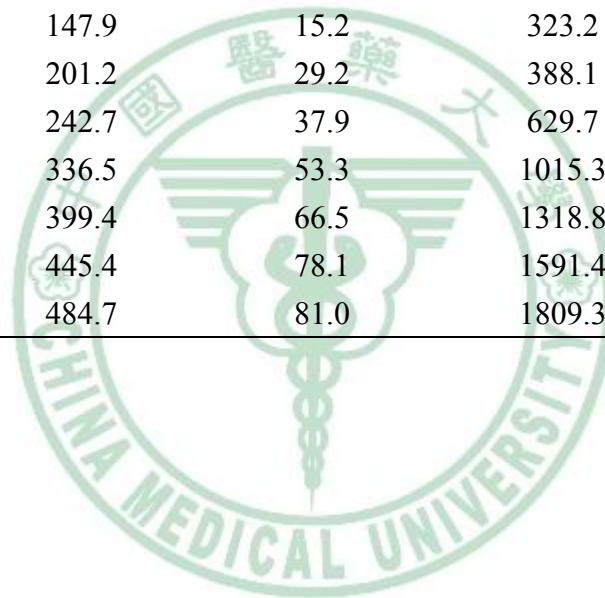
b. *: P < 0.05

Table 3-14 Comparison of urinary lead elimination rate (µg/hr) in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

	25.0 mg Pb Pb/kg		50.0 mg Pb Pb/kg	
	Mean	SE	Mean	SE
0	*	*	*	*
0-1	16.2	3.2	22.6	5.7
1-2	10.9	4.3	36.7	11.3
2-3	21.5	2.8	33.9	16.8
3-4	5.3	1.9	48.7	14.1
4-5	15.2	2.9	26.6	6.0
5-6	19.2	3.6	21.8	2.6
6-8	6.5	2.0	27.2	3.0
8-10	26.0	8.2	39.3	3.5
10-12	26.7	7.1	32.4	2.4
12-24	3.5	2.0	20.1	3.3
24-36	7.8	1.3	32.1	6.7
36-48	5.2	1.1	25.3	9.0
48-60	3.8	1.0	22.7	3.2
60-72	3.3	0.2	18.2	2.8

Table 3-15 Cumulative lead elimination concentration (μg) in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

	25.0 mg Pb/kg		50.0 mg Pb/kg	
	Mean	SE	Mean	SE
0	*	*	*	*
0-1	10.8	5.7	22.6	5.7
0-2	21.8	1.5	59.3	13.3
0-3	43.2	2.6	93.1	20.2
0-4	48.6	1.8	141.8	32.1
0-5	63.7	4.7	168.4	37.9
0-6	82.9	6.8	190.2	38.3
0-8	95.9	3.2	244.6	33.8
0-10	147.9	15.2	323.2	32.0
0-12	201.2	29.2	388.1	30.9
0-24	242.7	37.9	629.7	57.4
0-36	336.5	53.3	1015.3	137.3
0-48	399.4	66.5	1318.8	235.8
0-60	445.4	78.1	1591.4	232.2
0-72	484.7	81.0	1809.3	223.2



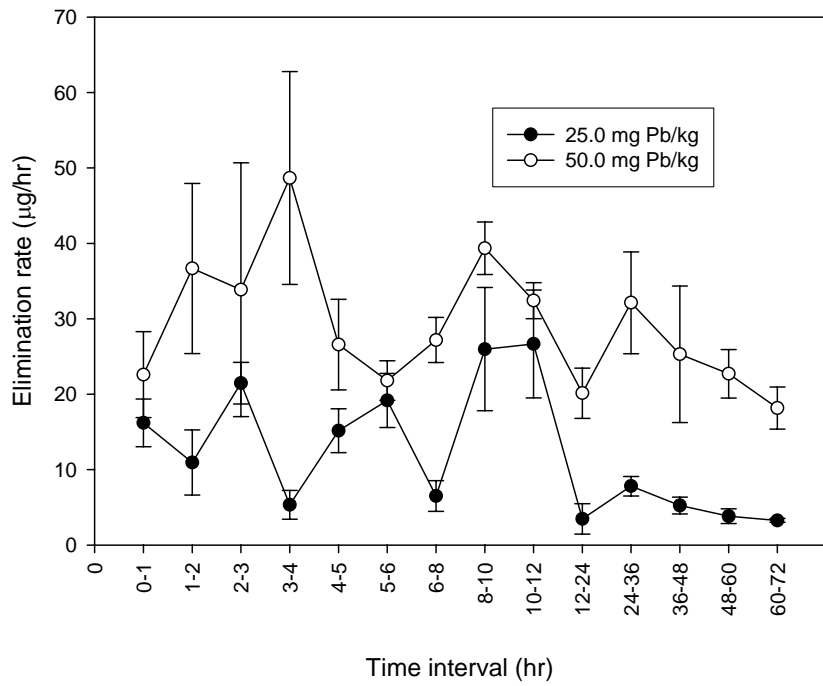


Fig. 3-2 Comparison of urinary lead elimination rate ($\mu\text{g/hr}$) after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

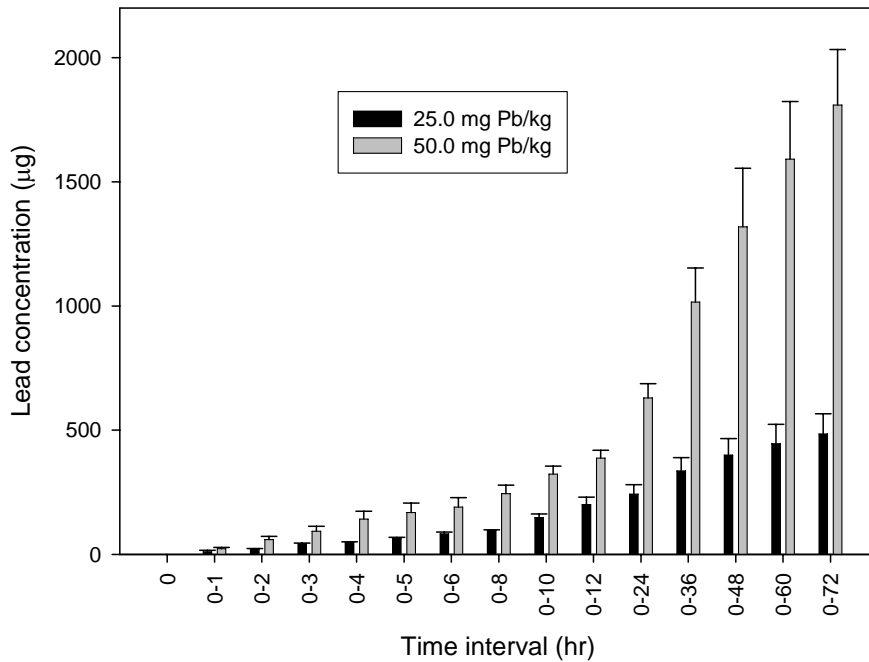


Fig. 3-3 Cumulative lead elimination concentration (μg) in urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

Table 3-16 Pharmacokinetic parameters of urine elimination rate after 25.0 mg Pb/kg dosed

0-72 hr	51	52	53	Mean	SE
T_{\max} (hr)	11	9	0.5	6.83	3.22
Maximum of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	26246.85	42303.65	19377	29309.17	6793.16
Last of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	3503.85	3539.81	2791.21	3278.29	243.76
AURC_{0-72} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	590410.4	643673.4	337176.1	523753.3	94547.2
Volume of urine (mL)	3834	1953	1338	2375	750
K_e	0.0239	0.0184	0.0278	0.0234	0.0027
$t_{1/2}$ (hr)	29.0	37.6	24.9	30.5	3.75
$\text{AURC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	737217.6	835846.3	437434.9	670166.3	119798.2

Table 3-17 Pharmacokinetic parameters of urine elimination rate after 50.0 mg Pb/kg dosed

0-72 hr	47	48	49	Mean	SE
T_{\max} (hr)	1.5	1.5	3.5	2.17	0.67
Maximum of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	67215.7	59010.0	76800.0	67675.2	5140.7
Last of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	16872.2	17639.0	13598.7	16036.6	1238.9
AURC_{0-72} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	1562908	1297776	1970998	1610560.8	195797.8
Volume of urine (mL)	3949	5121	4371	4480	342
K_e	0.0272	0.0117	0.0115	0.0168	0.0052
$t_{1/2}$ (hr)	25.5	59.1	60.5	48.4	11.4
$\text{AURC}_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	2184283	2801963	3157703	2714649.7	284373.5

Table 3-18 Comparison of pharmacokinetic parameters of urine elimination rate after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (0-72 hr)

Parameters	25.0 mg Pb/kg	50.0 mg Pb/kg
T_{\max} (hr)	6.83* \pm 3.22	2.17* \pm 0.67
Maximum of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	29309* \pm 6793	67675* \pm 5140
Last of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	16036.6 \pm 1238.9	3728.29 \pm 243.76
AURC ₀₋₇₂ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	523753* \pm 94547	1610560* \pm 195797
Volume of urine (mL)	2375* \pm 750	4480* \pm 342
Ke	0.0234 \pm 0.0027	0.0168 \pm 0.0052
$t_{1/2}$ (hr)	30.5 \pm 3.75	48.4 \pm 11.4
AURC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	670166.3 \pm 119798.2	2714649.7 \pm 284373.5

a. T_{\max} : the time to reach maximum of elimination rate

b. $t_{1/2}$: half life of elimination of lead

c. AURC: area under the urine concentration-time curve

d. Data expressed as mean \pm SE.

e. *: $P < 0.05$

Table 3-19 Pharmacokinetic parameters of urine elimination rate after 25.0 mg Pb/kg dosed

0-24 hr	51	52	53	Mean	SE
T_{\max} (hr)	11	9	0.5	6.83	3.22
Maximum of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	26246.85	42303.65	19377	29309.2	6793.2
Last of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	7427	2085.8	871.3	3461.4	2013.6
AURC ₀₋₂₄ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	288331.4	360391.6	192796.5	280506	48538
Volume of urine (mL)	1278	651	446	792	250
Ke	0.037	0.041	0.101	0.059	0.021
$t_{1/2}$ (hr)	18.87	17.12	6.88	14.29	3.74
AURC _{0-∞} ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	490545	411920.4	201446.5	367970.7	86300.2

Table 3-20 Pharmacokinetic parameters of urine elimination rate after 50.0 mg Pb/kg dosed

0-24 hr	47	48	49	Mean	SE
T_{max} (hr)	1.5	1.5	3.5	2.17	0.67
Maximum of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	67215.67	59010	76800	67675.2	5140.7
Last of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	25233.39	4536	3546.7	11105.4	7069.8
$AURC_{0-24}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	888534.3	559534	714551.5	720873	95027
Volume of urine (mL)	1316.43	1707	1457	1493	114
K_e	0.0379	0.0597	0.0563	0.051	0.007
$t_{1/2}$ (hr)	18.3101	11.61	12.32	14.08	2.13
$AURC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	1555098	635492.7	777589.1	989393.2	285811.2

Table 3-21 Comparison of pharmacokinetic parameters of urine elimination rate after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed. (0-24 hr)

Parameters	25.0 mg Pb/kg	50.0 mg Pb/kg
T_{max} (hr)	6.83* \pm 3.2	2.17* \pm 0.67
Maximum of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	29309* \pm 6793	67675* \pm 5140
Last of elimination rate ($\mu\text{g} \cdot \text{hr}^{-1}$)	3461.4 \pm 2013.6	11105.4 \pm 7069.8
$AURC_{0-24}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	280506* \pm 48538	720873* \pm 95026
Volume of urine (mL)	792* \pm 250	1493* \pm 114
K_e	0.059 \pm 0.021	0.051 \pm 0.007
$t_{1/2}$ (hr)	14.29 \pm 3.74	14.08 \pm 2.13
$AURC_{0-\infty}$ ($\mu\text{g} \cdot \text{hr} \cdot \text{L}^{-1}$)	367970.7 \pm 86300.2	989393.2 \pm 285811.2

- a. T_{max} : the time to reach maximum of elimination rate
b. $t_{1/2}$: half life of elimination of lead
c. AURC: area under the urine concentration-time curve
d. Data expressed as mean \pm SE.
e. *: $P < 0.05$

Table 3-22 Comparison of T_{\max} of lead in blood and urine after 25.0 and 50.0 mg Pb/kg dosed.

Parameters	25.0 mg Pb/kg	50.0 mg Pb/kg
T_{\max} (hr) (blood)	12.0* \pm 0.0	4.0* \pm 2.1
T_{\max} (hr) (urine)	6.83* \pm 3.22	2.17* \pm 0.67

a. Data expressed as mean \pm SE.

b. *: $P < 0.05$



四 豬給與硝酸鉛後 鉛在組織含量之分佈

緒論

由於鉛暴露後，無論是採血樣或採組織進行鉛含量測定，均為侵入性之採樣方式，造成對受採樣者是種傷害，增加採樣之困難性，相對於體內各組織間的鉛含量與所受的影響無法立即得知，因此對於這方面的研究報告並不多見，大都是因長期暴露於鉛污染環境中死亡，或其他因素死亡後的分析統計結果[110,111]。真正可以瞭解單劑量急性鉛暴露後，於體內組織間含量分佈的研究並不多，所以本研究利用生理解剖結構與人類相似的豬隻[131]，當作試驗動物，於單劑量鉛餵飼後，進行組織採樣，測定各組織間鉛含量之分佈情形，提供作為相關研究之用。

材料與方法

購自台灣動物科技研究所之 30-50 公斤，健康情況良好之三品種雜交肉豬 9 頭（母），隨機分成三組，每組各三頭，試驗豬隻於藥物動力學研究試驗採集血樣結束後三週時，以注射氯化鉀（KCl）安樂死方式犧牲豬隻，進行組織採樣，分別採取肝、心、脾、肺、腎、大腦、大腿骨（中間硬骨部分）、肋骨（近胸骨端）組織與毛髮各 5-10 公克，及 5 mL 含 K₂-EDTA 抗凝劑之血液樣品，分別置於經酸處理過之保存盒中，存於 -20 °C 冰箱中，待以感應偶合電漿質譜儀(Inductively Couple Plasma-Mass, Sciex DRCII-ICP-MS, Perkin-Elmer U.S.A.)進行組織鉛含量分佈測定。

各組織樣品鉛含量測定步驟：

(1) 毛髮

A. 清洗與乾燥

毛髮先以丙酮(Acetone)浸泡攪拌約 1 分鐘，再以去離子水浸泡攪拌約 1 分鐘；重複上述步驟處理 2 次，再放入烘箱中以 110°C 乾燥 4 小時，最後放入電子乾燥箱中備用。

B. 消化處理

稱取約 0.2 克毛髮，放入經酸處理過之 50 mL 燒杯中，加入 3 mL 之 70% 濃硝酸(HNO_3)，蓋上錶玻璃，放在平板加熱器上以 140°C 加熱至近乾。重複上述加酸加熱步驟至近乾，再加入 1 mL 30% 過氧化氫(H_2O_2)繼續以 140°C 加熱至近乾，再加入 5 mL 1% HNO_3 溶液加熱溶解，放冷；再將溶液倒入經酸處理過之 15 mL 塑膠離心管內，以 1% HNO_3 溶液調整至 10 mL 備用，待儀器分析。以去離子水 0.2 mL 以同樣方式步驟加熱消化處理，當作空白試劑。

C. 分析

(A) 使用儀器

感應耦合電漿質譜儀(Inductively Couple Plasma-Mass)——

Sciex DRCII-ICP-MS, Perkin-Elmer U.S.A.

(B) 分析步驟

a. 樣品製備：

樣品消化液混合均勻後，以離心機，轉速 3000 rpm，離心 10 分鐘，取上清液以感應耦合電漿質譜儀進行分析測定鉛濃度。

b.檢量方式：

以標準鉛溶液測量所得的平均信號強度，在扣除空白值信號強度後，以最小平方法進行校正曲線之迴歸計算，求得線性係數 (r) 及其斜率 (b)，在換算濃度。並以钇(Y)當內標準。

(C)計算

將樣品消化液濃度($\mu\text{g/mL}$)扣除空白試劑濃度，乘以樣品消化液最終體積(mL)，再除以分析之毛髮重量(g)，即得毛髮中之鉛濃度($\mu\text{g/g dry weight}$)。

計算方程式：

毛髮鉛濃度 ($\mu\text{g/g wet weight}$) = [樣品消化液濃度($\mu\text{g/mL}$) - 空白試劑濃度] x 樣品消化液體積(mL)/組織之重量(g)

(2)其他組織 (肝、心、脾、肺、腎、大腦、肋骨、大腿骨)

A.清洗

組織樣品以去離子水簡單沖洗，並以無塵紙拭乾，備用。

B.消化處理

稱取約 0.2-0.5 克組織，放入經酸處理過之 50 mL 燒杯中，加入 3 mL 之 70% 濃硝酸(HNO_3)，蓋上錶玻璃，放在平板加熱器上以 110°C 緩緩加熱至溶解，再調整至 140°C 加熱至近乾。重複上述加酸加熱步驟至近乾，再加入 1 mL

30%過氧化氫(H_2O_2)繼續以 $140^\circ C$ 加熱至近乾，再加入 5 mL 1% HNO_3 sol. 加熱溶解，放冷；再將溶液倒入經酸處理過之 15 mL 塑膠離心管內，以 1% HNO_3 溶液調整至 10 mL 備用，待以儀器分析。以去離子水 0.2 mL 以同樣方式步驟加熱消化處理，當作空白試劑。

C. 分析

(A) 使用儀器

感應偶合電漿質譜儀(Inductively Couple Plasma-Mass)——
Sciex DRCII-ICP-MS, Perkin-Elmer U.S.A.

