

吸入性醋酸鉛對大鼠的亞急毒性

* 廖俊旺 蔡三福 王順成

臺灣省農業藥物毒物試驗所 臺中縣霧峰鄉

Subacute inhalation toxicity of lead acetate in rats

* Jiunn-Wang LIAO, San-Fu TSAI and Shun-Cheng WANG

Applied Toxicology Department, Taiwan Agriculture Chemicals and Toxic Substances Research Institute, Taichung Hsien, Taiwan 413, ROC

抽印自中華民國獸醫學會雜誌第 21 卷第 5 期
中華民國 84 年 10 月

Reprinted from Journal of the Chinese Society of Veterinary Science
Taipei, Taiwan, ROC

Vol. 21 No. 5, October 1995

吸入性醋酸鉛對大鼠的亞急毒性

*廖俊旺 蔡三福 王順成

臺灣省農業藥物毒物試驗所 臺中縣霧峰鄉

摘要 大鼠 (Wistar strain) 置於口鼻吸入性毒性測試儀內，暴露於 0、500、1000 mg/m^3 醋酸鉛濃度下，每日 6 小時，每週 5 天，持續 4 週，以探討吸入性醋酸鉛對大鼠之呼吸毒性傷害。結果顯示，處理組大鼠出現下痢、體重下降；肝臟、脾臟及腎臟重量百分比增加；血液之 WBC 總數、MCV 值及血清中 AST、ALT、ALP 及 creatinine 值均顯著升高；血液及臟器中鉛含量隨處理濃度上升而增加，其中以肺臟、胸骨及腎臟鉛含量最高。處理組肉眼病變輕微脾腫，肺臟表面具密發性白點。組織病理病變發現脾臟有核紅血球出現率增加；肝細胞輕微腫脹及血竇內出現有核紅血球；近端腎小管具輕度變性，上皮細胞內出現含鉛粒子之嗜伊紅性核內包涵體；肺臟終末小支氣管立方纖毛上皮細胞增生，小支氣管腔內及附近肺泡腔有單核細胞及巨噬細胞聚集，且肺泡壁有局部膠原纖維沉積。上述結果顯示，大鼠經呼吸途徑暴露在醋酸鉛下達 4 週會產生傷害，而主要的標的器官為肺臟。[*廖俊旺、蔡三福、王順成。吸入性醋酸鉛對大鼠的亞急毒性。中華獸醫誌 21(5): 296-307, 1995。*聯絡人 TEL: 04-330 2101 轉 508, FAX: 04-332 3073]

關鍵詞：醋酸鉛，吸入性，亞急毒性，大鼠

緒言

慢性重金屬中毒與於其他化學物不同，一旦進入動物或人體內，不易被排除，為一種累積性效應。在自然界中，重金屬中毒和生態平衡與食物鏈有著密不可分的關係，日本的汞中毒事件，即是典型的例證；含汞工業廢水排入海水，經由魚類濾食後逐漸累積，而引起人體嚴重傷害。台灣西部沿海偶發之銅污染綠牡蠣及鉛污染造成手腳麻痺、腎衰竭及幼童智商降低等現象，均是本省重金屬污染所造成的問題 [1, 2, 3, 4, 15, 18, 21, 24, 25]，頗值得重視。

自然界空氣中鉛含量為 $0.0005 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，土壤為 16 ppm，水為 $1-2 \mu\text{g}/\text{L}$ [3, 8]，美國國家環境空氣品質標準，空氣中鉛含量的容許量為 $1.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 。國內由於汽機車大部分仍使用含鉛汽油，排出大量的鉛離子，再

加上人口密集，鉛污染情形嚴重 [9]。據 Wang 等 (1992) 發現廢電池回收廠附近 50 公尺內，空氣中鉛含量平均為 $12.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，350 公尺內土壤鉛含量為 $4,187 \mu\text{g}/\text{gm}$ ；江等 (1984) 調查結果，部分冶煉廠的車間廠房空氣中鉛含量平均為 $501.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，甚至高達 $930 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ，遠超出我國標準容許量達 1,000 倍左右。臨床檢測作業勞工血中鉛濃度甚至超過 $80 \mu\text{g}/\text{dL}$ ，已引起鉛中毒，必需接受治療 [4, 7]。鉛進入人體之主要途徑包括經口及呼吸方式，其中鉛經由呼吸道途徑的吸收率可達 30%，較經口途徑高出 3 倍 [15, 16]，因而呼吸途徑鉛污染問題更應受到注意。本實驗係繼評估口服暴露鉛之研究後，進一步模擬以大鼠經由空氣中持續暴露鉛後對其影響，以評估吸入性鉛毒害作用，並比較口服及呼吸途徑之鉛暴露，對人體傷害之不同，作為探討本省鉛污染經不同暴露

途徑，所可能造成人體影響之參考依據。

材料與方法

供試藥品 醋酸鉛 (Lead acetate), 99.5% (Merck)

供試動物 6週齡大鼠 (*Rattus norvegicus*, Wistar strain), 購自臺大或成大動物中心, 經1週檢疫後, 飼養至體重200-300克為供試鼠隻。動物房溫度為 $22 \pm 1^\circ\text{C}$ 相對濕度為40-70%, 明暗各12小時, 供給粒狀飼料 (Purina Laboratory Chow 5001, USA) 及一次蒸餾水飲用。