(B) 分析步驟

a. 樣品製備

樣品消化液混合均勻後，取上清液以感應偶合電漿質譜儀進行分析測定鉛濃度。

b. 檢量方式：

以標準鉛溶液測量所得的平均信號強度，在扣除空白值信號強度後，以最小平方法進行校正曲線之迴歸計算，求得線性係數 (r) 及其斜率 (b)，在換算濃度。並以钇(Y)當內標準。

(C) 計算

將樣品消化液濃度($\mu g/mL$)扣除空白試劑濃度，乘以樣品消化液最終體積(mL)，再除以分析組織之重量(g)，即得組織中之鉛濃度 ($\mu g/g$ wet

weight)。

計算方程式：

組織鉛濃度 ($\mu\text{g/g wet weight}$) = [樣品消化液濃度($\mu\text{g/mL}$) - 空白試劑濃度] x 樣品消化液體積(mL)/組織之重量(g)

資料分析

本研究係使用 SPSS 11.0 統計軟體進行各組間之數據分析工作，並以 $P < 0.05$ 之顯著水準表示顯著差異。



感應耦合電漿質譜儀(ICP-MS)之操分析條件

ICP-MS Condition

Instrument	Perkin-Elmer SCIEX DRCII-ICP-MS
Torch	normal "short" type
RF power	1000W
Plasma gas flow	15 L/min
Auxiliary gas flow	0.85 L/min
Nebulizer gas flow	0.75 L/min
Ion lens setting	
Bassel box plate	-60.62 V
Bassel box lens	3.98 V
Einzel lenses	9.44 V
Photon stop lens	-9.05 V
Sampler orifice diameter	Pt,1.14 mm
Skimmer orifice diameter	Pt,0.89 mm
Mass spectrometer pressure	2.0×10^{-6} Torr
Data acquisition	
dwel time	20 ms
scanning mode	peak hopping
sweeps/reading	250
reading/replicates	1
number of replicates	4
points/spectral peak	3
resolution	high
Peak monitored	m/z 204,206,207 and 208

結果與討論

組織中的鉛含量測定結果比較(組織分佈結果):由圖 4-3 與表 4-4 的結果顯示,在所有組織的鉛含量分析測定上,二試驗組中以肋骨骨髓中最高(50.0 mg/kg 組為 $24.093 \pm 3.478 \mu\text{g/g}$; 25.0 mg/kg 組為 $20.495 \pm 1.679 \mu\text{g/g}$); 其他組織鉛含量結果,濃度由高至低排列(50.0 mg/kg 組 vs 25 mg/kg 組)分別為:肝臟($3.578 \pm 0.783 \mu\text{g/g}$ vs $3.519 \pm 0.363 \mu\text{g/g}$)、毛髮($3.543 \pm 0.912 \mu\text{g/g}$ vs $2.689 \pm 0.281 \mu\text{g/g}$)、大腿骨($2.914 \pm 1.709 \mu\text{g/g}$ vs $1.797 \pm 0.678 \mu\text{g/g}$)、腎臟($2.706 \pm 0.917 \mu\text{g/g}$ vs $2.312 \pm 0.453 \mu\text{g/g}$)、脾臟($0.350 \pm 0.056 \mu\text{g/g}$ vs $0.277 \pm 0.030 \mu\text{g/g}$)、肌肉($0.193 \pm 0.054 \mu\text{g/g}$ vs $0.183 \pm 0.038 \mu\text{g/g}$)、心臟($0.143 \pm 0.034 \mu\text{g/g}$ vs $0.130 \pm 0.036 \mu\text{g/g}$)、肺臟($0.101 \pm 0.015 \mu\text{g/g}$ vs $0.094 \pm 0.005 \mu\text{g/g}$)、大腦($0.091 \pm 0.017 \mu\text{g/g}$ vs $0.061 \pm 0.013 \mu\text{g/g}$)及血液($0.109 \pm 0.013 \mu\text{g/g}$ vs $0.063 \pm 0.013 \mu\text{g/g}$)。雖然二試驗組間(表 4-2、4-3 與圖 4-1、4-2)各組織的鉛含量,與統計上並無顯著差異($P > 0.05$);但卻顯著的高於對照組(表 4-1)($P < 0.05$)。

由本試驗之結果對照由 Casteel et al.[137]研究結果,經鉛暴露後體內組織間之鉛含量濃度會呈現出分佈高低之關係,尤其是肋骨、肝臟、毛髮、大腿骨、腎臟、脾臟、肌肉、心臟、肺臟與大腦間,本試驗結果符合此研究對於鉛在體內分佈的結果。雖然在大腦組織中檢測分析含有鉛濃度,但均低於血液中的濃度,因此可以判定是腦組織中含有血液,因血液所造成的誤差。

由於鉛暴露後，無論是採血樣或採組織進行鉛含量測定，均為侵入性之採樣方式，增加採樣之困難性，且對鉛於體內組織的影響無法立即得知，因此有研究者為瞭解環境中鉛暴露的與體內鉛含量之相關性，減少採樣困難度，便想出較容易可行方法，即採集頭髮進行鉛含量檢測。因為毛髮生長時有血液循環的供應養分，鉛會隨之沈積於其中，各種的鉛暴露情形會與髮中鉛的濃度有相關性[138-144]，所以已有學者利用毛髮來評估鉛暴露情況。因為毛髮樣品收集方便容易，比採集血液樣品較為人們接受；在樣品運送儲存上，比血液、尿液及其他組織樣品簡便，且有報告證實當環境中鉛濃度下降時，髮中鉛會隨之下降[145]。

Table 4-1 Tissue lead concentrations ($\mu\text{g/g}$) in the control group.

Tissue	43	44	46	Mean	SE
Hair	0.279	0.286	0.347	0.304	0.022
Spleen	0.018	0.021	0.056	0.032	0.012
Kidney	0.003	0.009	0.065	0.026	0.020
Muscle	0.036	0.030	0.015	0.027	0.006
Lung	0.015	0.018	0.021	0.018	0.002
Heart	0.024	0.022	0.036	0.027	0.004
Liver	0.090	0.036	0.032	0.053	0.019
Rib	0.030	0.015	0.054	0.033	0.011
Femur	0.021	0.044	0.013	0.026	0.009
Brain	0.004	0.006	0.015	0.008	0.003
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.007	0.009	0.016	0.011	0.003

Table 4-2 Tissue lead concentrations ($\mu\text{g/g}$) after oral administration with lead nitrate (25.0 mg/kg lead).

Tissue	51	52	53	Mean	SE
Hair	3.249	2.359	2.459	2.689	0.281
Spleen	0.255	0.336	0.240	0.277	0.030
Kidney	3.128	2.246	1.563	2.312	0.453
Muscle	0.200	0.110	0.240	0.183	0.038
Lung	0.092	0.103	0.086	0.094	0.005
Heart	0.060	0.154	0.176	0.130	0.036
Liver	3.261	4.236	3.061	3.519	0.363
Rib	23.821	18.429	19.235	20.495	1.679
Femur	3.149	1.221	1.021	1.797	0.678
Brain	0.052	0.045	0.086	0.061	0.013
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.054	0.047	0.089	0.063	0.013

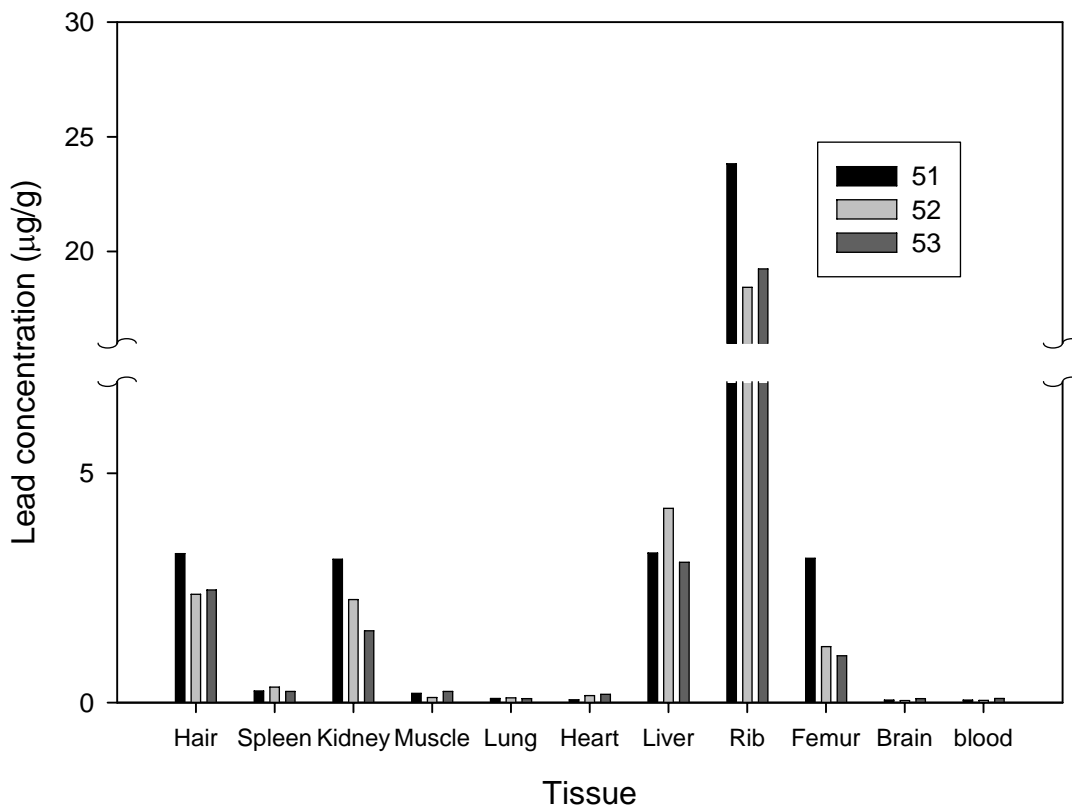


Fig. 4-1 Tissue lead concentration ($\mu\text{g/g}$) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Table 4-3 Tissue lead concentrations ($\mu\text{g/g}$) after oral administration with lead nitrate (50.0 mg/kg of lead).

Tissue	47	48	49	Mean	SE
Hair	5.267	2.168	3.193	3.543	0.912
Spleen	0.358	0.442	0.250	0.350	0.056
Kidney	4.163	2.942	1.014	2.706	0.917
Muscle	0.130	0.150	0.300	0.193	0.054
Lung	0.100	0.127	0.076	0.101	0.015
Heart	0.080	0.197	0.153	0.143	0.034
Liver	3.934	5.356	2.644	3.978	0.783
Rib	29.436	25.280	17.564	24.093	3.478
Femur	6.253	1.877	0.612	2.914	1.709
Brain	0.062	0.121	0.089	0.091	0.017
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.133	0.104	0.090	0.109	0.013

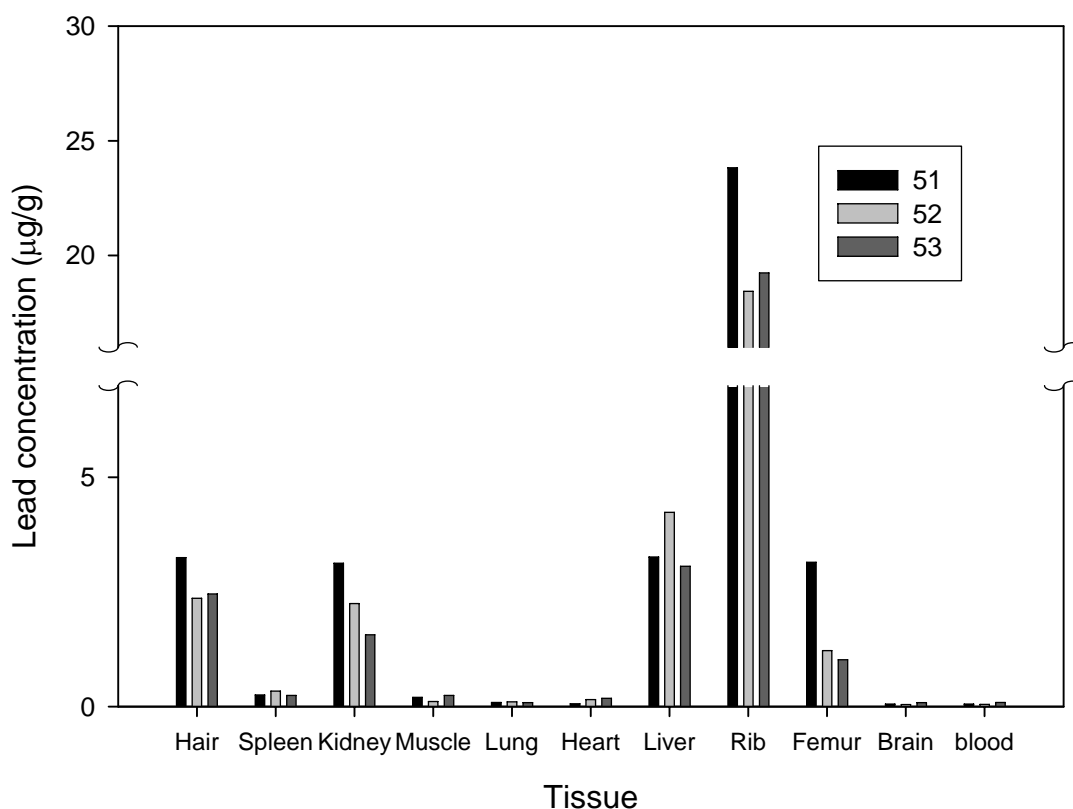


Fig. 4-2 Tissue lead concentration ($\mu\text{g/g}$) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Table 4-4 Comparison of tissue lead concentrations ($\mu\text{g/g}$) after with and without administration of lead.

Tissue	Control	25.0 mg	50.0 mg
Rib	0.033 ^a \pm 0.011	20.495 ^b \pm 1.679	24.093 ^b \pm 3.478
Liver	0.053 ^a \pm 0.019	3.519 ^b \pm 0.363	3.978 ^b \pm 0.783
Hair	0.304 ^a \pm 0.022	2.689 ^b \pm 0.281	3.543 ^b \pm 0.912
Femur	0.026 ^a \pm 0.009	1.797 ^b \pm 0.678	2.914 ^b \pm 1.709
Kidney	0.026 ^a \pm 0.020	2.312 ^b \pm 0.453	2.706 ^b \pm 0.917
Spleen	0.032 ^a \pm 0.012	0.277 ^b \pm 0.030	0.350 ^b \pm 0.056
Muscle	0.027 ^a \pm 0.006	0.183 ^b \pm 0.038	0.193 ^b \pm 0.054
Heart	0.027 ^a \pm 0.004	0.130 ^b \pm 0.036	0.143 ^b \pm 0.034
Lung	0.018 ^a \pm 0.002	0.094 ^b \pm 0.005	0.101 ^b \pm 0.015
Brain	0.008 ^a \pm 0.003	0.061 ^b \pm 0.013	0.091 ^b \pm 0.017
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.011 ^a \pm 0.003	0.063 ^b \pm 0.013	0.109 ^c \pm 0.013

- a. Different superscripts of mean differs significantly ($P < 0.05$)
- b. Data expressed as mean \pm SE.

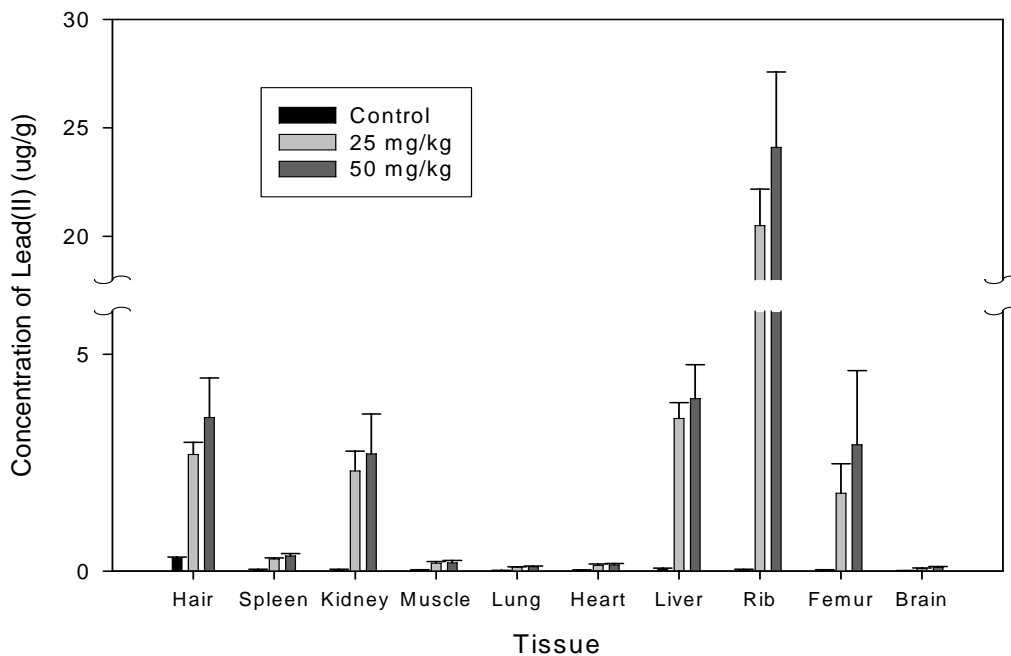


Fig. 4-3 Tissue lead concentrations after oral administration with and without lead nitrate.

五 豬給與硝酸鉛後的組織病理變化分析

緒論

無論鉛是急性或慢性長期暴露，對於生物體都是一種危害，有的危害是可逆的，有的卻是不可逆，這與各組織受到的鉛含量有相關性[146]，但採取組織樣品進行鉛含量測定，是侵入性之採樣方式，對受採樣者是種傷害，所以相關樣品之採集相當困難，因此對各組織所受的傷害影響無法立即得知，只能從小動物[147]或生化檢驗報告中得知。真正可以瞭解急性大量鉛吸收後，對於體內組織傷害的研究並不多，所以本研究利用生理解剖結構與人類相似的豬隻，當作試驗動物，於單劑量鉛餵飼後，進行組織採樣，測定各組織之鉛含量分佈情形，並進行組織病理變化分析，以作為其他相關研究之用。

材料與方法

購自台灣動物科技研究所之 30-50 公斤，健康情況良好之三品種雜交肉豬 9 頭（母），隨機分成三組，每組各三頭，豬隻於血樣及尿液採樣結束後三週時，以安樂死（KCl）方式犧牲豬隻，進行組織採樣，分別採取肝、心、脾、肺、腎與大腦組織各 5-10 公克，並將部分肝、心、脾、肺、腎及大腦組織浸泡於 10 % 中性福馬林溶液中，待固定數日後，供作病理組織切片製作與檢查[148]。

結果與討論

由表 5-1 可知二試驗組之各組織鉛含量濃度，由高至低排列分別為：肝

臟、腎臟、脾臟、心臟、肺臟、大腦。由表 5-2、5-3 與圖 5-1 至 5-7 得知，三組間的組織病理切片分析結果如下：對照組除肝臟呈現出輕微門脈周圍纖維化、三角區炎症反應以及膽管增生之現象與肺臟有局部慢性、多發性間質性肺炎外，其他各組織無明顯之病理變化。25 mg Pb/kg 組之肝臟則發現有輕度門脈周圍纖維化、三角區炎症反應以及膽管增生之現象；腎臟組織部分則有輕度、亞急性之局部淋巴球性間質腎炎，或伴有輕度腎小管再生與輕度間質性纖維化現象；脾臟則無明顯病理病變；在心臟(心肌)檢查則發現有輕度局部之淋巴球性心肌炎、心肌纖維化現象或無明顯病理病變；肺臟則有不同程度之輕中度、慢性瀰漫性之間質肺炎或伴發類淋巴結節樣增生之間質性或慢性多發性局部肺炎；腦(大腦)部分則有輕微局部性淋巴球性之血管炎或伴有急性神經元變性或無明顯病理病變發生。

另外於 50 mg Pb/kg 組之肝臟則同樣發現有輕度門脈周圍纖維化、三角區炎症反應以及膽管增生，或伴有輕度多發局部性巨大細胞浸潤之現象；腎臟組織部分則有輕度、亞急性之局部淋巴球性間質腎炎或無明顯病理病變產生；脾臟則無明顯病理病變；心臟(心肌)則有輕度急性，局部多發性鬱血性心肌病變，或慢性輕度伴有心肌纖維溶解，心肌纖維斷裂之局部性心肌纖維化產生，或無明顯病理病變；肺臟則有輕度、慢性瀰漫性，或伴有類淋巴結節樣增生之間質性肺炎，或肺氣腫產生；在腦(大腦組織方面則發現有輕微淋巴球性或伴有神經元變性之腦膜炎現象產生。

由以上得知二試驗組各組織的病變顯著地比試驗對照組嚴重，雖然對照組的肺臟與肝臟有輕微的病變產生，但一般豬隻於飼養成長期間便較容易感染肺部與肝臟的疾病，尤其容易感染黴漿菌肺炎，而飼料中大都為黃豆粕與玉米粉，可能於高溫潮濕的環境中產生黃麴毒素，對肝臟造成病變，但對於其他組織對照組則無任何病變產生。比較病變結果與組織中鉛含量，在急性鉛暴露後，對所有組織器官可能會產生病變，但與組織中鉛含量並無絕對相關，尤其是脾臟雖然鉛含量高於心臟、肺臟與大腦，但卻無任何病變產生。



Table 5-1 Comparison of lead concentration ($\mu\text{g/g}$) in tissues after with and without administration of lead nitrate.

Tissue	Control	25 mg Pb/kg	50 mg Pb/kg
Liver	0.053 ^a \pm 0.019	3.519 ^b \pm 0.363	3.978 ^b \pm 0.783
Kidney	0.026 ^a \pm 0.020	2.312 ^b \pm 0.453	2.706 ^b \pm 0.917
Spleen	0.032 ^a \pm 0.012	0.277 ^b \pm 0.030	0.350 ^b \pm 0.056
Heart	0.027 ^a \pm 0.004	0.130 ^b \pm 0.036	0.143 ^b \pm 0.034
Lung	0.018 ^a \pm 0.002	0.094 ^b \pm 0.005	0.101 ^b \pm 0.015
Brain	0.008 ^a \pm 0.003	0.061 ^b \pm 0.013	0.091 ^b \pm 0.017
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.011 ^a \pm 0.003	0.063 ^b \pm 0.013	0.109 ^c \pm 0.013

Table 5-2 Tissue lead concentration ($\mu\text{g/g}$) in the control group.

Tissue	43	44	46	Mean	SE
Spleen	0.018	0.021	0.056	0.032	0.012
Kidney	0.003	0.009	0.065	0.026	0.020
Lung	0.015	0.018	0.021	0.018	0.002
Heart	0.024	0.022	0.036	0.027	0.004
Liver	0.090	0.036	0.032	0.053	0.019
Brain	0.004	0.006	0.015	0.008	0.003
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.007	0.009	0.016	0.011	0.003

Table 5-3 Tissue lead concentration ($\mu\text{g/g}$) after 25.0 mg Pb/kg dosed.

Tissue	51	52	53	Mean	SE
Spleen	0.255	0.336	0.240	0.277	0.030
Kidney	3.128	2.246	1.563	2.312	0.453
Lung	0.092	0.103	0.086	0.094	0.005
Heart	0.060	0.154	0.176	0.130	0.036
Liver	3.261	4.236	3.061	3.519	0.363
Brain	0.052	0.045	0.086	0.061	0.013
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.054	0.047	0.089	0.063	0.013

Table 5-4 Tissue lead concentration ($\mu\text{g/g}$) after 50.0 mg Pb/kg dosed.

Tissue	47	48	49	Mean	SE
Spleen	0.358	0.442	0.250	0.350	0.056
Kidney	4.163	2.942	1.014	2.706	0.917
Lung	0.100	0.127	0.076	0.101	0.015
Heart	0.080	0.197	0.153	0.143	0.034
Liver	3.934	5.356	2.644	3.978	0.783
Brain	0.062	0.121	0.089	0.091	0.017
Blood ($\mu\text{g/mL}$)	0.133	0.104	0.090	0.109	0.013

Table 5-5 Pathologic examination of tissue after oral 25.0 mg Pb/kg dosed

Tissue ($\mu\text{g/g}$)	51	52	53
Liver (肝臟) (3.519 \pm 0.363)	Peri-portal fibrosing, bile duct hyperplasia, and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生以及門脈三角區炎症反應，輕度)		
Kidney (腎臟) (2.312 \pm 0.453)	Interstitial nephritis, lymphocytic, mild, focal, subacute. (間質性腎炎，淋巴球性，輕度，局部性，亞急性)	Interstitial nephritis, lymphocytic, minimal, focal, subacute, with mild renal tubular regeneration. (間質性腎炎，淋巴球性，輕微，局部性，亞急性，伴有輕度腎小管再生)	Mild interstitial fibrosing, focal, chronic. (輕度間質性纖維化，局部性，慢性)
Spleen (脾臟) (0.277 \pm 0.030)	No significant lesions. (無明顯病理病變)		
Heart (心臟) (myocardium) (0.130 \pm 0.036)	Myocarditis, lymphocytic, focal, mild. (心肌炎，淋巴球性，局部性，輕度)	No significant lesions. (無明顯病理病變)	myocardium fibrosing, focal, mild, chronic (心肌纖維化，局部性，輕度，慢性)
Lung (肺臟) (0.094 \pm 0.005)	Interstitial pneumonia, moderate, diffuse, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (間質性肺炎，中度，瀰漫性，慢性，伴發類淋巴結節樣增生)		Interstitial pneumonia, mild, multifocal, chronic. (間質性肺炎，輕度，多發局部性，慢性)
Brain (大腦) (cerebrum) (0.061 \pm 0.013)	No significant lesions.(無明顯病理病變)		Vasculitis, lymphocytes, focal, minimal, with acute neuronal degeneration. (血管炎，淋巴球性，局部性，輕微，伴發急性神經元變性)

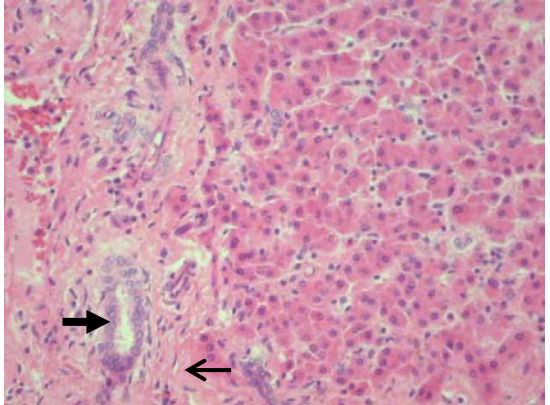
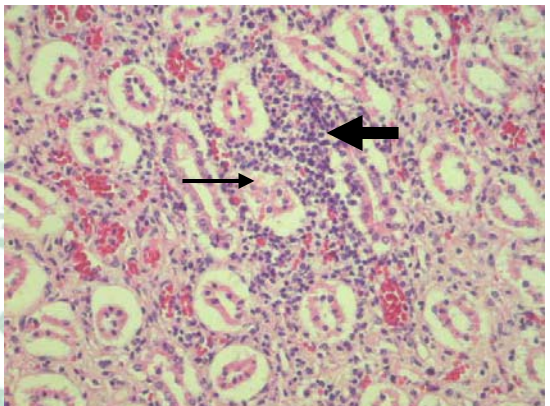
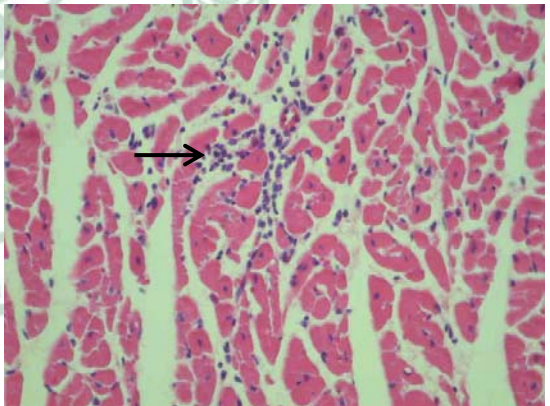
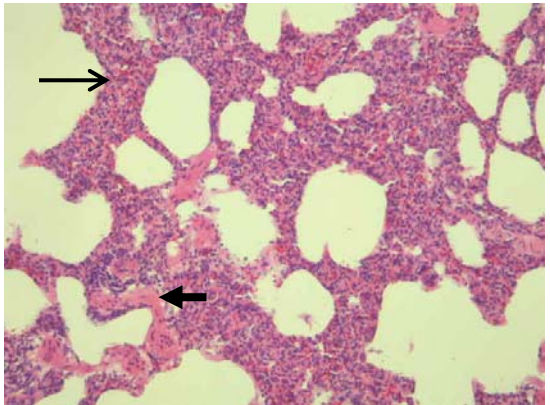
<p>Liver: Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia (broad arrow), and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化, 膽管增生以及門脈三角區炎症反應, 輕度) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Kidney: Interstitial nephritis (arrow), lymphocytic (broad arrow), mild, focal, subacute. (間質性腎炎, 淋巴球性, 輕度, 局部性, 亞急性) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Heart (Myocardium): Myocarditis, lymphocytic (arrow), focal, mild. (心肌炎, 淋巴球性, 局部性, 輕度) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Lung: Interstitial pneumonia (arrow), moderate, diffuse, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (broad arrow). (間質性肺炎, 中度, 瀰漫性, 慢性, 伴發淋巴結節樣增生) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-1 Pathologic examination data of tissue in pig No.51 after 25.0 mg Pb/kg dosed.

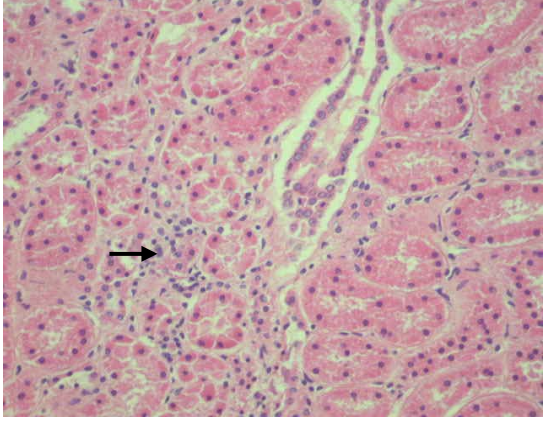
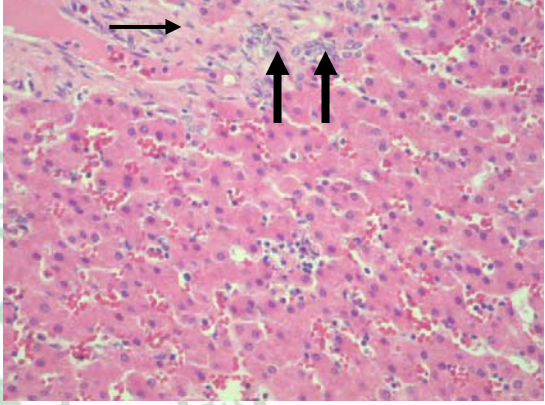
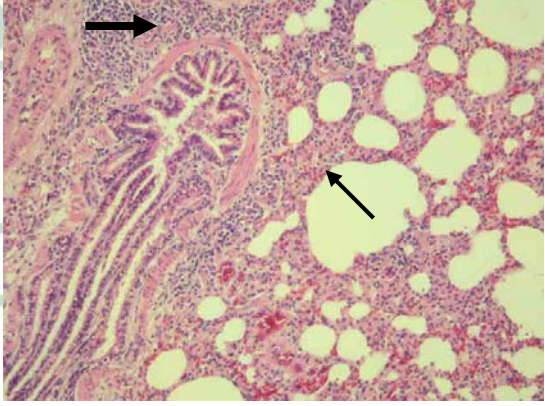
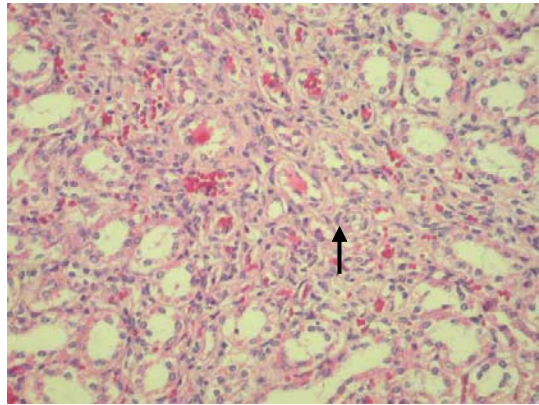
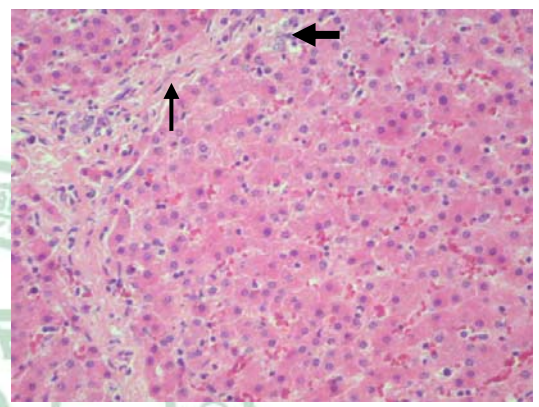
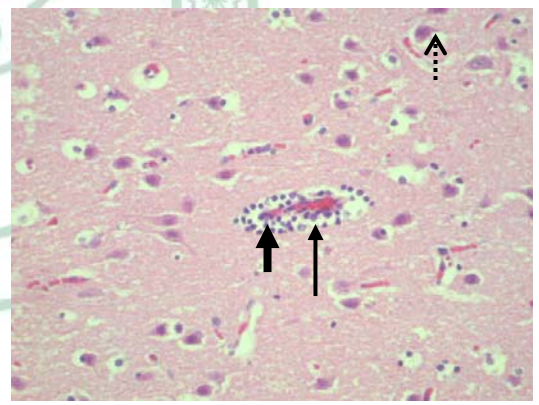
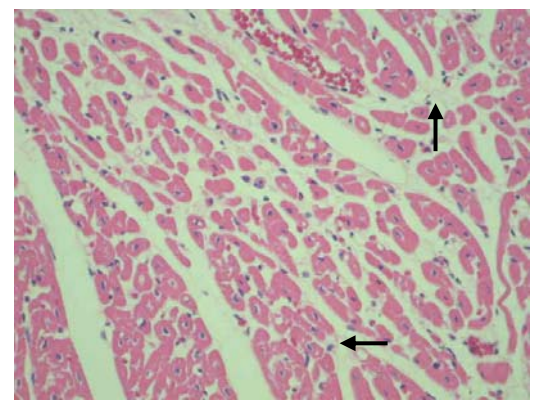
<p>Kidney: Interstitial nephritis, lymphocytic (arrow), minimal, focal, subacute, with mild renal tubular regeneration. (間質性腎炎，淋巴球性，輕微，局部性，亞急性，伴有輕度腎小管再生) (HE Stain, 200x)</p>	 A photomicrograph of kidney tissue stained with hematoxylin and eosin (H&E). The image shows several renal tubules. A black arrow points to a region of interstitial inflammation characterized by a dense infiltration of small, dark-staining lymphocytes between the tubules. The tubules themselves appear relatively normal with some mild regeneration.
<p>Liver: Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia (broad arrow), and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生以及門脈三角區炎症反應，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	 A photomicrograph of liver tissue stained with H&E. The image shows a portal tract. A black arrow points to a region of peri-portal fibrosis. A broad black arrow points to hyperplastic bile ducts. Two black arrows point to inflammatory cell infiltrates within the portal tract, indicating mild portal triaditis.
<p>Lung: Interstitial pneumonia (arrow), moderate, diffuse, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (broad arrow). (間質性肺炎，中度，瀰漫性，慢性，伴發淋巴結節樣增生) (HE Stain, 200x)</p>	 A photomicrograph of lung tissue stained with H&E. The image shows a bronchiole. A black arrow points to thickened alveolar septa, indicating interstitial pneumonia. A broad black arrow points to a large, dense, nodular area of lymphoid hyperplasia adjacent to the bronchiole.

Fig. 5-2 Pathologic examination data of tissue in pig No.52 after 25.0 mg Pb/kg dosed.

<p>Kidney: Mild interstitial fibrosing (arrow), focal, chronic. (輕度間質性纖維化，局部性，慢性) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of kidney tissue stained with HE. The image shows several renal tubules with a pink-stained interstitial space. A black arrow points to a region of increased pink staining, indicating mild interstitial fibrosing.</p>
<p>Liver: Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia (broad arrow), and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生以及門脈三角區炎症反應，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of liver tissue stained with HE. The image shows a portal tract with fibrous bands (arrow), hyperplastic bile ducts (broad arrow), and inflammatory cell infiltration (portal triaditis).</p>
<p>Brain (Cerebrum): Vasculitis (arrow), lymphocytes (broad arrow), focal, minimal, with acute neuronal degeneration (dot arrow). (血管炎，淋巴球性，局部性，輕微，伴發急性神經元變性) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of brain tissue stained with HE. The image shows a blood vessel with inflammatory cell infiltration (arrow), a cluster of lymphocytes (broad arrow), and a neuron with a dot arrow indicating acute neuronal degeneration.</p>
<p>Heart (Myocardium): myocardium fibrosing (arrow), focal, mild, chronic. (心肌纖維化，局部性，輕度，慢性) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of heart tissue stained with HE. The image shows myocardial fibers with a pink-stained interstitial space. A black arrow points to a region of increased pink staining, indicating myocardium fibrosing.</p>

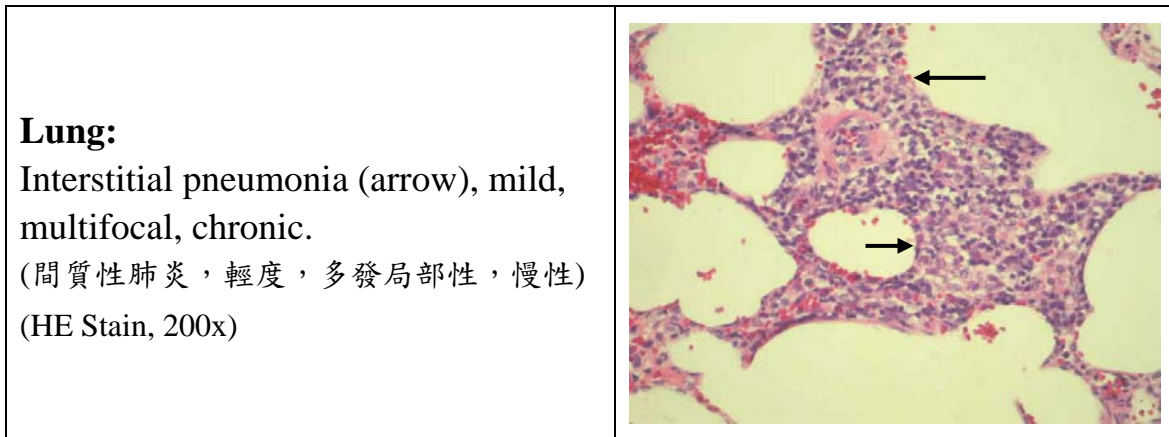


Fig. 5-3 Pathologic examination data of tissue in pig No.53 after 25.0 mg Pb/kg dosed.