試驗步驟 試驗動物分對照組及處理組共3組, 每組10隻, 雌雄各半, 實驗分次進行, 每次測試1個濃度。醋酸鉛濃度分別為0、500、1,000 mg/m^3 (換成溶液濃度為0、0.5、1 mg/L)。取醋酸鉛溶於 ethanol: polyethylene-400 = 1:1 混合溶液中, 配製理論值濃度公式:

$$\frac{X \text{ mg/mL} \times 0.2 \text{ mg/min}}{10 \text{ L/min}} \times 1,000 \text{ L/m}^3 = K \text{ mg/m}^3$$

即 $X \text{ mg/mL} = K \times 0.05 \text{ mg/mL}$; $X \text{ mg/mL}$ 為藥劑配製濃度; $K \text{ mg/m}^3$ 為理論值暴露濃度; 進入或排出均經過氣體經高效過濾膜 (HEPA-CAP, Whatman), 流量為600 L/hour, 以100 mL 玻璃注射筒 (TOP®) 吸取定量藥劑, 自動藥劑推進器 (Harvard, Instructions Pump 22, Germany) 設定速度為0.2 mL/min 帶入氣化瓶 (special flask), 再進入吸入室 (inhalation chamber), 吸入室內置入溫濕度及濃度偵測器, 可連續偵測吸入室內溫濕度及濃度 [22]。將大鼠裝入呼吸筒, 以固定器固定鼠隻, 呼吸筒置於口鼻吸入毒性測試儀 (Rhema-Labortechnik, Germany) 內, 每日暴露6小時, 每週5天, 連續暴露4週。每週稱大鼠體重, 實驗結束次日, 以乙醚麻醉大鼠後放血, 以含肝素抗

凝血劑裝2 mL 全血, 於血球計數儀 (Sysmex-150, Japan) 檢測血液相包括 red blood cell (RBC)、hematocrit (Hct)、mean corpuscular volume (MCV)、white blood cell (WBC)、hemoglobin (Hb) 等項目; 另以血球血清分離管裝5 mL 血液, 置於離心機以 $775 \times g$, 離心15分鐘, 取血清0.5 mL 以自動血清生化儀 (Vita-Lab100), 檢測血液生化值包括 alkaline phosphatase (ALP)、aspartate aminotransferase (AST)、alanine aminotransferase (ALT)、blood urea nitrogen (BUN)、total protein (TP)、glucose、lactate dehydrogenase (LDH)、creatinine、 Na^+ 、 K^+ 、 Cl^+ 。稱取腦、腦下垂體、胸腺、心、肺、肝、腎、腎上腺、脾、睪丸或卵巢等器官之絕對重量及相對重量 (臟器/體重) 百分比 (%)。取1 g 胸骨、腎、肝、肺、腦、睪丸及血液經硝酸消化後, 注入自動式石墨爐式原子吸光儀 (graphite furnace atomic absorption, Zeeman, Australia) 檢測其鉛濃度含量 [13]。其餘臟器分別浸於10% 中性福馬林固定1週後製成組織切片, 以 H & E、Masson 氏 (trichrome) 或抗酸性染色 [5], 於光學顯微鏡下觀察組織病理變化。

結果分析 各試驗組所得數值以 one way analysis of variance (ANOVA) 與對照組比較, 倘 F-ratio 小於0.05, 進一步以 Duncan's test, $p < 0.05$, 測試顯著性差異。

結果

臨床症狀、體重及臟器重量百分比之影響 各處理組大鼠並無明顯中毒症狀, 唯鉛暴露後次日鼠隻出現泥狀下痢現象, 1週後逐漸恢復成軟便, 毛色不佳。大鼠體重雖減輕, 但與對照組無顯著差異。反之, 臟器相對重量有顯著變化, 醋酸鉛處理組雌雄鼠之肝、腎、脾均較對照組顯著性增加 ($p < 0.05$), 且增加程度與劑量呈正相關性反應 (表1)。

表 1 經呼吸道暴露醋酸鉛 4 週後對大鼠臟器相對重量百分比 (%) 之影響

測試 臟器	濃度 (mg/m ³)					
	雄鼠			雌鼠		
	0	500	1000	0	500	1000
體重	330.18 (46.33)	250.22a (26.86)	295.56 (10.98)	234.32 (07.04)	217.16 (18.05)	223.44 (07.50)
腦	0.59 (0.06)	0.73a (0.05)	0.62 (0.01)	0.77 (0.04)	0.83 (0.08)	0.77 (0.08)
腦下垂體 (10 ⁻²)	0.26 (0.04)	0.25 (0.04)	0.21 (0.03)	0.36 (0.06)	0.35 (0.07)	0.36 (0.03)
胸腺 (10 ⁻¹)	0.94 (0.24)	1.56 (0.54)	1.37 (0.12)	1.80 (0.55)	2.33 (0.60)	2.00 (0.36)
心臟	0.34 (0.03)	0.36 (0.01)	0.34 (0.01)	0.36 (0.03)	0.34 (0.03)	0.34 (0.04)
肝臟	3.11 (0.15)	3.60 ^a (0.51)	3.89 ^a (0.31)	3.02 (0.22)	3.84 ^a (0.18)	4.18 ^a (0.49)
脾臟	0.20 (0.02)	0.23 ^a (0.01)	0.24 ^a (0.03)	0.24 (0.02)	0.27 ^a (0.00)	0.31 ^a (0.03)
腎上腺 (10 ⁻¹)	0.15 (0.01)	0.21 (0.02)	0.17 (0.03)	0.27 (0.01)	0.31 (0.05)	0.31 (0.02)
腎臟 (左)	0.38 (0.02)	0.44 ^a (0.04)	0.43 ^a (0.02)	0.35 (0.01)	0.40 ^a (0.02)	0.38 ^a (0.01)
睪丸	0.85 (0.07)	1.01 (0.08)	0.87 (0.06)	—	—	—
卵巢(10 ¹)				0.32 (0.04)	0.34 (0.01)	0.40 (0.06)

^a 與對照組具顯著性差異 (p < 0.05)；括弧內數值表示標準偏差 (± SD) 值

血液相及血清生化值之影響 1,000 mg/m³ 組大鼠之 RBC 總數上升；MCV 值在 500 mg/m³ 及 1,000 mg/m³ 組則呈顯著下降；雄鼠 1,000 mg/m³ 及雌鼠 500 和 1,000 mg/m³ 組之 WBC 值顯著上升；Hb 值雖有差異，結果仍屬正常生理範圍。血清生化值變化，在 AST, ALT, ALP 活性及 Creatinine 值均呈顯著性升高 (p < 0.05) (表 2, 3)。

血液及臟器含鉛之變化 大鼠連續經呼吸道暴露醋酸鉛 4 週後，血液鉛含量值均隨處理劑量增加而上升，500 mg/m³ 組鉛含量雌雄鼠平均僅為 3-5 μg/dL，1,000 mg/m³ 組鉛含量雌雄鼠平均則達 22-24 μg/dL，有的個體更高達 49 μg/dL，較對照組有顯著性差異 (p < 0.05) (表 4)。臟器鉛含量以肺臟最高，1,000 mg/m³ 組鉛含量，雌、雄鼠平均分別為 3,804 及 3,912 ppb，較 500 mg/m³

表 2 經呼吸道暴露醋酸鉛 4 週後對大鼠血液學及血清離子濃度之影響

測試 臟器	濃度 (mg/m ³)					
	雄鼠			雌鼠		
	0	500	1000	0	500	1000
RBC (10 ⁶)	9.37 (0.15)	9.20 (0.42)	12.02 ^a (2.26)	8.46 (0.46)	8.53 (0.09)	10.44 ^a (0.87)
Hct (%)	50.32 (2.13)	52.28 (3.64)	66.84 ^a (13.61)	50.40 (2.07)	48.46 (2.23)	56.94 (6.96)
MCV (fL)	62.00 (2.73)	56.80 ^a (2.77)	55.40 ^a (2.40)	59.50 (3.00)	56.80 ^a (2.77)	54.40 ^a (3.28)
WBC (10 ³)	11.76 (1.36)	9.62 (3.38)	16.90 ^a (3.80)	7.42 (0.91)	11.20 ^a (2.98)	9.70 (2.88)
Hb (g/dL)	16.82 (0.35)	16.14 (0.89)	15.80 (1.30)	15.25 (0.23)	15.14 (0.27)	14.06 (0.60)
Na ⁺ (mol/L)	139.10 (2.28)	130.30 (13.56)	165.04 (30.63)	136.72 (0.68)	128.16 (8.56)	159.18 (35.17)
K ⁺ (mol/L)	5.95 (0.42)	4.94 ^a (0.59)	4.32 ^a (0.73)	5.04 (0.27)	4.88 (0.55)	3.47 ^a (0.71)
Cl ⁺ (mol/L)	106.02 (0.61)	100.66 (13.21)	123.92 (21.76)	110.50 (0.42)	102.62 (4.64)	122.46 (24.51)

^a 與對照組具顯著性差異 (p < 0.05) ; 括弧內數值表示標準偏差 (± SD) 值

RBC: red blood cell; Hct: hematocrit; MCV: mean corpuscular volume; WBC: white blood cell; Hb: hemoglobin

組高出 3 倍以上 (雌雄鼠平均為 1258 及 1,055 ppb), 其次為胸骨 (500 mg/m³ 組雌雄鼠平均為 144-186 ppb, 1,000 mg/m³ 組雌雄鼠平均為 989-1, 107 ppb)、腎 (500 mg/m³ 組雌雄鼠平均為 356-424 ppb, 1,000 mg/m³ 雌雄鼠平均為 398-424 ppb)、肝 (500 mg/m³ 組雌雄鼠平均為 10-16 ppb, 1,000 mg/m³ 雌雄鼠平均為 27-58 ppb)、腦 (500 mg/m³ 組雌雄鼠平均為 4.8-8.2 ppb, 1,000 mg/m³ 雌雄鼠平均為 18-29 ppb), 與對照組均呈顯著性差異 (p < 0.05) (表 4)。

肉眼病變 醋酸鉛處理組中部分大鼠脾臟發生腫脹 (500 mg/m³ 組/2 隻; 1,000 mg/m³ 組/4 隻), 肺臟表面則有密發性白點 (500

mg/m³ 組/10 隻; 1,000 mg/m³ 組/10 隻), 觸感較堅實 (圖 1), 而 1,000 mg/m³ 組大鼠肺臟表面亦有密發性出血點, 其餘臟器則無明顯肉眼病變。

組織病變 各臟器病變依其程度不同, 分為: 無病變 (none); +: 輕微 (mild); ++: 中度 (moderate); +++: 顯著 (marked) 4 種等級 (表 5)。處理組中無論是 500 或 1,000 mg/m³ 組大鼠的肺臟病變均屬多發性局部性肺炎 (圖 2), 病變特徵為終末小支氣管 (terminal bronchiole) 單層立方纖毛上皮細胞變成多層立方上皮細胞, 並向管腔內增生 (圖 3); 病變區內有大量單核細胞的聚集, 其中許多的肺泡巨噬細胞 (alveolar