Table 5-6 Pathologic examination of tissue after 50.0 mg Pb/kg dosed

Tissue ($\mu\text{g/g}$)	47	48	49
Liver (肝臟) (3.978 \pm 0.783)	Peri-portal fibrosing, bile duct hyperplasia, and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生，門脈三角區炎症反應，輕度)	Peri-portal fibrosing, bile duct hyperplasia, and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生，門脈三角區炎症反應，輕度)	Portal triaditis, mild, chronic, multifocal, with mild portal fibrosing, and megalocytosis. (門脈三角區炎症反應，輕度，慢性，多發局部性，伴發輕度門脈纖維化和巨大細胞浸潤)
Kidney (腎臟) (2.706 \pm 0.917)	No significant lesions. (無明顯病理病變)	Interstitial nephritis, lymphocytic, mild, focal, subacute. (間質性腎炎，淋巴球性，輕度，局部性，亞急性)	
Spleen (脾臟) (0.350 \pm 0.056)	No significant lesions.(無明顯病理病變)		
Heart (心臟) (myocardium) (0.143 \pm 0.034)	Cardiomyopathy, coagulative degeneration, mild, multifocal, acute. (心肌病，鬱血性變性，輕度，多發局部性，急性)	Myocardial fibrosis, focal, mild, chronic, with myocytolysis, fragmentation. (心肌纖維化，局部性，輕度，慢性，伴發心肌纖維溶解，心肌纖維斷裂)	No significant lesions. (無明顯病理病變)
Lung (肺臟) (0.101 \pm 0.015)	Interstitial pneumonia, mild, diffuse, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia. (間質性肺炎，輕度，瀰漫性，慢性，併發類淋巴結節樣增生)	Interstitial pneumonia, minimal, multifocal, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia, and emphysema. (間質性肺炎，輕微，多發局部性，慢性，伴發類淋巴結節樣增生和肺氣腫)	Interstitial pneumonia, mild, multifocal, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia. (間質性肺炎，輕度，多發局部性，慢性，伴發類淋巴結節樣增生)
Brain (大腦) (cerebrum) (0.091 \pm 0.017)	Meningitis, lymphocytic, minimal, with laminal neuronal degeneration. (腦膜炎，淋巴球性，輕微，神經元變性)	Neuronal degeneration, mild. (神經元變性，輕度)	Meningoencephalitis, lymphocytic, mild, multifocal, with mild neuronal degeneration (腦膜腦炎，淋巴球性，輕度，多發局部性，伴發輕度神經元變性)

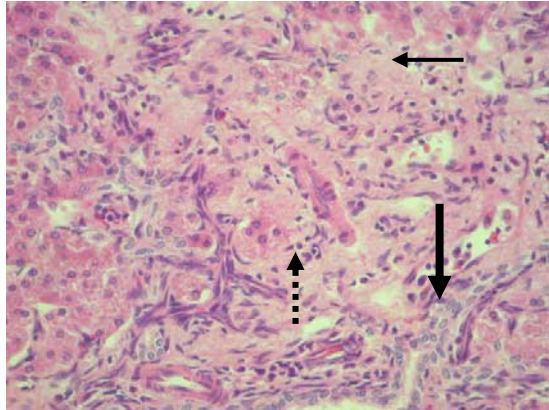
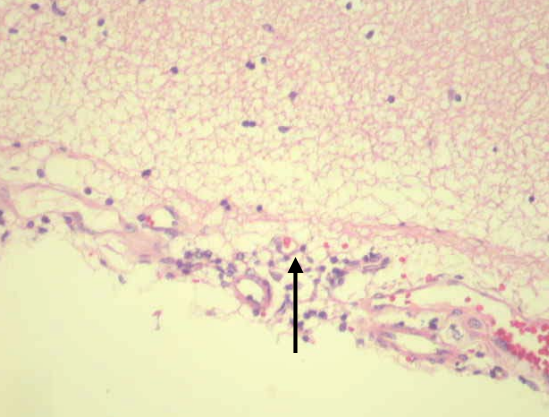
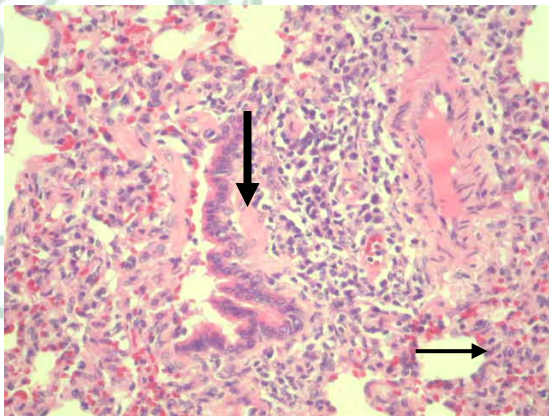
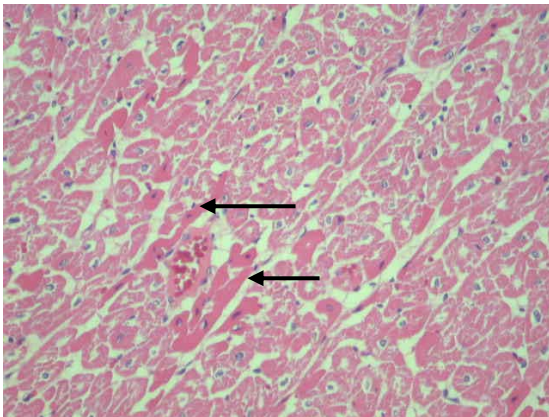
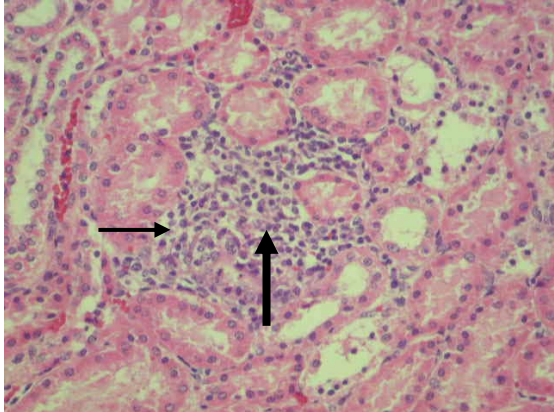
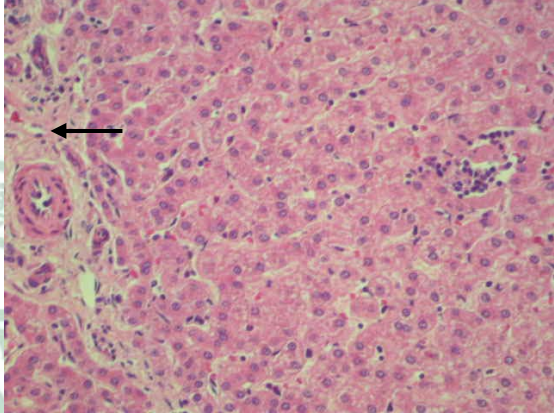
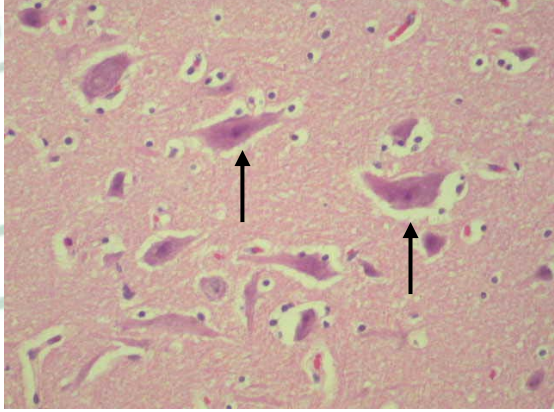
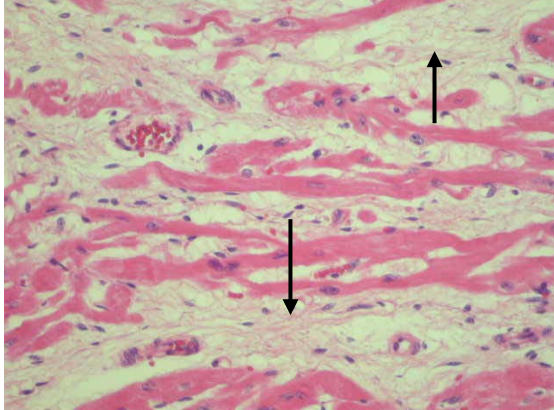
<p>Liver: Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia (broad arrow), and portal triaditis (dot arrow), mild. (門脈周區纖維化，膽管增生以及門脈三角區炎症反應，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Brain (Cerebrum): Meningitis, lymphocytic (arrow), minimal. (腦膜炎，淋巴球性，輕微) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Lung: Interstitial pneumonia (arrow), mild, diffuse, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (broad arrow). (間質性肺炎，輕度，瀰漫性，慢性，併發淋巴結節樣增生) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Heart (Myocardium): Cardiomyopathy, coagulative degeneration (arrow), mild, multifocal, acute. (心肌病，凝固變性，輕度，多發局部性，急性) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-4 Pathologic examination data of tissue in pig No.47 after 50.0 mg Pb/kg dosed.

<p>Kidney: Interstitial nephritis (arrow), lymphocytic, mild, focal, subacute. (間質性腎炎，淋巴球性，輕度，局部性， 亞急性) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of kidney tissue stained with HE. The image shows a cross-section of a renal tubule. The interstitial space between the tubules is filled with a dense infiltrate of small, dark-staining lymphocytes. Two black arrows point to these infiltrating cells. The tubular epithelium appears relatively normal.</p>
<p>Liver: Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia, and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生， 門脈三角區炎症反應，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of liver tissue stained with HE. The image shows a portal tract (portal triad) where there is an increase in connective tissue (fibrosis) and an increase in the number of bile ducts (hyperplasia). A black arrow points to the fibrotic area. The surrounding liver parenchyma shows some inflammatory cell infiltration.</p>
<p>Brain (Cerebrum): Neuronal degeneration (arrow), mild. (神經元變性，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of brain tissue stained with HE. The image shows several neurons. Some neurons exhibit signs of degeneration, such as shrunken cell bodies and condensed nuclei. Two black arrows point to these degenerating neurons.</p>
<p>Heart (Myocardium): Myocardial fibrosis (arrow), focal, mild, chronic, with myocytolysis, fragmentation. (心肌纖維化，局部性，輕度，慢性，伴發 心肌纖維溶解，心肌纖維斷裂) (HE Stain, 200x)</p>	 <p>A photomicrograph of heart tissue stained with HE. The image shows myocardial fibers. There is focal fibrosis (increased connective tissue) and some myocytolysis (fragmentation of muscle fibers). Two black arrows point to these areas of damage.</p>

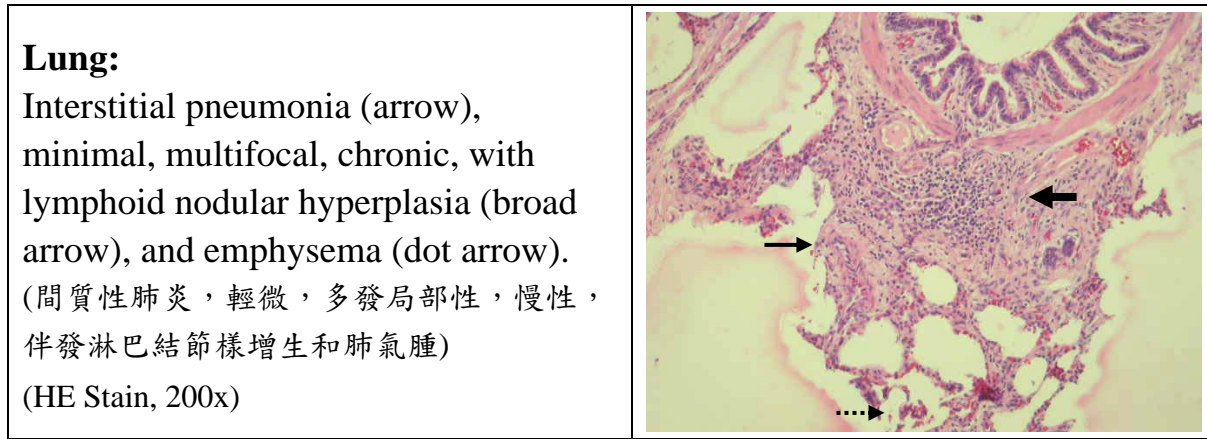


Fig. 5-5 Pathologic examination data of tissue in pig No.48 after 50.0 mg Pb/kg dosed.



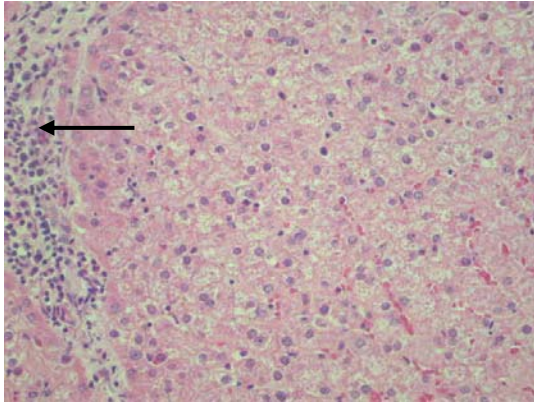
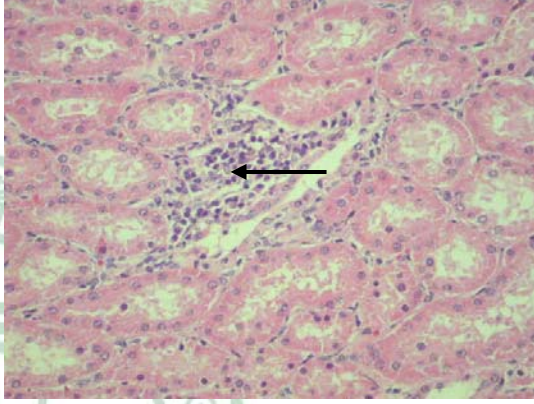
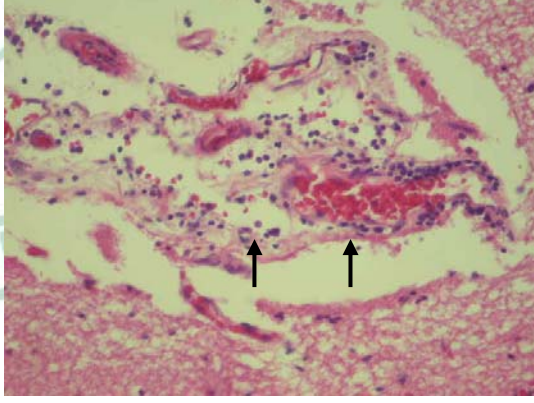
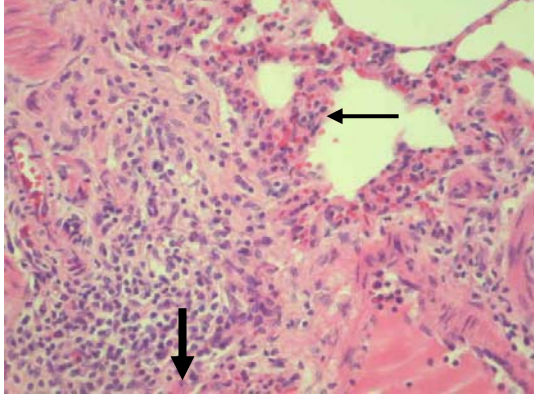
<p>Liver: Portal triaditis (arrow), mild, chronic, multifocal, with mild portal fibrosing, and megalocytosis. (門脈三角區炎症反應，輕度，慢性，多發局部性，伴發輕度門脈纖維化和肝細胞腫大) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Kidney: Interstitial nephritis, lymphocytic (arrow), mild, focal, subacute. (間質性腎炎，淋巴球性，輕度，局部性，亞急性) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Brain (Cerebrum): Meningoencephalitis, lymphocytic, mild (arrow), multifocal, with mild neuronal degeneration (腦膜腦炎，淋巴球性，輕度，多發局部性，伴發輕度神經元變性) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Lung: Interstitial pneumonia (arrow), mild, multifocal, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (broad arrow). (間質性肺炎，輕度，多發局部性，慢性，伴發類淋巴結樣增生) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-6 Pathologic examination data of tissue in pig No.49 after 50.0 mg Pb/kg dosed.

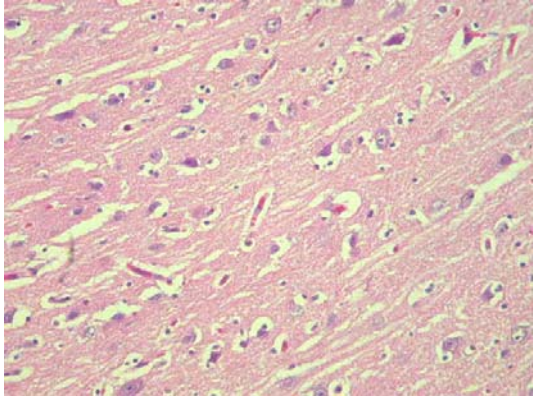
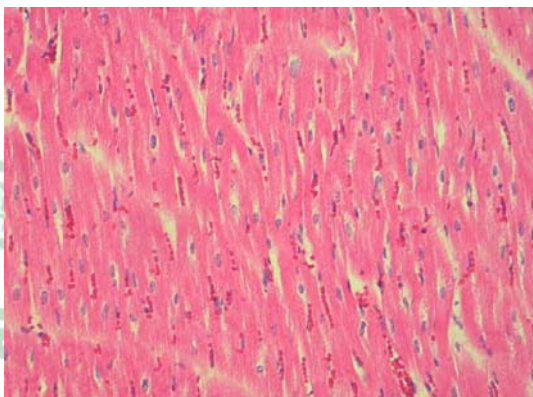
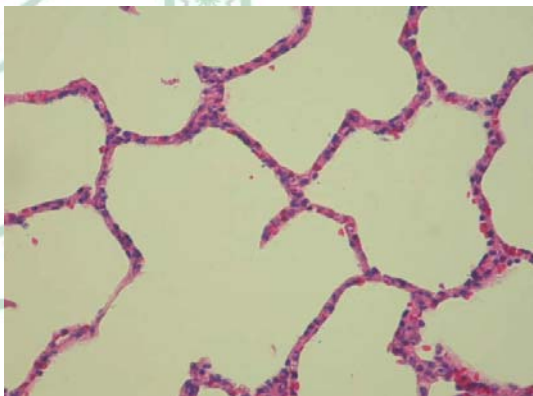
<p>Brain (Cerebrum): No lesions. (無病理病變) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Heart (Myocardium): No lesions. (無病理病變) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Lung: No lesions. (無病理病變) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-7 Pathologic examination data of tissue in the control group

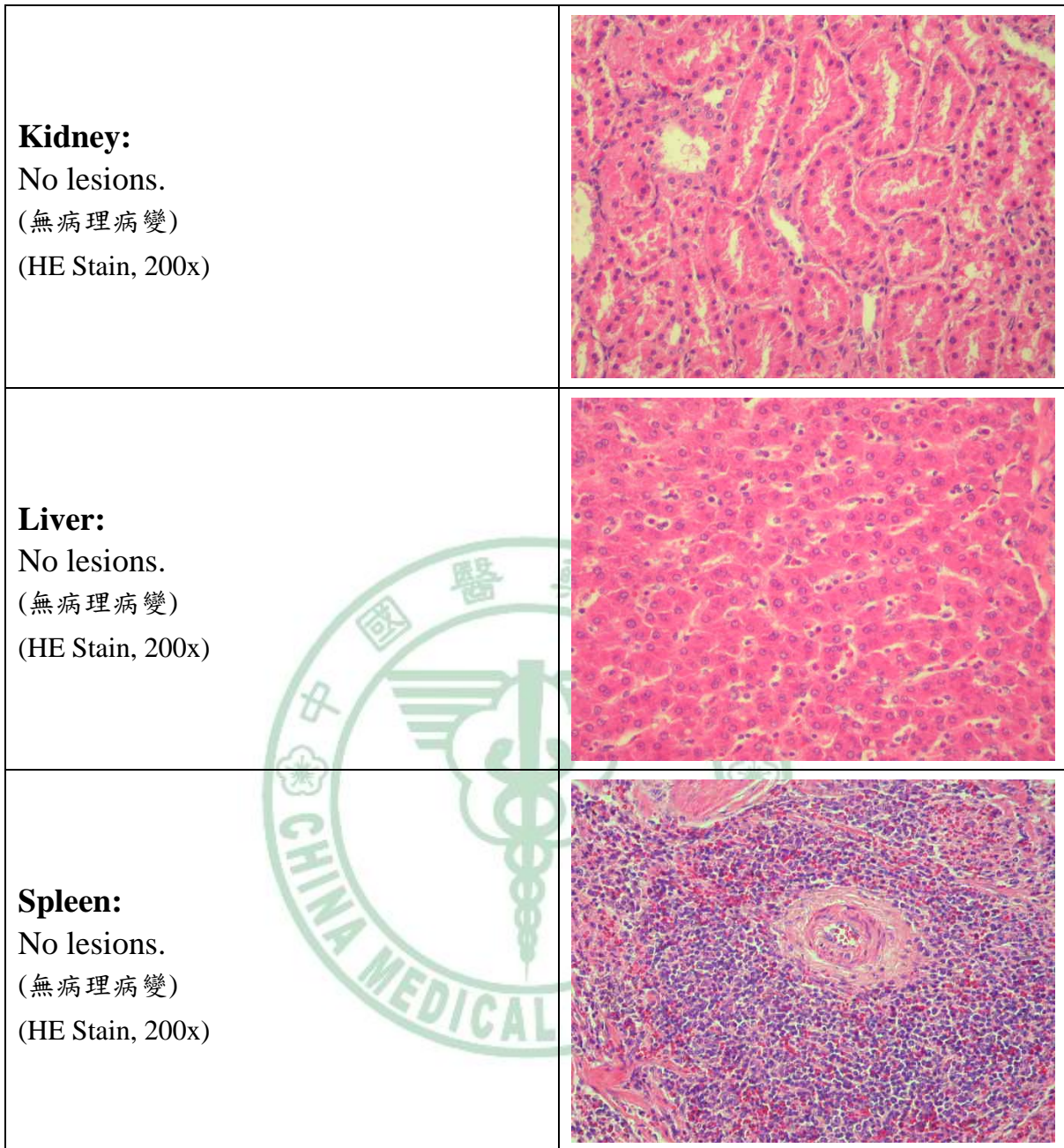


Fig. 5-8 Pathologic examination data of tissue in the control group.