表 3 經呼吸道暴露醋酸鉛 4 週後對大鼠血清生化學之影響

測試 臟器	濃度 (mg/m ³)					
	雄鼠			雌鼠		
	0	500	1000	0	500	1000
ALP	199	315 ^a	408 ^a	117	244 ^a	379 ^a
(μ /L)	(70.4)	(31.6)	(34.1)	(41.2)	(7.8)	(16.5)
AST	182	227 ^a	322 ^a	146	209 ^a	328 ^a
(μ /L)	(34.7)	(28.6)	(71.6)	(14.9)	(13.1)	(10.4)
ALT	61	72	132 ^a	58	63	132 ^a
(μ /L)	(15.9)	(14.1)	(23.1)	(9.5)	(4.5)	(4.5)
BUN	26	29	26	25	27	24
(mg/dL)	(4.6)	(2.7)	(3.1)	(2.3)	(3.9)	(1.3)
T. protein	7	7	8	6	7	8
(g/dL)	(0.4)	(0.8)	(0.8)	(0.8)	(0.5)	(0.7)
Glucose	140	147	150	133	190	145
(mg/dL)	(15.4)	(27.6)	(10.5)	(12.5)	(14.7)	(14.0)
LDH	1604	1706	1668	1109	997	976
(μ /L)	(950)	(275)	(413)	(148)	(508)	(272)
Creatinine	4	11 ^a	16 ^a	4	12 ^a	19 ^a
(mg/dL)	(0.8)	(1.7)	(3.9)	(0.5)	(0.5)	(0.5)

^a 與對照組具顯著性差異 ($p < 0.05$) ; 括弧內數值表示標準偏差 (\pm SD) 值

ALP: alkline phosphatase; AST: aspartate aminotransferase; ALT: alinine aminotransferase; BUN: blood urea nitrogen; T. protein: total protein; LDH: lactate dehydrogenase

macrophage) 並吞噬有含鉛異物, 且往往轉變成肥大的泡沫狀細胞 (foamy cell) (圖 4), 以抗酸性 (acid-fast) 染色, 可標識出特異性之鉛粒子 (圖 5)。纖維芽細胞及 type-II 細胞增生, 局部膠原纖維 (collagen) 堆積 (圖 6), 以 Masson 氏 trichrome 染色膠原呈藍色反應 (圖 7); 其中以 1,000 mg/m³ 之病理病變較 500 mg/m³ 嚴重。脾臟內有核紅血球的出現率較對照組增加。肝細胞呈輕微腫脹, 血管內亦有核紅血球的出現。近端腎小管上皮細胞內亦見有嗜伊紅性核內包涵體 (圖 8), 但腎小管的變性並不顯著。

討論

鉛作業勞工之作業環境, 若不考慮其他因素情況下 (如個體、種別差異), 假設廠間空氣中鉛濃度維持 930 μ g/m³, 即接近 1 mg [4, 7]。筆者推估該鉛作業勞工每日工作 6 小時、每週 5 天, 連續工作時間為 20 年, 終其一生累積吸入鉛濃度可高達 5,000 mg。在本實驗中, 以大鼠口鼻暴露於鉛吸入測試儀中, 選擇的醋酸鉛濃度分別為 500、1,000 mg/m³, 每日 6 小時、每週 5 天, 持續暴露 4 週, 推算試驗大鼠累積吸入醋酸鉛濃度分別為 10,000 及 20,000 mg, 較上述實際鉛作業勞工所暴露的鉛濃度總量高。其目的欲藉

表 4 經呼吸道暴露醋酸鉛 4 週後對大鼠血液及臟器鉛濃度之影響

臟器	性別	濃度 (mg/m ³)		
		0	500	1000
血液 (μ g/dL)	公	0.56	5.12 ^a	22.40 ^a
	母	0.82	3.68 ^a	20.32 ^a
胸骨 (ppb)	公	5.00	186.00 ^a	1107.20 ^a
	母	7.25	144.80 ^a	989.60 ^a
腎臟 (ppb)	公	ND	424.00 ^a	424.00 ^a
	母	ND	356.00 ^a	398.00 ^a
肝臟 (ppb)	公	ND	16.00 ^a	27.50 ^a
	母	ND	10.00 ^a	58.00 ^a
肺臟 (ppb)	公	ND	1055.00 ^a	3912.00 ^a
	母	ND	1258.00 ^a	3804.00 ^a
腦 (ppb)	公	ND	4.80 ^a	29.80 ^a
	母	0.50	8.20 ^a	18.00 ^a

ND: 低於偵測範圍; ^a 與對照組具顯著性差異 ($p < 0.05$)

表 5 經呼吸道暴露醋酸鉛 4 週後，大鼠腎及肺之組織病理變化

臟器	濃度 (mg/m ³)		
	0	500	1000
腎臟			
核大小不一	- (0/10)	+ (10/10)	+ (10/10)
核內包涵體	- (0/10)	+ (10/10)	+ (10/10)
肺臟			
針狀出血	- (0/10)	- (0/10)	+~++ (8/10)
巨噬細胞聚集	+ (0/10)	+~++ (10/10)	+++~++++ (10/10)
立方上皮細胞增生	- (0/10)	+~++ (10/10)	+++~++++ (10/10)
纖維化	- (0/10)	+~++ (8/10)	+++~++++ (10/10)

病變程度: - : 無病變; + : 輕微 (mild); ++ : 中度 (moderate); +++ : 明顯 (marked); 括弧內數值表示 (病變隻數/處理隻數)

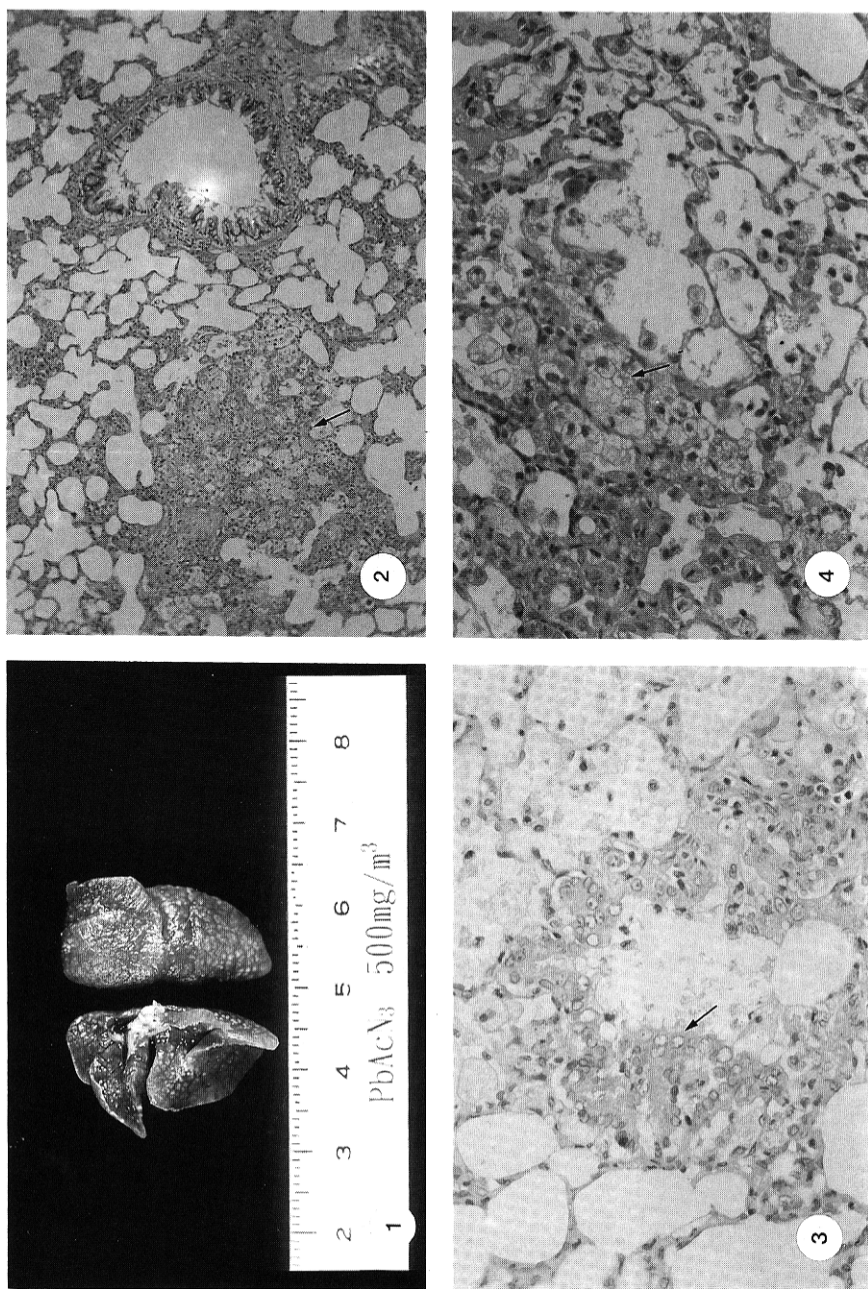


圖 1 500 mg/m³ 組大鼠肺臟表面呈密發性白點

圖 2 肺臟病變為多發性局部性肺炎 (↑) (H & E 染色, × 100)

圖 3 肺終末小支氣管上皮細胞增生為多層立方上皮細胞 (↑) (H&E 染色, × 400)

圖 4 肺病變區單核細胞及肺泡巨噬細胞聚集 (↑) (H&E 染色, × 400)