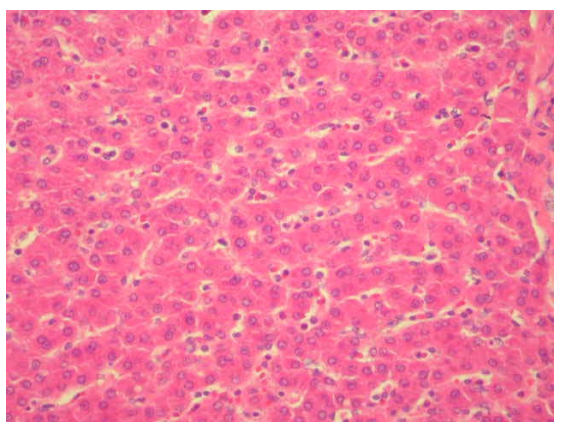
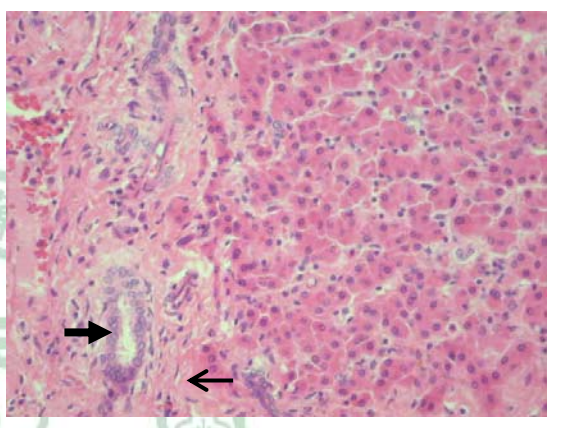
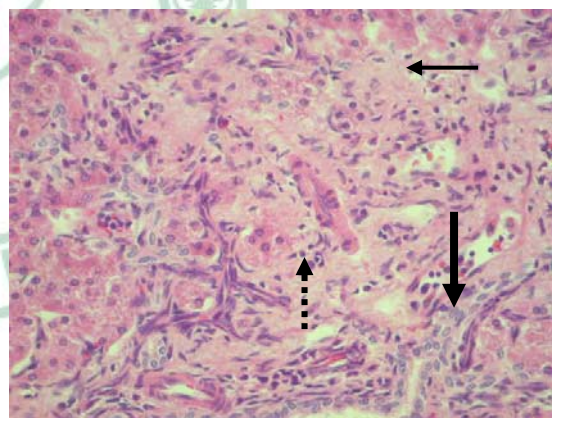
<p>Liver: No lesions. (無病理病變) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Liver: (25.0 mg Pb/kg) Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia (broad arrow), and portal triaditis, mild. (門脈周區纖維化，膽管增生以及門脈三角區炎症反應，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Liver: (50.0 mg Pb/kg) Peri-portal fibrosing (arrow), bile duct hyperplasia (broad arrow), and portal triaditis (dot arrow), mild. (門脈周區纖維化，膽管增生以及門脈三角區炎症反應，輕度) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-9 Comparison of pathologic examination data of liver among the three groups.

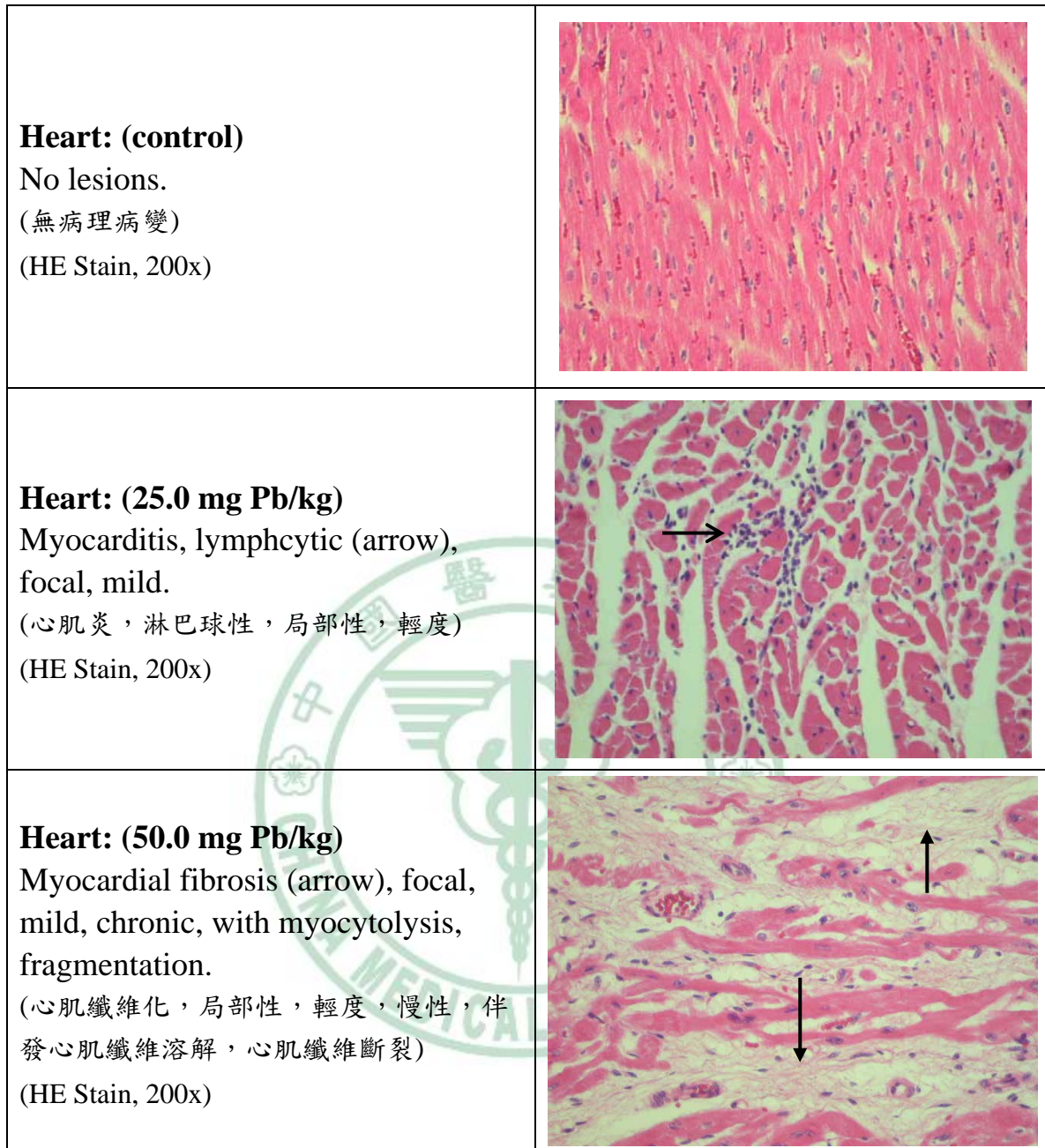


Fig. 5-10 Comparison of pathologic examination data of heart among the three groups.

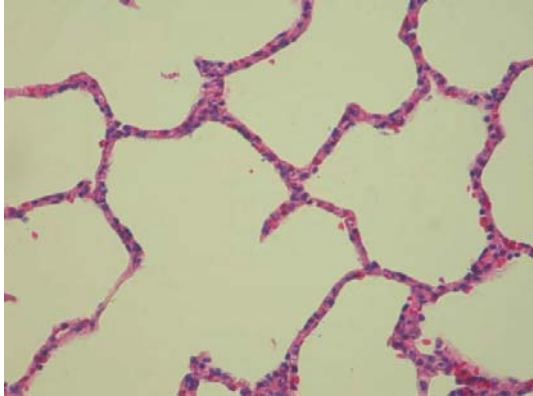
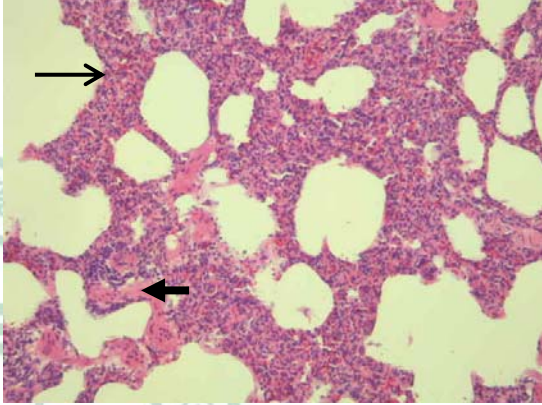
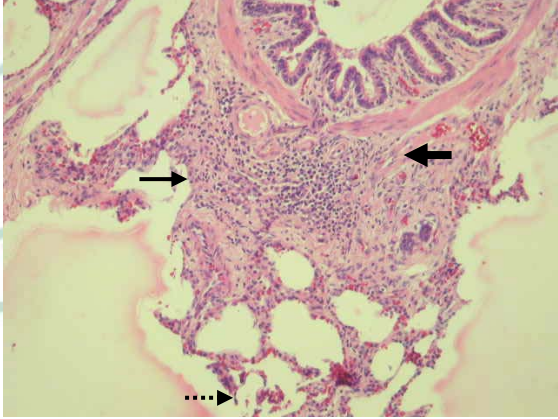
<p>Lung: (control) No lesions. (無病理病變) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Lung: (25.0 mg Pb/kg) Interstitial pneumonia (arrow), moderate, diffuse, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (broad arrow). (間質性肺炎，中度，瀰漫性，慢性，伴發淋 巴結節樣增生) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Lung: (50.0 mg Pb/kg) Interstitial pneumonia (arrow), minimal, multifocal, chronic, with lymphoid nodular hyperplasia (broad arrow), and emphysema. (間質性肺炎，輕微，多發局部性，慢性，伴 發淋巴結節樣增生和肺氣腫) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-11 Comparison of pathologic examination data of lung among the three groups.

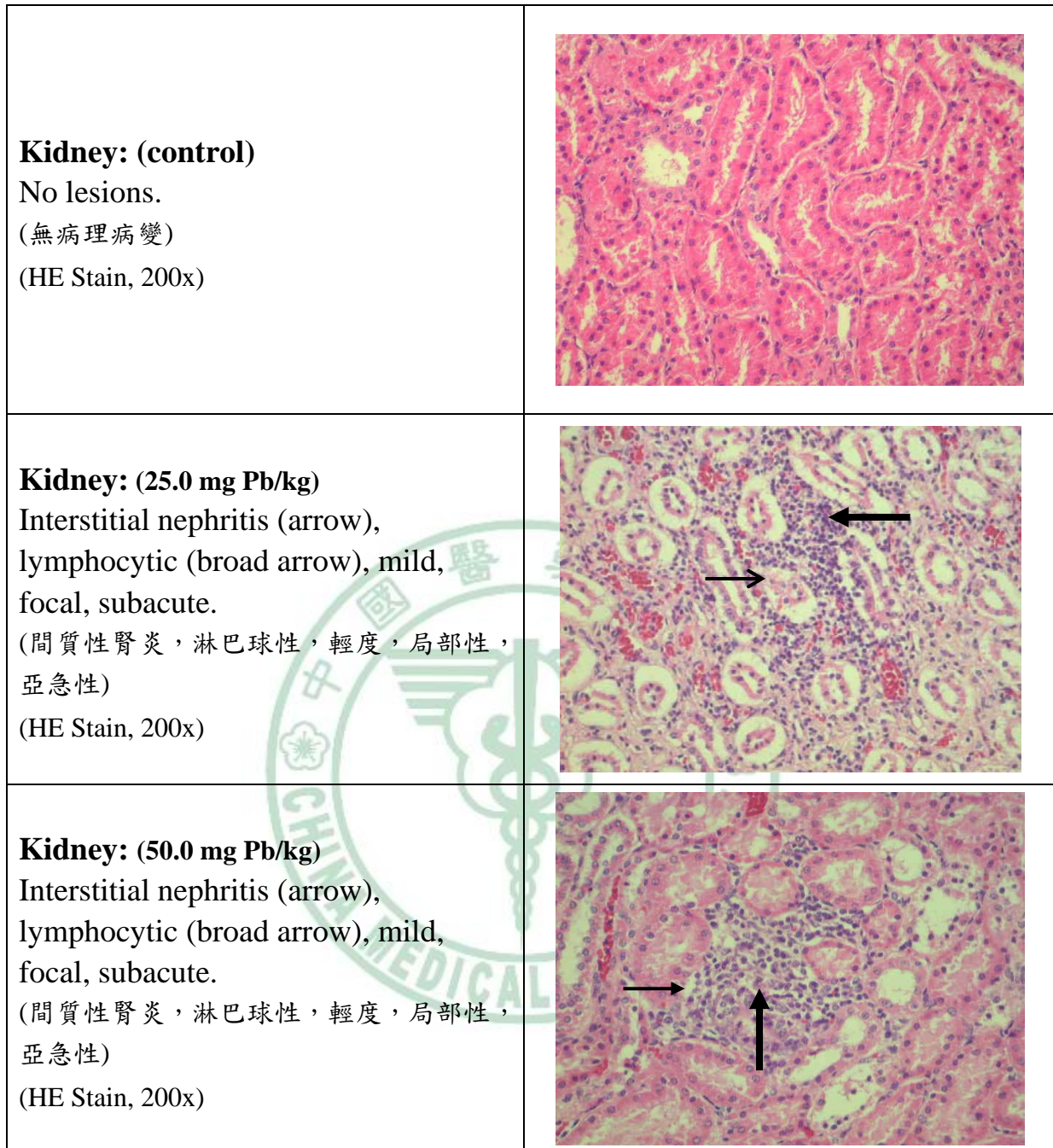


Fig. 5-12 Comparison of pathologic examination data of kidney among the three groups.

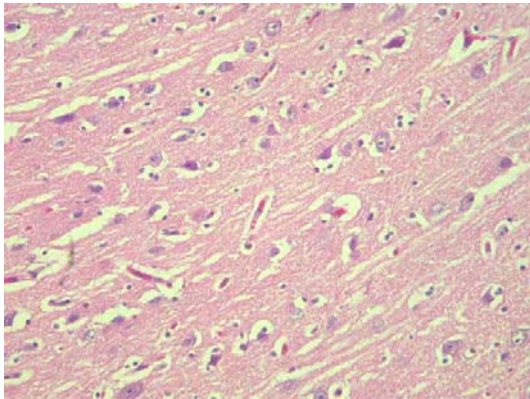
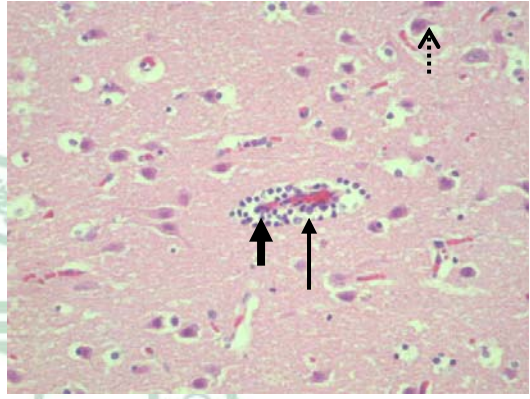
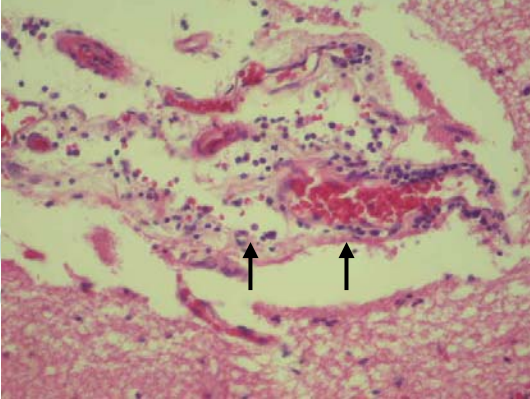
<p>Brain: (control) No lesions. (無病理病變) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Brain: (25.0 mg Pb/kg) Vasculitis (arrow), lymphocytes (broad arrow), focal, minimal, with acute neuronal degeneration. (血管炎，淋巴球性，局部性，輕微，伴發急性神經元變性) (HE Stain, 200x)</p>	
<p>Brain: (50.0 mg Pb/kg) Meningoencephalitis (arrow), lymphocytic, mild, multifocal, with mild neuronal degeneration (腦膜腦炎，淋巴球性，輕度，多發局部性，伴發輕度神經元變性) (HE Stain, 200x)</p>	

Fig. 5-13 Comparison of pathologic examination data of brain among the three groups.