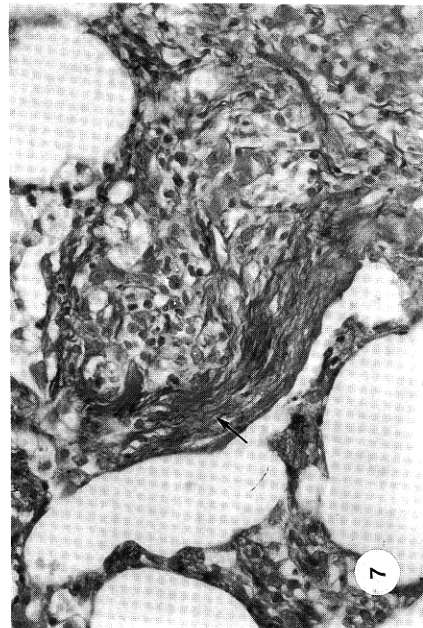
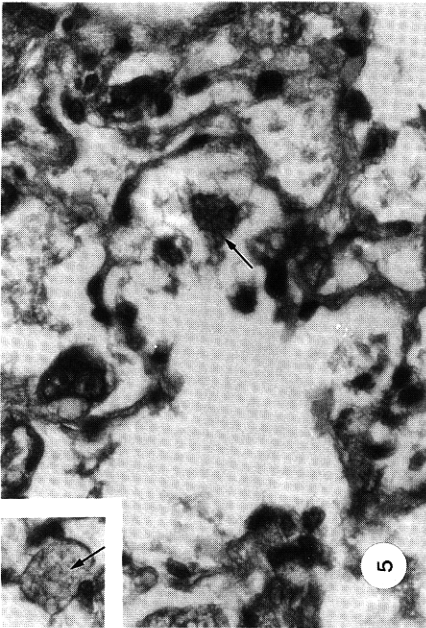
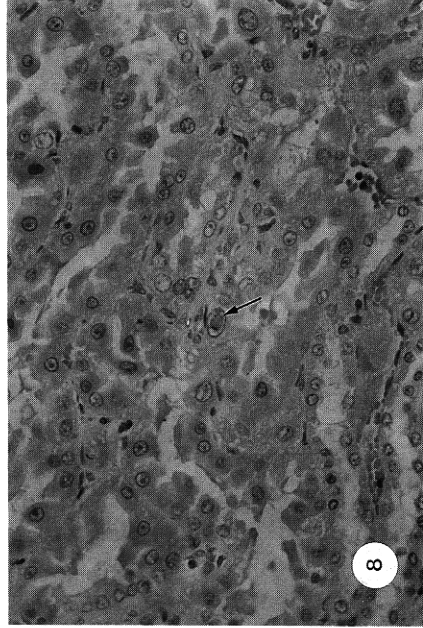
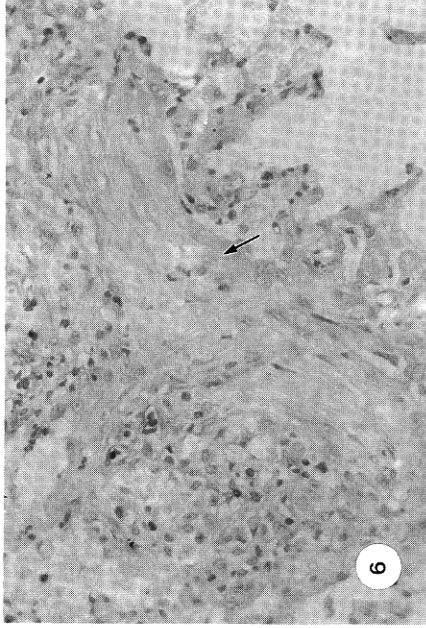


圖 5 1,000 mg/m³ 組大鼠肺巨噬細胞內標識出鉛粒子 (↑) (Acid-Fast 染色, × 400 ; 左上角 × 1,000)

圖 6 肺臟局部纖維化 (↑) (H&E 染色, × 400)

圖 7 肺臟纖維化區域局部膠原染色呈藍色反應 (↑) (Masson's trichrome 染色, × 400)

圖 8 近端腎小管細胞有嗜伊紅性核內包涵體 (↑) (H&E 染色, × 400)

由呼吸道對高濃度鉛吸收之亞急性毒性試驗 (subacute toxicity) 模式，了解其對動物體之可能致害，以作為人體呼吸道實際污染狀況之參考及預警。

大鼠在持續呼吸途徑暴露 4 週後，結果顯示，各處理組大鼠之 MCV 值降低， 1000 mg/m^3 組大鼠 RBC 總數增加，此現象與營養不良、慢性失血或骨髓造血功能受抑制有關 [18]，脾、肝臟相對重量及組織切片之有核紅球數目增加，則與鉛中毒引起紅血球脆性增加，導致體內代償性紅血球生成有關 [2, 15, 23]。唯本試驗結果並未產生嚴重貧血現象，此與經口途徑鉛暴露結果相似，可能是短時間、高濃度暴露，尚不致對血液有太大影響所致 [1, 15]。

處理組大鼠腦的鉛含量較對照組高，然臨床上卻無中毒症狀出現，推測可能是所累積的量尚不致造成腦部形態和功能上的障礙所致。 $1,000 \text{ mg/m}^3$ 組大鼠之血中鉛濃度平均為 $22\text{-}24 \text{ } \mu\text{g/dL}$ 或高達 $49 \text{ } \mu\text{g/dL}$ 。顯示血中鉛濃度較相等時間經口暴露之 $3.3 \text{ } \mu\text{g/dL}$ [1] 為高，可知鉛經由呼吸途徑進入血中之吸收速率較經口途徑快。鉛經由呼吸途徑吸收速率為 30%，而經口途徑則僅 10% [8, 23]，同時 Collins 等 [1992] 報導鎘經呼吸道之吸收率 (0.4) 較口服途徑吸收率 (0.06) 更快。各臟器分析鉛含量結果，鉛在肺內積留濃度，居所有分析臟器之最，其次為骨骼、腎臟，而口服途徑則以骨骼最多，其次為腎臟 [1]。由此可知，不同暴露途徑，臟器中鉛殘留量高低亦有所差異，然而骨骼鉛含量最穩定，此可能意味著骨骼為鉛的最終停留處 [1, 15, 23]。

血清中 ALP、AST、ALT 及 Creatinine 值上升，肺、肝、腎中鉛含量亦比對照組高，表示這些臟器均有不同程度的受損。組織病理檢查結果發現，肝細胞呈輕微腫脹變性但並無壞死；腎近端小管上皮細胞雖發生變性及出現嗜伊紅性核內包涵體 [2, 23, 25]，但整體上腎的傷害程度不如經口途徑明顯 [1]。血清中 ALP 值顯著性上升，顯示體內特定臟器如肺、骨、肝或腎已受到一

定程度的傷害，此在鉛經口途徑暴露所未見 [1]，但血清 ALP 值上升亦曾見於硫酸鎳 (nickle sulfate) 之急性肺傷害 [16]。

經由呼吸道吸入醋酸鉛引起之肺傷害，主要集中在肺臟終末小支氣管 (terminal bronchiole)，由單層立方纖毛上皮細胞，變成多層狀立方上皮細胞且向管腔內增生，附近之肺泡壁 type-II 細胞增生，受損管腔區許多單核細胞及肺泡巨噬細胞聚集吞噬異物，並形成肥大泡沫狀細胞 (foamy cell)。上述結果顯示，吸入醋酸鉛會刺激肺臟終末小支氣管及肺泡壁上皮細胞的增生。當灰塵或異物粒子進入肺臟後，體內防禦機制首先出現肺泡巨噬細胞清除外來異物，經過一連串炎症反應，造成局部區域的傷害 [17]。肺病變區單核細胞聚集，形成間質性肺炎及纖維化，推測原因可能是因炎症反應進而過度吸引許多肺巨噬細胞，並釋出 fibronectin 及 tumor necrosis factor (TNF)，fibronectin 是一種醣蛋白 (glycoprotein) 與 TNF 之生化活性均會促使纖維母細胞 (fibroblast) 趨化聚集及生長，進而形成纖維化及膠原。此種現象亦出現在礦物塵、鎳 (Ni)、鎘 (Cd) 及其他重金屬對肺臟的傷害 [10, 11, 12, 16, 17]。經由長期醋酸鉛暴露，是否會導致上皮細胞增殖、化生 (metaplasia)、異生 (dysplasia) 及細胞致變異 (mutation, DNA adducts)? 進而引起肺腫瘤 [17]，有待證實。由本研究的結果顯示鉛經由呼吸道吸入所產生的傷害，主要標的器官在肺臟，而不是肝臟或腎臟。

處理組大鼠各臟器中鉛含量，仍以骨骼最高，顯示鉛經由空氣進入呼吸道，與肺泡壁微血管內紅血球交換後，不需經由體內代謝，便可直接由全身循環系統，再積存於骨骼中 [1, 15]。Rabinowitz 等 [1991a, b, c] 調查台北市學童牙齒鉛含量，結果住在煉冶廠附近及城市中之學童牙齒鉛含量較鄉村之學童牙齒鉛含量高出 61%；Wang [1992] 調查亦顯示高鉛含量空氣地區幼童智商較低鉛含量空氣地區幼童較低。血中含鉛量為受鉛污染重要指標之一，在鉛污染環境中作業

人員，如環保及鉛作業勞工之平均血中鉛濃度為 37 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，高出正常值 20 $\mu\text{g}/\text{dL}$ [7]，另有舊船解體鉛作業勞工之血中鉛濃度平均為 62 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，其中部分血中鉛濃度甚至超過 80 $\mu\text{g}/\text{dL}$ ，病人呈現手腳酸麻及頭痛症狀，而其平均工作時間達 10 至 20 年之久 [6]。顯示長期暴露於鉛污染的空氣中，對人體及動物各種體內傷害，不容忽視。

綜合前次已完成探討醋酸鉛經口亞急性毒性試驗 [1] 與此次吸入醋酸鉛亞急性毒性試驗，結果顯示醋酸鉛對動物體所造成之傷害有明顯差異。以動物模式評估鉛污染模式中，如何建立環境中鉛濃度與動物經口或經呼吸道吸收之實際有效作用濃度 (effect dose) 相關性，可能是整個利用動物模式，評估鉛污染風險評估 (risk assessment) 之另一重要研究主題。