六 結論

- 一、急性鉛暴露，對血液造成急性傷害，血紅素與紅血球的量降低，有貧血的現象；同時白血球數量升高，體內產生炎症反應。
- 二、急性鉛暴露時，血液中的鉛含量無法表示組織鉛含量分佈情形與組織受損之情形，但對組織器官造成嚴重傷害，尤其是腎臟。
- 三、藉由藥物動力學之血中鉛對時間作圖，可以作為急性鉛中毒或誤食含鉛化物時，攝入量、攝入時間與身體器官傷害之參考，同時可以作為臨床預後之診治。



未來研究方向

- (一)鉛如何通過血腦障壁，危害神經系統？血中鉛與腦脊髓液中鉛之關係研究。
- (二)鉛在骨髓中以何種形式結合蓄積？血液與骨髓中的鉛含量之相關變異情形又是如何？不同濃度的鉛含量對骨髓幹細胞之影響研究。
- (三)從事鉛作業的勞工健康檢查後，經判定為鉛中毒高危險群，依規定必須調離原工作環境，或在家修養，但是否有體內指標可以作為重返工作崗位的依據？血液中的鉛含量或是骨髓中的鉛含量，或其他。
- (四)如何加速骨髓中的鉛排除體外？



七 參考文獻

1. 曾麗娟。1993。鉛對雄鼠生殖及其毒理之動物模式研究 中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文
2. 張志旭。1994。鉛對雄性大白鼠睪固酮影響之研究 中國醫藥學院環境醫學研究所碩士論文
3. Wu FY, Chang PW, Wu CC, Lai JS, Ku HW. 2004. Lack of association of δ -aminolevulinic acid dehydratase genotype with cytogenetic damage in lead workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 77:395-400.
4. Wang VS, Lee MT, Chiou JY, Guu CF, Wu CC, Wu TN, Lai JS. 2002. Relationship between blood lead levels and renal function in lead battery workers. *Int Arch Occup Environ Health*. 75:569-575.
5. Hsiao CY, Wu HD, Lai JS, Kuo HW. 2001. A longitudinal study of the effects of long-term exposure to lead among lead battery factory workers in Taiwan. *Sci Total Environ*. 279:151-158.
6. Kuo HW, Hsiao TY, Lai JS. 2001. Immunological effects of long-term lead exposure among Taiwanese workers. *Arch Toxicology* 75:569-573.
7. Wu TN, Shen CY, Lai JS, Goo CF, Ko KN, Chi SY, PY, Liou SH. 2000. Effects of lead and noise exposures on hearing ability. *Arch Environ Health*. 55(2):109-114.
8. 李俊璋、張倍嘉、莊弘毅、張火炎。2000。人體鉛暴露生物指標之回顧與近況發展。勞工安全衛生研究季刊 8(3)：345-372。
9. ATSDR. 2005. Toxicological profile for lead. US department of health and Human Service, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Atlanta, GA.
10. Bruenger FW, Stevens W, Stover BJ. 1973. The association of ^{210}Pb with constituents of erythrocytes. *Heal Phys* 25:37-42.
11. Simons TJ. 1986. Passive transport and binding of lead by human red blood cells. *J Physio* 378:267-286.
12. Apostoli P, Romeo L, De Matteis MC. 1988. Effects of lead on red blood cell membrane proteins. *Int Arch Occup Environ Health* 6:71-75.

13. 孫星衍、孫馮翼 神農本草經 清朝
14. 高保衡、孫奇、林億 傷寒論 宋朝
15. 汪訥庵 本草備要 清朝
16. 李時珍 本草綱目 明朝
17. 孫思邈 千金翼方 唐朝 卷第十九・雜病中
18. http://www.ylib.com/search/qus_show.asp?BookNo=SE0043
19. 劉紹興、林春蓮、楊燦、吳聰能、楊冠洋、黃錦章。1996。市售中藥鉛含量之測定及其安全性之探討 中華職業醫學雜誌 57:S80.
20. Wu TN, Yang K-C, Wang C-M. 1996. Lead poisoning caused by contaminated cordyceps, a Chinese herbal medicine: Two case reports. *Sci Total Environ* 182:193-195.
21. Florence TM, Lilley SG, Stauber JL. 1988. Skin Absorption of Lead. *Lancet* 2: 157-158.
22. Hernberg S, Nodson VN, Zenz C, 1988. Lead and Its Compounds In Zenz C. (ed.) *Occupational Medicine Principles and Practical Applications* 2nd Ed Year Book Medical, Chicago: 547-582.
23. British Pharmacopoeia Commission. 2003. *British Pharmacopoeia*. United Kingdom.
24. United States Pharmacopeial Convention. 2005. *U.S. Pharmacopeia / National Formulary*. 28th ed. U.S.A.
25. British Medical Association and the Royal Pharmaceutical Society of Great Britain. 1963. *British National Formulary*. United Kingdom.
26. <http://www.dfm.com.tw/member/chemical/safe/7626.html>
27. Castellino N, Castellino P, Sannolo N, 1995. *Inorganic Lead Exposure: Metabolism and Intoxication*. Boca Raton, Fla, Lewis Publishers.
28. Morrow PE, Beiter H, Amato F, Gibb FR. 1980. Pulmonary Retention of Lead: An Experimental Study in Man. *Environ Res* 21: 373-384.
29. Liou SH, Wu TN, Chiang HC, Yang GY, Yang T, Wu YQ, Lai JS, Ho ST, Lee CC, Ko YC, Ko KN, and Chang PY. 1996. Blood lead levels

- in Taiwanese adults: distribution and influencing factors. *The Science of the Total Environment* 180: 211-219.
30. Alonso E, Cambra K, Martinez T. 2001. Lead and cadmium exposure from contaminated soil among residents of a farm area near an industrial site. *Arch Environ Health* 56(3):278-282.
 31. Butte W, Heinzow B. 2002. Pollutants in house dust as indicators of indoor contamination. *Rev Environ Contam Toxicol* 175:1-46.
 32. Grant LD, Davis JM. 1989. Effects of Low-Level Lead Exposure on Pediatric Neurobehavioral Development: Current Findings and Future Directions. In Smith MA, Grant LD, Soros AI. (ed.) *Lead Exposures and Child Development*. Boston, Kluwer: 49-118.
 33. 行政院生署檢疫總所。1995。兒童系統性血鉛篩檢必要性之探討。
 34. Chamberlain AC. 1985. Prediction of Response of Blood Lead to Airborne and Dietary Lead from Volunteer Experiments with Lead Isotopes. *Proc R Soc Lond B Biol Sci* 224: 149-182.
 35. Mushak. 1991. Gastro-intestinal absorption of lead in children and adults: Overview of biological and biophysio-chemical aspects. *Chimivcal Speciation and Bioavailability* 3:87-104.
 36. Bradman A, Eskenazi B, Sutton P, et al. 2001. Iron deficiency associated with higher blood lead in children living in contaminated environments. *Environ Health Perspect* 109(10):1079-1084.
 37. Gething I. 1975. Tetramethyl Lead Absorption: A Report of Human Exposure to a High Level of Tetramethyl Lead. *Br J Ind Med* 32: 329-333.
 38. Moore MR, Meredith PA, Watson WS, Sumner DJ, Taylor MK, Goldberg A. 1980. The Percutaneous Absorption of Lead-203 in Humans from Cosmetic Preparations Containing Lead Acetate, as Assessed by Whole-Body Counting and Other Techniques. *Food & Cosmetics Toxicol* 18(4): 399-405.
 39. Jeffery SL, Whitaker SM, Borger DC, and Willet LB. 1996. Pharmacokinetics of lead in cattle: transfer from dam to calf. Ohio State University, Animal Science Research and Reviews. Special Circular 156.
 40. Lauwerys R, Buchet JP, Roels H. Placental transfer of lead, mercury, cadmium and carbon monoxide in women. *Environ Res* 13:278-289.

41. Bearer CF, O'Riordan MA, Powers R, et al. 2000. Lead exposure from blood transfusion to premature infants. *J Pediatr* 137(4):549-54.
42. Falcón M, Vinas P, Luna A. 2003. Placental lead and outcome of pregnancy. *Toxicology* 185:59-66.
43. Gulson BL, Gray B, Mahaffey KR, et al. 1999. Comparison of the rates of exchange of lead in the blood of newly born infants and their mothers with lead in their current environment. *J Lab Clin Med* 133:171-178.
44. Wolf MS. 1983. Occupation derived chemicals in breast milk. *Am J Ind Med* 4:259-281.
45. Byczkowski JZ, Gearhart JM, Fisher JW. 1994. Occupational exposure of infants to toxic chemicals via breast milk. *Nutrition* 10(1):43-48.
46. Bagci C, Bozkurt AI, Cakmak EA, et al. 2004. Blood lead levels of the battery and exhaust workers and their pulmonary function tests. *Int J Clin Pract* 58(6):568-572.
47. Barry PSA, 1975. Comparison of Concentrations of Lead in Human Tissues. *Br J Ind Med* 32: 119-139.
48. Areola OO, Williams-Johnson M, Jadhav AL. 1999. Relationship between lead accumulation in blood and soft tissues of rats subchronically exposed to low levels of lead. *Toxic Subst Mech* 18:1-13.
49. Congiu L, Corongiu FP, Dore M, et al. 1979. The effect of lead nitrate on the tissue distribution of mercury in rats treated with methylmercury chloride. *Toxicol Appl Pharmacol* 51:363-366.
50. Cory-Slechta DA, Weiss B, Cox C. 1989. Tissue distribution of Pb in adult vs old rats: A pilot study. *Toxicology* 59:139-150.
51. Heard MJ, Chamberlain AC. 1984. Uptake of Pb by Human Skeleton and Comparative Metabolism of Pb and Alkaline Earth Elements. *Health Phys* 47:857-865.
52. Rabinowitz MB. 1991. Toxicokinetics of Bone Lead. *Environ Health Perspect* 91: 33-37.
53. Gordon JN, Taylor A and Bennett PN. 2002. Lead poisoning: case studies. *Br J Clin Pharmacol*, 53: 451-458.

54. Goyer RA. 1971. Lead and the Kidney. *Curr Top Pathol* 55: 147-176.
55. Katz SA, Chatt A. 1988. *Hair Analysis-Applications in the Biomedical and Environmental Science*. 1st Ed VCH New York: 7-11.
56. Valkovic V, Rendic D, Philips GC. 1975. Elemental Ratios along Human Hair as Indicators of Exposure to Environmental Pollutants. *Environ Sci Technol* 9(13):1150-1152.
57. Esteban E, Rubin CH, Jones RL, et al. 1999. Hair and blood substrates for screening children for lead poisoning. *Arch Environ Health* 54(6):436-440.
58. Hac E, Krechniak J. 1996. Lead levels in bone and hair of rats treated with lead acetate. *Biol Trace Elem Res* 52(3):293-301.
59. Hayashi M, Yamamoto K, Yoshimura M, Hayashi H, Shitara A. 1993. Cadmium, lead, and Zinc Concentrations in Human Fingernails. *Bull Environ Contam Toxicol* 50(4): 547-553.
60. Campbell JR, Rosier RN, Novotny L, et al. 2004. The association between environmental lead exposure and bone density in children. *Environ Health Perspect* 112(11):1200-1203.
61. Needleman HL, Gunnoe C, Leviton A. 1979. Deficits in Psychologic and Classroom Performance in Children with Elevated Dentine Lead Levels. *N Engl J Med* 300: 689-659.
62. Gemmel A, Tavares M, Alperin S, et al. 2002. Blood lead level and dental caries in school-age children. *Environ Health Perspect* 110(10):625-630.
63. Gerlach RF, Cury JA, Krug FJ, et al. 2002. Effect of lead on dental enamel formation. *Toxicology* 14(175(1-3)):27-34.
64. Feldman RG. 1999. *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Philadelphia: Lippincott-Raven.
65. Abbate C, Buceti R, Munao F, et al. 1995. Neurotoxicity induced by lead levels: An electrophysiological study. *Int Arch Occup Environ Health* 66:389-392.
66. Araki S, Sato H, Yokoyama K, et al. 2000. Subclinical neurophysiological effects of lead: A review on peripheral, central, and autonomic nervous system effects in lead workers. *Am J Ind Med* 37:193-204.

67. Lindgren KN, Ford DP, Bleecker ML. 2003. Pattern of blood levels over working lifetime and neuropsychological performance. *Arch Environ Health* 58(6):373-379.
68. Mameli O, Caria MA, Melis F, et al. 2001. Neurotoxic effect of lead at low concentrations. *Brain Res Bull* 55(2):269-275.
69. Suszkiw JB. 2004. Presynaptic disruption of transmitter release by lead. *Neurotoxicology* 25:599-604.
70. Needleman HL, Bellinger D. 1991. The Health Effects of Low Level Exposure to Lead. *Annu Rev Public Health* 38: 83-88.
71. Al Khayat A, Menon NS, Alidina MR. 1997a. Acute lead encephalopathy in early infancy-clinical presentation and outcome. *Ann Trop Paediatr* 17(1):39-44.
72. Chiodo LM, Jacobson SW, Jacobson JL. 2004. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels. *Neurotoxicol Teratol* 26(3):359-371.
73. De Gennaro LD. 2002. Lead and the developing nervous system. *Growth Dev Aging* 66:43-50.
74. Lidsky TI, Schneider JS. 2003. Lead neurotoxicity in children: Basic mechanisms and clinical correlates. *Brain* 126:5-19.
75. Canfield RL, Henderson CR, Cory-Slechta DA, et al. 2003. Intellectual impairment in children with blood lead concentrations below 10 microgram per deciliter. *N Engl J Med* 348(16):1517-1526.
76. Chia KS, Jeyaratnam J, Tan C, et al. 1995. Glomerular function of lead-exposed workers. *Toxicol Letters* 77:319-328.
77. Chia KS, Jeyaratnam J, Lee J, et al. 1995. Lead-induced nephropathy: Relationship between various biological exposure indices and early markers of nephrotoxicity. *Am J Ind Med* 27:883:895.
78. Hong CD, Hanenson IB, Lerner S, et al. 1980. Occupational exposure to lead: Effects on renal function. *Kidney Int* 18:489-494.
79. Loghman-Adham M. 1997. Renal Effects of Environmental and Occupational Lead Exposure. *Environ Health Perspect* 105(9): 928-939.

80. Fowler BA. 1993. Mechanisms of Kidney Cell Injury from Metals. *Environ Health Perspect.* 100: 57-63.
81. Sonmez F, Donmez O, Sonmez HM, et al. 2002. Lead exposure and urinary N-acetyl beta D glucosaminidase activity in adolescent workers in auto repair workshops. *J Adolesc Health* 30(3):213-216.
82. Greenberg GN, Levine RJ. 1989. Urinary Creatinine Excretion is not Stable: A New Method for Assessing Urinary Toxic Substance Concentrations. *J Occup Med* 31(10):832-838.
83. Lin JL, Tan DT, Hsu KH, et al. 2001. Environmental lead exposure and progressive renal insufficiency. *Arch Intern Med* 161:264-271.
84. Graziano JH, Slavkovich V, Liu X, et al. 2004. A prospective study of prenatal and childhood lead exposure and erythropoietin production. *J Occup Environ Med* 46:924-929.
85. 洪家偉、劉信良、高雅慧。2004。環境中鉛暴露和慢性腎疾病之惡化關係。腎臟與透析 16(4)：207-212。
86. Hu H, Watanabe H, Payton M, Korrick S, Rotnitzky A. 1994. The Relationship between Bone Lead and Hemoglobin. *JAMA* 272(19): 1512-1517.
87. Landrigan PJ, and Todd AC. 1994. Lead poisoning. *West J Med* 161:153-159.
88. Al-Neamy FR, Almehdi AM, Alwash R, et al. 2001. Occupational lead exposure and amino acid profiles and liver function tests in industrial workers. *Int J Environ Health Res* 11(2):181-188.
89. Assenato G, Paci G, Molinini R, et al., 1986. Sperm Count Suppression without Endocrine Dysfunction in Lead-Exposed Men. *Arch Environ Health* 41: 387-390.
90. Saaranen M, Suistomaa U, Kantola M, Saarikoski S, Vanha-Perttula T. 1987. Lead, Manganese, Selenium and Zinc in Human Seminal Fluid: Comparison with Semen Parameters and Fertility. *Hum Reprod* 2(6): 475-479.
91. Alexander BH, Checkoway H, Faustman EM, et al. 1998. Contrasting associations of blood and semen lead concentrations with semen quality among lead smelter workers. *Am J Ind Med* 34:464-469.

92. Bonde JP, Joffe M, Apoatoli P, et al. 2002. Sperm count and chromatin structure in men exposed to inorganic lead: Lowest adverse effect levels. *Occup Environ Med* 59:234-242.
93. Adhikari N, Sinha N, Narayan R, et al. 2001. Lead-induced cell death in testes of young rats. *J Appl Toxicol* 21:275-277.
94. Rom WN. 1976 Effects of lead on the female and reproduction: A review *Mt Sinai J Med* 43:542-552.
95. Lancranjan I, Popescu HI, Gavannescu O, Klepsch I, Serbanescu M. 1975. Reproductive Ability of Workmen Occupationally Exposed to Lead. *Arch Environ Health* 30: 396-401.
96. Joffe M, Bisanti L, Apostoli P, et al. 2003. Time to pregnancy and occupational lead exposure. *Occup Environ Med* 60:752-758.
97. Khera AK, Wibberley DG, Dathan JG. 1980a. Placental and stillbirth tissue lead concentration in occupationally exposed women. *Br J Ind Med* 37:394-396.
98. Bleecker ML, Ford DP, Lindgren KN, et al. 2003. Association of chronic and current measures of lead exposure with different components of brainstem auditory evoked potentials. *Neurotoxicology* 24:625-631.
99. Goldman RH, White R, Kales SN, Hu H. 1994. Lead Poisoning from Mobilization of Bone Stores during Thyrotoxicosis. *Am J Ind Med* 25(3): 417-424.
100. Dursun N, Tutus A. 1999. Chronic occupational lead exposure and thyroid function. *J Trace Elem Exp Med* 12:45-49.
101. Erfurth EM, Gerhardsson L, Nilsson A, et al. 2001. Effects of lead on the endocrine system in lead smelter workers. *Arch Environ Health* 56(5):449-455.
102. Basaran N, Undeger U. 2000. Effects of lead on immune parameters in occupationally exposed workers. *Am J Ind Med* 38:349-354.
103. Dietert RR, Lee JE, Hussain I, et al. 2004. Developmental immunotoxicology of lead. *Toxicol Appl Pharmacol* 198:86-94.
104. Scand J.1997. Lead and cancer. *Work Environ. Health*, 23:1-3.
105. IARC. 1987. Monograph on the Evaluation of Carcinogenicity: An Update of IARC Monographs. Lyons: World Health Organization. International Agency for Research on Cancer. vols 1-42, Suppl 7.

106. Silbergeld EK. 2003. Facilitative mechanisms of lead as a carcinogen. *Mutat Res* 533:121-133.
107. Fu H, Boffetta P. 1995. Cancer and occupational exposure to inorganic lead compounds: A meta-analysis of published data. *Occup Environ Med* 52(2):73-81.
108. Danadevi K, Rozati R, Banu BS, et al. 2003. DNA damage in workers exposed to lead using comet assay. *Toxicology* 187:183-193.
109. Wu FY, Chang PW, Wu CC, et al. 2002. Correlations of blood lead with DNA-protein cross-links and sister chromatid exchanges in lead workers. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:287-290.
110. Copper WC, Gaffey WR. 1975. Mortality of Lead Workers. *J Occup Med* 17(2):100-107
111. Lustberg M, Silbergeld E. 2002. Blood lead levels and mortality. *Arch Intern Med* 162:2443-2449.
112. Dingwall-Fordyce I, Lane RE. 1963. A Follow-Up Study of Lead Workers. *Br J Ind Med* 20: 313-315.
113. Hu H, Wu MT, Cheng Y, Sparrow D, Weiss S, and Kelsey K. 2001. The Delta-Aminolevulinic Acid Dehydratase (ALAD) Polymorphism and Bone and Blood Lead Levels in Community-Exposed Men: The Normative Aging Study *Environ Health Persp* 109(8):827-832.
114. 黃傳捷、楊末雄、林獻儀、謝俊明、石東生。1998。血中鉛快速自動化生物偵測技術應用與推廣 *勞工安全衛生研究季刊* 6(2):39-59.
115. Chaudhary-Webb M, Paschal DC, Romieu I, Ting B, Elliot C, Hopkins H, Sanin LH, Ghazi MA. 2003. Determining lead sources in Mexico using the lead isotope ratio. *Salud Publica Mex* 45(2):S183-188.
116. Graziano JH. 1994. Validity of Lead Exposure Markers in Diagnosis and Surveillance. *Clin Chem* 40(7): 1387-1390.
117. Schutz A, Bergdahl IA, Ekholm A, Skerfving S. 1996. Measurement by ICP-MS of Lead in Plasma and whole Blood of Lead Workers and Controls. *Occup Environ Med* 53(11): 736-740.