誌謝 本計畫承蒙劉清標先生、高鳳凰、顏秀君小姐實驗操作，湯秀枝小姐切片製作，林浩潭先生及林秀華小姐協助鉛濃度分析，謹此誌謝。

參考文獻

- 1 廖俊旺、蔡三福、王順成。鉛餵食對大鼠亞急性毒性。中華民國獸醫學會雜誌。20: 338-347, 1994
- 2 曾麗娟、賴俊雄、王順成。鉛對雄鼠生殖及其毒理之動物模式研究。臺中，中國醫藥學院碩士論文。1993
- 3 林浩潭。以作物中重金屬容許含量推算土壤中重金屬容許量之探討。臺中，中興大學碩士論文。1991
- 4 江宏哲、張博雅。舊船解體鉛作業員工健康危害研究。高雄醫學雜誌。5: 284-290, 1984
- 5 高銘都、黃義祿。病理切片組織技術。臺北。南山堂出版社。1988
- 6 陳湘廣。鉛作業工人腎功能的調查研究。工業安全月刊。12: 35-43, 1991
- 7 吳振龍、蕭東銘、魏美珠、林宜長。環保人員及鉛相關工廠員工之鉛暴露。中華衛誌。10: 19-29, 1990
- 8 楊重光、林國煌。鉛中毒。當代醫學。3: 934-938, 1976
- 9 Agha S, William WT. Blood lead levels in traffic constables in Karachi, Parkistan. Journal of Environmental Health 55: 20-21, 1992
- 10 Collins JF, Brown JP, Jamall IS, Zeise LA, Alexeeff VA, Wade MJ, Siegel DM, Wong JJ. On the carcinogenicity of cadmium by the oral route. Regulatory Toxicology and Pharmacology 16: 57-72, 1992
- 11 Driscoll KE, Maurer JK, Poynter J, Higgins J, Asquith T, Miller NS. Stimulation of rat alveolar macrophage fibronectin release in a cadmium chloride model of lung injury and fibrosis. Toxicology and Applied Toxicology 116: 30-37, 1992
- 12 Groten JP, Koeman JH, Van Nesselrooij HJ, Luten JB, Fentener Van Vlissingen JM, Stenhuis WS, Van Bladeren PJ. Comparison of renal toxicity after long-term oral administration of cadmium chloride and cadmium-metallothionin in rats. Fundamental and Applied Toxicology 23: 544-552, 1994
- 13 Flajnik C, Shrader D. Determination of lead in blood by GFAAS deuterium and zeeman background correction. Instruments at work. Varian Optical Spectroscopy Instruments. AA-110, 1993
- 14 Fowler BA, Kimmel CA, Woods JS, McConnell EE, Grant LD. Chronic low level lead toxicity in the rat. Toxicology and Applied Pharmacology 56: 59-77, 1980
- 15 Goyer RA. Toxic effects of metals. In: Amdur MO, Doull L, Kloassen CD.

- Casarett and Doll's. The science of poisons. Toxicology. 4th ed. New York. Pergamon Press 623-680, 1991
- 16 Hirano S, Shimada T, Osugi J, Kodama N, Susuki KT. Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats. *Archive Toxicology* 68: 548-554, 1994
 - 17 Oberdorster G. Lung particle overload: Implications for occupational exposures to particle. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 27: 123-135. 1995
 - 18 Poon R, Chu I, Villeneuve DC, Valli VE. Short-term toxicity of bitumen upgrading products in the rat following repeated dermal exposure. *Toxicology and Applied Toxicology* 23: 237-250, 1994
 - 19 Rabinowitz MB, Wang JD, Soong WT. Dentine lead and child intelligence in Taiwan. *Archives of Environmental Health* 46: 351-360, 1991a
 - 20 Rabinowitz MB, Bellinger D, Leviton A, Wang JD. Lead levels among various deciduous tooth types. *Bulletin of Environmental Toxicology* 47: 602-608, 1991b
 - 21 Rabinowitz MB, Wang JD, Soong WT. Apparent threshold of lead, effect on child intelligence. *Bulletin of Environmental Toxicology* 48: 688-695, 1991c
 - 22 Rhema-Labortechnik. Dosage-Unit for aerosols. In: *Operating & Maintenance Instructions*. Am Stegskreuz. Item 5, CAT.-Nr. 595121. 1989
 - 23 Tsuchiya K. Lead. In: Friberg L, Nordberg GF, Vouk V. *Handbook on the Toxicology of Metals*. 2nd ed. Elsevier Press. 298-351, 1986
 - 24 Wang JD, Jang CS, Hwang YH, Chen ZS. Lead contamination around a kinder-garten near a battery recycling plant. *Bulletin of Environmental Toxicology* 49: 23-30, 1992
 - 25 Yagminas AP, Franklin CA, Villeneuve DC, Gilman AP, Little PB, Valli VEO. Subchronic oral toxicity of triethyl lead in the male weanling rat: clinic, biochemical, hematological and histopathological effects. *Fundamental and Applied Toxicology* 15: 580-596, 1990

Subacute inhalation toxicity of lead acetate in rats

* Jiunn-Wang LIAO, San-Fu TSAI and Shun-Cheng WANG

Applied Toxicology Department, Taiwan Agriculture Chemicals and Toxic Substances Research Institute, Taichung Hsien, Taiwan 413, ROC

SUMMARY Rats were exposed to lead acetate at 0, 500 or 1,000 mg/m³, 6 hours per day, 5 days per week for four weeks. Ten rats per group were killed by ether at the end of treatment. Lead acetate treated rats exhibited decreased body weight gain and slight diarrhea. The related ratios of spleen, liver and kidney significantly increased when compared with those of the control group. The values of white blood cell (WBC) count, creatinine and the activities of aspartate aminotransferase (AST), alanine aminotransferase (ALT), and alkaline phosphatase (ALP) also increased. The mean corpuscular volume (MCV) decreased. The lead concentration showed a dose-related increase in the whole blood and various organs, especially in the lung, bone, and kidney in lead-treated rats. Gross changes showed slight splenomegaly and diffuse white spots on the surface of the lungs. Histopathological lesions were characterized by increase in the number of nucleated erythrocytes in the spleen; hepatic swelling and erythropoiesis; renal tubular degeneration and eosinophilic intranuclear lead inclusion bodies in the proximal tubules; epithelial hyperplasia in the terminal bronchioles, mononuclear cell infiltration, type-II pneumocyte hyperplasia and focal fibrosis in the lungs. The damage caused by lead through inhalation was mainly located in the lungs. [* Liao JW, Tsai SF and Wang SC. Subacute inhalation toxicity of lead acetate in rats. *J Chin Soc Vet Sci* 21(5): 296-307, 1995. *Corresponding author TEL: 04-330 2101-508, FAX: 04-332 3073]

Keywords: *Lead acetate, Inhalation toxicity, Subacute, Rats*