118. Chavalitnitikul C, Levin L, Chen LC. 1984. Study and Models of total Lead Exposures of Battery Workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 45: 802-808.
119. Krachler M, Irgolic KJ. 1999. The potential of inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS) for the simultaneous determination of trace elements in whole blood, plasma and serum. *J trace Elem Med Biol* 13(3):157-169.
120. 廖俊旺、蔡三福、王順成。1994。鉛餵食對大鼠亞急性毒性。中華獸醫誌 20(4)： 338-347。
121. Liou SH, Wu TN, Chiang HC, et al. 1996. Blood lead levels in Taiwanese adults: distribution and influencing factors. *Sci Total Environ* 180: 211-219.
122. Liou SH, Wu TN, Chiang HC, et al. 1994. Blood lead levels in the general population of Taiwan, Republic of China. *Int Arch Occup Environ Health* 66:255-260.
123. Liou SH, Wu, TN, Chiang HC, et al. 1994. Blood lead levels in the general population of Taiwan, Republic of China. *Int Arch Occup Environ Health* 66:255-260.
124. Liou SH, Wu, TN, Chiang HC, et al. 1996. Three-year survey of blood lead levels in 8828 Taiwanese adults. *Int Arch Occup Environ Health* 68:80-87.
125. Wu TN, Shen CY, Yang GY, et al. 1995. Establishment of an Occupational Diseases Surveillance System to Monitor Blood Lead Levels in Taiwan. *Preventive medicine* 24: 85-88.
126. 吳聰能、徐嫦娥、趙秀琳、劉淑芬、張博雅。1995。台灣地區鉛危害防制之社會效益中華職業醫學雜誌 2(4)：200-207。
127. 吳聰能、賴俊雄、古倩芳、柯桂女、沈志陽、楊冠洋、劉紹興、張博雅。1995。血鉛值與空氣中鉛濃度關係之探討。中華職業醫學雜誌 2(2)：83-92。
128. 李俊璋、張倍嘉、莊弘毅、張火炎。2000。人體鉛暴露生物指標之回顧與近況發展。勞工安全衛生研究季刊 8(3)：345-372。
129. 劉紹興、顧天倫、徐尚為、吳德敏、陳麗美。1993。台灣職業性與環境性鉛中毒之文獻回顧。勞工安全衛生研究季刊 1：12-26。

130. 劉紹興、洪永泰、吳德敏、吳聰能、江宏哲、楊冠洋、柯桂女。1998。二次抽樣的成效評估：以「國人血中鉛濃度調查」為例。中華職業醫學雜誌 5(3)：165-177.
131. 王耀宏、楊平政、陳瑞祥、林志鴻、江淑芳、張菁真。1995。豬模式中央靜脈導管之生物相容性比較研究。中華民國醫學工程雜誌 15(3)：233-244.
132. Chettle DR, Arnold ML, Aro AC, et al. 2003. An agreed statement on calculating lead concentration and uncertainty in XRF in vivo bone lead analysis. *Appl Radiat Isot* 58(5):603-605.
133. Bulleova S, Rothenberg SJ, Manalo MA. 2001. Lead levels in blood bank blood. *Arch Environ Health* 56(4):312-313.
134. De Medinilla J, Espigares M. 1991. Environmental and Biological Monitoring of Workers of Exposed to Inorganic Lead. *J Soc Occup Med* 41: 107-112.
135. Smith DR, Ilustre RP, Osterloh JD. 1998. Methodological Considerations for the Accurate Determination of Lead in Human Plasma and Serum. *Am J Ind Med* 33(5): 430-438.
136. Centers for Disease Control (CDC). 1995. Summary of CDC BLLRS Results.
137. Casteel SW, Cowart RP, Weis CP, Henningsen, Hoffman E, Brattin WJ, et al. 1997. Bioavailability of lead to juvenile swine dosed with soil from the Smuggler Mountain, NPL site of Aspen, Colorado. *Fund Appl Toxicol* 36:177-187.
138. Rendic D, Holjevic S, Valkovic V, Zabei TH, Philips GC. 1976. Trace-Element Concentrations in Human Hair Measured by Proton-Induced X-Ray Emission. *J Invest Dermatol* 66: 371-375.
139. Kopito L, Byers RK, Shwachman H. 1967. Lead in Hair of Children with Chronic Lead Poisoning. *N Eng J Med* 276(11): 949-953.
140. Chattopadhyay A, Roberts TM, Jervis RE. 1977. Scalp Hair as a Monitor of Community Exposure to Lead. *Arch Environ Health* 32(5): 226-236.

141. Foo SC, Khoo NY, Heng LH, et al. 1993. Metals in Hair as Biological Indices for Exposure. *Int Arch Occup Env Hea* 65: 83-86.
142. Benko V. 1995. Use of Human Hair as a Biomarker in the Assessment of Exposure to Pollutants in Occupational and Environmental Settings. *Toxicology* 101: 29-39.
143. Schuhmacher M, Belles M, Rico A, Domingo JL, Corbella J. 1996. Impact of Reduction of Lead in Gasoline on the Blood and Hair Lead Levels in the Population of Tarragona Province, Spain, 1990-1995. *Sci Total Environ* 184: 203-209.
144. Niculescu T, Dumitru R, Botha V, Alexandrescu R, Manolescu N. 1983. Relationship between the Lead Concentration in Hair and Occupational Exposure. *Br J Ind Med* 40: 67-70.
145. 郭育良、李俊璋、蘇慧貞。1997。台灣地區典型都會區居民重金屬氣膠暴露健康風險評估之研究—以人體毛髮指甲或血中之鉛鎘為指標之健康風險評估，行政院環境保護署八十六度計畫 (EPA-86-FA44-09-30) 期末報告。
146. Liao JW, Tsai SF, and Wang SC. 1994. Subacute toxicity of lead acetate administration by feeding in rats. *J Chin Soc Vet Sci* 20(4):338-347.
147. Schlick E, Kamran MA, and Friedberg KD. 1980. Lead in blood and tissue of mice after administration of low lead doses. *Arch Toxicol* 46(3-4):221-232.
148. 劉振軒、何逸遷、張文發、祝志平、王綉真。1996。組織病理染色計數與圖譜 台灣養豬科學研究所 16-26。
149. Manton WI, Rothenberg SJ, and Manalo M. 2001. The Lead Content of Blood Serum. *Enviro Res Section A* 86, 263-273.
150. 郭青遐。2003。鉛作業勞工血清鉛濃度與全血鉛濃度對健康影響之比較 高雄醫學大學職業與安全衛生研究所碩士論文

附錄一

非室性藥物動力學 (Noncompartmental model) 參數譯名及簡稱：

T_{\max} ：達到最高血中濃度之時間；達峰時間

C_{\max} ：藥物在血中之最高濃度；血峰濃度

AUC_{0-t} ：血中濃度對時間之曲線下面積；血藥面積

MRT：藥物之平均滯留時間；平均滯留時間



附錄二

石墨爐原子吸收光譜儀測定方法：

(Atomic Absorption Spectrometry, Perkin-Elmer Analyst 800 AAS)

A. 樣品製備：

將血清、血漿、血球或含抗凝劑之血液樣品試管或尿液試管置於混合震盪器上，使樣品混合均勻。取出 100 μ l 樣品置於 1.5 mL 微量離心試管內，並加入 900 μ L 樣品稀釋液[含 0.1 % (m/v) Triton X-100 及 1.25% (m/v) $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$]，再將此離心管置於混合震盪器上充分混合後，取出混合液以石墨爐原子吸收光譜儀進行分析測定鉛濃度。

B. 檢量方式：

以標準添加曲線校正法(Standard addition calibrate)，即以首先依據標準添加溶液測量所得的平均吸光度，在扣除空白值 (A_b) 後，相對於所添加之濃度，以最小平方法進行校正曲線之迴歸計算，求得線性係數 (r) 及其斜率 (b)。

石墨爐原子吸收光譜儀分析條件

Instrument	Perkin-Elmer Aanalyst 800 AAS			
Wavelength	283.3 nm			
Slit	0.7 nm			
Current	10 mA			
Lamp type	HCL			
Signal mode	Peak area			
Background	Zeeman background correction			
Tube type	Platform			
	Temp.	Ramp	Hold	Gas flow rate
	(°C)	(sec.)	(sec.)	(ml/min)
Drying	90	30	10	Ar, 250
	120	10	10	Ar, 250
Charring	500	10	30	O ₂ , 250
Ashing	750	10	30	Ar, 250
Atomization	1500	0	5	Ar, 0
Clean out	2450	1	5	Ar, 250.

表 1 至表 4 及圖 1 至圖 5 為以 GF-AAS 分析 25.0 mg Pb/kg 組的血液樣品結果。分別與 ICP-MS 分析結果比較得知 (圖 6 至圖 9): 血液樣品利用 GF-AAS 或 ICP-MS 測定分析鉛含量, 無論是全血、血漿、血球或血清中的鉛含量, 其相關係數 (r 值) 高達 99%, 所以利用 GF-AAS 或 ICP-MS 測定分析樣品中的鉛含量, 是可靠且可行的方式。但因 GF-AAS 的偵測極限比 ICP-MS 低 (即偵測濃度較高), 所以分析時, 若樣品中的鉛含量低於偵測極限時 (如表 4), 常常無法測得真正數值, 因此本研究利用 ICP-MS 作為分析樣品中鉛含量之分析儀器。



Table 1 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the whole blood after 25.0 mg Pb/kg dosed.
(Samples were analyzed by the GF-AAS.)

Time	51	52	53	Mean	SE
0	22	18	19	19.7	1.2
1	146	32	31	69.8	38.2
2	182	102	68	117.4	33.7
3	181	142	82	134.8	28.7
4	242	112	77	143.7	50.2
5	210	136	88	144.7	35.5
6	240	135	121	165.4	37.5
8	262	208	302	257.3	27.2
10	302	272	378	317.3	31.5
12	382	362	386	376.7	7.4
24	310	302	236	282.8	23.3
36	186	204	133	174.3	21.3
48	166	172	116	151.3	17.8
60	145	130	110	128.3	10.1
72	132	119	92	114.3	11.8
100	102	96	80	92.7	6.6
119	112	88	92	97.3	7.4
144	105	92	78	91.7	7.8
244	63	72	80	71.7	4.9
312	60	77	77	71.3	5.7
335	55	85	58	66.0	9.5
413	72	72	62	68.7	3.3
480	65	62	56	61.0	2.6
580	53	78	58	63.0	7.6
668	50	65	52	55.7	4.7

Table 2 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the blood cell after 25.0 mg Pb/kg dosed.

(Samples were analyzed by the GF-AAS.)

Time	51	52	53	Mean	SE
0	42	40	26	36.1	5.0
1	266	73	58	132.4	66.9
2	412	242	116	256.7	85.8
3	396	265	168	276.3	66.1
4	424	368	188	326.7	71.2
5	432	400	212	348.0	68.6
6	560	412	173	381.5	112.9
8	582	452	376	470.0	60.1
10	716	662	868	748.7	61.7
12	852	772	860	828.0	28.1
24	642	660	442	581.3	69.9
36	433	482	283	399.3	59.9
48	392	395	251	346.0	47.5
60	334	301	223	286.0	32.9
72	291	263	174	242.7	35.3
100	224	224	164	204.0	20.0
119	254	232	162	216.0	27.7
144	220	261	160	213.7	29.3
244	182	224	158	188.0	19.3
312	164	156	166	162.0	3.1
335	112	128	136	125.3	7.1
413	105	115	118	112.7	3.9
480	93	92	106	97.0	4.5
580	68	116	94	92.7	13.9
668	63	77	89	76.3	7.5

Table 3 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the plasma after 25.0 mg Pb/kg dosed.

(Samples were analyzed by the GF-AAS.)

Time	51	52	53	Mean	SE
0	12.0	3.5	9.6	8.4	2.5
1	81.0	27.4	22.0	43.5	18.8
2	65.0	55.0	28.2	49.4	11.0
3	78.0	38.3	20.0	45.4	17.1
4	51.0	36.2	21.0	36.1	8.7
5	65.0	42.0	19.6	42.2	13.1
6	66.0	32.0	22.2	40.1	13.3
8	110.0	102.0	80.0	97.3	9.0
10	128.0	146.0	226.0	166.7	30.1
12	162.0	215.0	232.0	203.0	21.1
24	102.0	156.0	104.0	120.7	17.7
36	87.5	113.0	62.0	87.5	14.7
48	77.6	84.0	51.0	70.9	10.1
60	46.2	42.0	48.0	45.4	1.8
72	29.1	29.0	26.0	28.0	1.0
100	10.6	9.6	7.6	9.3	0.9
119	6.2	20.8	10.0	12.3	4.4
144	5.0	6.8	22.0	11.3	5.4
244	11.2	22.0	21.0	18.1	3.4
312	9.0	8.3	12.0	9.8	1.1
335	4.2	17.5	10.8	10.8	3.8
413	4.0	14.5	6.8	8.4	3.1
480	2.8	13.2	4.9	7.0	3.2
580	2.4	16.2	5.6	8.1	4.2
668	2.6	13.1	4.7	6.8	3.2

Table 4 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the serum after 25.0 mg Pb/kg dosed.

(Samples were analyzed by the GF-AAS.)

Time	51	52	53	Mean	SE
0	ND	1.8	ND	1.8	ND
1	4.2	2.0	ND	3.1	0.9
2	5.8	4.8	ND	5.3	0.4
3	8.2	12.2	ND	10.2	1.6
4	7.8	7.2	2.2	5.7	1.8
5	6.6	6.4	11.0	8.0	1.5
6	14.8	5.2	3.4	7.8	3.5
8	12.0	6.6	5.8	8.1	1.9
10	12.2	14.2	34.0	20.1	7.0
12	28.2	24.8	32.2	28.4	2.1
24	21.0	18.0	16.0	18.3	1.5
36	17.0	17.2	11.2	15.1	2.0
48	9.0	11.2	8.9	9.7	0.8
60	6.0	9.9	8.4	8.1	1.1
72	4.0	8.2	6.9	6.4	1.2
100	ND	3.8	ND	3.8	ND
119	ND	ND	ND	ND	ND
144	ND	ND	ND	ND	ND
244	4.2	8.2	8.4	6.9	1.4
312	4.6	6.0	6.6	5.7	0.6
335	4.0	8.2	4.6	5.6	1.3
413	3.7	2.0	2.0	2.6	0.6
480	2.0	3.5	1.5	2.3	0.6
580	ND	3.0	2.0	2.5	0.4
668	2.1	2.8	2.5	2.5	0.2

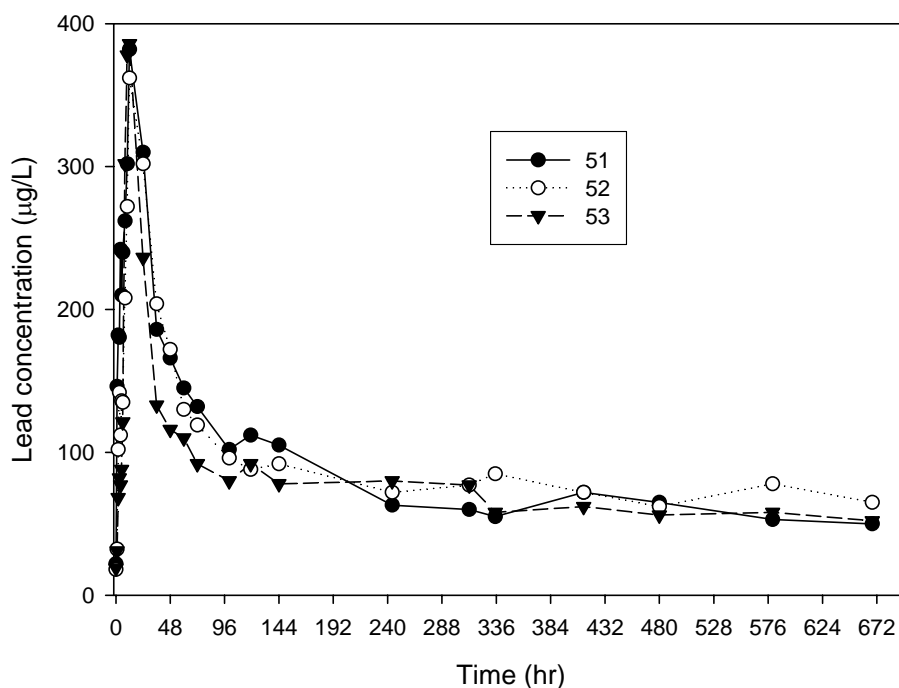


Fig. 1 Lead concentration (µg/L) in the whole blood after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Samples were analyzed by the GF-AAS)

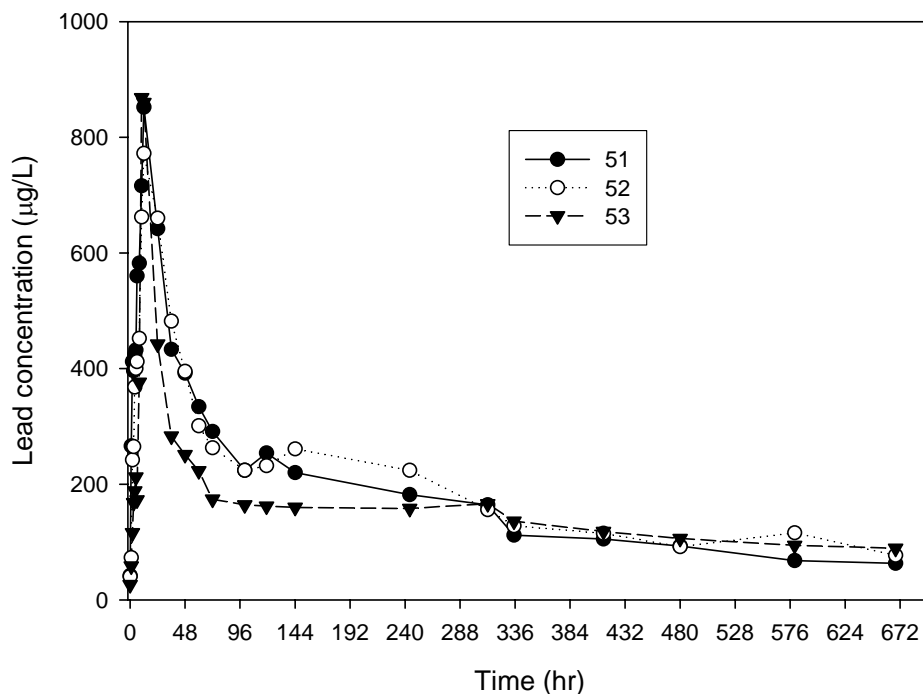


Fig. 2 Lead concentration (µg/L) in the blood cell after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Samples were analyzed by the GF-AAS)

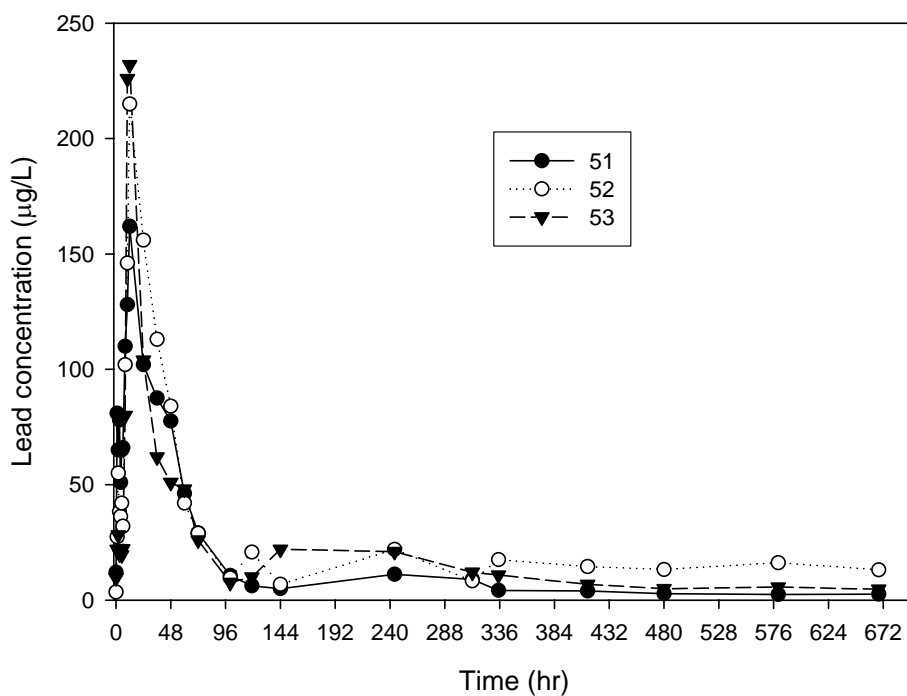


Fig. 3 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the plasma after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Samples were analyzed by the GF-AAS)

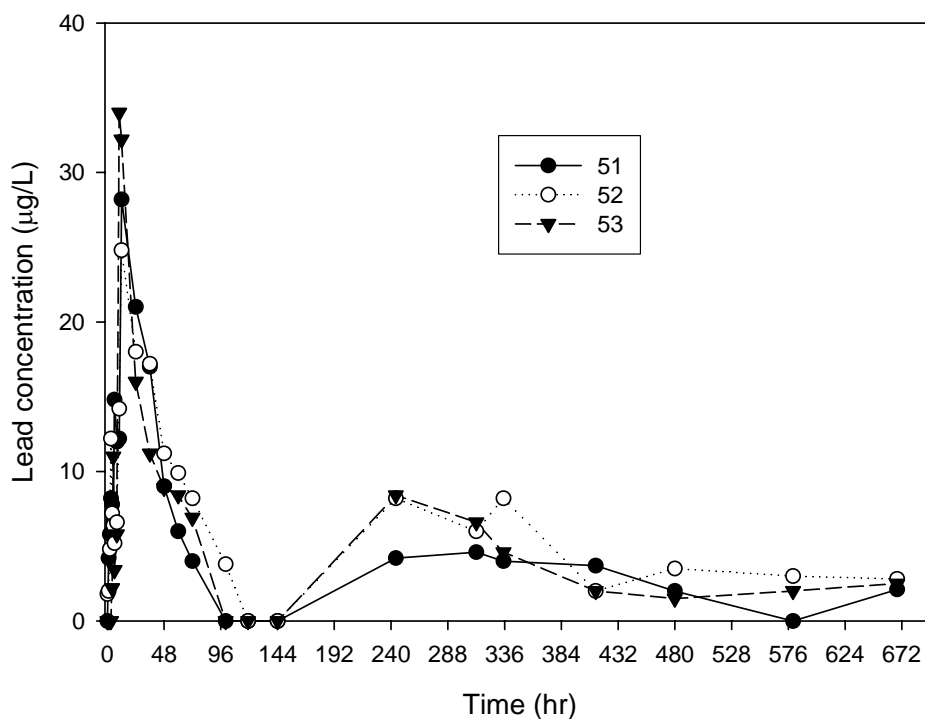


Fig. 4 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$) in the serum after 25.0 mg Pb/kg dosed. (Samples were analyzed by the GF-AAS)

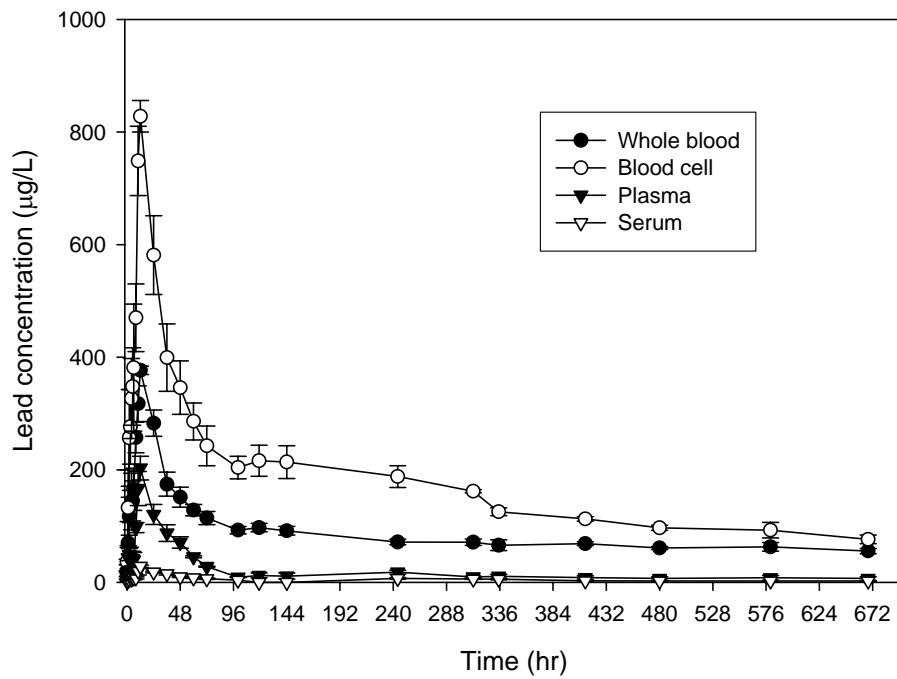


Fig. 5 Lead concentration ($\mu\text{g/L}$, mean \pm SE) in the blood samples analyzed by the GF-AAS after 25.0 mg Pb/kg dosed.



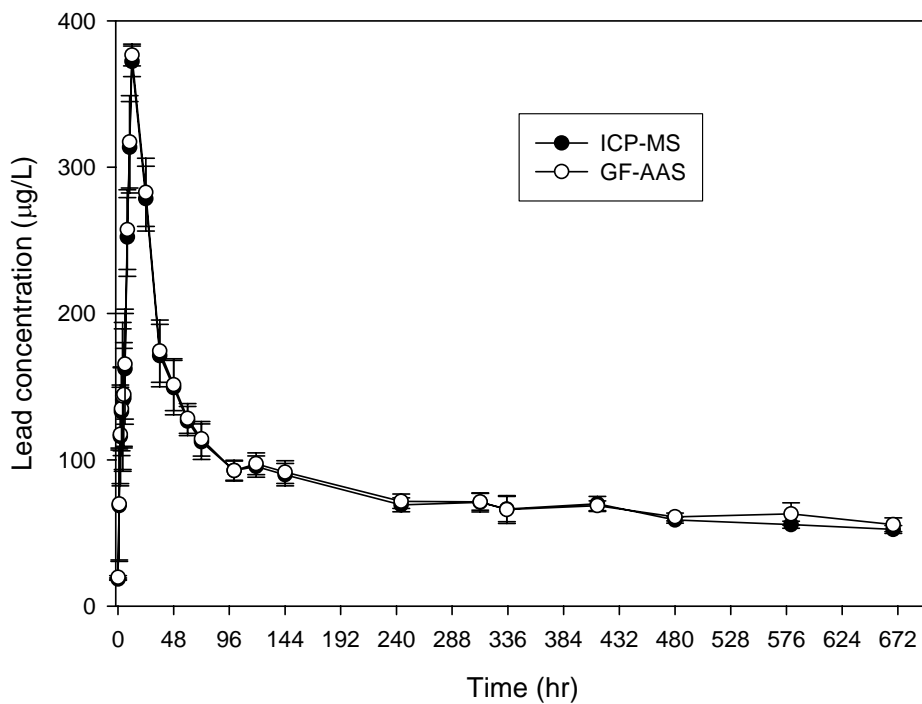


Fig. 6 Comparison of lead concentration (µg/L) in the whole blood analysed by the ICP-MS and GF-AAS after 25.0 mg Pb/kg dosed.

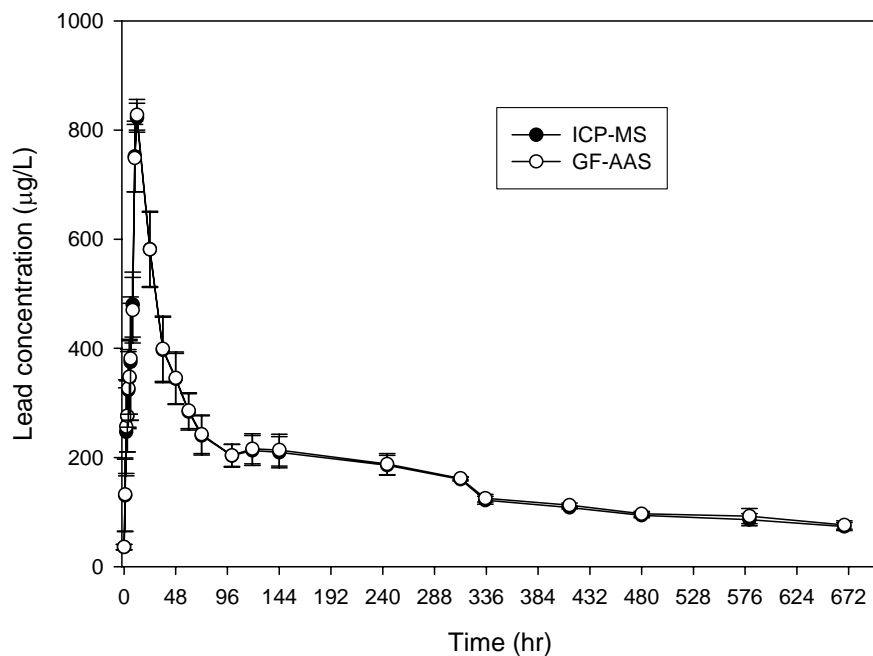


Fig. 7 Comparison of lead concentration (µg/L) in the blood cell analysed by the ICP-MS and GF-AAS after 25.0 mg Pb/kg dosed.

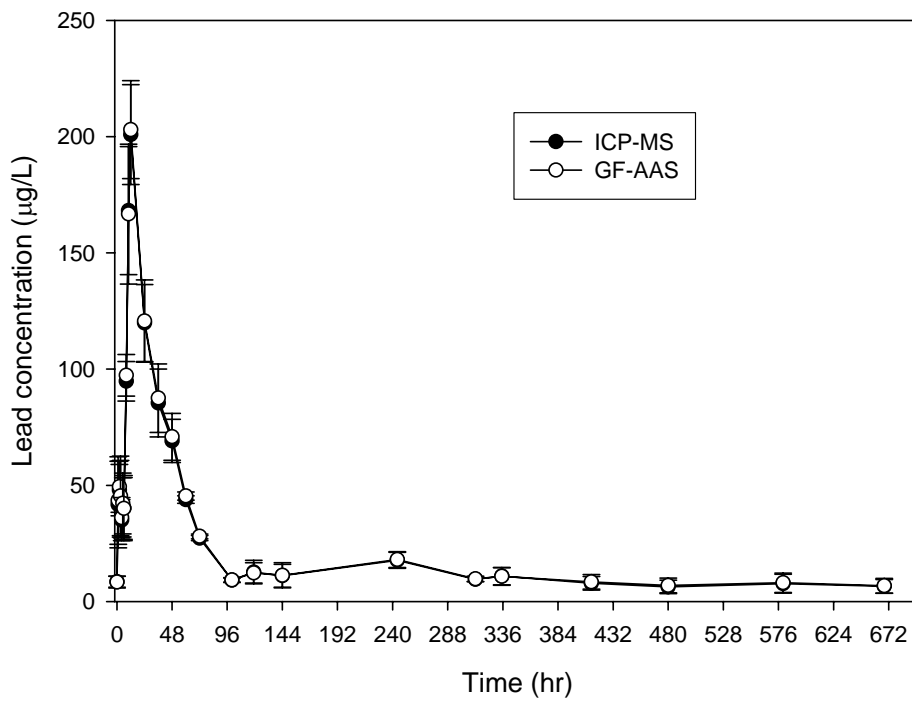


Fig. 8 Comparison of lead concentration (µg/L) in the plasma analysed by the ICP-MS and GF-AAS after 25.0 mg Pb/kg dosed.

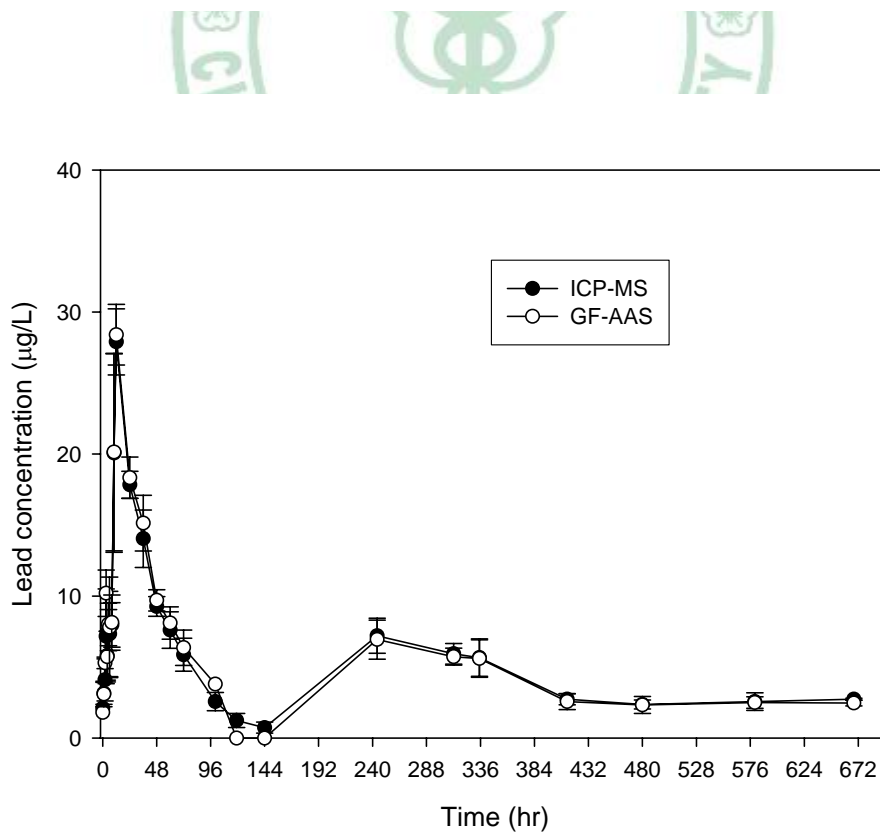


Fig. 9 Comparison of lead concentration (µg/L) in the serum analysed by the ICP-MS and GF-AAS after 25.0 mg Pb/kg dosed.

學術著作

期刊論文：

1. Chin-Ching Wu, San-Hu Lai, Jun- Hsiung Lai, Cheng-Hsiung Liu, and Yao-Horng Wang. Preparation of blood reference materials in swine. Chinese Journal of Occupational Medicine. (Accepted)
2. Yao-Horng Wang, Chin-Ching Wu, San-Hu Lai, Chien-Chih Chen, and Cheng-Hsiung Liu. 2006. Pharmacokinetic Study of Lead Ingestion in Swine. Chinese Journal of Occupational Medicine. 13(4). (in press)
3. Leticia B. Sy, Yu-Ling Wu, Bor-Luen Chiang, Yao-Horng Wang and Wen-Mein Wu. 2006. Propolis extracts exhibit an immunoregulatory activity in an OVA-sensitized airway inflammatory animal model. International Immunopharmacology. 6:1053-1060. (SCI)
4. Chun-Jen Liao, Yu-Ju Lin, Hong-Sen Chiang, Shu-Fang Chiang, Yao-Horng Wang and Ching-Chuan Jiang. 2006. Injecting partially digested cartilage fragments into a biphasic scaffold to generate osteochondral composites in a nude mice model. Journal of Biometarial Research. (SCI) (in press)
5. Shu-Wen Chang, Yao-Horng Wang and Jong-Hwei Su Pang. 2006. The Effects of Epithelial Viability on Stromal Keratocyte Apoptosis in Porcine Corneas Stored in Optisol-GS. Cornea. 25(1):78-84. (SCI)
6. Yao-Horng Wang, Pei-Dawn L. Chao, Su-Lan Hsiu and Yu-Chi Hou. 2004. Lethal Quercetin – Digoxin Interaction in Pigs. Life Sciences. 74(10):1191-1197. (SCI)
7. Chi-Yu Yang, Yao-Horng Wang, Yu-Chi Hou Su-Lan Hsiu and Pei-Dawn L. Chao. 2003. St. John's wort-Cyclosporin Interaction in Rats and Pigs. Mid Taiwan J Med. 8(3):127-133.
8. Su-Lan Hsiu, Yu-Chi Hou, Yao-Horng Wang, Chih-Wan Tsao, Sheng-Fang Su, Pei-Daw L. Chao. 2002. Quercetin significantly decreased cyclosporin oral bioavailability in pigs and rats. Life Sciences, 6;72(3):227-235. (SCI)

9. Jung-San Huang, Yao-Horng Wang, Thai-Yen Ling, Shiow-Shuh Chuang, Frank E. Johnson, and Shuan-Shian Huang. 2002. Synthetic TGF- β antagonist accelerates wound healing and reduces scarring. FASEB Journal, 16(10):1269-1270. (SCI)
10. Yu-Chi Hou, Su-Lan Hsiu, Chih-Wan Tsao, Yao-Horng Wang, Pei-Daw L. Chao. 2000. Acute Intoxication of Cyclosporin Caused by Coadministration of decoctions of the Fruits of Citrus aurantium and the Pericarps of Citrus grandis. Planta Medica. 66(7): 653-655. (SCI)

研討會論文：

1. Wang YH, Ouyang CS, Lai SH, Yang KY. 2004。Pharmacokinetics of Lead and Preparation of Lead Reference Materials in Pig. 發表於中華民國實驗動物學會主辦，第八屆會員大會暨學術研討會。12月2日至12月3日。台北市：中央研究院動物所

書籍著作：

1. 張弘志、王耀宏、胡秀媛等 2003 醫護生物與生物技術學實驗 新文京開發出版有限公司
2. 蔡秋帆、湯念湖、王耀宏 2002 藥理學 新文京開發出版有限公司
3. 王耀宏、余文發、王政光、江意芳、楊舒如、廖芳足、賴麗娟、賴志河 2002 微生物學實驗 新文京開發出版有限公司
4. 江秀梅、殷蘊雯、賴珊湖、侯鈺琪、張月惠、王耀宏 2001 基礎毒理學 高立圖書有限公司
5. 王耀宏、王政光、陳佳禧、陳俐穎、張君玉、楊舒如、賴志河 2000 生理學實驗 九州圖書文物有限公司
6. 王耀宏、廖芳足、崔清新、江秀梅、陳俐穎、殷蘊雯 1999 環境與護理 匯華圖書出版有限公司